



HAL
open science

Utilisation des patchs Qutenza® dans le syndrome douloureux post-mastectomie

Laurie Vigot

► **To cite this version:**

Laurie Vigot. Utilisation des patchs Qutenza® dans le syndrome douloureux post-mastectomie. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01938964

HAL Id: dumas-01938964

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01938964>

Submitted on 29 Nov 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.



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

UTILISATION DES PATCHS QUTENZA® DANS LE SYNDROME DOULOUREUX
POST-MASTECTOMIE

Présentée par
Laurie VIGOT

Soutenue publiquement le 24 avril 2018
devant le jury composé de

Mme Virginie PREVOST	MCU-HDR / Caen	Président du jury
Mme Audrey FAVEYRIAL	Dr en Médecine / Caen	Examineur
Mr Pierre LEBAILLY	MCU – HDR / Caen	Examineur
Mme Christelle LOISEAU	Dr en Pharmacie / Noyal-sur-Vilaine	Examineur

Thèse dirigée par Audrey FAVEYRIAL

ENSEIGNANTS PAR DEPARTEMENT D'ENSEIGNEMENT

Département de Biochimie et Toxicologie

Pr François Sichel

Dr Véronique André, MCU - HDR

Dr Christophe Denoyelle, MCU

Dr Sophie Krieger, MCU

Dr Pierre Lebailly, MCU - HDR

Dr Mathilde Lechevrel, MCU - HDR

Dr Monique N'Diaye, MCU

Dr Marie Villedieu, MCU

Département de Biodiversité-Santé, Microbiologie, Biotechnologies

Pr David Garon

Dr Anne Dhalluin, MCU

Dr Philippe Eldin De Pécoulas, MCU - HDR

Pr Jean-Christophe Giard

Dr Monique N'Diaye, MCU

Dr Jean-Philippe Rioult, MCU

Département de Biophysique et Modélisation Moléculaire

Pr Ronan Bureau

Dr Alban Lepailleur, MCU

Pr Jana de Oliveira Santos

Département de Chimie Minérale et Chimie Analytique

Pr Raphaël Delépée

Dr Thomas Cailly, MCU-HDR

Dr Catherine Laporte-Wojcik, MCU

Dr Ivannah Pottier, MCU

Dr Virginie Prévost, MCU-HDR

Dr Marc Since, MCU

Département de Chimie Organique, Chimie Thérapeutique et Chimie de l'Environnement

Pr Patrick Dallemagne

Pr Frédéric Fabis

Dr Maria Pereira-Rosenfeld, MCU

Pr Christophe Rochais

Dr Anne-Sophie Voisin-Chiret, MCU-HDR

Département de Pharmacie clinique et Sémiopathologie

Dr Guillaume Saint-Lorant, PAST

Département de Pharmacie Galénique

Pr Aurélie Malzert-Fréon

Dr Anne-Claire Groo, MCU

Département de Pharmacognosie

Pr Valérie Collot

Dr Jérôme Quintin, MCU

Département de Physiologie et Pharmacologie

Pr Michel Boulouard

Dr Valentine Bouet, MCU - HDR

Pr François Dauphin

Pr Thomas Fréret

Dr Eleni Paizanis, MCU

Pr Pascale Schumann-Bard

Remerciements

À Madame Prevost Virginie, pharmacien et enseignant-chercheur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'UFR de Caen et à l'Unité de recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers. Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail et pour vos précieux conseils. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

Je tiens à remercier ma directrice de thèse, le Docteur Faveyrial Audrey, chef de service de l'Hôpital de Jour du Centre François Baclesse. J'ai beaucoup appris lors de mon stage d'externat dans votre service, en particulier sur l'utilisation du patch Qutenza[®]. Je vous remercie pour votre intérêt et votre aide. Je vous remercie aujourd'hui d'accepter de juger mon travail de thèse.

À Mr Lebailly Pierre, maître de conférence en Santé Publique et enseignant-chercheur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Caen et à l'Unité de recherche Interdisciplinaire pour la Prévention et le Traitement des Cancers. Je vous remercie pour votre précieuse aide qui a permis l'évolution et l'aboutissement de ce travail. Recevez ici ma plus sincère reconnaissance.

À Mme Loiseau Christelle, Docteur en pharmacie, je vous remercie pour vos encouragements et votre confiance. Merci d'accepter de juger mon travail.

À mes parents, pour tout. Pour votre soutien indispensable depuis toujours.

À mon frère Cédric, ma belle-sœur Dolorès, ma filleule Lili et mon neveu Zack, d'être là et de m'avoir donné les moments en famille dont j'avais besoin tout au long de mes études, et pour ce travail.

À Charles-Patrick, pour ton investissement, ta patience et ton soutien infailible. J'ai souvent pensé que je ne verrais jamais la fin de ce travail. A chacun de ces moments, tu étais là pour m'encourager et m'aider à avancer. Ton avis est le plus important de tous et j'espère pouvoir te rendre fier.

À ma belle-famille, pour sa bienveillance.

À Barbara, pour ton amitié et ton soutien.

À Mathieu, pour ces années de TP et d'amitié.

À Pierre, pour m'avoir encouragé à terminer ce travail, et tes messages stressants mais utiles !

À Marine, pour tes encouragements.

À Audrey et Christophe, pour réussir à être présents tout en étant à des milliers de kilomètres.

À Adeline, Amandine, Angèle, Aude, Justine, Ophélie, Raphaële, et Thaïs, votre amitié m'est précieuse.

À Mr Marodon Claude, pour son amitié et son aide.

À Mr Loiseau Sylvain, pour votre confiance.

À mes collègues, pour leurs encouragements.

A l'équipe de la pharmacie VXL, merci pour votre aide et vos encouragements.

Au Dr Le Caer Franck, à Maud Gicquere et à Maryline, merci pour votre aide.

Au service informatique du Centre François Baclesse, et en particulier à Mr Lefèvre
Bruno pour l'extraction informatique.

Table des matières

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES	9
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	10
INTRODUCTION	12
PREMIERE PARTIE	13
I. CAPSAÏCINE	14
■ <i>Capsicum annuum</i>	14
■ Description botanique	14
■ Histoire et usages	19
■ La capsaïcine	21
■ Molécule et propriétés	21
■ Un récepteur privilégié : le récepteur TRPV1	23
II. QUTENZA [®]	29
■ Généralités	29
■ Mécanisme d'action du Qutenza[®]	31
■ Données disponibles sur le Qutenza[®]	34
III. UN DOMAINE D'APPLICATION : LE SYNDROME DOULOUREUX POST-MASTECTOMIE	37
■ Le cancer du sein	37
■ Epidémiologie	37
■ Traitements du cancer du sein	38
■ Chirurgies du sein	40
■ La douleur neuropathique post-opératoire (DNPO)	43
■ Rappels	43
■ Physiopathologie de la douleur neuropathique post-opératoire	47

■	Le syndrome douloureux post-mastectomie	48
■	Définition	48
■	Causes	50
■	Diagnostic	51
	DEUXIEME PARTIE	56
	I. ETUDE DES REPONSES AU QUESTIONNAIRE NEUROPATHIC PAIN SYMPTOM INVENTORY (NPSI) DES PATIENTS QUTENZA[®] DU CENTRE FRANÇOIS BACLESSE	57
■	Objectif	57
■	Matériel et méthode	58
■	Service concerné : Hôpital de jour du Centre François Baclesse	58
■	Recueil des données	58
■	Questionnaire NPSI	60
■	Déroulement de l'enquête	62
■	Résultats	65
■	Description de l'échantillon	65
■	Etude des réponses au questionnaire NPSI des UCP divers, UCP sein et UCP sein métastatique	67
■	Etude des réponses au questionnaire NPSI du groupe UCP sein	78
■	Discussion et conclusion de l'étude	86
	II. DISCUSSION GENERALE	90
	III. BIBLIOGRAPHIE	92
	IV. ANNEXES	95
	Annexe 1 : Protocole d'utilisation des patchs de Qutenza[®]	95
	Annexe 2 : Mentions légales concernant le Qutenza[®]	100
	Annexe 3 : Questionnaire de Saint Antoine	106
	Annexe 4 : Questionnaire de Saint Antoine abrégé	107
	Annexe 5 : Liste des termes utilisés pour le descriptif de la zone traitée par Qutenza[®]	108

Liste des abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATP	Adénosine triphosphate
CFB	Centre François Baclesse
CLUD	Comités de Lutte Contre la Douleur
DNP	Douleurs Neuropathiques périphériques
DNPO	Douleur Neuropathique Post-Opératoire
DPZ	Douleur Post-Zostérienne
EVA	Echelle Visuelle Analogique
EN	Echelle Numérique
EVS	Echelle Verbale Simple
HAS	Haute Autorité de Santé
IASP	Association Internationale d'Etude de la Douleur
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
NA-VIH	Neuropathie Associée au Virus de l'Immunodéficience acquise
NGF	Nerve Growth Factor
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SDPM	Syndrome Douloureux Post-Mastectomie
SF-12	12-Item Short Form Health Survey
TrKa	Tropomyosin Receptor Kinase A
TRP	Transient Receptor Potential
TRPV	Transient Receptor Potential Vanilloid
UCP	Unité de Concertation Pluridisciplinaire

Liste des figures et tableaux

Liste des figures :

