



**HAL**  
open science

## Utilisation du fentanyl transmuqueux en oncologie : enquête auprès des professionnels de santé

Stéphanie Bouard

► **To cite this version:**

Stéphanie Bouard. Utilisation du fentanyl transmuqueux en oncologie : enquête auprès des professionnels de santé. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01810735

**HAL Id: dumas-01810735**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01810735v1>**

Submitted on 8 Jun 2018

**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.



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée par

**Stéphanie BOUARD**

---

**Utilisation du  
fentanyl  
transmuqueux en  
oncologie :  
enquête auprès  
des  
professionnels de  
santé.**

**Thèse soutenue à Rennes  
le 15 juin 2017**

devant le jury composé de :

**Cathy DHALEINE**

*Docteur en pharmacie / membre du jury*

**Christian GUETTE**

*Docteur en médecine / membre du jury*

**Géraldine TEXIER**

*Docteur en médecine – CHU de Rennes /  
Directeur de thèse*

**Michèle DAVID**

*Maître de conférence – Université de  
Rennes 1/ Président de thèse*

## Liste des enseignants : année 2016-2017

### **Professeurs**

BOUSTIE Joël  
 BURGOT Gwenola  
 DONNIO Pierre-Yves  
 FAILI Ahmad  
 FARDEL Olivier  
 FELDEN Brice  
 GAMBAROTA Giulio  
 GOUGEON Anne  
 LAGENTE Vincent  
 LE CORRE Pascal  
 LORANT (BOICHOT) Elisabeth  
 MOREL Isabelle  
 SERGENT Odile  
 SPARFEL-BERLIVET Lydie  
 TOMASI Sophie  
 URIAC Philippe  
 VAN DE WEGHE Pierre  
 VERNHET Laurent

### **Professeurs associés**

BUREAU Loïc  
 DAVOUST Noëlle

### **Professeurs émérites**

CILLARD Josiane  
 GUILLOUZO André

### **ATER**

HATAHET Taher  
 SMIDA Imen  
 COUM Amandine

### **Maîtres de conférences**

ABASQ-PAOFI Marie-Laurence  
 ANINAT Caroline  
 AUGAGNEUR Yoann  
 BEGRICHE Karima  
 BOUSARGHIN Latifa  
 BRANDHONNEUR Nolwenn  
 BRUYERE Arnaud  
 BUNETEL Laurence  
 CHOLLET-KRUGLER Marylène  
 COLLIN Xavier  
 CORBEL Jean-Charles  
 DAVID Michèle  
 DELALANDE Olivier  
 DELMAIL David  
 DION Sarah  
 DOLLO Gilles  
 GICQUEL Thomas  
 GILOT David  
 GOUAULT Nicolas  
 HITTI Éric  
 JEAN Mickaël  
 JOANNES Audrey  
 LECUREUR Valérie  
 LE FERREC Éric  
 LE PABIC Hélène  
 LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice  
 LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise  
 MARTIN-CHOULY Corinne  
 MINET Jacques  
 NOURY Fanny  
 PINEL-MARIE Marie-Laure  
 PODECHARD Normand  
 POTIN Sophie  
 RENAULT Jacques  
 ROUILLON Astrid

## **Serment de Galien**

*En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, 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.*

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

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

## Remerciements

A la présidente de thèse : Madame Michèle DAVID. Merci d'avoir accepté de présider mon jury. Merci pour votre aide, votre disponibilité et vos conseils.

A ma directrice de thèse, Madame le docteur Géraldine TEXIER. Merci de m'avoir proposé ce sujet et de m'avoir si bien encadrée tout au long de la rédaction de cette thèse.

A Cathy DHALEINE et Sabine BOUSTIE, merci de m'avoir appris mon métier de pharmacien. Merci pour tous les bons moments passés ensemble.

A Monsieur le docteur Christian GUETTE. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et de m'avoir aidé pour l'envoi de mon questionnaire de thèse.

Aux conseils de l'ordre des médecins du Finistère, du Morbihan, des Côtes d'Armor, d'Ille et Vilaine et de Loire-Atlantique, merci d'avoir transmis mon questionnaire.

Aux médecins qui ont participé à cette enquête, merci d'avoir pris le temps de répondre au questionnaire.

A Monsieur Eric HITTI, merci de m'avoir aidé pour la partie sur les statistiques.

A Elise G., merci de m'avoir également aidé pour la partie statistique. Sans toi je ne sais pas comment j'aurai fait !

A toutes mes amies de la faculté: merci pour tous les fous rires et pour le soutien que vous m'avez apporté dans les moments difficiles.

A mes sœurs, Morgane et Anne-Sophie, merci d'avoir été là et de m'avoir posé cette question : « alors ta thèse, ça avance ? ».

A ma maman, merci de m'avoir épaulé pendant ces 6 années d'études pas toujours évidentes. Merci à toi papa, tu es parti trop tôt mais tu m'as encouragé et aidé à ne pas baisser les bras.

A Clément, merci de m'avoir supporté pendant les bons et les mauvais jours...enfin surtout les mauvais ! Et merci pour ton soutien et tes encouragements.

# Table des matières

<b>Serment de Galien</b> .....	<b>3</b>
<b>Remerciements</b> .....	<b>4</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>9</b>
<b>Partie 1 : le fentanyl d'action rapide</b> .....	<b>10</b>
<b>I. Historique</b> .....	<b>10</b>
<b>II. Synthèse, Structure, relation structure-activité</b> .....	<b>11</b>
1. Synthèse et structure .....	11
2. Quelques éléments de relation structure-activité.....	11
<b>III. Propriétés</b> .....	<b>12</b>
1. Données pharmacocinétiques.....	12
2. Pharmacodynamie .....	13
<b>IV. Effets cliniques</b> .....	<b>13</b>
1. Effets sur le système nerveux central.....	13
2. Effets sur le système respiratoire .....	14
3. Effets cardiovasculaires .....	15
4. Effets sur le système digestif.....	15
5. Effet sur l'appareil urinaire .....	15
<b>V. Utilisation clinique chez l'adulte</b> .....	<b>15</b>
1. Indications.....	15
2. Posologie .....	16
3. Mode d'administration .....	17
a. Actiq® .....	17
b. Abstral®.....	18
c. Effentora®.....	18
d. Instanyl®.....	19
e. Pecfent®.....	19
f. Breakyl®.....	20
g. Recivit® .....	20
4. Les contre-indications .....	21
5. Mises en garde et précaution d'emploi.....	22
6. Interactions médicamenteuses.....	23
7. Les effets indésirables .....	23
8. Les signes de surdosage .....	24
9. Surveillance .....	25
10. Conditions de prescriptions et de délivrance .....	25
<b>Partie 2 : Analyse des résultats de l'étude</b> .....	<b>26</b>
<b>I. Choix du sujet</b> .....	<b>26</b>
<b>II. Matériel et méthode</b> .....	<b>26</b>
1. Type d'étude .....	26
2. Sites d'étude .....	26
3. Population.....	26
4. Questionnaire .....	27
5. Recueil des données .....	27
<b>III. Résultats bruts</b> .....	<b>28</b>
1. Répondants .....	28
2. Le questionnaire question par question.....	29

a.	Question 1.....	29
b.	Question 2.....	30
c.	Question 3.....	31
d.	Question 4.....	32
e.	Question 5.....	33
f.	Question 6 (spécifique aux médecins généralistes).....	34
g.	Question 7 (spécifique aux médecins généralistes).....	35
h.	Question 8.....	36
i.	Question 9.....	37
j.	Question 10.....	38
k.	Question 11.....	40
l.	Question 12.....	41
m.	Question 13.....	42
n.	Question 14.....	43
o.	Question 15.....	44
p.	Question 16.....	45
q.	Question 17.....	46
r.	Question 18.....	47
s.	Question 19.....	48
t.	Question 20.....	49
u.	Question 21.....	50
v.	Question 22.....	51
w.	Question 23.....	52
x.	Question 24.....	53
y.	Question 25.....	54
z.	Question 26.....	54
3.	Analyse statistique.....	55
<b>IV.</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>64</b>
1.	Les biais de mon étude.....	64
2.	Les résultats principaux .....	65
3.	Comparaison avec la littérature.....	67
<b>V.</b>	<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>69</b>
	<b>Bibliographie .....</b>	<b>70</b>

## Table des figures

Figure 1 - Synthèse du fentanyl.....	11
Figure 2 - Structure de la morphine .....	9
Figure 3 - Structure du fentanyl .....	12
Figure 4 - Recommandations HAS .....	17
Figure 5 - Graphique réponse 1.....	29
Figure 6 - Graphique réponse 2.....	30
Figure 7 - Graphique réponse 3.....	31
Figure 8 - Graphique réponse 4.....	32
Figure 9 - Graphique réponse 5.....	33
Figure 10 - Graphique réponse 6.....	34
Figure 11 - Graphique réponse 7.....	35
Figure 12 - Graphique réponse 8.....	36
Figure 13 - Graphique réponse 9.....	37
Figure 14 - Graphique réponse 10.....	39
Figure 15 - Graphique réponse 11.....	40
Figure 16 - Graphique réponse 12.....	41
Figure 17 - Graphique réponse 13.....	42
Figure 18 - Graphique réponse 14.....	43
Figure 19 - Graphique réponse 15.....	44
Figure 20 - Graphique réponse 17.....	46
Figure 21 - Graphique réponse 18.....	47
Figure 22 - Graphique réponse 19.....	48
Figure 23 - Graphique réponse 20.....	49
Figure 24 - Graphique réponse 21.....	50
Figure 25 - Graphique réponse 22.....	51
Figure 26 - Graphique réponse 23.....	52
Figure 27 - Graphique réponse 24.....	53
Figure 28 - Graphique réponse 25.....	54
Figure 29 - Graphique réponse 26.....	54
Figure 30 - Test statistique question 12 proposition 1.....	57
Figure 31 - Test statistique question 12 proposition 2.....	57
Figure 32 - Test statistique question 12 proposition 3.....	58
Figure 33 - Test statistique question 17.....	60
Figure 34 - Test statistique question 18.....	61
Figure 35 - Test statistique question 19.....	63

## Liste des tableaux

Tableau 1 - Pharmacocinétique des différentes spécialités de fentanyl transmuqueux.....	13
Tableau 2 - Répondants (médecins généralistes).....	28
Tableau 3 - Répondants (médecins hospitaliers).....	28
Tableau 4 - Données question 11.....	55
Tableau 5 - Données question 12.....	56
Tableau 6 - Données question 13.....	58
Tableau 7 - Données question 14.....	59
Tableau 8 - Données question 17.....	60
Tableau 9 - Données question 18.....	61
Tableau 10 - Données question 19.....	62

# Introduction

Le cancer est la première cause de mortalité en France. Des milliers de personnes sont diagnostiquées chaque année.(1) Et parmi elles, beaucoup souffrent de douleurs et notamment d'accès douloureux paroxystiques (ADP). Le traitement de référence de ces ADP est le fentanyl transmuqueux. Cette molécule est très connue sous forme transdermique, mais pas sous sa forme transmuqueuse. En effet on constate un mésusage important de ces formes orales qui, utilisées à bon escient, pourraient soulager de nombreuses personnes douloureuses. Les traitements de fond sont souvent mal équilibrés et les indications mal respectées. Pourtant le fentanyl transmuqueux est commercialisé en France depuis plus de 15 ans.

Le rôle du pharmacien est donc fondamental. En effet il va conditionner la bonne utilisation du médicament par le patient. On se rend compte tous les jours au comptoir que les patients ne comprennent pas toutes les explications données par le médecin. C'est alors à nous, pharmacien de prendre le temps d'expliquer le traitement au patient, que ce soit du côté pratique (indication, moment de prise, technique de prise) mais aussi du côté réglementaire (notamment pour la législation sur les stupéfiants).

Le but de cette thèse est donc d'analyser l'utilisation du fentanyl transmuqueux par les médecins généralistes et hospitaliers afin de tenter de mieux comprendre pourquoi cette molécule fait l'objet d'un mésusage.

Cette thèse sera scindée en trois parties :

- Dans un premier temps nous ferons un point sur le fentanyl transmuqueux (indications, propriétés pharmacologiques, contre-indications...)
- Dans un deuxième temps, un travail d'enquête auprès des médecins généralistes et hospitaliers de cinq départements : (Ille-et-Vilaine, Morbihan, Finistère, Côtes d'Armor et Loire-Atlantique) et ces résultats seront exposés
- Puis nous tenterons de faire une analyse comparée de nos résultats vis-à-vis des connaissances existantes de la littérature.

# **Partie 1 : le fentanyl d'action rapide**

## **I. Historique**

Le fentanyl a été synthétisé pour la première fois par le Docteur Paul JANSSEN, en Belgique en décembre 1960. En premier lieu la molécule était utilisée comme analgésique central en Europe en 1963 puis aux Etats-Unis en 1968. Depuis cette période, le fentanyl est une des molécules opioïdes la plus utilisée.

Le docteur JANSSEN voulait obtenir une molécule plus puissante que la morphine, avec moins d'effets indésirables et une marge thérapeutique moins étroite.

A partir de la morphine et de la mépéridine, Janssen synthétisa la pipéridine qui donna ensuite la phénopéridine, en 1957, 25 fois plus puissante que la morphine. Janssen continua ses recherches pour obtenir le fentanyl en 1960 qui est 50 à 100 fois plus puissant que la morphine. A l'époque, c'était la molécule analgésique la plus puissante et la plus rapide dans le monde. Le fentanyl était utilisé seulement en intraveineux, car les études de Janssen montraient que la biodisponibilité était de seulement 30 à 40 % après administration orale.

Au milieu des années 1980, des industriels décidèrent d'utiliser le fentanyl en patch mais également par voie transmuqueuse. Initialement, la voie transmuqueuse était réservée à l'initiation ou à l'entretien d'une anesthésie générale de courte durée. Ce n'est qu'après qu'elle fut utilisée dans les accès douloureux paroxystiques chez les patients cancéreux.

L'idée du fentanyl par voie transmuqueuse est venue par hasard, lors de recherches sur le fentanyl intraveineux chez les animaux, un chercheur proposa de mettre le produit sur un sucre que le singe pourrait sucer, et cela a fonctionné. Ainsi une sucette contenant du fentanyl (Oralet®) a été développée pour permettre l'antalgie des enfants avant une opération. Oralet fut disponible en 1993 pour les cliniciens, mais ne rencontra pas un grand succès. Après plusieurs années d'études, l'Actiq® fut finalement commercialisé en 1998 pour le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients cancéreux. Mais l'Actiq® provoquait des caries et des problèmes chez les personnes diabétiques à cause du sucre qu'il contient. Ces effets donnèrent aux autres industriels des idées d'amélioration, ce qui donna naissance à l'Effentora®, comprimé gingival sans sucre et utilisant la technique de diffusion Oravescent®.(2)

## II. Synthèse, Structure, relation structure-activité

### 1. Synthèse et structure

La première synthèse fut proposée par JANSSEN. Celle-ci était longue et difficile à mettre en place.

Plus tard une synthèse plus simple fut proposée. Sur le schéma ci-dessous on peut voir les deux : en haut la première séquence réactionnelle, et en bas la nouvelle améliorée.(3)

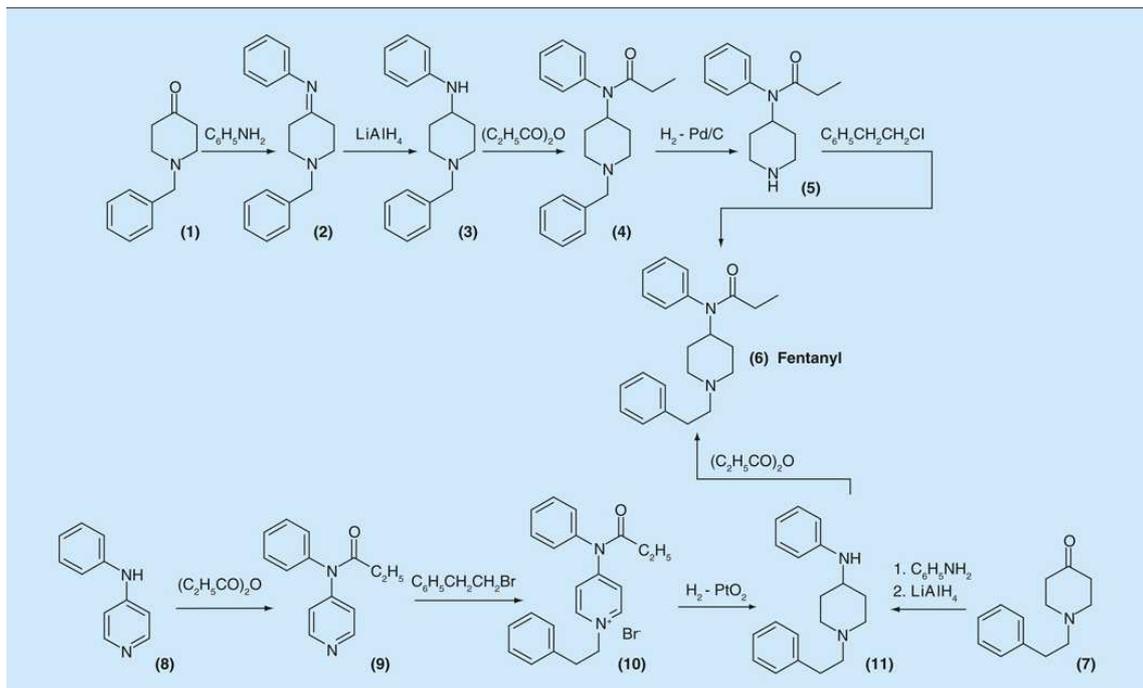


Figure 1 - Synthèse du fentanyl

### 2. Quelques éléments de relation structure-activité

Du point de vue structure le fentanyl est une molécule de la famille des pipéridines, elle-même issue de la famille de la morphine. La morphine possède une structure à 5 cycles (A, B, C, D, E). Le fentanyl est issu des travaux de pharmaco-modulation visant à simplifier la structure pentacyclique de la morphine. On le voit bien sur les figures ci-dessous : la morphine a une structure beaucoup plus complexe que celle du fentanyl. Celui-ci est d'ailleurs l'un des dérivés de la pipéridine qui fut le plus prometteur. En effet son activité est 100 fois plus importante que celle de la morphine. Il ne possède pas d'hydroxyle phénolique et est très lipophile. Cela lui permet de traverser facilement la barrière hémato-encéphalique. Les pipéridines agissent donc plus rapidement et dans un laps de temps plus court que la morphine. Il a été démontré que le cycle aromatique (*en rouge sur la figure*), de même que l'azote (*en vert sur la figure*) sont indispensables à l'activité analgésique du fentanyl.(4,5)