Figure 1 : Planche Botanique de <i>Capsicum annuum</i>	18
Figure 3 : Structure du TRP (10)	25
Figure 4 : Tétramère de TRP (10).....	25
Figure 5 : Mécanisme de dysfonctionnement des fibres nociceptives	31
Figure 6 : Effet de la capsaïcine sur les TRPV1 membranaires, les TRPV1 du réticulum endoplasmique et les mitochondries (12)	33
Figure 7 : Rétractation de la terminaison nerveuse par déplétion en ATP (12)	33
Figure 8 : La mastectomie totale.....	40
Figure 9 : La mastectomie modifiée	41
Figure 10 : Questionnaire DN4 : outil de diagnostic des douleurs neuropathiques (31)	52
Figure 11 : Détermination de la zone à traiter.....	55
Figure 12 : Questionnaire NPSI	61
Figure 13 : UCP et groupes étudiés	64
Figure 14 : Nombre d'observations en fonction de l'année de naissance	65
Figure 15 : Nombre d'observations par UCP référente	66
Figure 16 : Proportion d'hommes et de femmes dans l'UCP divers, sein et sein métastatique.....	67
Figure 17 : Proportion d'observations en fonction du score total pour les UCP divers, sein et sein métastatique.....	69
Figure 18 : Proportion d'observations en fonction du score brûlure pour les UCP divers, sein et sein métastatique.....	70
Figure 19 : Proportion d'observations par score constriction pour les UCP divers, sein, sein métastatique....	72
Figure 20 : Proportion d'observations en fonction du score douleurs paroxystiques pour les UCP divers, sein, et sein métastatique	73
Figure 21 : Proportion d'observations de chaque UCP référente en fonction de leur score douleurs évoquées	74
Figure 22 : Proportion d'observations en fonction du score paresthésies/dysesthésies pour les UCP divers, sein et sein métastatique	76
Figure 23 : Proportion d'observations en fonction du score brûlure pour les différentes zones du SDPM.....	79
Figure 24 : Proportion d'observations en fonction du score constriction pour les différentes zones du SDPM80	
Figure 25 : Proportion d'observations en fonction du score douleurs paroxystiques pour les différentes zones du SDPM	82
Figure 26 : Proportion d'observations en fonction du score douleurs évoquées pour les différentes zones du SDPM	83
Figure 27 : Proportion d'observations en fonction du score paresthésies/dysesthésies pour les différentes zones du SDPM.....	85

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Tableau comparatif entre les 4 cultivars : Poivron, Piment fort, Piment oiseau et Piment antillais	17
Tableau 2 : Carcinome du sein <i>in situ</i> , définition et traitements.....	38
Tableau 3 : Cancer du sein infiltrant non métastatique, définition et traitements.....	39
Tableau 4 : Cancer du sein infiltrant métastatique, définition et traitements.....	39
Tableau 5 : Traitements systémiques des douleurs neuropathiques périphériques (17).....	44
Tableau 6 : Calcul des sous scores et du score total du NPSI.....	62

Introduction

La majorité des patients atteints de cancer ressentent ou ressentiront des douleurs à un moment donné de leur maladie (1).

La souffrance physique a des répercussions majeures sur la qualité de vie, le moral, la vie professionnelle, et les relations avec les autres. Quelles que soient sa cause et son intensité, prévenir et traiter la douleur est une priorité.

Aujourd'hui, les spécialistes considèrent que près de 90 % des douleurs peuvent être soulagées (2).

Néanmoins, certains types de douleurs tels que les douleurs neuropathiques périphériques peuvent être réfractaires aux traitements de première intention. C'est pourquoi, afin de répondre aux objectifs fixés par le plan Cancer 2009-2013 en termes de prise en charge de la douleur cancéreuse, l'utilisation de la spécialité Qutenza[®] a été instaurée au Centre François Baclesse (CFB) à Caen.

Ce patch suscite l'intérêt, autant par l'originalité de son principe actif, la capsaïcine, extraite du piment, que par ses précautions d'utilisations, nécessitant une hospitalisation de jour, mais aussi par la promesse d'une durée d'action de 12 semaines après un temps de pose de 30 à 60 min (3).

Parmi la population traitée par Qutenza[®] au CFB, une part très importante des patients présentent un Syndrome Dououreux Post-Mastectomie (STPM). Ce syndrome, dont la douleur est de composante neuropathique, semble être une indication pertinente au patch de capsaïcine.

A travers ce travail, je m'efforcerai de retranscrire la diversité des domaines de connaissance acquis pendant mes études de pharmacie. La première partie, s'emploiera à établir l'intérêt que le patch Qutenza[®] 8% peut avoir dans le SDPM. Dans un deuxième temps, des études descriptives des patients souffrant du SDPM et traités par Qutenza[®] seront réalisées à l'aide de données récoltées lors de la pose des patchs au CFB.

Première partie

I. Capsaïcine

■ *Capsicum annuum*

■ Description botanique

■ Les noms latins et vernaculaires

Dénomination binomiale

La dénomination binomiale du piment est :

Capsicum annuum L, *Capsicum frutescens* L, *Capsicum chinense* Jacq (1)

Le nom latin de la plante, *Capsicum*, a été donné par Tournefort, botaniste français du XVII^e siècle. Une théorie populaire affirme que le nom de *Capsicum* est dérivé du grec *kapto*, qui signifie "mordre". D'autres soutiennent que le nom *Capsicum* est dérivé de *capsa*, le mot latin pour « boîte », en référence à la forme du fruit : le piment (4).

Noms vernaculaires

Les noms français sont : piment, poivron, paprika, piment oiseau, poivre de Cayenne, habanero, piment antillais.

Les noms anglais sont : *capsicum*, *capsicum* pepper, chilli, sweet pepper, bell pepper, bird pepper, chinense pepper, aromatic pepper, bonnet pepper (5).

■ Classification phylogénétique

Selon la classification phylogénétique Angiosperms Phylogeny Group III (6), la classification du genre *Capsicum* est la suivante :

Règne : *Plantae*

Embranchement : *Spermatophyta*

Sous-embranchement : *Angiospermeae*

Classe : *Dicotylédoneae*

Sous-classe : *Astérideae*

Ordre : *Solanales*

Famille : *Solanaceae*

Genre : *Capsicum*

Description botanique

On considère le plus souvent *Capsicum annuum* (figure 1), *Capsicum frutescens* et *Capsicum chinense* comme trois espèces distinctes. La distinction se fait sur la base des caractéristiques des fruits et des fleurs. De plus, il existe de nombreuses formes intermédiaires qu'il est difficile d'identifier et d'assigner à l'une des trois espèces. C'est pourquoi nous effectuerons une description généraliste du genre *Capsicum* puis soulignerons les caractéristiques des 4 cultivars principaux. Un cultivar est un type végétal résultant d'une sélection, d'une mutation ou d'une hybridation (naturelle ou provoquée) et cultivé pour ses qualités agricoles (4).

Description générale du genre *Capsicum*

Il s'agit d'une plante herbacée érigée ou sous-arbrisseau fortement ramifiée, pouvant atteindre 2,5 m de haut.

Elle peut être cultivée comme plante annuelle ou comme plante vivace à vie courte dans les jardins familiaux. Sa racine est pivotante, avec de nombreuses racines latérales.

- La tige est irrégulièrement anguleuse à sub-cylindrique, jusqu'à 1 cm de diamètre, sa couleur est de verte à brun-vert, souvent munie de poils mous et de taches violacées près des nœuds.
- Les feuilles alternes, simples et de couleur vert pâle à vert foncé, sont très variables.
 - Le limbe des feuilles est ovale (jusqu'à 10 cm × 5 cm), avec des bords entiers, et est presque glabre. L'apex du limbe est acuminé.
 - Les pétioles eux, peuvent atteindre jusqu'à 10 cm de long.

- Les fleurs sont habituellement solitaires, mais peuvent parfois être 2 ou plus par nœud. Elles sont terminales, bisexuées, et habituellement pentamères.
 - Le pédicelle habituellement recourbé peut atteindre jusqu'à 3 cm de long, mais s'allonge jusqu'à 8 cm chez le fruit.
 - Le calice est persistant et accroissant chez le fruit, il a la particularité d'être muni de dents bien visibles.
 - La corolle campanulée à rotacée mesure de 8 à 15 mm de diamètre, elle peut être blanche ou verdâtre, parfois violacée. Le tube est court et les lobes sont ovales.
 - Les étamines adnées à la base au tube de la corolle portent des anthères bleues pâles à violacées.
 - L'ovaire est supère, bi ou quadra-loculaire, surmonté d'un style filiforme, de couleur blanc ou violacé avec un stigmate capité.

- Le fruit est une baie dont la taille, la forme, la couleur et la saveur sont très variables. Cependant, il est en règle générale plus ou moins conique, pouvant aller jusqu'à 30 cm de long. Jeune, sa couleur peut être verte jaune, blanc crème ou violacée puis vire au rouge, orange, jaune ou brune lorsqu'il est mûr.
 - Les nombreuses graines jaunes pâles sont orbiculaires et aplaties. Leur diamètre est d'environ 3–5,5mm. La germination de la plantule se fait de manière épigée (5).

Distinction entre les différents types de cultivars

La cartographie des génomes de *Capsicum annuum*, *Capsicum chinense* et *Capsicum frutescens* montrent des groupes de gènes similaires. La distinction entre les trois taxons à partir de critères morphologiques de la fleur et du fruit, semble peu adaptée. Afin de faciliter la compréhension nous considérerons une seule espèce, *Capsicum annuum* (figure 1) dans laquelle nous distinguerons quatre groupes de cultivars, le poivron, le piment fort, le piment oiseau et le piment antillais. Ces derniers seront différenciés sur la morphologie de leurs fleurs et de leurs fruits (tableau 1).

Cultivar	<u>Le poivron</u>	<u>Le piment fort</u>	<u>Le piment oiseau</u>	<u>Le piment antillais</u>
Espèce habituellement associée	<i>Capsicum annuum</i>	<i>Capsicum annuum</i>	<i>Capsicum frutescens</i>	<i>Capsicum chinense</i>
Cycle vital	Herbacée annuelle	Herbacée annuelle	Vivace à vie courte	Herbacée annuelle ou vivace à croissance lente
Croissance	Rapide	Rapide	Lente	Rapide/lente
Fleurs	Blanches et solitaires.	Blanches, pendantes et solitaires.	Blanches-verdâtres, cireuses, dressées et groupées par deux ou plus.	Verdâtres, cireuses, et pendantes. Elles sont généralement groupées par deux ou plus
Taille, forme et aspect du fruit	Gros avec un diamètre de 3 à 12 cm.	Variable, mais généralement allongés ou ovoïdes (2–16 cm de long). Sa paroi peut être lisse ou ridée.	Allongés et dressés, ils sont généralement petits et étroits (5 cm × 1 cm). La paroi est lisse.	Globuleux à cylindriques. Sa paroi est ridée.
Couleur du fruit	Rouge, orange, jaune, violet, blanc, bleu ou brun lorsqu'ils sont mûrs	Rouge, parfois orange ou jaune	Oscille du vert au blanc crème jusqu'au jaune lorsqu'ils sont jeunes, puis de l'orange au rouge lorsqu'ils sont mûrs	Rouge, orange ou jaune lorsqu'ils sont mûrs
Saveur du fruit	Douce et sucrée.	Douce à très piquante.	Extrêmement piquante.	Très douce à extrêmement piquante. Arôme typique.

Tableau 1 : Tableau comparatif entre les 4 cultivars : Poivron, Piment fort, Piment oiseau et Piment antillais

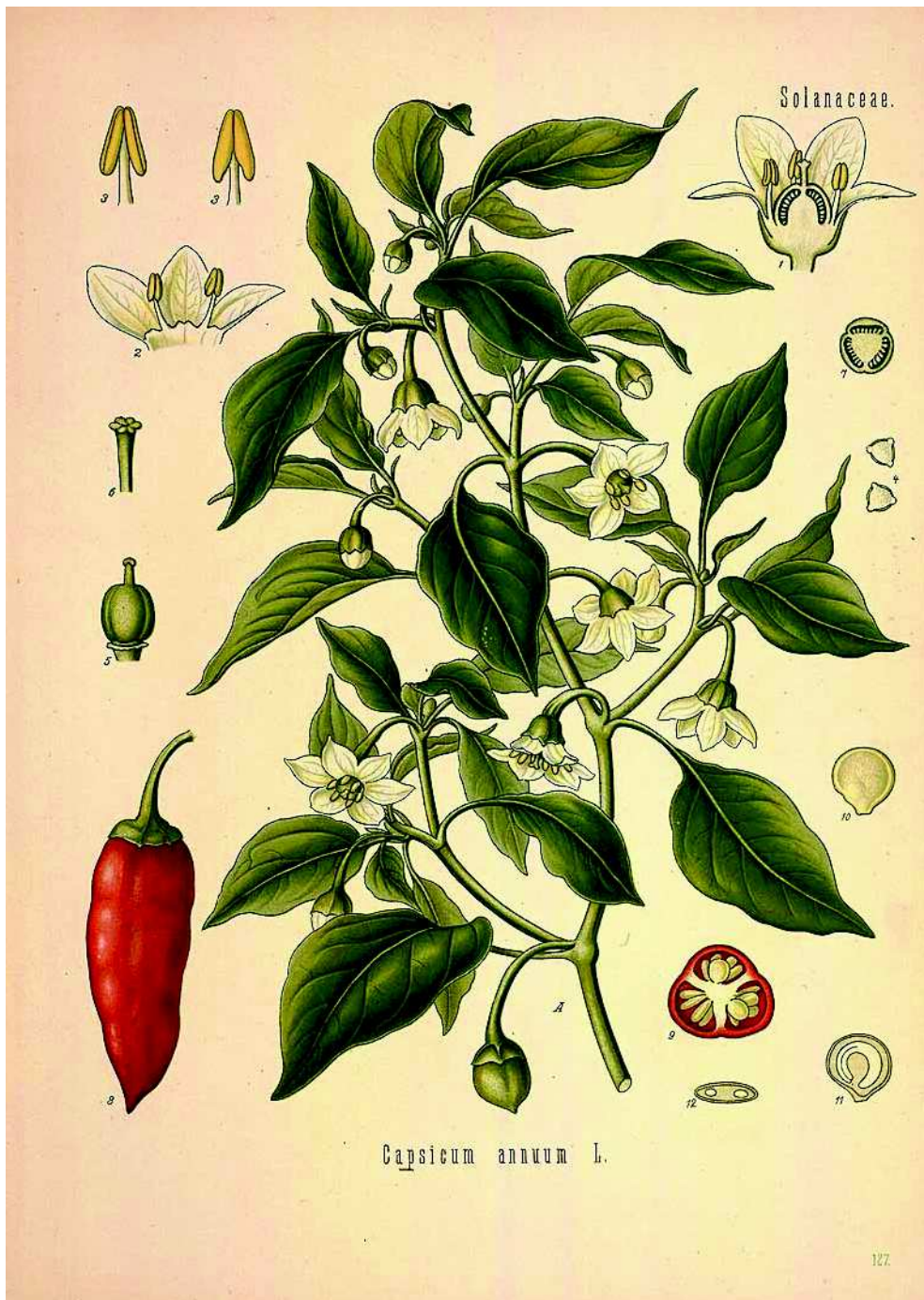


Figure 1 : Planche Botanique de *Capsicum annuum*

■ Histoire et usages

■ Histoire du piment et répartition géographique

Le genre *Capsicum* regroupe 25 espèces qui sont originaires d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud. Les formes cultivées, aux fruits peu déhiscents donc moins endommagés par les oiseaux, ont été domestiquées aux temps préhistoriques. La probable origine du piment fort et du poivron (*Capsicum annuum*) fut le Mexique, alors que le piment antillais (*Capsicum chinense*) est originaire de la région amazonienne et le piment oiseau (*Capsicum frutescens*) des régions côtières de la zone méridionale d'Amérique du Sud. Les 3 espèces ont subi d'intenses croisements à l'origine de nombreuses formes intermédiaires.

C'est après la découverte de l'Amérique par Christophe Colomb, que les Espagnols et les Portugais ont ramené le piment (fort et doux) en Europe. Le piment fort en particulier a été largement diffusé dans toutes les régions tropicales et subtropicales du monde. A la fin du XVII^e siècle, on le cultivait comme légume et condiment, ainsi de nombreux types et variétés locales ont été développés. Le piment antillais a été introduit en Afrique de l'Ouest plus tard que les piments fort et oiseau. Ce sont les esclaves africains qui l'ont rapporté d'Afrique de l'Ouest vers les Caraïbes.

On cultive si largement le piment fort en Afrique qu'il est considéré aujourd'hui comme un légume et un condiment africain traditionnel, alors que le poivron, beaucoup moins apprécié, est considéré comme un légume exotique européen récemment introduit. Il est largement cultivé dans les pays occidentaux industrialisés où le climat est tempéré.

Deux autres espèces domestiquées, *Capsicum baccatum* L. et *Capsicum pubescens*, sont cultivées couramment en Amérique latine. On rencontre parfois des cultivars commerciaux de *Capsicum baccatum* dans les pays asiatiques, et le *Capsicum pubescens* sur les hautes terres indonésiennes puisqu'il résiste assez bien au froid (5).

Quelques exemples d'utilisations diverses du piment

- Usage culinaire : les fruits du piment sont consommés à l'état frais, séchés ou transformés. Il n'y a pas de limite définie entre l'utilisation du piment comme épice, pour les formes les plus piquantes et comme légume, pour les formes douces (5).
- Usage cosmétique et alimentaire : on peut extraire, des fruits mûrs du piment rouge, un colorant naturel à usage alimentaire : le E160c dont les principaux colorants sont la capsanthine et la capsorubine (7).
- Usage défensif : les Incas, pour se protéger des envahisseurs espagnols, brûlaient des piments séchés pour les aveugler temporairement. Quatre siècles plus tard, le premier brevet américain était délivré pour l'utilisation de la capsaïcine dans les armes dites de défense telles que les bombes lacrymogènes (4).

Les usages en médecine traditionnelle non antalgique

- La capsaïcine participe à la digestion en provoquant une importante salivation ainsi qu'une augmentation des mouvements péristaltiques intestinaux (5).
- Dans les pays chauds, le piment est aussi utilisé dans la cuisine pour son action sur la sudation qui permet de lutter contre la chaleur (5).

Les utilisations en médecine traditionnelle antalgique

- Les premières utilisations à visée antalgique ont été décrites chez les Amérindiens, qui se frottaient les gencives avec des piments pour lutter contre les douleurs dentaires. Cette pratique a ensuite été décrite par le botaniste Hangay en 1887 en Europe sous la forme d'extrait alcoolique de piment (4).

■ La capsaïcine

C'est la capsaïcine qui donne son piquant au piment. Le goût et la saveur dépendent d'autres composés (exemple : glucose, fructose, 2-méthoxy-3-isobutyl-pyrazine) (2).

■ Molécule et propriétés

La capsaïcine a été isolée pour la première fois par Thresh en 1846, qui lui prédit une structure proche de la vanilline. C'est seulement en 1919 que Nelson identifia sa structure chimique exacte. Sa synthèse complète eut lieu en 1930 par Spath et Darling (7).

La structure chimique de la capsaïcine est représentée sur la figure 2.