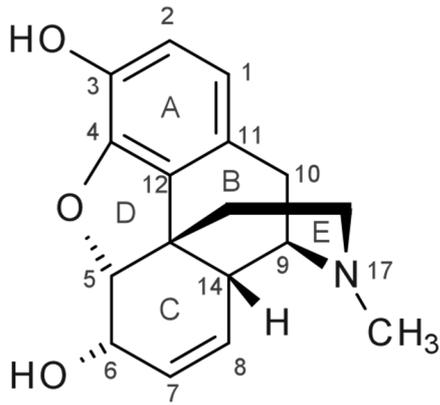


Figure 2 - Structure de la morphine

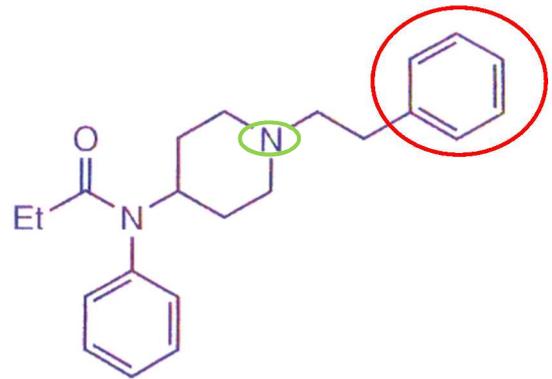


Figure 3 - Structure du fentanyl

Le fentanyl est une molécule qui possède un  $pK_a >$  au pH physiologique, on le retrouve donc sous forme ionisée dans les liquides biologiques. De plus cette molécule possède une forte liaison aux protéines plasmatiques ce qui lui permet de se distribuer très rapidement dans les différents tissus. Ce sont ces propriétés physico-chimiques qui rendent cette molécule très modulable et permet de faire des formes galéniques très différentes (patch, spray nasal, comprimé sublingual...)

### III. Propriétés

#### 1. Données pharmacocinétiques

Le fentanyl est une molécule très lipophile. Son absorption au niveau du tractus gastro-intestinal est plus lente que par la muqueuse buccale. Si l'on administre le fentanyl d'action rapide par voie orale, celui-ci subira un important effet de premier passage hépatique et intestinal. C'est pour contourner cet effet que le fentanyl est utilisé par voie transmuqueuse ou nasale. De plus cette voie non invasive offre un délai d'action court, adapté à la prise en charge des accès douloureux paroxystiques.

La pharmacocinétique des sept formes de fentanyl est très différente selon la galénique. Voici un tableau récapitulatif de la cinétique de chaque forme : (6,7)

Spécialité	Forme galénique	Délai d'action	Biodisponibilité
<b>Abstral®</b>	Comprimé sublingual	15 minutes	50 %
<b>Actiq®</b>	Comprimé avec applicateur	5 à 15 minutes	50 %
<b>Breakyl®</b>	Film orodispersible	5 à 15 minutes	71 %
<b>Effentora®</b>	Comprimé gingival	10 minutes	65 %
<b>Recivit®</b>	Comprimé sublingual	10 minutes	70 %
<b>Instanyl®</b>	Spray nasal	10 minutes	89 %
<b>PecFent®</b>	Spray nasal formant un gel sur la muqueuse nasale	10 minutes	Supérieure de 120 % par rapport à un fentanyl oral

*Tableau 1 - Pharmacocinétique des différentes spécialités de fentanyl transmuqueux*

## 2. Pharmacodynamie

Contrairement à la pharmacocinétique, la pharmacodynamie des différentes formes de fentanyl à action rapide est sensiblement identique.

Le fentanyl appartient à la classe des analgésiques opioïdes, dérivé de la phénylpipéridine. Il agit sur les récepteurs  $\mu$ , situés dans le cerveau, au niveau de la moelle épinière et des muscles lisses. Le fentanyl a une affinité 5 fois supérieure à la morphine pour les récepteurs  $\mu$ . Il passe la barrière hémato-encéphalique pour exercer son effet sur les récepteurs du cerveau.

L'effet analgésique est généralement obtenu dans les 15 minutes après administration, avec une meilleure efficacité que la morphine à action rapide. Pour la voie nasale, l'effet est obtenu un peu plus rapidement : en 10 minutes. (8)

La particularité de la voie nasale est qu'il n'y a pas de passage gastro-intestinal. De plus, elle permet d'avoir une meilleure biodisponibilité que par voie transmuqueuse. Les inflammations locales (rhinites, rhume) ne semblent pas affecter l'absorption par voie nasale.(9)

L'action sur les récepteurs  $\mu$  entraîne des effets indésirables qui seront développés plus tard.

## IV. Effets cliniques

### 1. Effets sur le système nerveux central

L'effet principal et recherché du fentanyl est l'analgésie. Celle-ci est intense, constante et dépendante de la dose. L'effet analgésique est obtenu grâce à une augmentation des seuils nociceptifs.

Pour rappel, la nociception est un mécanisme d'alarme dont le rôle est de détecter des stimulations internes (d'origine viscérale) ou externes (cutanées) dont l'intensité menace l'intégrité physique de l'individu. Ce système neurophysiologique de protection est utile à l'organisme, car il informe immédiatement et avec précision le patient d'un dysfonctionnement, il déclenche des réponses réflexes de défense.

Le fentanyl a également des effets au niveau psychomoteur et psychoaffectif. On observera soit un état de sédation (chez les personnes douloureuses), soit un état d'agitation psychomotrice. Au niveau psychoaffectif, l'effet le plus courant est une euphorie, une impression de bien être (liée à la libération de dopamine) associée à une dépression, de l'émotivité et de l'agressivité. Comme tous les morphiniques, le fentanyl a un effet hypnotique. On observera une diminution de la vigilance à cause de la dépression au niveau du SNC (plus particulièrement sur le système limbique).(10)

## 2. Effets sur le système respiratoire

Tous les morphiniques provoquent la diminution de la réponse des centres respiratoires bulbaires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques. Cette perte de sensibilité au CO<sub>2</sub> est obtenue même avec une faible dose.

La fréquence respiratoire est également affectée, entraînant une bradypnée, avec une prolongation de l'expiration. Une apnée peut même apparaître lorsqu'une certaine dose est atteinte. Certains facteurs entrent en compte dans l'apparition de la dépression respiratoire :

- L'âge, en effet les personnes âgées sont plus sensibles aux effets respiratoires
- Traitement morphiniques déjà mis en place : un patient recevant déjà un traitement par morphiniques sera moins sensible aux effets déresseurs respiratoire du fentanyl qu'une personne sans traitement

Les morphiniques peuvent aussi provoquer une rigidité musculaire. Cela peut alors provoquer une diminution de la compliance thoracique, ce qui rendra alors difficile l'inspiration.

Il existe également une dépression des centres de la toux. Celle-ci n'est pas corrélée avec la dépression respiratoire. Cette dépression confère aux patients une meilleure tolérance des sondes trachéales. En revanche, chez certains patients cela peut entraîner un encombrement bronchique qui nécessitera, dans certains cas, de la kinésithérapie respiratoire.

### 3. Effets cardiovasculaires

Le fentanyl a peu d'effets cardiovasculaires, contrairement aux anesthésiques généraux. On observera une bradycardie qui pourra être supprimée avec de l'atropine. Chez certains patients, une hypotension pourra également être présente.

### 4. Effets sur le système digestif

Les effets digestifs les plus courants sont les nausées et les vomissements. Les mécanismes de ces effets sont centraux et périphériques. Au niveau central, cela est dû à la stimulation de l'area postrema. Au niveau périphérique, il s'agit d'une diminution de la vidange gastrique à cause de l'atonie des fibres musculaires longitudinales et l'hypertonie des fibres circulaires. Cela explique aussi la constipation très courante avec les traitements par morphiniques.

### 5. Effet sur l'appareil urinaire

Les morphiniques augmentent le tonus des fibres circulaires du sphincter vésical, et diminuent la tonicité des fibres longitudinales. Ces effets sont à l'origine d'une rétention urinaire assez fréquente.

## V. Utilisation clinique chez l'adulte

### 1. Indications

Le fentanyl à action rapide est indiqué pour le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation transitoire et de courte durée de la douleur, d'intensité modérée à sévère. L'ADP survient sur une douleur de fond contrôlée par un traitement opioïde fort efficace. Une douleur cancéreuse est dite équilibrée lorsque les aspects suivants sont réunis :

- 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 possibles (bien que limitées par l'évolution du cancer) ou peu limitées par la douleur
- Les effets indésirables des traitements sont mineurs ou absents.

Ils surviennent sans lien ni avec la dose ni avec le rythme d'administration du traitement de fond. Le paroxysme est atteint en moins de 3 minutes. Dans la moitié des cas, la douleur dure plus de 30 minutes et moins d'une heure. Les ADP doivent être distingués des accès douloureux survenant en fin de dose et qui justifient une augmentation de la dose ou du nombre d'inter-doses de morphiniques. Mais ils doivent également être distingués des douleurs neuropathiques qui ne répondent pas aux mêmes traitements.

Les patients recevant un traitement de fond morphinique sont ceux prenant soit :

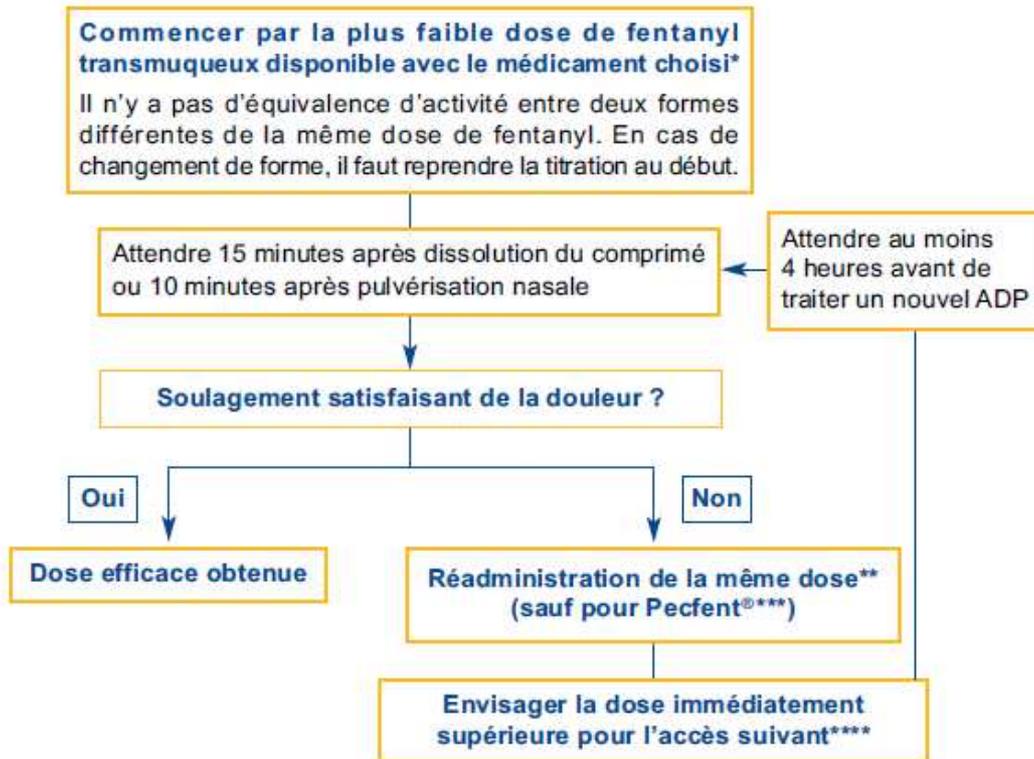
- au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour,
- au moins 25 µg de fentanyl transdermique par heure,
- au moins 30 mg d'oxycodone par jour,
- au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour,
- une dose équianalgésique d'un autre opioïde,

et cela depuis au moins une semaine. (11,12)

## 2. Posologie

La posologie du fentanyl est très variable d'un individu à un autre ainsi que d'une spécialité à une autre. Avant de déterminer la posologie du fentanyl à action rapide, il est nécessaire d'effectuer une titration ou recherche de la dose minimale efficace. Pour cela on commence par la dose la plus faible qu'on augmente progressivement pour atteindre celle qui sera optimale pour le patient. La titration doit être faite sous étroite surveillance cardio-respiratoire. En effet le fentanyl expose notamment à un risque de dépression respiratoire grave. De plus les douleurs chroniques cancéreuses du patient devront être contrôlées par un traitement morphinique de fond et il ne devra pas présenter plus de quatre accès douloureux paroxystiques par jour.(13)

La HAS a établi un schéma pour effectuer cette titration : (12)



\* Pour Recivit<sup>®</sup> : la dose initiale doit être de 133 µg.

\*\* Pour Abstral<sup>®</sup> : administration de 100 µg si la dose précédente était de 100 à 300 µg, administration de 200 µg si la dose précédente était de 400 ou 600 µg.

Pour Effentora<sup>®</sup> : le second comprimé ne doit être pris que 30 minutes après le premier.

Pour Instanyl<sup>®</sup> : la réadministration se fait dans l'autre narine.

\*\*\* Pour Pecfent<sup>®</sup> : l'efficacité doit être évaluée sur les 30 minutes suivant l'administration. En cas d'échec, pas de réadministration de la même dose.

\*\*\*\* Pour Pecfent<sup>®</sup> : 2 pulvérisations de 100 µg (une dans chaque narine) si la dose précédente était de 100 µg, 2 de 400 µg si la dose précédente était de 400 µg.

Figure 4 - Recommandations HAS

### 3. Mode d'administration

#### a. Actiq<sup>®</sup>

L'Actiq<sup>®</sup>, commercialisé en 2002 existe en 200, 400, 600, 800, 1200 et 1600 µg. Il est présenté sous forme de comprimé avec applicateur buccal. Le comprimé doit être placé contre la face interne de la joue. Avec l'applicateur, le patient devra déplacer le comprimé contre la joue, cela permet d'améliorer l'exposition au produit actif. Le comprimé ne devra pas être croqué ou sucé avant dissolution complète, en effet l'absorption est meilleure par voie buccale que par voie orale. Les patients souffrant de sécheresse buccale peuvent humidifier la muqueuse buccale en buvant un peu d'eau avant la prise du médicament.

Le comprimé est généralement dissout en 15 minutes. Si des effets indésirables se manifestent avant dissolution complète du comprimé, celui-ci devra être retiré de la bouche et un ajustement de dosage sera nécessaire pour les prises ultérieures.(7)

### b. Abstral®

Abstral® commercialisé en 2009 est disponible sous différents dosages : 100, 200, 300, 400, 600 ou 800 µg. Le mode d'administration est le même quel que soit le dosage. Il s'agit d'un comprimé sublingual. Le comprimé doit être placé directement sous la langue, le plus loin possible. Les comprimés doivent fondre complètement sous la langue. Ils ne doivent donc pas être croqués, sucés, ou avalés. Les patients ne doivent ni boire ni manger avant dissolution complète du comprimé. Ceux qui souffrent de sécheresse buccale peuvent utiliser de l'eau pour humidifier la muqueuse buccale avant la prise d'Abstral®.(7)

### c. Effentora®

Effentora® a été commercialisé en 2010. Les dosages sont : 100, 200, 400, 600 ou 800 µg par comprimé.

L'Effentora® se présente sous forme de comprimé gingival.

En présence d'humidité, le comprimé d'Effentora® utilise une réaction effervescente pour délivrer la substance active. Il est donc recommandé aux patients d'ouvrir la plaquette thermoformée immédiatement avant la prise.

L'ouverture de la plaquette thermoformée doit se faire selon les instructions. Le comprimé ne devra pas être poussé à travers la feuille de couverture car cela peut endommager le comprimé. Il faudra détacher une alvéole puis la replier le long de la ligne imprimée sur la feuille de couverture, puis retirer cette dernière pour que le comprimé soit accessible.

Le comprimé ne devra être ni coupé ni écrasé.

#### **Administration des comprimés :**

Après avoir retiré le comprimé de la plaquette thermoformée, le patient devra placer le comprimé immédiatement entre la joue et la gencive (près d'une molaire).

Le comprimé ne devra être ni sucé, ni mâché, ni avalé, car la biodisponibilité pourrait être impactée. Le comprimé doit rester en place pendant 14 à 25 minutes pour permettre une bonne désintégration. Le comprimé peut également être placé sous la langue, la voie sublinguale ne montre pas de différence majeure avec la voie buccale au niveau de la pharmacocinétique.

Les patients ne peuvent ni boire ni manger tant que le comprimé se trouve dans la bouche, mais peuvent boire au bout de 30 minutes. En cas d'irritation des muqueuses buccales, il est recommandé de changer l'emplacement du comprimé.