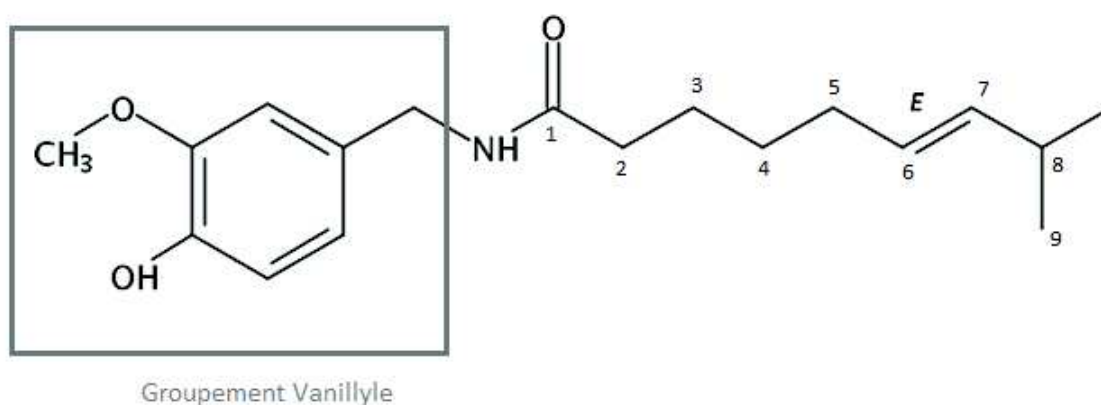


Figure 2 : (E)-N-[(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)méthyl]-8-méthylnon-6-énamide (8)

Dans le système de nomenclature de l'International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), la dénomination de la capsaïcine est :

(E)-N-[(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)méthyl]-8-méthylnon-6-énamide (8)

Il s'agit d'un amide avec une chaîne principale de 9 carbones insaturée en position 6 et substituée en position 8 par un groupement méthyl.

L'azote du groupe amide est substitué par un groupement vanillyle, caractéristique des composants appartenant au groupe des vanilloïdes. Il s'agit d'un noyau benzylique substitué par un groupement hydroxyle en position para et d'un groupe méthoxy en position méta.

Propriétés

Dans les conditions normales de température et de pression, la capsaïcine est un solide (poudre cristalline) très volatile et inodore.

La capsaïcine est un alcaloïde soluble dans l'eau à 28,93 mg / litre d'eau à une température de 25 °C. Cependant, elle est pratiquement insoluble dans l'eau froide. Elle est facilement soluble dans l'alcool, l'éther, le benzène et légèrement soluble dans le disulfure de carbone et l'acide chlorhydrique concentré.

La capsaïcine est stable dans les conditions de stockage recommandées soit à une température de 15 - 25 °C et à une pression de 1 atm.

Cependant, lors de sa décomposition thermique, il y a émission de fumée toxique de monoxyde d'azote.

Le point de fusion de la capsaïcine est de 65 °C (7).

Néanmoins, malgré ses propriétés chimiques et en raison de l'irritation des muqueuses qu'elle provoque, on qualifiera l'odeur de la capsaïcine de piquante et son goût de brûlant.

En effet, l'échelle de Scoville a été créée afin de quantifier la force d'un piment en fonction de la quantité de capsaïcine qu'il contient (tableau 2). Elle a été inventée en 1912 par le pharmacologue Wilbur Scoville. Son but est de renseigner sur la teneur en capsaïcine et donc sur la force des piments. Pour établir son classement, Mr Scoville préparait une solution de piment frais entier dilué avec de l'eau sucrée. Cette solution était testée par cinq personnes et diluée tant que la sensation de brûlure du piment subsistait. Lorsque la sensation de brûlure disparaissait, la valeur de la dilution servait d'indice de mesure.

Un piment doux, ne contenant pas de capsaïcine, a un degré de zéro, ce qui signifie qu'il ne génère aucune sensation de brûlure détectable même sans dilution. À l'opposé, pour les piments les plus forts, un taux de 100 000 signifie que leur extrait doit être dilué 100 000 fois avant que la capsaïcine ne devienne indétectable (9).

Degré	Appréciation	Unité Scoville	Exemple
0	Neutre	0 – 100	Poivron
1	Doux	100 – 500	Paprika doux
2	Chaleureux	500 – 1 000	Piment d'Anaheim
3	Relevé	1 000 – 1 500	Piment Ancho
4	Chaud	1 500 – 2 500	Piment d'Espelette
5	Fort	2 500 – 5 000	Piment Chimayo
6	Ardent	5 000 – 15 000	Paprika Fort
7	Brûlant	15 000 – 30 000	Piment Cascabel
8	Torride	30 000 – 50 000	Piment de Cayenne
9	Volcanique	50 000 – 100 000	Piment Tabasco
10	Explosif	Plus de 100 000	Piment Habanero

Tableau 2 : Echelle de Scoville simplifiée (9)

■ Un récepteur privilégié : le récepteur TRPV1

■ La famille des TRP

Les nocicepteurs possèdent de nombreux récepteurs et canaux transmembranaires responsables de la transduction des stimuli chimiques, mécaniques ou calorifiques.

Les Transient Receptor Potential (TRP) font partie de ces récepteurs. Il s'agit de récepteurs « généralistes », sensibles à des stimuli nociceptifs de différentes natures.

Les canaux TRP sont une grande famille d'une cinquantaine de canaux perméables aux cations. Ils sont divisés en 7 groupes :

- TRP Canonique : TRPC 1-7
- TRP Vanilloïde : TRPV 1-6
- TRP Mélastatine : TRPM 1-8
- TRP Polycystine : TRPP 1-6
- TRP Mucoïdine : TRPML
- TRP Ankyrine : TRPA
- TRP Non-mécanosensible : TRPN, non présents chez les mammifères

Ils sont caractérisés par :

- Une dépendance faible au potentiel d'action
- Une perméabilité non spécifique pour les cations
- Une activation par des ligands très variés
- Une présence dans la plupart des types cellulaires chez le mammifère (9).

■ Structure des TRP

Il s'agit d'une protéine canal constituée de 6 domaines transmembranaires avec un pore entre les cinquième et sixième segments tels que le décrit la figure 3. L'extrémité N terminale contient quant à elle une répétition de quatre ankyrines.

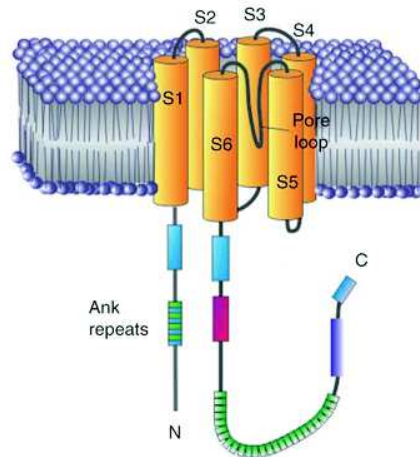


Figure 3 : Structure du TRP (10)

Les TRP s'assemblent en homo ou hétéro-tétramères (figure 4) pour former des canaux cationiques non sélectifs.

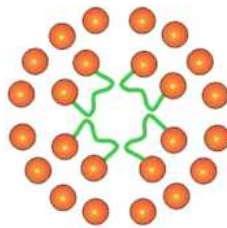


Figure 4 : Tétramère de TRP (10)

C'est la structure du pore qui détermine la perméabilité et la sélectivité. Tous les canaux TRP sont perméables aux cations.

Les canaux TRP sont activés de façons très variées par des messages intra et extracellulaire, des composés chimiques, des stimulations mécaniques ou des stress osmotiques.

Pour exemple :

Les canaux TRP canoniques sont activés à la suite de la stimulation de récepteurs activant diverses isoformes de la phospholipase C et PLC. Ils sont aussi modulés par la calmoduline et diverses protéines fixant les ions calcium (Ca^{2+}).

Les canaux TRP mélastatines, pour exemple les TRPM2, TRPM6 et TRPM7 sont couplés à des enzymes. C'est donc, le domaine enzymatique qui régule leur activité.

Les canaux TRP mucopolipines voient leur activité croître grâce au Ca^{2+} .

Les canaux TRP ankynines sont activés par le froid et les substances contenant de l'isothiocyanate et de l'allicine (ail et oignon).

Les canaux TRP vanilloïde (TRPV) 1 à 4 sont tous activés par la chaleur :

- En détail, les canaux TRPV 1 sont activés par la capsaïcine, l'anandamide, divers eicosanoïdes, leucotriènes B₄, N-arachidonoyl dopamine, adénosine et 2-amino éthoxyphénylborate (2-APB), le pH acide et une température supérieure à 43°.
- Le canal TRPV2 est sensible à l'hypotonie et à l'étirement dans le muscle lisse vasculaire.
- Le canal TRPV3 est activé par le camphre et le 2-APB.
- Le canal TRPV 4, par le alpha-phorbol, le 4-alpha-phorbol et le 12,13-didécanoate, et la 4-alphaPDD (9).

Localisation

Ils sont localisés au niveau des terminaisons périphériques des fibres nociceptives. Il s'agit de récepteurs sensoriels, qui sont exprimés au niveau de la peau, des muqueuses et dans certaines régions du système nerveux central.

Mécanisme d'action

Les récepteurs TRPV1 sont sensibles à une température supérieure à 43°C, un pH inférieur à 6, aux lipides endogènes et à différents agonistes exogènes. L'activation du TRPV1 est fonction de son état de phosphorylation, de la présence de protéines auxiliaires et de modifications allostériques. En effet, les ligands cités ci-dessus peuvent activer directement le TRPV1 ou se combiner ; ils pourront ainsi activer le récepteur à une température inférieure à 43°C ou à un pH supérieur à 6.

Lors de son activation, le récepteur TRPV1 subit un changement de conformation. En découle une ouverture du canal cationique qui provoque une entrée massive d'ions calcium (Ca^{2+}) et sodium (Na^+) dans le cytoplasme de la fibre nerveuse. Si la dépolarisation atteint la valeur seuil, il y aura déclenchement d'un potentiel d'action. Ce dernier se propage jusqu'à la moelle épinière et au cerveau, le signal sera traduit par une sensation de réchauffement, de brûlure, de piqûre ou de démangeaison.

Sensibilisation du TRPV1

Le TRPV1, récepteur de la capsaïcine, peut être sensibilisé à court et moyen terme.

En effet, toute lésion tissulaire entraîne une inflammation. Elle a pour conséquence une acidose locale, à laquelle s'ajoute une libération de bradykinines et d'adénosine triphosphate (ATP). L'ensemble va alors sensibiliser les TRPV1 et abaisser leur seuil d'activation à 34°.

De plus, l'interleukine 1 libérée par les macrophages de la réaction inflammatoire, va stimuler la synthèse de Nerve Growth Factor (NGF) par les fibroblastes et les kératinocytes. Le NGF se fixe sur les récepteurs Tropomyosin Receptor Kinase A (TrKA) présents sur les terminaisons des fibres nociceptives. Le couple NGF-TrKA est internalisé dans des vésicules endosomales jusqu'au ganglion dorsal du neurone. La présence du NGF provoque l'activation par phosphorylation de la protéine P38, à

l'origine d'une augmentation de la transduction de plusieurs gènes dont celui codant pour les récepteurs TRPV1. Les récepteurs TRPV1 ainsi produits vont subir un transport rétrograde pour aller se fixer à la surface de la membrane cytoplasmique (10).

La sensibilisation du TRPV1 par abaissement de leur seuil d'activation, ou par l'augmentation de leur nombre, peut être à l'origine d'hyperesthésie¹, d'hyperalgie² et/ou d'allodynie³.

¹ Sensibilité exagérée à une stimulation non douloureuse

² Réponse exagérée à une stimulation douloureuse

³ Douleur engendrée par un stimulus non douloureux

II. Qutenza[®]

■ Généralités

La spécialité Qutenza[®] est indiquée pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments antalgiques.

Elle se présente sous la forme d'un patch cutané de 14 cm x 20 cm contenant 179 mg de capsaïcine.

Il s'agit d'un patch à usage unique qui peut être coupé aux dimensions et à la forme de la zone à traiter. Le nombre de patches pouvant être appliqués simultanément est de quatre. L'application doit être faite sur une peau intacte, non irritée et sèche. Les temps de pose sont de 30 min pour les pieds et de 60 min pour les autres endroits du corps. Les applications peuvent être répétées tous les 90 jours si la douleur persiste ou apparaît de nouveau.

Le Qutenza[®] est réservé à l'usage hospitalier et doit être appliqué par un médecin ou un professionnel de santé sous la supervision d'un médecin.

C'est aussi le médecin qui détermine les zones à traiter. Cette zone peut être prétraitée par un anesthésique topique ou un antalgique par voie orale avant l'application du Qutenza[®]. La douleur pendant et après l'application peut être prise en charge par des antalgiques par voie orale ou des méthodes de refroidissement locales.

Certaines précautions sont à prendre avant la manipulation et l'administration. Le manipulateur qui effectue la pose ainsi que le retrait, doit être équipé de gants en nitrile, d'un masque standard et de lunettes de protection. Ces protections doivent être prises pour éviter de toucher involontairement les patches et les autres matériels qui sont entrés en contact avec les zones traitées. Après le retrait du patch, un gel nettoyant fourni avec le patch, doit être généreusement appliqué sur la zone traitée pour enlever toute trace résiduelle de capsaïcine.

Les patches utilisés et non utilisés et tous les autres matériels en contact avec la zone traitée doivent être immédiatement éliminés après utilisation en les plaçant dans le sac en polyéthylène fourni dans la boîte du Qutenza[®] ; celui-ci doit être scellé et déposé dans une poubelle appropriée pour déchets médicaux.

D'autres mises en garde sont nécessaires à l'utilisation du Qutenza[®]. Il ne doit pas être utilisé sur le visage, ni au-dessus de la limite du cuir chevelu et ni à proximité des yeux et des muqueuses. La pression artérielle doit être surveillée pendant la procédure de traitement. L'intensification de la douleur liée au traitement peut induire des augmentations passagères de la pression artérielle pendant et juste après l'application.

Les principaux effets indésirables du Qutenza[®] sont une sensation de brûlure, une douleur, un érythème et un prurit, locaux et transitoires au niveau du site d'application. Ils sont généralement d'intensité légère à modérée.

Le « Guide d'administration du Qutenza[®] » extrait du « Protocole d'utilisation des patchs de Qutenza[®] – CLUD 43 - version 3 du CHU de Toulouse » (11) est une procédure d'utilisation des patchs de Qutenza[®] à l'attention du manipulateur. Ce guide prend en compte toutes les précautions d'utilisations recommandées pour l'application du patch Qutenza[®] et facilite la compréhension du déroulement de la pose d'un patch. Il est consultable en annexe 1.

L'ensemble des mentions légales concernant le Qutenza[®] sont aussi consultables en annexe 2.

■ Mécanisme d'action du Qutenza®

L'effet initial de la capsaïcine est l'activation de nocicepteurs cutanés exprimant le TRPV1, à l'origine de la sensation de brûlure et de l'érythème.

Puis, suite à une exposition prolongée à la capsaïcine, les nocicepteurs cutanés deviennent moins sensibles à divers stimuli. Cet effet retardé de la capsaïcine est appelé « défonctionnalisation » et est à l'origine du soulagement de la douleur. La sensibilité des nerfs cutanés qui n'expriment pas le TRPV1 reste inchangée, notamment la capacité à détecter des stimuli mécaniques et vibratoires. Les modifications induites par la capsaïcine au niveau des nocicepteurs cutanés sont réversibles et il a été rapporté et observé que la fonction normale (la détection de sensations nocives) se rétablit en quelques semaines (11).

La capsaïcine est un agoniste hautement sélectif du récepteur TRPV1. Elle atténue l'hypersensibilité cutanée en entraînant le dysfonctionnement des fibres nociceptives par trois mécanismes représentés dans la figure 5.

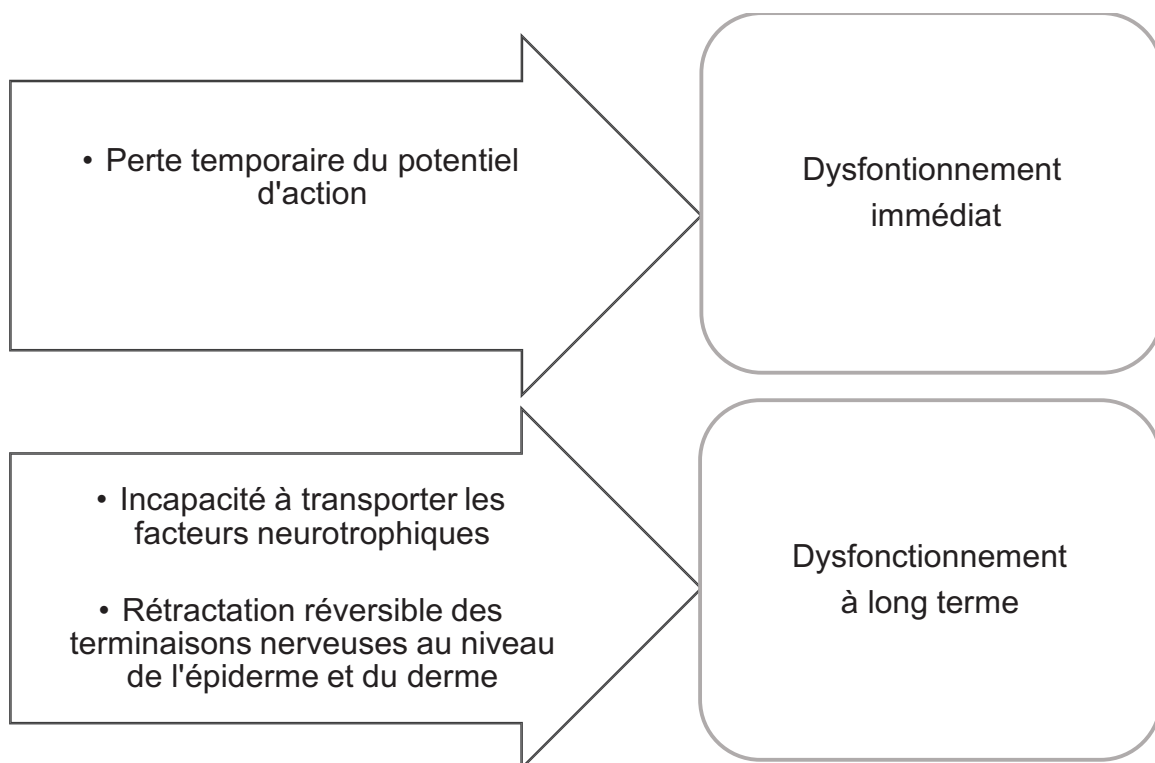


Figure 5 : Mécanisme de dysfonctionnement des fibres nociceptives

Dysfonctionnement immédiat

L'activation des récepteurs TRPV1 par la capsaïcine va avoir pour conséquence :

- L'inactivation des canaux sodium voltage dépendants (figure 6)
- La désensibilisation des récepteurs TRPV1 (figure 6)

Ceci entraîne une réduction de l'excitabilité neuronale.