Effentora® utilise une réaction effervescente pour sa dissolution, il s'agit de la technique Oravescent®. Ce système de délivrance de la molécule active est basé sur une réaction chimique qui module l'équilibre entre la forme ionisée et non ionisée de la substance active, suivant le pH. Quand le comprimé entre en contact avec la salive il y a libération de dioxyde de carbone produisant une diminution de pH au niveau du microenvironnement du comprimé. Pour un composé basique tel que le fentanyl le changement de pH favorise la fraction ionisée accélérant la dissolution du comprimé. Une fois le comprimé dissout et le dioxyde de carbone disparu, le pH remonte ce qui augmente la fraction non ionisée, celle qui traverse la membrane des cellules de la muqueuse buccale et qui permet l'absorption plus rapide.(7)

#### d. Instanyl®

Instanyl® a été commercialisé en 2010. Il se présente sous forme de flacon pulvérisateur de 1.8 ml, soit 10 doses par flacon. Il existe trois dosages différents de cette spécialité : 50 µg/dose, 100 µg/dose ou 200 µg/dose.

Instanyl® est destiné à l'utilisation par voie nasale. Le patient devra se trouver en position assise ou debout lors de l'administration. L'embout du flacon doit être nettoyé après chaque utilisation.(7)

#### e. Pefcent®

Le Pefcent® a été commercialisé en 2011.

Il se présente sous forme de flacon pulvérisateur de 1.55 ml, soit 8 doses par flacon.

Pefcent® par voie nasale existe sous 4 dosages différents : 100 µg, 200 µg, 400 µg et 800 µg.

Le flacon ne doit être sorti de l'emballage extérieur avec sécurité enfant, seulement au moment de l'utilisation et le capuchon de protection doit être retiré. Avant la première utilisation, le flacon doit être amorcé en le tenant en position verticale, et en pressant et relâchant plusieurs fois les ailettes repose-doigt situées de chaque côté de l'embout nasal jusqu'à l'apparition d'une barre verte dans la fenêtre du compteur de doses (normalement visible après 4 pulvérisations).

Si le produit n'a pas été utilisé pendant 5 jours, le flacon doit être réamorcé en effectuant une pulvérisation. Le flacon doit être jeté 60 jours après la première ouverture. Pour administrer Pefcent®, introduire l'embout nasal dans la narine, à environ 1 cm de distance de l'entrée de la narine en l'orientant vers la racine du nez. Une pulvérisation est ensuite administrée en pressant puis relâchant les ailettes repose-doigt de part et d'autre de l'embout nasal. Un clic se fera alors entendre et le nombre affiché par le compteur de dose augmentera d'une unité.

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent ne pas sentir l'administration de la pulvérisation et qu'ils doivent donc se fier au clic sonore et à la modification de l'affichage du compteur pour avoir confirmation de la délivrance effective d'une pulvérisation.

La brume de gouttelettes produite par le pulvérisateur de Pecfent® forme un gel à la surface de la muqueuse nasale. Il est recommandé aux patients de ne pas se moucher immédiatement après l'administration.

Le capuchon de protection doit être remis en place après chaque utilisation et le flacon replacé dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant pour une conservation adéquate et sans risque.(7)

#### f. Breakyl®

Breakyl® a été commercialisé en avril 2013. Les dosages sont : 200, 400, 600, 800 ou 1200 µg. Breakyl® se présente sous forme de film orodispersible avec deux faces : une face rose qui contient la substance active et une face blanche qui permet de minimiser la libération de fentanyl dans la salive afin d'éviter une absorption par voie gastro-intestinale.

L'administration du film orodispersible doit se faire de la manière suivante : le sachet de Breakyl® doit être ouvert immédiatement avant la prise. Si le patient a la bouche sèche, il pensera à l'humidifier en se rinçant la bouche à l'eau. Le film de Breakyl® devra être pris avec précaution entre le pouce et l'index avec la face rose côté pouce. Les mains devront être bien sèches durant cette étape. Le patient placera ensuite le film dans la bouche avec la face rose en contact avec la muqueuse de la joue. Il faudra le maintenir ainsi pendant 5 secondes. Le film devra tenir de lui-même ensuite. Le patient pourra boire après 5 minutes. Cependant il ne pourra pas manger avant dissolution complète du film c'est-à-dire entre 15 et 30 minutes après la pose. Si le patient mâche ou avale le film, la biodisponibilité sera nettement diminuée.(7)

#### g. Recivit®

Recivit® a été commercialisé en juin 2014.

Il est présenté sous forme de comprimé sublingual. Il existe 6 dosages différents : 67 µg, 133 µg, 267 µg, 400 µg, 533 µg ou 800 µg.

Recivit® doit être placé directement sous la langue et le plus loin possible.

Les comprimés ne doivent pas être avalés, mais ils doivent fondre complètement dans la cavité sublinguale, sans être mâchés ni sucés. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas manger ni boire avant dissolution complète du comprimé sublingual.

Si, 30 minutes après la prise, il reste des morceaux de comprimé de Recivit®, ils peuvent être avalés.

Les patients souffrant de sècheresse buccale peuvent utiliser de l'eau pour humidifier la muqueuse buccale avant la prise de Recivit®.

Une fois sorti de la plaquette thermoformée, le comprimé ne doit pas être conservé étant donné que l'intégrité du comprimé ne peut pas être garantie.(7,14)

## 4. Les contre-indications

Les contre-indications du fentanyl sont peu nombreuses, mais néanmoins très importantes à prendre en compte :

- hypersensibilité au fentanyl ou à l'un des excipients
- patients 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 paroxystiques
- administration concomitante ou interrompue depuis moins de 2 semaines, d'inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), d'ISRS, d'IRSN. En effet l'association de fentanyl avec ces molécules augmente le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique.

*Rappel sur le syndrome sérotoninergique :*

*Le mécanisme est mal connu, mais il s'agirait probablement d'une hyperstimulation des récepteurs sérotoninergiques 1a (5HT1a). Les symptômes sont caractérisés par une triade :*

- o *Changement de comportement (confusion, léthargie, agitation)*
- o *Instabilité du système autonome (hyperthermie, tachycardie, nausées, vomissements, mydriase)*
- o *Troubles neuromusculaires (myoclonies, hyperéflexie) (15)*
- Dépression respiratoire sévère ou obstruction sévère des voies aériennes
- Insuffisance hépatique sévère, iléus paralytique
- Cœur pulmonaire chronique (dilatation du ventricule droit consécutive à une hypertension pulmonaire)
- Enfant de moins de 18 ans et allaitement

## 5. Mises en garde et précaution d'emploi

Les différentes formes de fentanyl transmuqueux ont les mêmes précautions d'emploi.

Il est très important de mettre en garde les patients concernant la prise accidentelle de fentanyl par les enfants. En effet celle-ci peut être fatale. Or les enfants pourraient prendre les comprimés pour des bonbons. Les patients devront donc conserver leur traitement hors de la vue et de la portée des enfants. Par exemple dans le cas de l'Actiq®, il est recommandé de détruire (sous robinet d'eau chaude) tout comprimé non utilisé en totalité. Pour le patch après utilisation, il faut le placer retourné sur lui-même dans le système prévu de récupération par la pharmacie.

Avant de commencer un traitement par fentanyl à action rapide, le traitement de fond doit impérativement être stabilisé, cela permettra de prévenir le risque de dépression respiratoire.

Il existe également un risque d'accoutumance et dépendance physique et/ou psychique (*voir dans la partie signe de surdosage pour la mise en garde de l'ANSM*). Cependant ce risque reste faible chez les patients cancéreux souffrant d'accès douloureux paroxystiques. Néanmoins, il faudra être vigilant chez les patients avec des antécédents de dépendance à la drogue ou même à l'alcool. Les professionnels de santé devront être vigilants aux signes d'abus.

Concernant le risque de dépression respiratoire, la surveillance respiratoire devra être accrue lors de la phase de titration, en particulier chez les patients ayant des pathologies respiratoires.

L'administration du fentanyl devra être prudente chez les patients avec une hypertension intracrânienne car ils ont plus de risque de développer une hypercapnie. L'hypercapnie est un phénomène qui survient lorsque la pression partielle en CO<sub>2</sub> dans le sang artériel devient trop élevée. Cela se traduit par une hyperventilation, des céphalées, une asthénie.

Etant donné l'effet bradycardisant du fentanyl, celui-ci devra être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents de bradyarythmie.

Les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale métabolisent moins bien le principe actif (avec un risque de majoration des effets indésirables), une adaptation posologique pourra alors être nécessaire.

Les patients atteints de mucite de grade 1 devront être particulièrement surveillés car l'absorption du produit pourra être altérée. Les mucites sont des effets indésirables fréquents lors de traitements anti-cancéreux. Elles correspondent à une inflammation de la muqueuse buccale avec apparition d'aphtes voire d'ulcérations. Elles sont très douloureuses et peuvent modifier l'absorption des formes transmuqueuses de fentanyl.

Certaines précautions sont propres à chaque forme.

L'Actiq® contient une dose assez importante de glucose, il faudra donc être vigilant chez les patients diabétiques. De plus l'hygiène buccale sera importante pour éviter l'apparition de caries. Pour les formes nasales (Instanyl® et Pecfent®), la survenue fréquente d'épistaxis ou de gêne au niveau du nez lors de l'administration devra obliger à changer de voie d'administration. En cas

de rhume, la voie nasale ne pose pas de problème sauf en cas d'utilisation de vasoconstricteur nasal.(7)

## 6. Interactions médicamenteuses

Le fentanyl est métabolisé par le cytochrome CYP 3A4. Tous les inhibiteurs de cette enzyme vont donc augmenter la biodisponibilité du fentanyl et donc augmenter ses effets. Les médicaments concernés sont les macrolides, les antifongiques azolés, le ritonavir. A l'inverse, les inducteurs du CYP3A4 peuvent diminuer les effets du fentanyl. Les principaux inducteurs sont : l'alcool, le tabac, le millepertuis, certains anti-convulsivants (phénytoïne, carbamazépine) et certains anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, griséofulvine).

Le fentanyl doit être administré avec précaution en cas de prise d'autres dépresseurs du SNC (hypnotiques, anxiolytiques, antihistaminiques, myorelaxant), en effet ces effets dépresseurs pourront être potentialisés.

Le fentanyl ne doit pas être administré chez les patients traités par des antagonistes morphiniques ou agoniste/antagoniste comme la buprénorphine ou encore la naloxone.

Le fentanyl expose à un risque de syndrome sérotoninergique, il ne faudra donc pas l'associer avec d'autres médicaments pro-sérotoninergiques tels que les ISRS (fluoxétine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram, fluvoxamine), IRSN (venlafaxine, duloxétine, milnacipran, tramadol), IMAO (rasagiline, sélégiline, moclobémide). (7)

## 7. Les effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent est une constipation qui est dose dépendante. C'est pour cela que la prescription d'un laxatif osmotique (lactulose ou macrogol) est quasiment systématique. On rappellera également au patient les règles hygiéno-diététiques en insistant sur l'apport important de fibres ainsi que sur l'apport hydrique.

On observera également des nausées et vomissements qui pourront être transitoires (8-10 jours). Une co-prescription de métoclopramide pourra alors être envisagée.

L'effet le plus grave observé est la dépression respiratoire. Celle-ci est quasiment inexistante chez un patient traité de façon adéquate. D'où l'intérêt d'être vigilant par rapport aux recommandations concernant la prescription.

Il peut également y avoir une dépression cardio-vasculaire avec bradycardie et hypotension. La somnolence et les vertiges sont également des effets indésirables fréquents. Dans ce cas on adaptera la posologie plus lentement.

Les effets plus rares que l'on peut observer sont des convulsions, hallucinations, confusion mentale, troubles visuels, spasmes des voies biliaires, rétention urinaire (surtout chez les patients souffrant d'adénome de la prostate).

Il semblerait que le profil d'effets indésirables soit légèrement différent entre la voie nasale et la voie orale. En effet les effets tels que nausées et somnolence sont moins fréquents avec la voie nasale. Cependant l'incidence reste la même pour les effets à type de vomissements.

(7,16)

## 8. Les signes de surdosage

Le signe de surdosage majeur du fentanyl est la dépression respiratoire, pouvant mener au décès. On pourra également retrouver une hypotension, de la somnolence, une léthargie, un myosis, des convulsions, une désorientation, une incapacité à réfléchir, à parler et à marcher et un état de choc. L'état de choc est également appelé insuffisance circulatoire. On parle d'état de choc lorsque le système cardiovasculaire est incapable de fournir aux tissus une quantité suffisante d'oxygène pour maintenir le métabolisme cellulaire. Le traitement du surdosage en cas d'ingestion accidentelle est l'administration de naloxone ou d'autres antagonistes morphiniques. On surveillera alors l'apparition d'un éventuel syndrome de sevrage.

Afin d'éviter au maximum ces problèmes de surdosage, l'ANSM (anciennement Afssaps) a mis en place un plan de gestion des risques, notamment pour l'Instanyl®, l'Effentora® et l'Abstral®. Ce plan de gestion des risques rappelle les indications, contre-indications et principaux effets indésirables du fentanyl transmuqueux. Il mentionne également les risques liés à la consommation de fentanyl : mésusage, abus, toxicomanie, détournement d'utilisation, utilisation hors-AMM...L'ANSM a donc mis en place des mesures visant à limiter ce genre d'évènement. Par exemple la création d'un blister sécurisé («child proof »), afin d'éviter la prise accidentelle par les enfants. De plus les professionnels de santé devront inciter les patients à garder leur traitement dans un endroit hors de portée des enfants. Le plan de gestion des risques reprend également le cadre de prescription restreinte de ces spécialités : prescription pour 28 jours avec délivrance fractionnée de 7 jours. Les médecins et pharmaciens sont également invités à signaler au centre de pharmacovigilance tout effet indésirable lié au traitement par fentanyl transmuqueux (voies nasale et buccale). (2,17,18)

## 9. Surveillance

La surveillance consiste à évaluer l'efficacité du traitement mais également à surveiller la survenue d'effets indésirables.

L'efficacité du traitement est facilement mesurable. En effet le nombre d'ADP doit être inférieur à 4 par jour. S'ils sont plus nombreux, cela signifie que le traitement morphinique de fond n'est pas suffisant, il sera alors augmenté par palier en fonction de la spécialité. Le patient pourra tenir un agenda de la douleur en notant ses moments de crises, les circonstances d'apparition... afin de permettre au médecin de mieux adapter le traitement. De plus il existe de nombreux outils afin d'évaluer la douleur du patient : échelle visuelle analogique, échelle numérique, échelle verbale simple. (19)

Les effets indésirables devront également être surveillés. Notamment lors de la période de titration qui permet de connaître la dose efficace de fentanyl transmuqueux. Durant cette période, le patient sera sous étroite surveillance cardio-vasculaire afin de prévenir toute dépression respiratoire.

## 10. Conditions de prescriptions et de délivrance

Le fentanyl transmuqueux est soumis à la législation des stupéfiants. Il doit donc être prescrit sur une ordonnance sécurisée. Il suit la règle des 28 jours c'est-à-dire que la durée de prescription ne doit pas dépasser 4 semaines. La délivrance se fera de façon fractionnée tous les 7 jours, sauf mention expresse du prescripteur. Le patient doit présenter son ordonnance dans les trois jours suivant la date de prescription, sinon le pharmacien décompte le nombre d'unité de prise en fonction du nombre de jours restant.

Le pharmacien doit retranscrire sur l'ordonnance le nombre d'unités délivrée et l'enregistrer dans le cahier des stupéfiants. Il doit également garder une copie de l'ordonnance pendant 3 ans. (20)

## **Partie 2 : Analyse des résultats de l'étude**

### **I. Choix du sujet**

J'ai effectué un de mes stages hospitaliers au Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur du CHU de Pontchaillou à Rennes. Je voulais faire ma thèse sur la douleur. J'en ai donc discuté avec le Dr Texier qui m'a proposé ce sujet sur le fentanyl d'action rapide.

En effet je me suis rendue compte durant ce stage que les spécialités de fentanyl transmuqueux étaient souvent prescrites en hors-AMM. Et cela pouvait avoir des conséquences graves chez les patients. Comme par exemple ce patient souffrant de douleurs lombaires à qui son médecin généraliste a prescrit du fentanyl transmuqueux. Lors de ses premières consultations, il arrivait sur un brancard car il lui était impossible de marcher à cause de la somnolence induite par le fentanyl. Après plusieurs consultations son traitement a été revu et il lui été à nouveau possible de marcher.

C'est pour comprendre ce type de problème que j'ai accepté ce sujet de thèse et essayer de faire avancer les choses concernant la prescription de fentanyl à libération immédiate.

### **II. Matériel et méthode**

#### **1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive, régionale, multicentrique.

#### **2. Sites d'étude**

J'ai choisi pour cette étude, de me concentrer sur la région Bretagne ainsi que sur le département de la Loire-Atlantique.

#### **3. Population**

La population cible englobe les médecins généralistes et les médecins hospitaliers spécialisés dans le traitement de la douleur et/ou du cancer. En effet, il s'agit de la population qui se trouve en première ligne concernant la prescription de fentanyl à libération immédiate. De plus il semblait intéressant de faire une comparaison entre les médecins généralistes de ville et les médecins hospitaliers.

## 4. Questionnaire

Afin de créer un questionnaire le plus clair et compréhensible possible, je me suis appuyée sur des questionnaires déjà testés. Pour cela je me suis inspirée d'un questionnaire d'une thèse de médecine générale soutenue en 2014 par Clothilde Hériard-Dubreuil Nollet. (21) Le sujet de sa thèse était le suivant : « Intégration des spécialités de fentanyl transmuqueux en pratique de médecine générale en 2014 ». J'ai adapté les questions afin d'approfondir sur la pharmacologie et les conditions de prescription et d'utilisation.