Dysfonctionnement à long terme

L'activation des TRPV1 membranaires va entraîner une entrée de calcium d'origine extracellulaire (figure 6).

L'activation des TRPV1 présents au niveau du réticulum endoplasmique va également entraîner la libération de son pool de calcium dans le cytoplasme (figure 6).

Il y a donc une augmentation très importante du calcium intracellulaire qui va avoir pour conséquence :

L'activation de protéases calcium dépendante qui vont induire la dépolymérisation des microtubules du cytosquelette (figure 6). Les gelsolines sont un exemple de protéases qui entraînent la dépolymérisation de l'actine et qui bloquent sa repolymérisation immédiate (12).

Cela va conduire à l'arrêt du transport axonal et du transport des facteurs neurotrophiques.

De plus, à des concentrations plus importantes, la capsaïcine a un effet direct sur la chaîne respiratoire mitochondriale (figure 6). Elle est capable d'entrer en compétition avec l'ubiquinone et de provoquer l'arrêt de la chaîne respiratoire. Cet effet, sur la chaîne respiratoire, est renforcé par la forte concentration intracellulaire de calcium. L'accumulation de ces deux phénomènes va provoquer la rétractation des terminaisons nerveuses par déplétion en ATP (figure 7). L'ATP étant essentiel au maintien de l'intégrité de la membrane plasmique, ceci va provoquer l'effondrement de la terminaison nerveuse jusqu'à la profondeur où la capsaïcine n'est plus suffisamment concentrée pour inhiber la fonction mitochondriale (12).

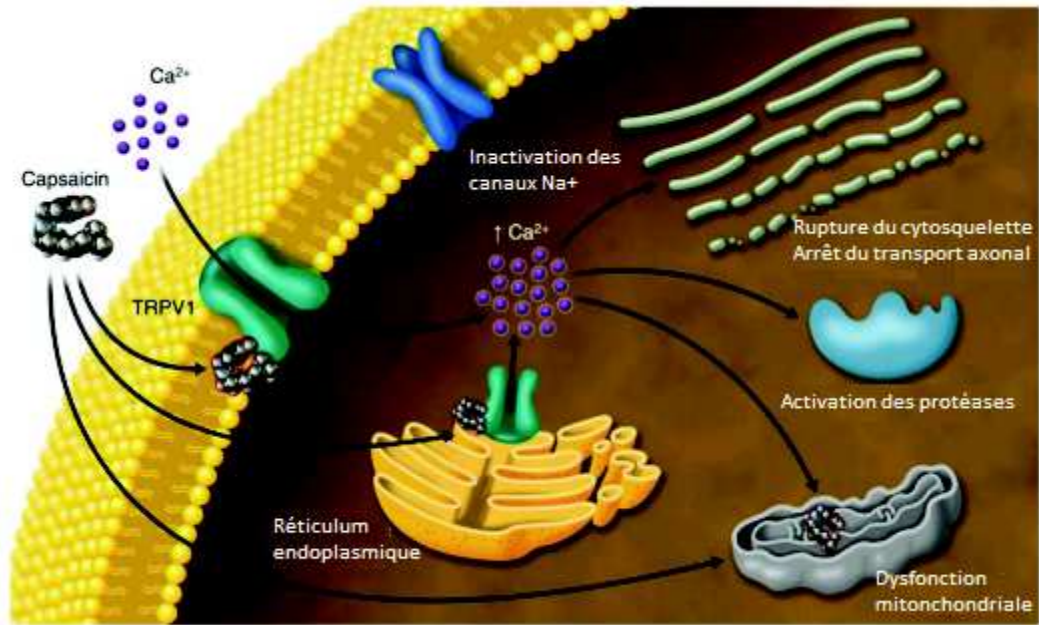


Figure 6 : Effet de la capsaïcine sur les TRPV1 membranaires, les TRPV1 du réticulum endoplasmique et les mitochondries (12)

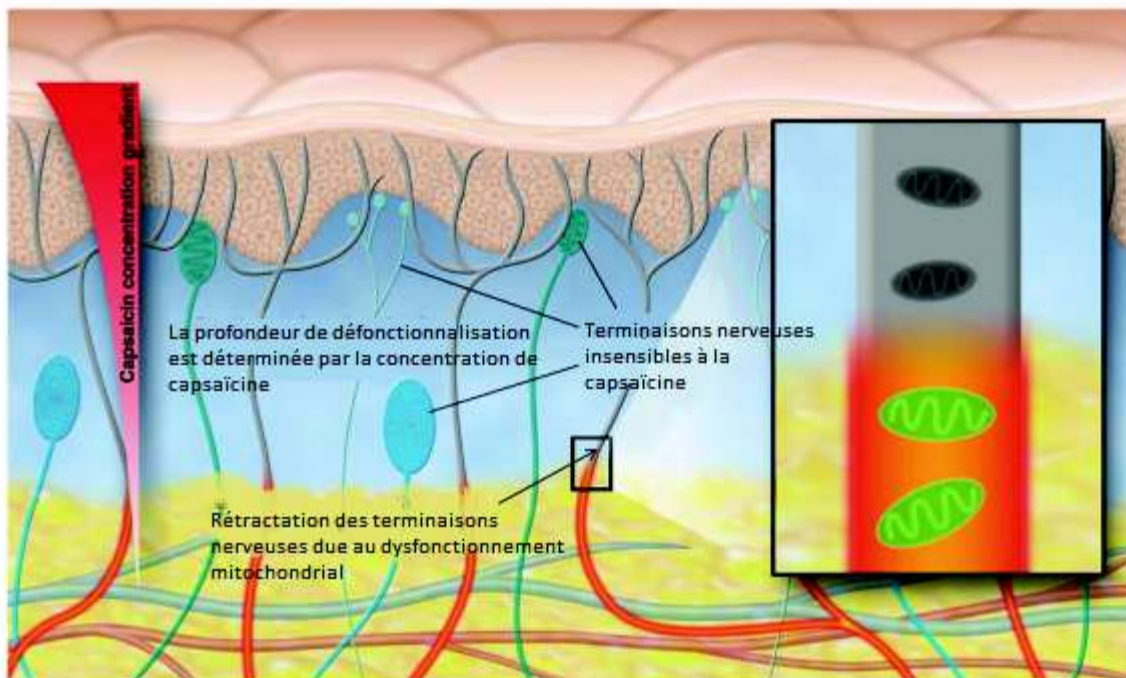


Figure 7 : Rétractation de la terminaison nerveuse par déplétion en ATP (12)

■ Données disponibles sur le Qutenza®

Le Qutenza® a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en mai 2009 pour le traitement des douleurs neuropathiques non diabétiques périphériques chez l'adulte, seul ou en association avec d'autres antalgiques sur la base d'une méta-analyse regroupant les résultats de l'ensemble des études disponibles. Il s'agissait de six études comparatives, randomisées en double aveugle dans des cas de douleurs post-zostériennes (DPZ) et de neuropathies associées au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Quatre études concernaient les DPZ (2 études pivot de phase III et 2 études de phase III supportant les études pivot) et deux études pivot de phase III traitaient des douleurs neuropathiques liées au VIH. Afin d'évaluer l'efficacité du patch Qutenza® (capsaïcine 8%) il fut comparé à un patch de capsaïcine dosé à 0,04%, pouvant être assimilé à un placebo (13).

Dans trois des six études, la différence statistiquement significative observée en valeur absolue sur le critère de jugement principal « changement du score moyen de la douleur », évalué selon l'échelle Neuropathic Pain Rating Scale (NPRS)⁴, était faible et non cliniquement pertinente (15). Il s'agissait de deux études pivot concernant les DPZ et d'une étude sur les douleurs neuropathiques liées au VIH. De plus, la différence n'était pas statistiquement significative dans les deux études supportant les études pivot réalisées dans les DPZ et dans la seconde étude portant sur les douleurs neuropathiques liées au VIH. L'effet de la capsaïcine à très faible dose (0,04%) étant non négligeable, elle rend la différence entre les groupes cliniquement non pertinente (15).

La commission de la Haute Autorité de Santé (HAS) avait alors estimé en 2010 concernant le Qutenza® que l'efficacité du patch de capsaïcine 8% dans les DPZ semblait bien réelle mais limitée. Cette efficacité paraissait moins évidente dans les douleurs neuropathiques liées au VIH.

Finalement, la commission avait considéré un Service Médical Rendu (SMR) modéré pour le Qutenza® et une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) nulle dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, autres que les douleurs liées au diabète chez les patients en échappement thérapeutique aux traitements disponibles

⁴ Echelle numérique d'évaluation de la douleur cotée de 0 à 10. Une modification au moins de 2 points par rapport à la valeur initiale est considérée comme cliniquement pertinente (14).

et recommandés. De plus, il a été considéré qu'une réévaluation de l'efficacité et de la tolérance du Qutenza[®], deux ans après ce premier avis serait nécessaire (15).

Le Qutenza[®], a fait l'objet en juillet 2015 d'une extension d'indication pour le traitement des douleurs neuropathiques d'origine diabétique, par le Comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments (15).

Pour réévaluer le patch de capsaïcine à 8%, le comité de transparence de l'HAS de 2016, a étudié quatre nouvelles études fournies par le laboratoire. L'étude ELEVATE, est une étude comparative de l'efficacité et de la tolérance de Qutenza[®] versus prégabaline dans les douleurs neuropathiques périphériques non diabétiques. L'étude STRIDE, est une étude clinique visant à évaluer la tolérance d'application répétée de patch de capsaïcine à 8%. Deux études observationnelles, QAPASA et QUEPP, visaient à documenter l'usage des patchs en pratique courante. L'étude QAPASA, seule étude française à être considérée, avait pour objectif quant à elle de décrire les caractéristiques de la population recevant Qutenza[®], de décrire les conditions de prise en charge, d'évaluer les effets à long terme d'applications répétées et de déterminer son impact sur la consommation des traitements médicamenteux des douleurs neuropathiques. L'étude allemande QUEPP, est susceptible de présenter des différences avec les pratiques françaises et ne sera donc pas discutée.

L'étude ELEVATE a montré la non-infériorité du Qutenza[®] par rapport à la prégabaline sur la diminution de la douleur moyenne des dernières 24h mesurée avec l'échelle NPRS après 8 semaines de traitement. Cependant, ce résultat doit être pris en compte puisque la comparaison entre un traitement local ponctuel et un traitement *per os* régulier peut être discutée. Il a aussi été relevé que le groupe Qutenza[®] contient un nombre plus important de patients ayant rapporté un effet indésirable.

L'étude STRIDE suggère quant à elle que l'amélioration des douleurs n'augmente pas avec la répétition des poses.

L'étude QAPASA, pour laquelle près de 40% des premières poses n'ont pas respecté les recommandations d'utilisation du Qutenza[®] (pas de surveillance médicale, et parfois pas de surveillance de la pression artérielle), a montré que dans 70% des cas, la pratique courante le Qutenza[®] ne permet pas de diminuer les antalgiques utilisés habituellement pour soulager les douleurs neuropathiques.

Le profil de tolérance et la fréquence importante des réactions aux sites d'applications ont été renforcé par les nouvelles données cliniques. L'étude QAPASA, a montré que

lors de la pratique courante, une douleur induite a été rapporté chez 14% des patients et a conduit pour 4% des patients à un retrait prématuré du patch. Le doute relatif à l'atteinte de la fonction sensorielle suite à une utilisation répétée de patch de capsaïcine à 8% n'a pu être levé par les études STRIDE et QAPSA (15).

III. Un domaine d'application : le syndrome douloureux post-mastectomie

■ Le cancer du sein

■ Epidémiologie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et la première cause de décès par cancer chez la femme en France (2). Le cancer du sein concerne aussi l'homme mais reste extrêmement rare (moins de 1% des cancers du sein) (2).

Le nombre de nouveaux cas de cancer du sein en 2015 en France métropolitaine est de 54062 (2). La diminution de l'incidence est de -1,5% par an en moyenne entre 2005 et 2012 (2). On estime à 11913 le nombre de décès imputables au cancer du sein en 2015. L'âge médian au moment du décès est de 73 ans (16). La survie à 5 ans est de 87 % et à 10 ans de 76 % (2).

D'après une enquête transversale qui a été réalisée dans le nord de la Norvège, 40,4% de patients ayant subi une chirurgie dans les 3 années précédentes, souffrent de douleurs modérées et 18,3% de douleurs sévères. La composante neuropathique a été diagnostiquée dans 24,5% des cas (17).

L'étude ADONIS, a pu mettre en avant, l'incidence élevée de douleurs chroniques post-mastectomie en France soit un pourcentage de 37,1 (18).

Le syndrome douloureux post-mastectomie (SDPM), dont nous développerons plus loin les critères de définition, concernerait 15 000 à 25 000 femmes par an (19).

La survie à 5 ans s'améliore au cours du temps. Elle est passée de 80 % pour les femmes diagnostiquées entre 1989 et 1993 à 87 % pour celles diagnostiquées entre 2005 et 2010. La mortalité diminue d'année en année. Cela s'explique en partie par l'amélioration des traitements et par un dépistage du cancer du sein de plus en plus adapté au niveau de risque de chaque femme, qui permet de diagnostiquer ces cancers à un stade précoce (2).

Ces derniers chiffres encourageants, permettent de prendre conscience de l'importance d'une prise en charge efficace des douleurs post-mastectomie afin d'assurer une bonne qualité de vie aux patients traités pour un cancer du sein.

■ Traitements du cancer du sein

Les différents types de traitement du cancer du sein sont la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie et les thérapies ciblées.

Parfois, un seul traitement est nécessaire, mais certains cas requièrent une association de traitement.

Ci-après, sont présentées les principales possibilités de traitement en fonction des types de cancers. Pour cela, nous allons regrouper les différents types de cancers en 3 groupes, le carcinome du sein *in situ*, le cancer du sein infiltrant non métastatique et le cancer du sein métastatique et résumer leurs traitements respectifs dans les tableaux 2, 3 et 4. (20)

Carcinome du sein <i>in situ</i>	
Carcinome dont les cellules cancéreuses sont présentes uniquement dans les canaux du sein ou dans les lobules du sein.	
Traitements	Chirurgie mammaire conservatrice associée à une radiothérapie.

Tableau 2 : Carcinome du sein *in situ*, définition et traitements

Cancer du sein infiltrant non métastatique	
Carcinome dont les cellules cancéreuses ont atteint les tissus qui entourent les lobules ou les canaux où le cancer a pris naissance initialement.	
Traitements	Le traitement de première intention, lorsque cela est possible, est une chirurgie mammaire conservatrice associée à une radiothérapie. En cas d'atteinte ganglionnaire une chirurgie ganglionnaire sera réalisée (exérèse ou curage).
<p>Quelle que soit la chirurgie, elle peut être complétée par une chimiothérapie éventuellement associée à une thérapie ciblée si la tumeur est HER2 positive ou à une hormonothérapie si la tumeur est hormono-sensible.</p> <p>Par ailleurs, dans certains cas de cancers inflammatoires ou si la tumeur est trop volumineuse pour être opérée d'emblée, la chirurgie est précédée d'un traitement médicamenteux néo-adjuvant (chimiothérapie ou parfois d'une hormonothérapie).</p>	

Tableau 3 : Cancer du sein infiltrant non métastatique, définition et traitements

Cancer du sein métastatique	
Cancer qui présente des métastases, c'est-à-dire des tumeurs formées à partir de cellules cancéreuses de la tumeur primitive du sein.	
Traitements	Le traitement est systémique, on utilisera alors la chimiothérapie, les thérapies ciblées et/ou l'hormonothérapie en fonction du type de cancer. Dans certains cas, en association au traitement systémique, on aura recours à un traitement locorégional : chirurgie et/ou radiothérapie de la tumeur ou de ses métastases.

Tableau 4 : Cancer du sein infiltrant métastatique, définition et traitements

Nous pouvons constater que dans chaque cas de cancer, la chirurgie est présente dans le protocole de soin.

■ Chirurgies du sein

Les chirurgies du sein sont nombreuses, elles se divisent en deux groupes, la mastectomie et la chirurgie mammaire conservatrice.

La mastectomie est une chirurgie mammaire dite non conservatrice qui consiste à enlever dans son intégralité le sein dans lequel se situe la tumeur. Elle peut être de deux types, la mastectomie totale (ou simple) et la mastectomie radicale modifiée.

Lors d'une mastectomie totale (figure 8), le sein, le mamelon et le revêtement des muscles du thorax (fascia pectoral) sont retirés. Sont laissés en place, les ganglions lymphatiques, les nerfs et les muscles du thorax.

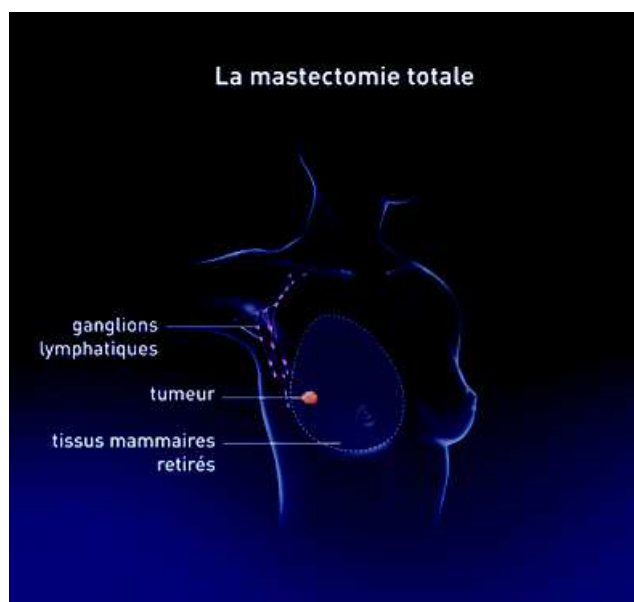


Figure 8 : La mastectomie totale

La base de l'acte chirurgical de la mastectomie modifiée (figure 9) reste la même que pour une mastectomie totale à la différence que certains ganglions lymphatiques axillaires vont être retirés. Ils seront analysés pour savoir s'ils contiennent des cellules cancéreuses afin de déterminer le degré d'extension du cancer.

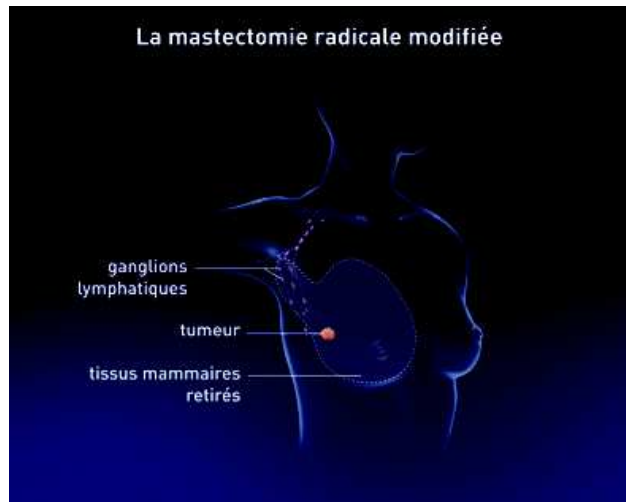


Figure 9 : La mastectomie modifiée

Il existe deux techniques pour enlever les ganglions lymphatiques axillaires, l'exérèse du ganglion sentinelle et le curage axillaire.