Pour établir mon questionnaire, j'ai également utilisé un questionnaire fait par une interne en pharmacie du CHU Pontchaillou. Il s'agissait ici de questions sur les formes de fentanyl transmuqueux.

Ces deux questionnaires ont déjà été validés et utilisés, c'est pour cela que je les ai choisis comme support pour ma thèse.

Concernant la structure du questionnaire, il était important de connaître le profil des répondants, la première partie contient donc des questions à ce sujet. Ces questions se trouvent au début afin de « trier » les personnes en fonction de leur statut : médecin généraliste ou médecin hospitalier.

La deuxième partie contient plutôt des questions sur le fentanyl en lui-même : les formes galéniques, l'AMM, la pharmacologie.

La troisième partie concerne les habitudes de prescription. Et enfin la dernière partie laisse les répondants libres de faire leurs commentaires.

Pour la forme du questionnaire, il y a 16 questions à choix simple et 7 questions à choix multiples pour un total de 23 questions. Les réponses « autre » et « je ne sais pas » étaient proposées à la majorité des questions.

Le temps de réponse quant à lui devait être court afin de ne pas « ennuyer » les médecins. Le temps approximatif de remplissage était compris entre 5 et 10 minutes.

## 5. Recueil des données

Dans un premier temps j'ai contacté les différents conseils de l'ordre des médecins des 5 départements concernés : Morbihan, Finistère, Côtes-d'Armor, Ille-et-Vilaine et Loire-Atlantique. Je leur ai alors demandé de diffuser mon questionnaire au plus grand nombre de médecins généralistes possible. Il a fallu m'y reprendre à plusieurs fois pour les convaincre de le diffuser, mais j'ai finalement eu des réponses positives de tout le monde.

Pour les médecins hospitaliers, j'ai d'abord contacté le centre Eugène Marquis à Rennes afin de leur demander de diffuser mon questionnaire aux praticiens hospitaliers.

Je me suis également mise en contact avec le centre René Gauducheau de Nantes et le centre Paul Papin d'Angers pour élargir mon panel au maximum.

J'ai laissé un délai d'environ deux semaines aux médecins pour répondre au questionnaire.

Cela m'a permis de recueillir un total de 121 réponses.

J'ai choisi de faire remplir le questionnaire via Google doc afin de faciliter l'interprétation des données. En effet cela permet de mettre directement les réponses sous forme de graphiques.

### III. Résultats bruts

#### 1. Répondants

J'ai calculé le taux de réponses pour chaque département, en différenciant les médecins généralistes des médecins hospitaliers.

##### Médecins généralistes

Département	Nombre de questionnaires envoyés	Nombre de répondants	Taux de réponse
Ille-et-Vilaine	600	43	7,2 %
Morbihan	430	27	6,3 %
Côtes d'Armor	445	26	5,8 %
Finistère	300	11	3,6 %
Loire Atlantique	635	0	0 %
TOTAL	2410	107	4,4 % (5,7% sans la Loire-Atlantique)

*Tableau 2 - Répondants (médecins généralistes)*

##### Pour les centres anti-cancéreux

Ville	Nombre de questionnaires envoyés	Nombre de répondants	Taux de réponse
Rennes	15	6	40 %
Nantes + Angers	20	8	40 %

*Tableau 3 - Répondants (médecins hospitaliers)*

## 2. Le questionnaire question par question

Dans cette partie nous allons présenter les résultats bruts question par question. Ceux-ci seront représentés sous forme de diagrammes.

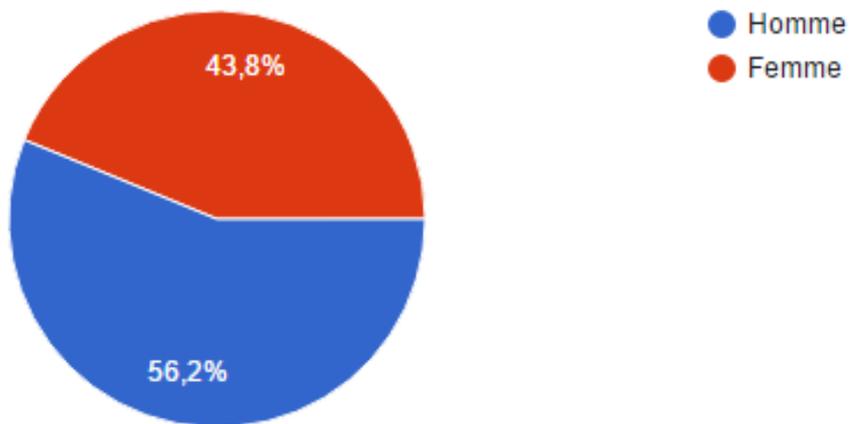
### a. Question 1

#### 1. Sexe \*

*Une seule réponse possible.*

Homme

Femme



*Figure 5 - Graphique réponse 1*

## b. Question 2

## 2. Quelle est votre année d'inscription à l'ordre? \*

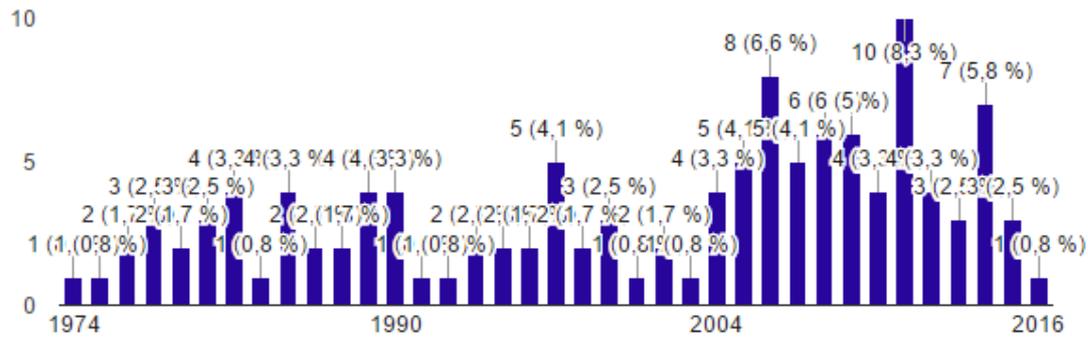


Figure 6 - Graphique réponse 2

Grâce à ce graphique on peut voir que la médiane pour l'inscription à l'ordre est l'année 2005. Il y a autant de personnes inscrites avant qu'après 2005. Cela signifie que la population de cette étude est relativement jeune.

## c. Question 3

## 3. Département d'exercice \*

Une seule réponse possible.

- Ille-et-Vilaine (35)
- Finistère (29)
- Morbihan (56)
- Côtes d'Armor (22)
- Loire-Atlantique (44)

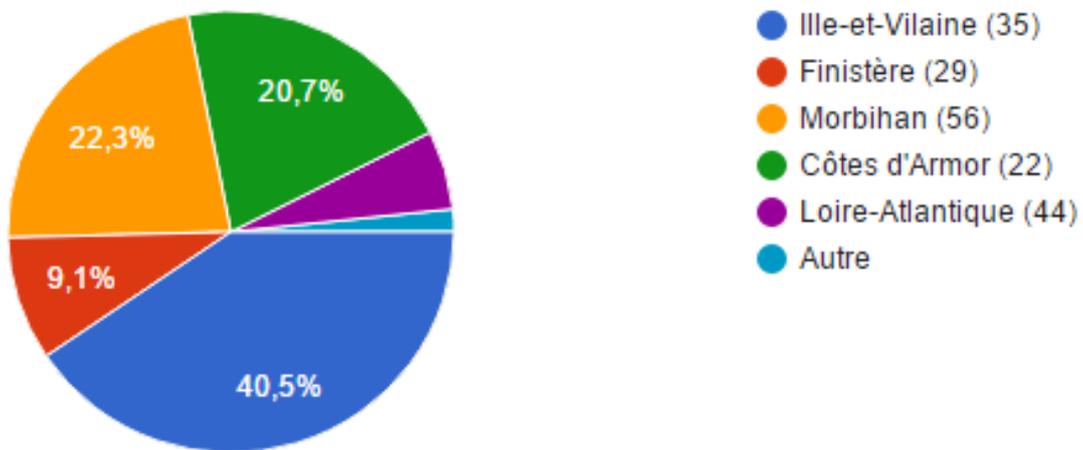


Figure 7 - Graphique réponse 3

## d. Question 4

## 4. Avez-vous une formation spécifique? \*

Plusieurs réponses possibles.

- Soins palliatifs
- Douleur
- DESC oncologie
- Rien
- Autre :

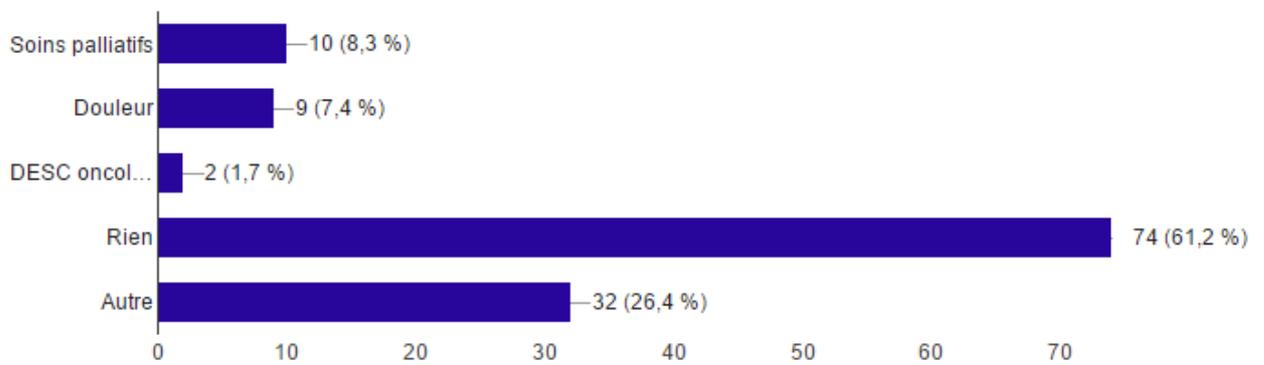


Figure 8 - Graphique réponse 4

Ici on remarque que la majorité des médecins généralistes n'a pas de formations spécifiques. En effet celles-ci concernent principalement les médecins hospitaliers.

## e. Question 5

## 5. Vous êtes.... \*

Une seule réponse possible.

- Médecin généraliste
- Oncologue *Passez à la question 8.*
- Radiothérapeute *Passez à la question 8.*
- Médecin algologue *Passez à la question 8.*
- Autre :

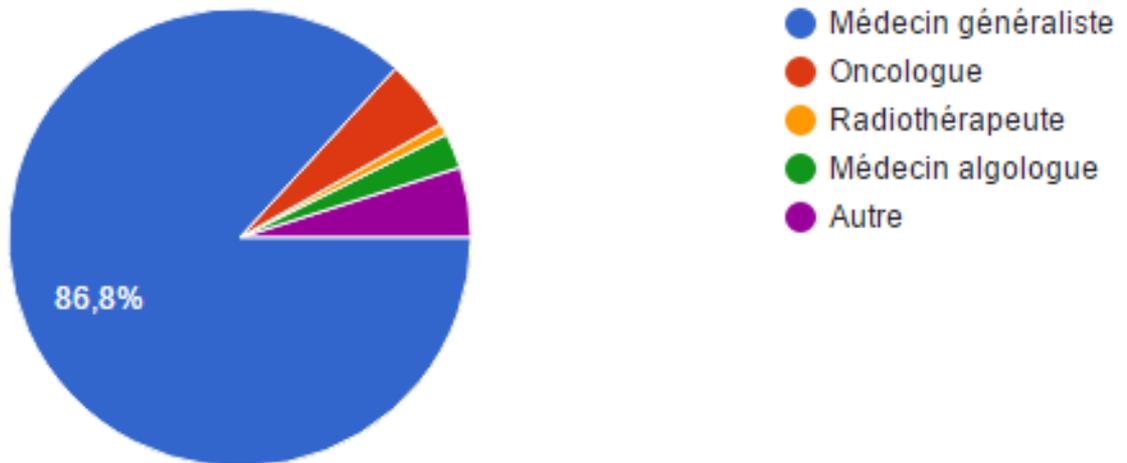


Figure 9 - Graphique réponse 5

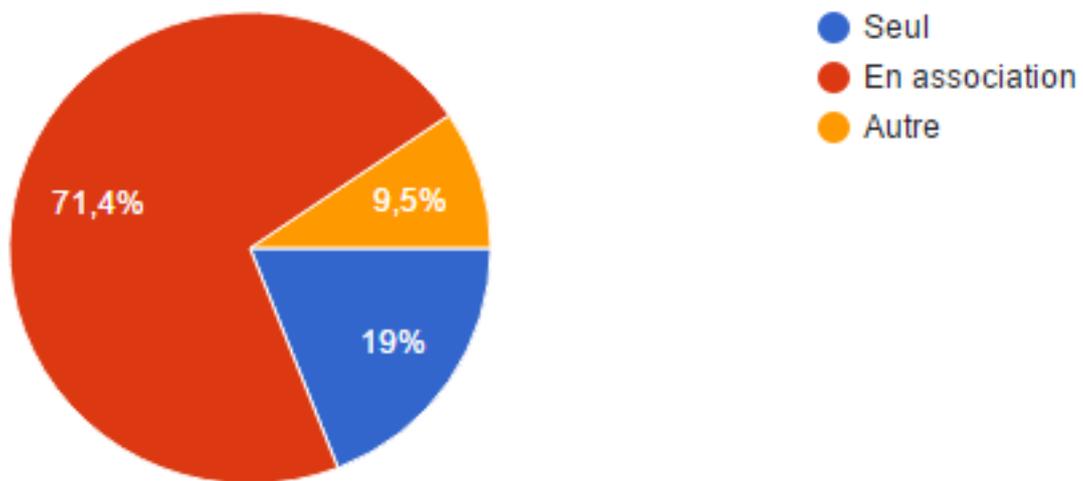
Au niveau de l'effectif total qui est de 121, nous avons 105 médecins généralistes et 16 médecins hospitaliers.

## f. Question 6 (spécifique aux médecins généralistes)

## 6. Quel est votre mode d'installation? \*

*Une seule réponse possible.*

- Seul
- En association
- Autre : .....



*Figure 10 - Graphique réponse 6*

Aujourd'hui, la majorité des médecins généralistes est installée en association.

## g. Question 7 (spécifique aux médecins généralistes)

## 7. Vous exercez en milieu.... \*

*Une seule réponse possible.*

- Rural
- Semi-rural
- Urbain
- Autre :

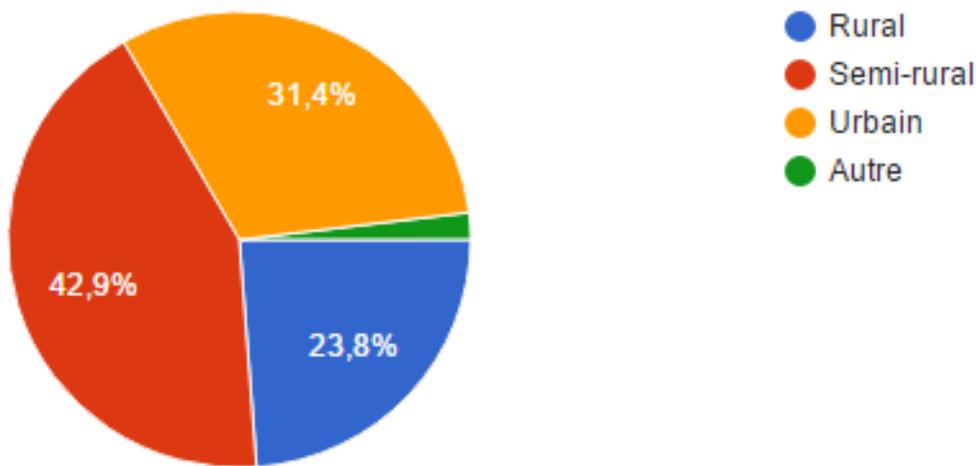


Figure 11 - Graphique réponse 7

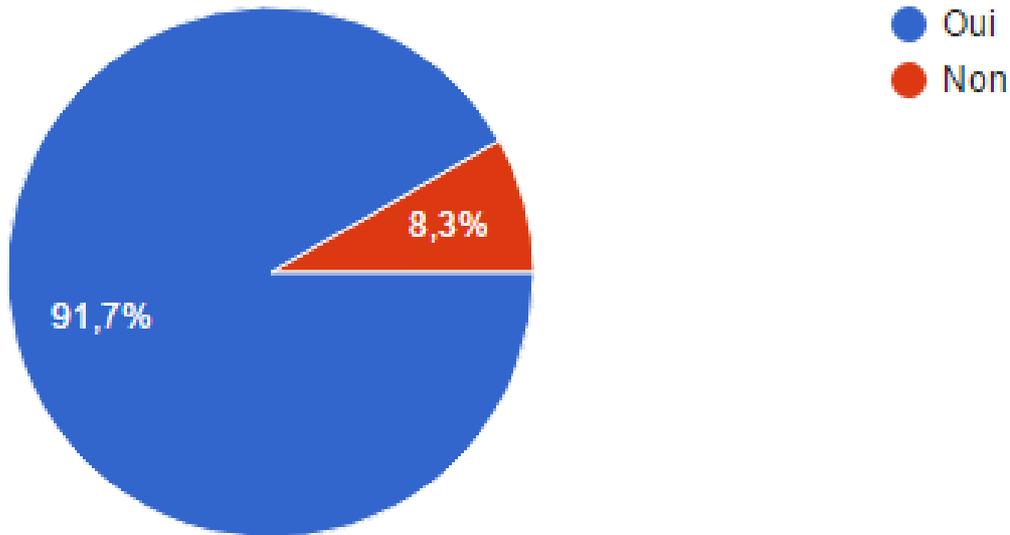
## h. Question 8

### 8. Connaissez-vous des spécialités à base de fentanyl transmuqueux? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non *Passez à la question 11.*



*Figure 12 - Graphique réponse 8*

## i. Question 9

## 9. La/lesquelles connaissez-vous? \*

Plusieurs réponses possibles.

- Abstral®
- Actiq®
- Breakyl®
- Effentora®
- Instanyl®
- Pecfent®
- Recivit®

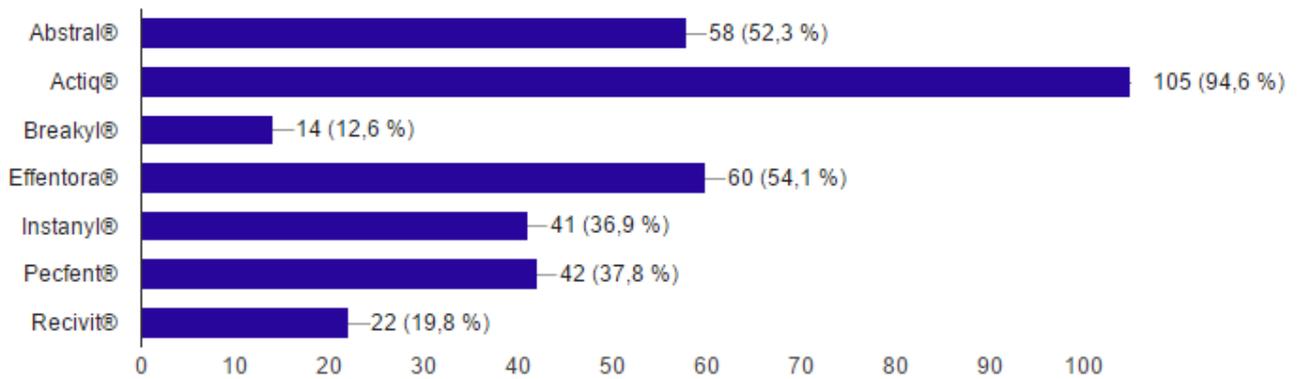


Figure 13 - Graphique réponse 9

Ici on remarque que plus la molécule est ancienne, plus le nombre de médecins qui la connait est important. Pour rappel voici les dates de mises sur le marché de chaque spécialités :

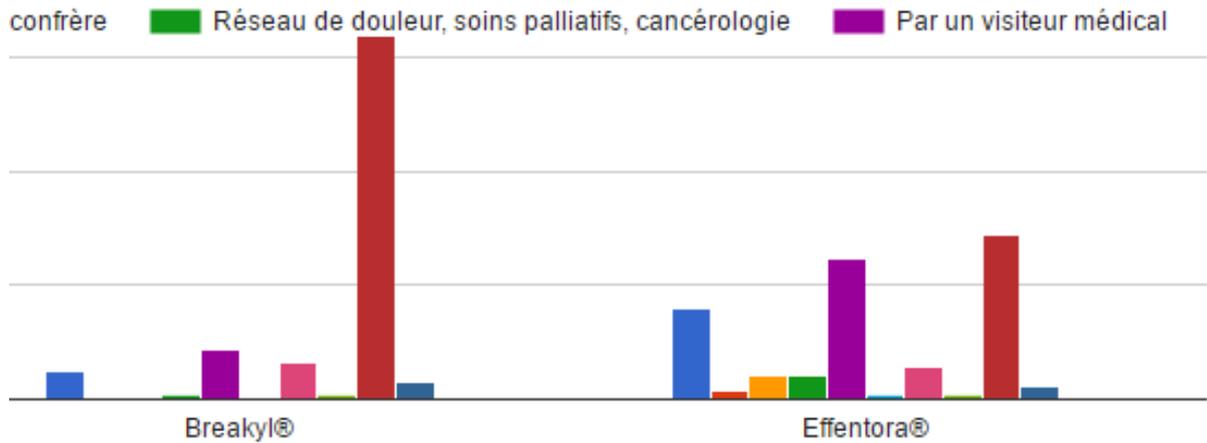
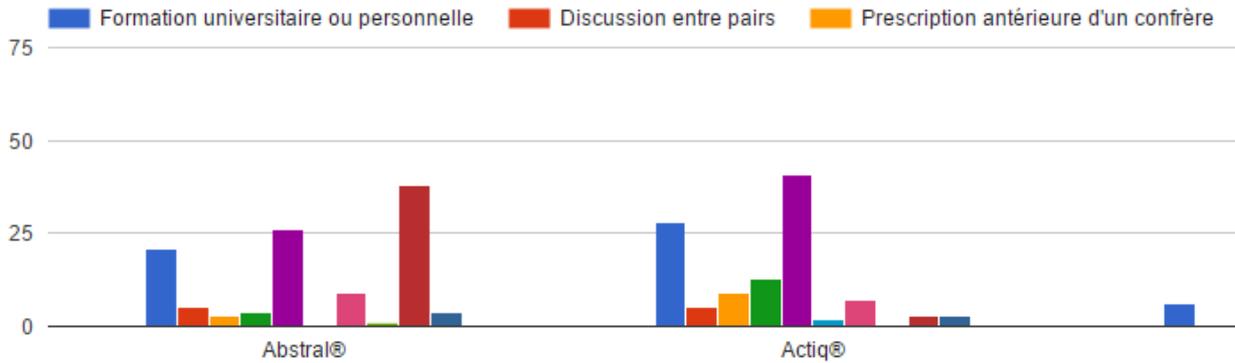
- Actiq® : 2002
- Effentora® : 2010
- Abstral® : 2009
- Pecfent® : 2011
- Instanyl® : 2010
- Recivit® : 2014
- Breakyl® : 2013

j. Question 10

10. Comment en avez-vous entendu parler pour la première fois? \*

Une seule réponse possible par ligne.

	Formation universitaire ou personnelle	Discussion entre pairs	Prescription antérieure d'un confrère	Réseau de douleur, soins palliatifs, oncologie	Par un visiteur médical	Patient	Article de journal médical	Publicité	Je ne connais pas cette spécialité	Autre
Abstral®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Actiq®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Breakyl®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Effentora®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Instanyl®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pecfent®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Recivit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



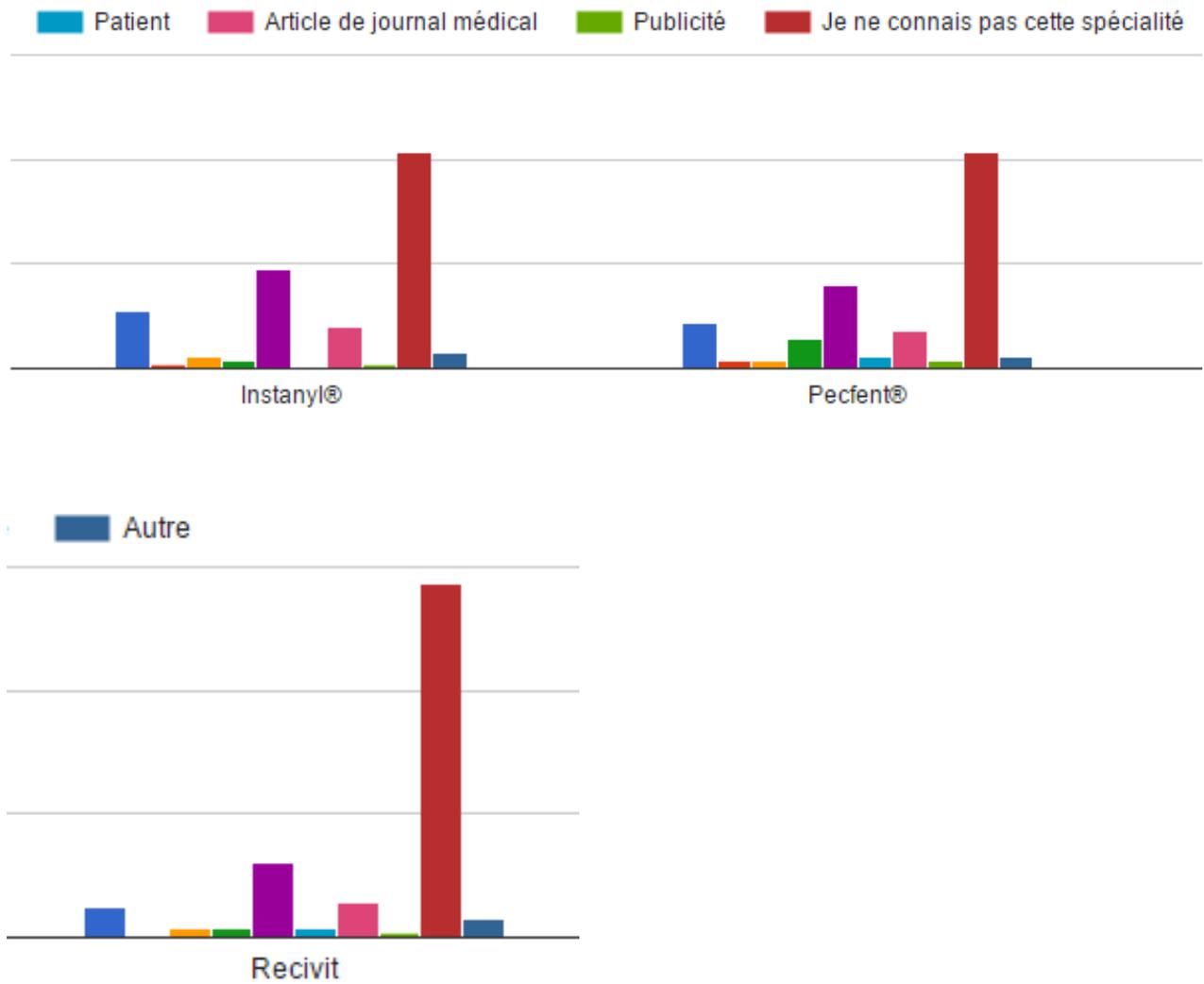


Figure 14 - Graphique réponse 10

On remarque ici que le visiteur médical est la première source d'information concernant les nouveaux médicaments.

## k. Question 11

### 11. Caractéristiques des douleurs pour lesquelles vous avez prescrit/prescrieriez du fentanyl transmuqueux : \*

Plusieurs réponses possibles.

- Douleurs neuropathiques
- Douleurs rhumatologiques
- Migraines
- Accès douloureux paroxystiques (cancer)
- Algies vasculaires de la face
- Douleurs liées aux soins (pansements, ponctions, sutures...)
- Douleurs péri-opératoires
- Douleurs ischémiques (infarctus, AOMI,...)
- Douleurs de colique néphrétique, pancréatite
- Autre : \_\_\_\_\_

### Caractéristiques des douleurs pour lesquelles vous avez prescrit/prescrieriez du fentanyl transmuqueux :

(121 réponses)

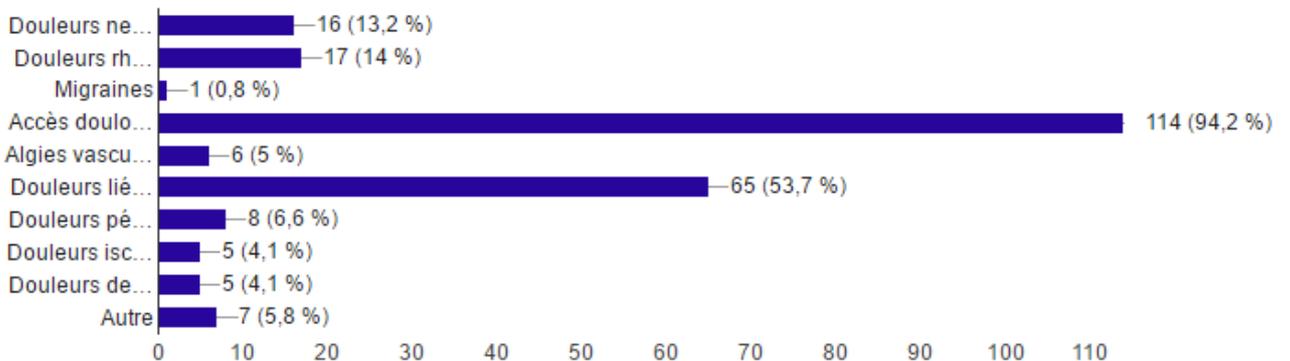


Figure 15 - Graphique réponse 11

L'accès douloureux paroxystique reste la première indication du fentanyl. Ensuite viennent les douleurs liées aux soins. Mais, pour près de 15 % des médecins, le fentanyl peut être prescrit dans des douleurs rhumatologiques ou neuropathiques. Ces indications ne sont pas dans l'AMM et sont à risque pour le patient.

## I. Question 12

### 12. A votre avis, le fentanyl peut-il être utilisé...? \*

Plusieurs réponses possibles.

- Seul, sans traitement de fond morphinique
- En complément d'un traitement de fond par fentanyl transdermique
- En complément d'un traitement de fond par opioïdes de longue durée d'action par voie orale (morphine, oxycodone..)
- Autre : \_\_\_\_\_

A votre avis, le fentanyl peut-il être utilisé...? (121 réponses)

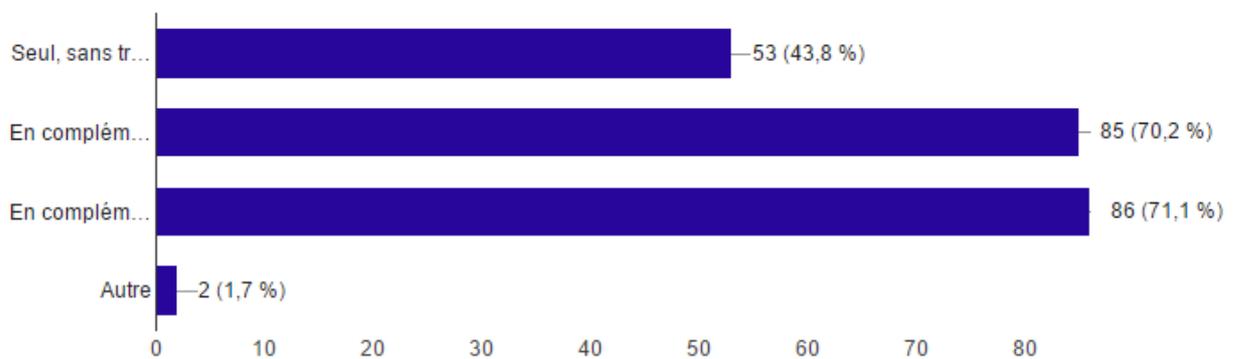


Figure 16 - Graphique réponse 12

Cette question nous permet de constater que près de la moitié des médecins utiliseraient le fentanyl transmuqueux seul, sans traitement de fond. Or nous avons vu dans la première partie que l'utilisation de fentanyl transmuqueux sans traitement de fond exposait le patient à un risque de dépression respiratoire sévère.

## m. Question 13

13. L'AMM précise que le fentanyl transmuqueux est indiqué en cas d'accès douloureux paroxystiques dus à des douleurs cancéreuses. Le saviez-vous? \*

Une seule réponse possible.

- Oui  
 Non

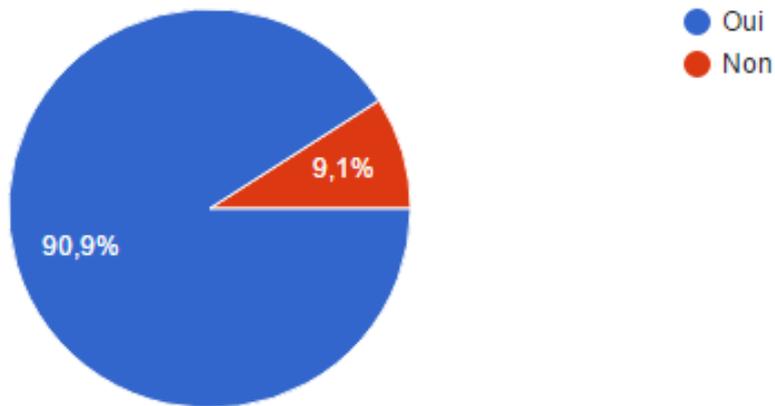


Figure 17 - Graphique réponse 13

90 % des médecins interrogés connaissent l'indication du fentanyl.

## n. Question 14

## 14. Connaissez-vous les précisions suivantes de l'AMM des spécialités de fentanyl transmuqueux?

\*

Une seule réponse possible par ligne.

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

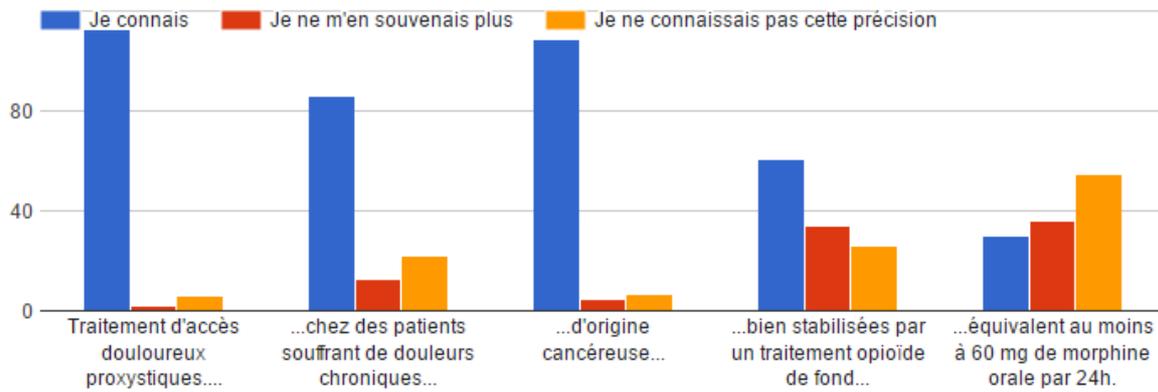


Figure 18 - Graphique réponse 14

On retrouve les mêmes données qu'à la question 13, c'est-à-dire que près de la moitié des médecins interrogés ne savent pas que pour prescrire du fentanyl transmuqueux il faut que le patient soit stabilisé sous traitement de fond morphinique.

## o. Question 15

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

*Plusieurs réponses possibles.*

- Non-connaissance des indications de l'AMM
- Discussion entre pairs (discussion informelle, groupe de formation, discussion collégiale...)
- Prescription antérieure d'un autre médecin
- Demande du patient
- Conseil d'un réseau de cancérologie, douleur, soins palliatifs...
- Autre : \_\_\_\_\_



Figure 19 - Graphique réponse 15

A cette question, 68 médecins ont répondu dont 5 hospitaliers. Ces 5 médecins ont répondu « discussion entre pairs ». Dans la réponse « autre », beaucoup de médecins ont répondu qu'ils ne prescrivaient pas cette molécule (ceci constitue donc un biais, car ils n'auraient pas du répondre à la question).

La majorité a répondu que leur prescription faisait suite à un conseil d'un réseau de spécialistes. 17 % des répondants à cette question ont prescrit le médicament alors même qu'ils n'en connaissaient pas l'indication.

## p. Question 16

### 16. Comment définiriez-vous un accès douloureux paroxystique? \*

---

---

Etant donné que la question est ouverte, les réponses ont été très variées. Cependant on remarque avec ces réponses que la définition d'un accès douloureux paroxystique est mal connue. Le fait qu'il s'agisse de douleurs cancéreuses n'a été évoqué dans aucune réponse !! Quelques personnes ont mis qu'il s'agissait de douleurs chroniques mais sans en préciser la nature. On retrouve la notion d'EVA (échelle visuelle analogique) dans une partie des réponses hors cela ne figure pas du tout dans la définition. On retrouve également la notion « d'augmentation aiguë de la douleur ». On peut donc en conclure que la définition de l'ADP est très mal connue.

Pour rappel, voici la définition d'un ADP : Un accès douloureux paroxystique est une exacerbation transitoire et de courte durée de la douleur, d'intensité modérée à sévère. L'ADP survient sur une douleur de fond contrôlée par un traitement opioïde fort efficace. Une douleur cancéreuse est dite équilibrée lorsque les aspects suivants sont réunis :

- 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 possibles (bien que limitées par l'évolution du cancer) ou peu limitées par la douleur
- Les effets indésirables des traitements sont mineurs ou absents.

Ils surviennent sans lien ni avec la dose ni avec le rythme d'administration du traitement de fond. Le paroxysme est atteint en moins de 3 minutes. Dans la moitié des cas, la douleur dure plus de 30 minutes et moins d'une heure.

## q. Question 17

17. Vous donnez à un patient du fentanyl transmuqueux, au bout de combien de temps sera-t-il soulagé? \*

Une seule réponse possible.

- < 1 min
- Entre 1 et 10 min
- Entre 10 et 20 min
- Entre 20 et 30 min
- > 30 min
- Je ne sais pas

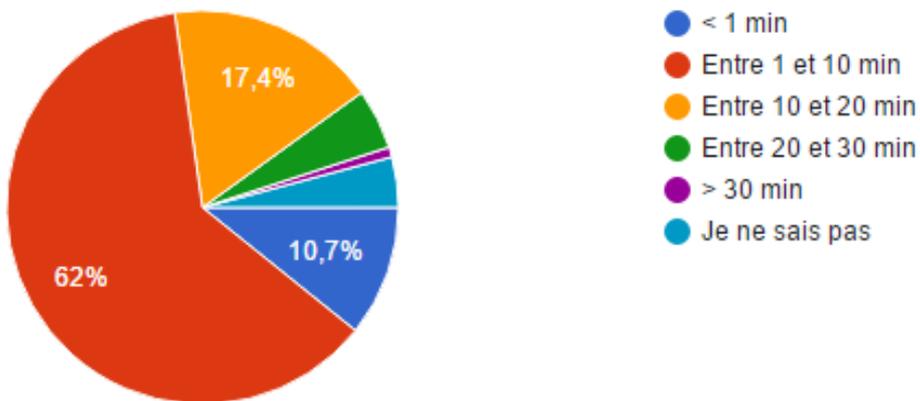


Figure 20 - Graphique réponse 17

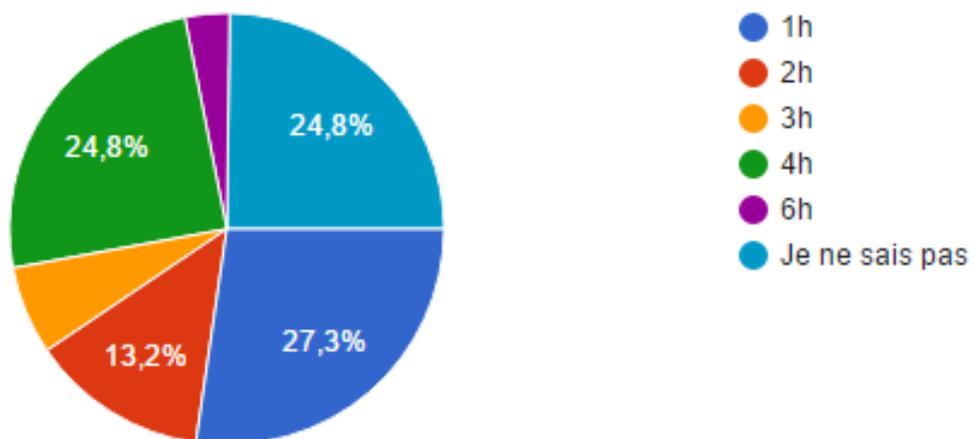
La bonne réponse est « entre 10 et 20 minutes », seulement 17 % des médecins ont bien répondu à cette question.

## r. Question 18

18. **Combien de temps les patients doivent-ils attendre avant de traiter un nouvel accès douloureux paroxystique (en dehors de la période de titration)? \***

*Une seule réponse possible.*

- 1h
- 2h
- 3h
- 4h
- 6h
- Je ne sais pas



*Figure 21 - Graphique réponse 18*

La question précisait bien « en dehors de la période de titration ». La bonne réponse est : 4 heures. Seul 25 % des médecins ont correctement répondu.

## s. Question 19

## 19. Sélectionnez la forme galénique correspondant à chaque spécialité \*

Une seule réponse possible par ligne.

	Pulvérisateur nasal	Comprimé gingival	Comprimé avec applicateur buccal	Film orodispersible	Comprimé sublingual	Je ne sais pas
Abstral®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Actiq®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Breakyl®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Effentora®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Instanyl®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pecfent®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Recivit®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

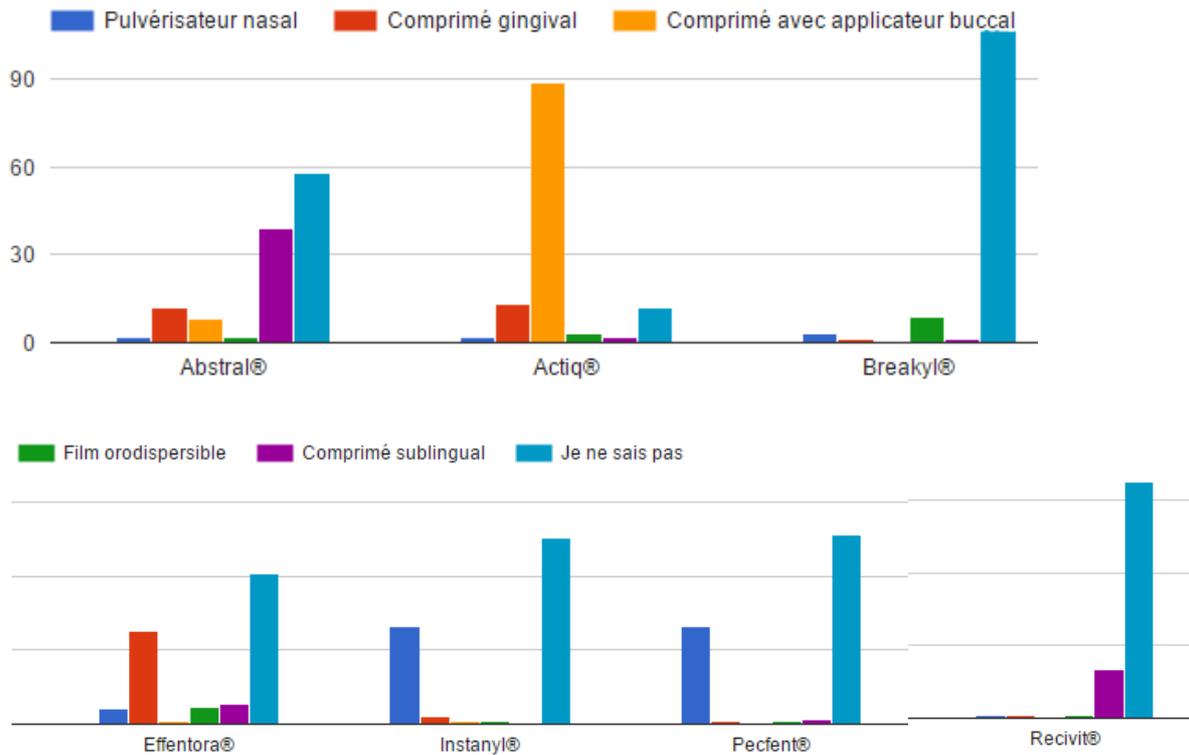


Figure 22 - Graphique réponse 19

Les réponses à cette question nous montrent bien que les formes galéniques sont très mal connues par les médecins.

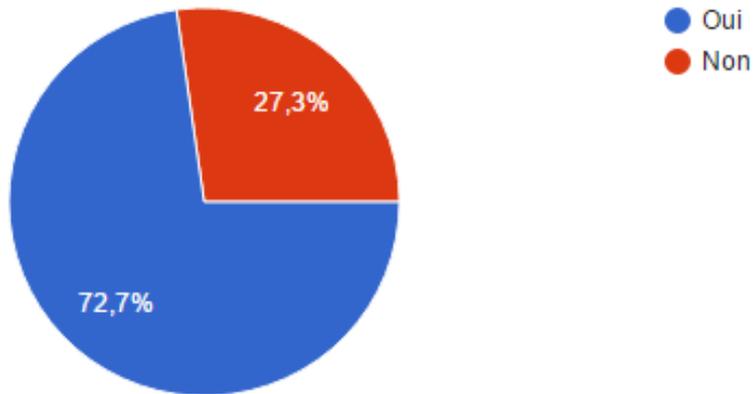
## t. Question 20

20. **Avez-vous déjà prescrit du fentanyl transmuqueux? \***

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non *Passez à la question 25.*



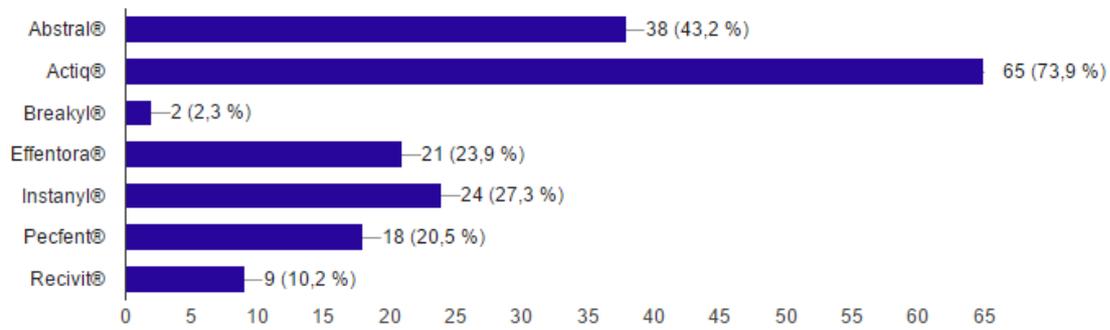
*Figure 23 - Graphique réponse 20*

En triant les réponses on constate que 70 % des médecins généralistes et 87 % des hospitaliers ont répondu « oui » à cette question.

## u. Question 21

**21. Quelles spécialités avez-vous déjà prescrites? \****Plusieurs réponses possibles.*

- Abstral®
- Actiq®
- Breakyl®
- Effentora®
- Instanyl®
- Pecfent®
- Recivit®

**Figure 24 - Graphique réponse 21**

Les deux spécialités les plus prescrites sont l'Actiq® et l'Abstral® qui sont les plus anciennes sur le marché.

## v. Question 22

22. Combien de vos patients ont reçu du fentanyl transmuqueux au cours des 12 derniers mois? \*

Une seule réponse possible.

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

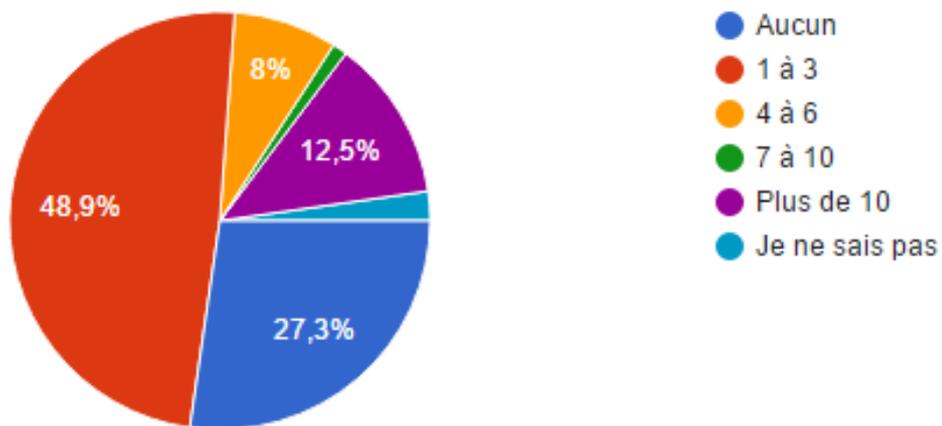


Figure 25 - Graphique réponse 22

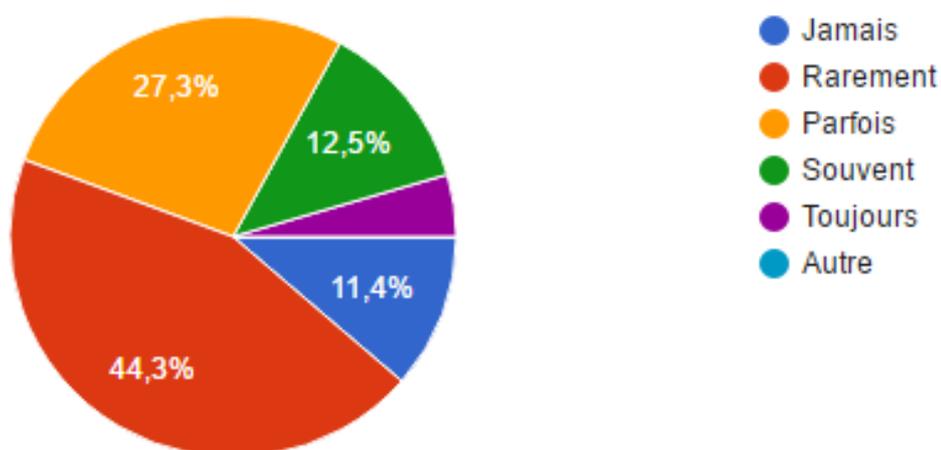
Près de 70 % des médecins ont des patients qui ont reçu du fentanyl au cours des 12 derniers mois.

## w. Question 23

## 23. Vous arrive-t-il d'initier une prescription de fentanyl transmuqueux? \*

*Une seule réponse possible.*

- Jamais  
 Rarement  
 Parfois  
 Souvent  
 Toujours  
 Autre :



*Figure 26 - Graphique réponse 23*

La réponse « toujours » représente 4,5 % des répondants (3 médecins généralistes et 1 dermatologue). Et 11 % des répondants n'ont jamais initié de prescription.

Les réponses « jamais » et « rarement » représentent plus de la moitié des répondants (55 %).

## x. Question 24

24. **Avez-vous déjà prescrit ces médicaments pour reconduire la prescription d'un confrère? \***

*Une seule réponse possible.*

- Jamais  
 Rarement  
 Parfois  
 Souvent  
 Toujours  
 Autre : \_\_\_\_\_

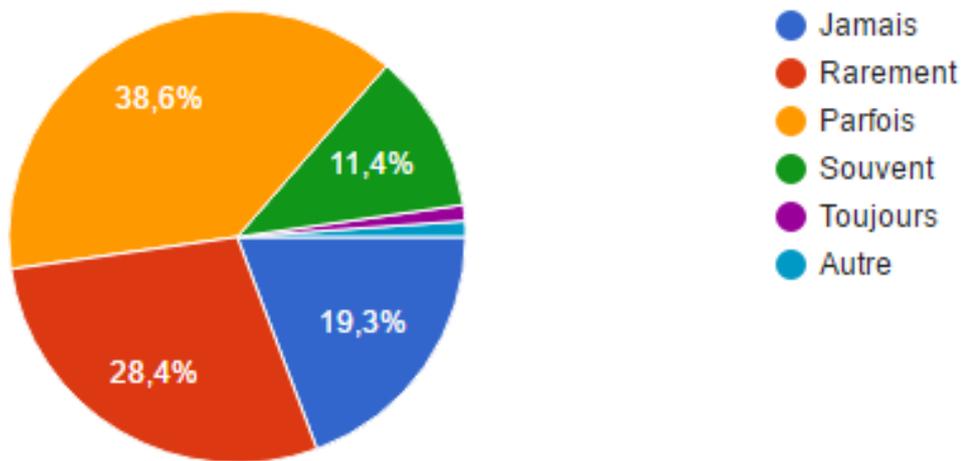


Figure 27 - Graphique réponse 24

## y. Question 25

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

Plusieurs réponses possibles.

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

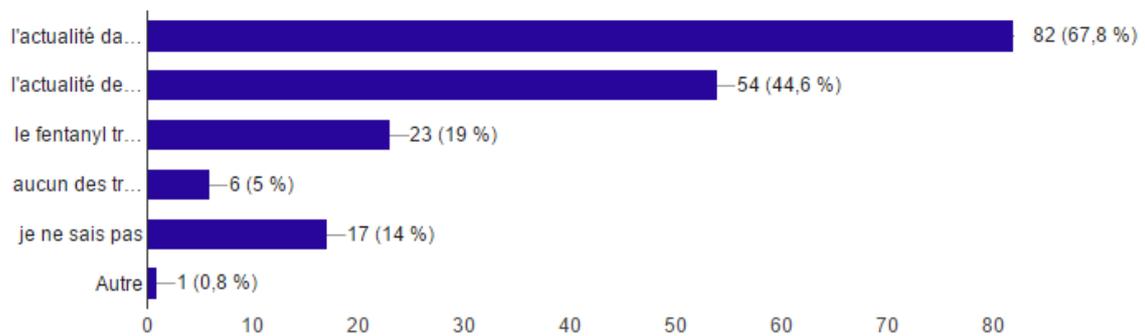


Figure 28 - Graphique réponse 25

## z. Question 26

## 26. Souhaitez-vous recevoir les résultats de l'étude? \*

Une seule réponse possible.

- Oui  
 Non

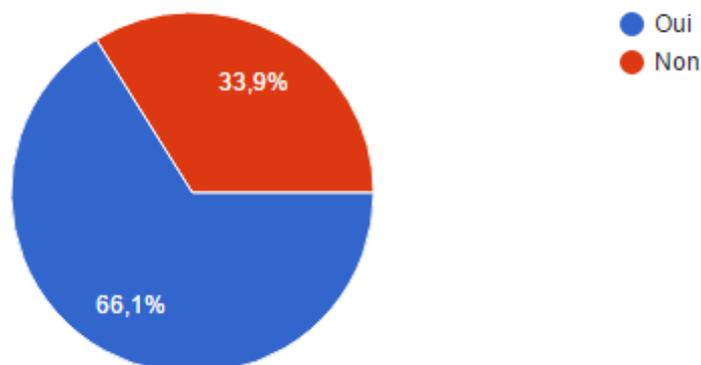


Figure 29 - Graphique réponse 26

### 3. Analyse statistique

#### **Analyse question 11 : « Caractéristiques des douleurs pour lesquelles vous prescririez du fentanyl transmuqueux »**

Type de douleurs	Hospitaliers (16)	Généralistes (105)
Neuropathiques	3 (18,7 %)	13 (12,3 %)
Rhumatologiques	0	17 (16,2 %)
Migraines	0	1 (0,9 %)
Accès douloureux paroxystiques	14 (87,5 %)	100 (95,2 %)
Algies vasculaires de la face	0	6 (5,7 %)
Douleurs liées aux soins	4 (25 %)	61 (58,1 %)
Péri-opératoires	0	8 (7,6 %)
Ischémiques (AVC, infarctus)	0	5 (4,8 %)
Colique néphrétiques, pancréatites	0	5 (4,8 %)
Autres	0	7 (6,7 %)

*Tableau 4 - Données question 11*

**Analyse question 12 : A votre avis le fentanyl peut-il être utilisé....**

	Hospitaliers	Généralistes
Seul, sans traitement de fond	2 (12,5 %)	51 (48,6 %)
En complément d'un traitement de fond par fentanyl transdermique	11 (68,7 %)	74 (70,4 %)
En complément d'un traitement de fond par opioïde LP voie orale	14 (87,5 %)	72 (68,5 %)
Autre	0	2 (1,9 %)

*Tableau 5 - Données question 12*

Ici il est possible d'effectuer un test exact de Fisher en comparant les proportions dans les deux catégories. Le test a été effectué grâce au logiciel de statistique « R® » avec un risque  $\sigma = 0.05$ .

Voici les hypothèses :

$H_0$  : les deux proportions sont identiques, il n'y a pas de différence significative

$H_1$  : les deux proportions ne sont pas identiques, il y a donc une différence significative

Si  $p\text{-value} > 0.05$  : on accepte  $H_0$  au seuil 0.05, il n'y a donc pas de différence significative

Si  $p\text{-value} < 0.05$  on rejette  $H_0$  au profit de  $H_1$ , il y a donc une différence significative.

On effectue le test sur chaque proposition de réponse.

Voici le résultat pour la première proposition de réponse : seul sans traitement de fond

```
> x <- matrix(c(2,14,51,54),nrow=2)
>
>
> fisher.test(x)

      Fisher's Exact Test for Count Data

data:  x
p-value = 0.006789
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.01611737 0.71824363
sample estimates:
odds ratio
 0.1532257
```

*Figure 30 - Test statistique question 12 proposition 1*

Ici on obtient une p-value de 0.006789, ce qui est inférieur à 0.05. On rejette donc  $H_0$  au profit de  $H_1$ . Il existe donc bien une différence significative entre les réponses des hospitaliers et des généralistes.

Résultat pour la deuxième proposition : en complément d'un traitement de fond par fentanyl transdermique

```
> x <- matrix(c(11,5,74,31),nrow=2)
>
>
> fisher.test(x)

      Fisher's Exact Test for Count Data

data:  x
p-value = 1
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.2672416 3.6755664
sample estimates:
odds ratio
 0.9222534
```

*Figure 31 - Test statistique question 12 proposition 2*

Ici la p-value est de 1, elle est donc supérieure à 0.05, on accepte donc  $H_0$ , ce qui signifie qu'il n'y a pas de différence significative entre hospitaliers et généralistes.

Résultat pour la troisième proposition : en complément d'un traitement de fond par opioïde LP voie orale

```
> x <- matrix(c(14,2,72,33),nrow=2)
>
>
> fisher.test(x)

Fisher's Exact Test for Count Data

data: x
p-value = 0.1479
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.6700964 30.4689183
sample estimates:
odds ratio
 3.183555
```

*Figure 32 - Test statistique question 12 proposition 3*

La p-value est encore supérieure à 0.05, on accepte donc  $H_0$  au risque  $\sigma=0.05$ , il n'y a donc pas de différence significative.

Pour la quatrième proposition il n'est pas possible de faire le test exact de Fisher car il y a une valeur égale à zéro.

**Analyse question 13 : « L'AMM précise que le fentanyl transmuqueux est indiqué en cas d'accès douloureux paroxystiques d'origine cancéreuse. Le saviez-vous ? »**

	Hospitaliers	Généralistes
Oui	16 (100 %)	94 (89 %)
Non	0	11 (10,4 %)

*Tableau 6 - Données question 13*

**Analyse question 14 : Connaissez-vous les précisions suivantes de l'AMM ?**

	Hospitaliers	Généralistes
Traitement des ADP	Oui : 16 (100 %) Non : 0 (100%)	Oui : 97 (92,4 %) Non : 8 (7.6%)
Chez des patients souffrant de douleurs chroniques	Oui : 12 (75 %) Non : 4 (25 %)	Oui : 74 (70,5 %) Non : 31 (29,5 %)
D'origine cancéreuse	Oui : 16 (100 %) Non : 0	Oui : 93 (88,5 %) Non : 12 (11,5 %)
Bien stabilisés par un traitement de fond opioïde	Oui : 16 (100 %) Non : 0	Oui : 45 (42,8 %) Non : 60 (57.1%)
Equivalent à au moins 60 mg de morphine orale par 24 h	Oui : 7 (43,8 %) Non : 9 (56,2 %)	Oui : 23 (21,9 %) Non : 82 (78,1 %)

*Tableau 7 - Données question 14*

Ici on ne peut pas faire de test statistique car il y a des valeurs égales à zéro.

**Analyse question 17 : Vous donnez à un patient du fentanyl transmuqueux, au bout de combien de temps sera-t'il soulagé ?**

	Hospitaliers	Généralistes
Entre 10 et 20 min	2 (12,5 %)	19 (18,1 %)
Autre	14 (87,5 %)	86 (81,9 %)

*Tableau 8 - Données question 17*

Ici les propositions de réponse ont été séparées en deux groupes. Le groupe « entre 10 et 20 min » qui est la bonne réponse et le groupe « autre » qui comprend les autres propositions de réponses. Et cela afin de faciliter l'analyse statistique. Ici il est donc possible d'effectuer le test exact de Fisher. Il est inutile de faire le test sur les deux propositions de réponse. Le test sur la bonne réponse sera suffisant. Voici les résultats :

```
> x <- matrix(c(2,14,19,86),nrow=2)
>
>
> fisher.test(x)
```

**Fisher's Exact Test for Count Data**

```
data: x
p-value = 0.7356
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.0662022 3.2145025
sample estimates:
odds ratio
 0.648733
```

*Figure 33 - Test statistique question 17*

La p-value est de 0.7356, elle est donc supérieure à 0.05. On accepte donc  $H_0$  au risque 0.05. Il n'y a donc pas de différence significative entre les deux groupes.

**Analyse question 18 : Combient de temps les patients doivent-ils attendre avant de traiter un nouvel ADP (en dehors de la période de titration) ?**

	Hospitaliers	Généralistes
4 h	5 (31,3 %)	25 (23,8 %)
Autre	11 (68,7 %)	80 (76,2 %)

*Tableau 9 - Données question 18*

Comme dans la question précédente les réponses ont été séparées en deux groupes : « 4h » et « autre » afin de faciliter l'analyse. « 4h » étant la bonne réponse.

Voici les résultats du test :

```
> x <- matrix(c(5,11,25,80),nrow=2)
>
>
> fisher.test(x)
```

**Fisher's Exact Test for Count Data**

```
data: x
p-value = 0.5407
alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
95 percent confidence interval:
 0.3596932 5.0806450
sample estimates:
odds ratio
 1.449738
```

*Figure 34 - Test statistique question 18*

La p-value est de 0.5407, elle est donc supérieure à 0.05. On accepte donc  $H_0$  au risque 0.05. Il n'y a donc pas de différence significative entre les deux groupes.

**Analyse question 19 : Sélectionnez la forme galénique correspondant à chaque spécialité :**

	Hospitaliers	Généralistes
Abstral®	Comprimé sublingual : 12 (75 %)  Autre : 4 (25 %)	Comprimé sublingual : 27 (25,7 %)  Autre : 78 (74,3 %)
Actiq®	Comprimé avec applicateur : 14 (87,5 %)  Autre : 2 (12,5 %)	Comprimé avec applicateur : 75 (71,4 %)  Autre : 30 (28,6 %)
Breakyl®	Film orodispersible : 5 (31,5 %)  Autre : 11 (68,7 %)	Film orodispersible : 4 (3,8 %)  Autre : 101 (96,2 %)
Effentora®	Comprimé gingival : 8 (50 %)  Autre : 8 (50 %)	Comprimé gingival : 30 (28,6 %)  Autre : 75 (71,4 %)
Recivit®	Comprimé sublingual : 8 (50 %)  Autre : 8 (50 %)	Comprimé sublingual : 12 (11,4 %)  Autre : 93 (88,6 %)
Instanyl®	Spray nasal : 12 (75 %)  Autre : 4 (25 %)	Spray nasal : 28 (26,7 %)  Autre : 77 (73,3 %)
Pecfent®	Spray nasal : 15 (93,8 %)  Autre : 1 (6,2 %)	Spray nasal : 25 (23,8 %)  Autre : 80 (76,2 %)

*Tableau 10 - Données question 19*

Ici l'approche d'analyse a été différente. Une note a été attribuée à chaque médecin de la façon suivante : 1 point si la réponse était bonne et 0 si le répondant n'avait pas la bonne réponse. J'ai ensuite utilisé l'outil de Excel permettant de faire un test de comparaison de moyenne (appelé « test d'égalité des espérances » dans Excel®).

Voici les resultats :

Test d'égalité des espérances: deux observations de variances égales

	<i>Hospitaliers</i>	<i>Généralistes</i>
Moyenne	4,625	1,91428571
Variance	3,583333333	2,61758242
Observations	16	105
Variance pondérée	2,739315726	
Différence hypothétique des moyennes	0	
Degré de liberté	119	
Statistique t	6,102737009	
P(T<=t) unilatéral	6,70871E-09	
Valeur critique de t (unilatéral)	1,657759285	
P(T<=t) bilatéral	1,34174E-08	
Valeur critique de t (bilatéral)	1,980099876	

$P < 0,05$ , cela signifie qu'il existe une différence significative.

*Figure 35 - Test statistique question 19*

## IV. Discussion

### 1. Les biais de mon étude

Comme pour toute étude il existe des biais qui peuvent engendrer des erreurs ou non dans les résultats de l'étude.

Commençons par les points positifs. Tout d'abord il s'agit d'un sujet d'actualité, en effet le fentanyl est assez controversé en raison de son mésusage. Le sujet aura alors plus d'intérêt pour les professionnels de santé concernés par cette étude. De plus le questionnaire intègre des questions déjà testées (questionnaire testé au CHU de Rennes et questionnaire de thèse). La comparaison entre médecins hospitaliers et ambulatoires est intéressante et pourrait nous permettre de réfléchir quant aux modalités de prescription des spécialités à base de fentanyl transmuqueux. Le grand nombre de questionnaires envoyés est également un point fort, en effet cela permet d'optimiser le nombre de réponses. Cette étude est prospective régionale ce qui n'a été que rarement fait, il s'agit là également d'un point fort.

Malgré ces points forts il y a tout de même des biais qui peuvent influencer sur les résultats.

Commençons d'abord par le taux de réponses qui est très faible : seulement 4.5 %. On peut expliquer cela par la façon d'envoyer le questionnaire par mailing. En effet les médecins auront tendance à vite mettre le mail dans la corbeille et y prêteront moins d'importance que si cela avait été reçu par courrier. Le faible taux de réponse du Finistère s'explique car le questionnaire n'a pas été directement envoyé par mail mais diffusé via la newsletter du conseil de l'ordre. Les mails ont donc été relayés par les différents conseil de l'ordre (sauf pour l'Ille-et-Vilaine qui m'a directement transmis la liste des mails) qui m'ont bien précisé que la relance n'était pas possible. Ce qui est assez défavorable pour avoir un bon taux de réponse.

Ensuite le fait d'envoyer par mail le questionnaire donne la possibilité aux répondants de chercher les réponses dans diverses sources. Ils peuvent également donner des réponses au hasard sans vraiment lire les questions afin de mettre fin plus rapidement au questionnaire.

On peut également se demander si les répondants ne sont pas seulement des médecins intéressés par le sujet et qui ont donc plus de connaissances à ce propos.

## 2. Les résultats principaux

Cela fait maintenant 15 ans que la première spécialité à base de fentanyl transmuqueux (l'Actiq®) a obtenu son AMM en France. Et 90 % des médecins interrogés connaissent au moins une spécialité à base de fentanyl transmuqueux. La plus connue est évidemment l'Actiq® qui est la plus ancienne. Plus de 60 % des répondants n'ont pas de formation spécifique que ce soit en algologie, en oncologie ou en soins palliatifs. Il n'est donc pas étonnant de voir que l'indication est mal connue. En effet, 44 % des répondants prescriraient le fentanyl transmuqueux seul sans traitement de fond morphinique. Or c'est une spécification très importante qui figure dans l'AMM et qui ne serait donc pas respectée. On remarque d'ailleurs que les spécifications de l'AMM concernant le traitement de fond morphinique sont mal connues. Seule la moitié d'entre eux savent qu'il faut un traitement de fond morphinique et seul un quart connaissent les doses de morphine de fond.

Sur les 68 médecins qui ont prescrit hors AMM, 17 % ne connaissaient pas les précisions de l'AMM et 25 % ont reconduit la prescription d'un confrère. Mais ce confrère connaissait-il bien l'indication ?

Sur les questions d'utilisation du fentanyl (délai d'action et intervalle de prise) là encore on peut voir que les médecins sont mal informés. En effet à la question sur le délai d'action, seul 18 % ont bien répondu. Et pour l'intervalle de prise, 25 % connaissaient la réponse. Et pourtant plus de 70 % des médecins interrogés en ont déjà prescrit... Avec plus de la moitié d'entre eux qui ont déjà initié une prescription.

Nous allons maintenant analyser les réponses en différenciant les médecins généralistes et hospitaliers. Nous nous concentrerons sur les questions portant sur l'indication et l'utilisation. Il s'agit des questions 11 à 14 et 17 à 20.

Pour la question 11, il est important de préciser que plusieurs réponses étaient possibles.

On remarque ici, sans faire de test statistique, que les médecins généralistes sont beaucoup plus hésitants sur l'indication du fentanyl. Près de 95 % d'entre eux connaissent l'indication dans le traitement des ADP, mais il y en a tout de même entre 5 et 15 % qui prescriraient dans les autres indications citées qui sont totalement hors AMM (sauf pour les douleurs liées aux soins). Les médecins hospitaliers ont plus ciblé leurs réponses sur les douleurs neuropathiques (hors AMM), les ADP et les douleurs liées aux soins. De plus, l'analyse de la question 13 nous montre que les deux groupes connaissent bien l'indication principale dans les accès douloureux paroxystiques. Au final la différence majeure est que les généralistes prescrivent beaucoup plus en hors AMM que les médecins hospitaliers.

Les réponses à la question 12 nous permettent de dire que les deux groupes sont d'accord concernant la prescription de fentanyl transmuqueux chez des patients ayant déjà un traitement de fond morphinique. En revanche, les médecins généralistes seraient plus nombreux à prescrire du fentanyl sans traitement de fond morphinique ce qui est une pratique très dangereuse pour le patient. Et cela se vérifie grâce à la question 14. Cette question ne permet pas de faire de test statistique car il y a des valeurs égales à zéro. Mais il s'agit tout de même d'une question intéressante. En effet on remarque que pour les trois premières propositions (« traitement des ADP », « chez des patients souffrant de douleurs chroniques » et « d'origine cancéreuse »), les deux groupes sont plutôt en accord. Il n'apparaît pas de grosse différence. En revanche concernant les deux dernières propositions (« bien stabilisé par un traitement de fond opioïde » et « équivalent à au moins 60 mg de morphine orale par 24h ») il existe des divergences. On voit clairement que pour la proposition « bien stabilisés par un traitement de fond opioïde » les médecins généralistes ne connaissaient pas cette précision alors que 100 % des hospitaliers la connaissaient. Or il s'agit d'une notion primordiale de l'AMM.

Ensuite pour la proposition concernant la dose de morphine de fond, il s'agit à priori d'une précision de l'AMM mal connue de la part des deux groupes interrogés.

Pour les questions concernant le délai d'action et le délai d'attente entre deux prises, il apparaît que ni les médecins hospitaliers ni les médecins généralistes ne connaissent ces données.

En revanche concernant les formes galéniques, les médecins hospitaliers ont obtenu de meilleures notes que les médecins généralistes.

### 3. Comparaison avec la littérature

De nombreuses études et thèses ont déjà été présentées concernant le fentanyl transmuqueux. Notamment celle dont je me suis inspirée pour élaborer mon questionnaire. Cette thèse a été présentée en 2014. Il y est rapporté qu'il existe un important mésusage du fentanyl transmuqueux de la part des généralistes qui représentent une part importante de la prescription. De plus elle tire les mêmes conclusions concernant la connaissance de l'AMM : les précisions concernant le traitement de fond sont très mal connues et pourtant plus de la moitié d'entre eux en ont déjà prescrit.(22)

De même l'ANSM a publié un « point d'information »(23) en 2013 sur les effets indésirables du fentanyl transmuqueux et la nécessité de bien respecter les indications. Dans ce même article l'ANSM propose de modifier les conditions de prescription et de délivrance de ces spécialités...mais à ce jour rien n'a encore été fait. Pourtant dans un communiqué de l'ANSM de Basse-Normandie (publié en 2014), une étude sur la délivrance de fentanyl transmuqueux aux assurés de Basse-Normandie a montré que 60 % d'entre eux en ont reçu alors qu'il était prescrit hors-AMM.(24) Ces prescriptions hors-AMM peuvent avoir des conséquences graves pour le patient. Et ces résultats concordent avec ceux de mon étude : les médecins généralistes n'ont pas assez de formation pour prescrire du fentanyl transmuqueux. Alors pourquoi ne pas réserver la prescription aux spécialistes en algologie ? Car cela priverait de nombreux patients de ces spécialités de fentanyl transmuqueux. En effet il n'y aurait que 8 % des patients atteints de cancer qui bénéficieraient d'une consultation dans un centre anti-douleur.(25)

D'ailleurs en 2009 l'ANSM a mis en place un suivi national de pharmaco-vigilance et d'addictovigilance. Les résultats ont été publiés et sont plutôt en accord avec ceux de mon étude. En effet 587 patients ont été suivis et 54 % d'entre eux ont utilisé le fentanyl transmuqueux en hors-AMM. Dans 45 % des cas le traitement de fond était insuffisant et dans 22 % des cas les doses prescrites étaient plus importantes que celles recommandées dans l'AMM. Tout ceci expose les patients à des difficultés respiratoires importantes. L'étude nous parle également des cas d'abus et de dépendance qui représentent près de 25 % des patients et 62 % d'entre eux n'étaient pas atteints de cancer.(26) Le constat est alors plutôt clair pour les hautes autorités : le mésusage du fentanyl transmuqueux est très important et prend de plus en plus d'ampleur.

Il est également intéressant de voir ce qu'il se passe du côté de l'hôpital. Une étude publiée en 2013 portait sur l'évaluation pratique du fentanyl transmuqueux auprès des patients et des soignants dans des unités de douleurs et de soins palliatifs.(27) 20 patients en faisaient partie. Ils bénéficiaient tous d'un traitement de fond morphinique mais seules 3 prescriptions

respectaient toutes les conditions de l'AMM. Et un seul patient était bien informé sur le fentanyl transmuqueux. Malgré l'environnement hospitalier ces patients n'ont pas été correctement pris en charge. Cette étude souligne également les difficultés d'utilisation des différentes spécialités par les soignants et la méconnaissance des données pharmacologiques du fentanyl transmuqueux. Cette étude a également montré que la période de titration n'était pas correctement respectée. Or cela fait partie intégrante de la prise en charge des accès douloureux paroxystiques. Par ailleurs cette période de titration est difficilement applicable en médecine de ville par manque de moyen et de temps.(28)

Dans le circuit du médicament médecins et pharmaciens sont concernés. C'est pour cela qu'il est intéressant de se pencher sur les conditions de délivrance du fentanyl transmuqueux. En effet le médecin n'est pas le seul fautif de ces délivrances hors-AMM. Une thèse présentée en avril 2016 nous expose les résultats d'une étude portant sur l'analyse de la dispensation de fentanyl transmuqueux à l'officine. Et le constat est plutôt négatif. En effet près de 50 % des pharmaciens ont délivré du fentanyl transmuqueux alors même qu'il n'en connaissaient pas l'indication.(29)

Alors quelles sont les conséquences de ce mésusage sur les patients ? Le comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM répond à cette question (30). Un compte rendu datant du 17 novembre 2016 nous rapporte les effets indésirables du fentanyl transmuqueux. Celui-ci nous informe du nombre de décès de patients sous fentanyl : sur 334 cas il y a eu 8 décès. Le nombre d'effets indésirables est de 343 dont 241 graves. A la fin de ce document il est fait mention d'une possible modification des conditions de prescription, mais à ce jour rien n'a encore été fait.

## V. Conclusion et perspectives

Le fentanyl transmuqueux est le traitement de choix des Accès Douloureux Paroxystiques. En effet son profil pharmacologique lui confère une puissance et une rapidité d'action que les autres opioïdes à libération immédiate (Actiskenan<sup>®</sup>, Oxynorm<sup>®</sup>...) n'ont pas. Néanmoins l'utilisation de ces molécules doit respecter certaines règles qui ne le sont pas toujours et cela au dépend de la santé du patient. En effet plusieurs études ont démontré que le mésusage du fentanyl transmuqueux était très important, notamment en médecine générale.

Cela peut s'expliquer par le manque de formation spécifique dans le cursus universitaire ou alors le manque d'information lors de la sortie de nouvelles spécialités.

De plus les pharmaciens, connaissent mal ces spécialités et sont peu nombreux à questionner les médecins sur leurs prescriptions. Peut-être par peur de leur réaction ou simplement parce qu'il n'est pas assez informé pour remettre en cause la prescription.

On pourrait alors se demander si des modifications ne pourraient pas être apportées. Par exemple un module obligatoire sur la douleur dans le cursus universitaire. Mais cela pourrait paraître compliqué au vu de la charge de travail importante déjà présente.

Etant donné que la titration est difficilement faisable en médecine de ville, il serait logique de modifier les conditions de prescription du fentanyl transmuqueux. Il ne serait cependant pas judicieux de réserver la prescription aux seuls médecins algologues, car peu de patients cancéreux ont la chance de les voir. Alors pourquoi ne pas proposer une prescription initiale annuelle hospitalière réservée aux spécialistes en algologie, oncologie et soins palliatifs ? Cela permettrait de diminuer le mésusage et de préserver la santé de nombreux patients. Cette question a déjà été soulevée par l'ANSM en 2013 et des réflexions devaient avoir lieu avec les différents laboratoires. Mais depuis 4 ans, la situation n'a pas changé, peut être dans un souci économique ou encore par manque de temps.

On peut également se poser la question de la position du pharmacien. Pourquoi ne pas proposer des séances d'éducation thérapeutique comme pour l'asthme ou l'hypertension. Cela permettrait aux patients de mieux comprendre leur traitement et leurs douleurs. Car les patients qui ne comprennent pas leur traitement sont ceux qui seront mal observants et qui auront donc plus de douleurs ou plus d'effets indésirables dus au fentanyl transmuqueux.

## Bibliographie

1. Incidence et mortalité nationale [Internet]. [cité 2 mai 2017]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidence-mortalite-nationale>
2. Stanley TH. The Fentanyl Story. J Pain. déc 2014;15(12):1215-26.
3. Vardanyan et Hruby - 2014 - Fentanyl-related compounds and derivatives curren.pdf [Internet]. [cité 8 juin 2015]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/passarelle.univ-rennes1.fr/pmc/articles/PMC4137794/pdf/nihms591772.pdf>
4. Vaubourdolle M, Porquet D. Médicaments. Rueil-Malmaison: Wolters Kluwer; 2013.
5. Association française des enseignants de chimie thérapeutique. Médicaments actifs sur le système nerveux central. Cachan; Paris: Ed. Médicales Internationales ; Lavoisier; 2011.
6. Vital Durand D, Le Jeune C. Guide Pratique Des Médicaments Dorosz 2016. Educa Books;
7. Vidal 2017 : le dictionnaire. Vidal; 2016.
8. Guirimand - 2010 - Le fentanyl en soins palliatifs de la pharmacolo.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com/passarelle.univ-rennes1.fr/showarticlefile/672031/main.pdf>
9. Labreze L, Brasseur L, Filbet M, Ginies P, Krakowski I, Minello C, et al. Fentanyl intranasal : données cliniques dans le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) en cancérologie. Douleurs Eval - Diagn - Trait. avr 2011;12(2):65-71.
10. Chauvin M. Pharmacologie des morphiniques et des antagonistes de la morphine. Httpwwwem-Premiumcomdatatraitesan36-08527 [Internet]. [cité 18 déc 2015]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com/passarelle.univ-rennes1.fr/article/8710/resultatrecherche/4>
11. Afsos - Guid'ADP.pdf [Internet]. [cité 7 févr 2016]. Disponible sur: [http://www.afsos.org/IMG/pdf/GUID\\_ADP-3.pdf](http://www.afsos.org/IMG/pdf/GUID_ADP-3.pdf)
12. Haute Autorité de Santé - 2014 - Les médicaments des accès douloureux paroxystiques.pdf [Internet]. [cité 16 oct 2015]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/fbum\\_adp\\_maj\\_juillet2014.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/fbum_adp_maj_juillet2014.pdf)
13. Poulain et al. - 2012 - Mise au point sur l'utilisation du fentanyl transm.pdf [Internet]. [cité 5 nov 2015]. Disponible sur: [http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/fentanyl\\_transmuqueux\\_2011\\_vc.pdf](http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/fentanyl_transmuqueux_2011_vc.pdf)
14. Sandrine - Commission de la transparence Recivit.pdf [Internet]. [cité 5 nov 2015]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13431\\_RECIVIT\\_PIS\\_INS\\_Avis2\\_CT13431.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13431_RECIVIT_PIS_INS_Avis2_CT13431.pdf)
15. El mouden et al. - 2007 - Syndrome sérotoninergique.pdf [Internet]. [cité 22 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com/passarelle.univ-rennes1.fr/showarticlefile/149038/main.pdf>
16. CORLI O, ROBERTO A. Pharmacological and clinical differences among transmucosal fentanyl formulations for the treatment of breakthrough cancer pain: a review article

- [Internet]. [cité 27 juin 2016]. Disponible sur:  
<http://www.minervamedica.it/en/getfreepdf/anmejl5WNDy1Uif3weHcd0XuLcNn1evWzfJpEGeFq7YzfPpDojGDLcP%252FGm8xZJUSUDbF4CcCFioRJVyrIQBwNA%253D%253D/R02Y2014N10A1123.pdf>
17. Guide infirmier - Etat de choc.pdf [Internet]. [cité 2 juill 2016]. Disponible sur: [http://ac.els-cdn.com/passerelle.univ-rennes1.fr/B9782294734083000277/3-s2.0-B9782294734083000277-main.pdf?\\_tid=eb6c9d4e-405c-11e6-a37c-00000aacb362&acdnat=1467468031\\_a95b7dd6777f32891e29b6b11a7ecfd0](http://ac.els-cdn.com/passerelle.univ-rennes1.fr/B9782294734083000277/3-s2.0-B9782294734083000277-main.pdf?_tid=eb6c9d4e-405c-11e6-a37c-00000aacb362&acdnat=1467468031_a95b7dd6777f32891e29b6b11a7ecfd0)
  18. Afssaps - Plan de gestion des risques Instanyl.pdf [Internet]. [cité 2 juill 2016]. Disponible sur:  
[http://www.anism.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/54763b2ea8e4e9bbfd9b35626a886986.pdf](http://www.anism.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/54763b2ea8e4e9bbfd9b35626a886986.pdf)
  19. BRAGARD et DECRUYNAERE - Evaluation de la douleur aspects méthodologiques.pdf [Internet]. [cité 3 juill 2016]. Disponible sur: [http://www.em-premium.com/passerelle.univ-rennes1.fr/showarticlefile/249056/26-22254\\_plus.pdf](http://www.em-premium.com/passerelle.univ-rennes1.fr/showarticlefile/249056/26-22254_plus.pdf)
  20. Meddispar [Internet]. [cité 30 avr 2017]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/>
  21. Intégration des spécialités de fentanyl transmuqueux en pratique de médecine générale en 2014 - document [Internet]. [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: <https://hal-descartes.archives-ouvertes.fr/dumas-01121724/document>
  22. Nollet CH-D. Intégration des spécialités de fentanyl transmuqueux en pratique de médecine générale en 2014.
  23. Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 févr 2017]. 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>
  24. Plaquette fentanyl transmuqueux assurance maladie [Internet]. [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.omedit-normandie.fr/media-files/fentanyl-transmuqueux-assurance-maladie,4441.pdf>
  25. Ammar D. Accès douloureux paroxystiques du cancer : des douleurs en crise ? Douleurs Eval - Diagn - Trait. déc 2014;15(6):261-3.
  26. Gibaja V, Tournebize J, Javot L, Seyer D, Kahn J-P. Mésusage et dépendance au fentanyl transmuqueux : résultats de 3 années de surveillance en France. Thérapie. févr 2017;72(1):145-6.
  27. Combe C, Bourne C, Chiganne M, Geneste M, Hida H, Lacroix C. Fentanyl transmuqueux : évaluation pratique de son utilisation auprès des patients et des soignants. Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique. avr 2014;13(2):77-83.
  28. Ginies P, Pouchain D, Behier J-M, Leutenegger É. Enquête Instant-ADP : profil des patients cancéreux avec accès douloureux paroxystiques traités par une forme intranasale de fentanyl. Douleurs Eval - Diagn - Trait. nov 2016;17(5):265-71.

29. BENKOVSKY A-S. Dispensation du fentanyl transmuqueux à l'officine: analyse pharmaceutique et conseils aux patients [Internet]. [cité 26 févr 2017]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01323448/document>
30. MAISON P. Comite technique Pharmacovigilance [Internet]. [cité 10 avr 2017]. Disponible sur: [file:///C:/Users/St%C3%A9phanie/Downloads/CR\\_CT\\_Pharmacovigilance\\_CT012016093\\_08-11-2016.pdf](file:///C:/Users/St%C3%A9phanie/Downloads/CR_CT_Pharmacovigilance_CT012016093_08-11-2016.pdf)

**BOUARD Stéphanie – Utilisation du fentanyl transmuqueux en oncologie : enquête auprès des professionnels de santé.**

72 feuilles, 35 illustrations, 10 tableaux - 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2017 ; N° .

Résumé français : Le fentanyl est une molécule 100 fois plus puissante que la morphine. Sa forme transmuqueuse est utilisée en cancérologie pour soulager les accès douloureux paroxystiques. Cependant son utilisation est aujourd’hui controversée. En effet cette molécule est souvent mal utilisée et prescrite hors-AMM. Cela peut alors être dangereux pour le patient.

Un travail d’enquête a donc été mené au niveau régional afin d’expliquer ce mésusage. Il permet de comparer l’utilisation du fentanyl par les médecins généralistes et les médecins hospitaliers. Ce travail a également été comparé aux résultats d’études et de thèses déjà existantes.

Résumé anglais : Fentanyl is a 100 times more powerful molecule than morphin. It transmucosal form is used on oncology for relieve the breakthrough pains. Meanwhile its use is now discussed. In fact that molecule is often ill used and prescribed out of market authorization. This could be dangerous for the patient.

An enquiry study has been leaded at regional level for explain that wrong use. It allow to compare the use of fentanyl by general practitioners and hospital practitioners.

This work has been compared with final studies and actual thesis.

Rubrique de classement : MEDECINE

Mots-clés : fentanyl transmuqueux, cancer, accès douloureux paroxystique

Mots-clés anglais MeSH : fentanyl transmucosal, cancer, breakthrough pain

Président : Madame Michèle DAVID

JURY : Assesseurs : Mme Géraldine TEXIER (directeur de thèse)

M Cathy DHALEINE

M Christian GUETTE