L'exérèse du ganglion sentinelle est une technique qui consiste à enlever le ou les premiers ganglions lymphatiques axillaires les plus proches de la tumeur et à les analyser. Elle permet de limiter le curage axillaire en cas d'envahissement ganglionnaire.

Pour localiser le ou les ganglions sentinelles, deux marqueurs peuvent être injectés au voisinage de la tumeur, seul ou en association ; le bleu patenté (injection en salle d'opération et recherche d'une teinte bleue) et/ou un radioélément (injection plusieurs heures avant l'intervention et recherche par scintigraphie).

Les deux substances vont être absorbées par les vaisseaux lymphatiques et vont circuler jusqu'aux premiers ganglions en amont de la tumeur.

Une fois les ganglions sentinelles repérés, ils seront retirés et analysés extemporanément.

En fonction des résultats de l'examen extemporané, un curage axillaire pourra être envisagé. Cette troisième étape pourra être réalisée lors de la même intervention ou non. Puisque en effet, l'examen anatomopathologique définitif quant à lui, n'est réalisé qu'après l'intervention et peut mettre en avant la nécessité d'une nouvelle intervention pour réaliser un curage axillaire.

Le curage axillaire est une chirurgie qui consiste à retirer une partie des ganglions lymphatiques axillaires. Il peut avoir lieu après l'analyse des ganglions sentinelles ou simplement lorsque l'exérèse des ganglions sentinelles est impossible.

Lors de l'intervention, le chirurgien réalise une incision limitée à l'aisselle, et retire en moyenne 8 à 10 ganglions lymphatiques.

La chirurgie mammaire conservatrice consiste à retirer la tumeur et une petite quantité des tissus environnants afin de conserver la plus grande partie du sein.

Il existe deux types de chirurgie conservatrice, la tumorectomie et la quadrantectomie (mastectomie segmentaire).

La différence entre ces deux types de chirurgie se fait selon le volume de glande mammaire enlevé. La quadrantectomie s'intéresse à une zone plus large de glande mammaire, elle correspond à environ un quadrant du sein.

Lors de l'acte chirurgical, l'incision est réalisée au-dessus ou tout près de la tumeur, elle est retirée avec une marge de tissu sain dite marge de sécurité. Le mamelon et l'aréole sont conservés en règle générale. A l'endroit où se situait la tumeur, le chirurgien met en place plusieurs clips radio-opaques qui permettront de localiser la zone à traiter par radiothérapie. L'exérèse de ganglions sentinelles ou un curage ganglionnaire peuvent aussi être réalisés lors d'une chirurgie conservatrice (20).

■ La douleur neuropathique post-opératoire (DNPO)

La douleur joue un rôle important dans la survie humaine, en aidant le corps humain à se retirer rapidement des sources de dégâts mais aussi en le prévenant des expositions aux éléments douloureux. La douleur après blessure sert à promouvoir la protection des zones vulnérables du corps. Ainsi, la douleur existe généralement dans un état transitoire, qui disparaît une fois que les stimuli douloureux sont éliminés et que les lésions tissulaires sont guéries. Cependant, dans certains cas, la douleur peut devenir chronique, c'est-à-dire qu'elle dure bien au-delà de sa période utile et qu'elle devient pathologique. La douleur chronique peut être extrêmement lourde, et peut réduire la qualité de vie et la capacité fonctionnelle globale du patient.

■ Rappels

■ La douleur neuropathique et ses traitements

L'Association Internationale d'Etude de la Douleur (IASP), définit la douleur neuropathique comme une douleur liée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel (21).

Elle se caractérise par des douleurs à type de brûlures ou de décharges électriques avec à l'examen clinique une hypoesthésie ou, au contraire, une allodynie. Elle est souvent associée à des signes sensitifs non douloureux (paresthésies, engourdissement, prurit) (21).

Actuellement, l'HAS recommande dans le traitement des neuropathies périphériques l'utilisation en première intention de traitements systémiques (tableau 5) et dans le cas de DPZ, d'un traitement local à base de lidocaïne, le VERSATIS® (19).

Ces traitements systémiques sont des antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine, clomipramine) ou des antiépileptiques agissant sur les canaux sodiques ou calciques (gabapentine ou prégabaline).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date d'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
LAROXYL (amitriptyline) <i>Teofarma</i>	DNP de l'adulte	05/10/2011	Important	Non applicable	Oui
ANAFRANIL (clomipramine) <i>Sigma-Tau</i>	Douleurs neuropathiques de l'adulte	20/02/2013	Important	Non applicable	Oui
TOFRANIL (imipramine) <i>CSP</i>	Douleurs neuropathiques de l'adulte	05/10/2011	Important	V (par rapport aux autres tricycliques habituellement utilisés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques de l'adulte)	Oui
NEURONTIN (gabapentine) <i>Pfizer</i>	DNP de l'adulte	06/06/2007	Important	III (dans le traitement des DPZ de l'adulte, en terme de réduction des effets indésirables, par rapport à la prise en charge habituelle des douleurs neuropathiques)	Oui
LYRICA (prégabaline) <i>Pfizer</i>	Douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte	09/05/2007 20/01/2016	Important	V (par rapport aux traitements habituellement utilisés dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques)	Oui
TEGRETOL (carbamazepine) <i>Novartis Pharma</i>	DNP de l'adulte	09/01/2013	Modéré	V (par rapport aux traitements médicamenteux habituellement utilisés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques de l'adulte)	Oui
VERSATIS (lidocaïne) <i>Grunenthal</i>	DNP post-zostériennes	06/10/2010	Important	IV (dans la prise en charge des douleurs postzostériennes de l'adulte)	Oui
Opioides forts	Non applicable	Non applicable	Important	Non applicable	Oui

Tableau 5 : Traitements systémiques des douleurs neuropathiques périphériques (17)⁵

Le Qutenza[®], seul médicament topique à posséder une AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques, est réservé aux patients en échec aux traitements de première intention et dans des structures spécialisées (22).

Des modalités de prise en charge non médicamenteuses sont également disponibles et peuvent être envisagées. Il s'agit de la neurostimulation transcutanée (efficace sur les douleurs neuropathiques périphériques focales⁶), de la stimulation magnétique transcranienne répétitive du cortex moteur, et de la psychothérapie (en particulier la thérapie cognitivo-comportementale) (15).

⁵ Teofarma, Sigma-Tau, CSP, Pfizer, Novartis Pharma, et Grunenthal sont des laboratoires pharmaceutiques

⁶ Neuropathies affectant un seul nerf

■ Les nocicepteurs

Les nocicepteurs font partie de la famille des récepteurs sensoriels, dans laquelle on trouve aussi les mécanorécepteurs et les thermorécepteurs.

Les mécanorécepteurs

Les mécanorécepteurs captent les stimuli en rapport au toucher, aux vibrations, aux sensations positionnelles et aux pressions. Ils se divisent en deux groupes :

- Les mécanorécepteurs tactiles cutanés (corpuscules de Meissner, disque de Merkel, corpuscules de Pacini et corpuscules de Ruffini)
- Les mécanorécepteurs proprioceptifs (récepteurs articulaires et récepteurs musculaires).

Les thermorécepteurs

Les thermorécepteurs transmettent les informations en rapport avec la température.

Les nocicepteurs

Les nocicepteurs font partie du large processus sensoriel à l'origine de la douleur, la nociception. Il s'agit d'un ensemble de fonctions de l'organisme qui permettent de détecter, percevoir et de réagir à des stimulations potentiellement nocives pour l'organisme. Il existe deux types de nocicepteurs :

- Les mécanorécepteurs liés aux fibres A δ .

Ceux-ci se situent au niveau de la peau, et sont organisés en 2 réseaux :

- Superficiel (épiderme)
- Profond (derme)

Leurs zones-récepteurs sont étendues et entrecoupées par des zones où les stimulations sont inefficaces. Ils répondent à des stimuli intenses de nature mécanique (piqûre, coupure, pincement...) et sont à l'origine d'une sensation brève et précise. Au niveau des viscères, les mécanorécepteurs sont sensibles à la distension des parois des organes creux.

- Les nocicepteurs polymodaux liés aux fibres C.

Ceux-ci sont situés au niveau musculaire, tendineux et articulaire. Ces nocicepteurs polymodaux répondent à des stimuli mécaniques, thermiques ($< 18^\circ$, $> 45^\circ$) et chimiques (agents toxiques externes et substances chimiques issues de tissus lésés ou substances dites algogènes) et sont à l'origine d'une sensation durable et moins précise en termes de localisation.

Les nocicepteurs sont caractérisés par :

- Un seuil d'activation élevé : nécessité d'une stimulation intense pour déclencher un potentiel d'action
- Une capacité à coder l'intensité d'un stimulus : leur réponse augmente parallèlement à l'intensité du stimulus
- Une capacité de sensibilité : la répétition diminue le seuil des nocicepteurs et augmente donc leur activité (10).

■ Physiopathologie de la douleur neuropathique post-opératoire

La douleur neuropathique caractéristique du syndrome douloureux post-mastectomie est une DNPO. Elle correspond à des douleurs générées par une lésion traumatique d'un nerf au cours d'une chirurgie.

Les mécanismes aboutissant aux DNPO après une lésion nerveuse sont :

- Les activités ectopiques propres à la fibre nerveuse endommagée
- Des changements phénotypiques de la fibre nerveuse endommagée avec l'augmentation de canaux sodiques et calciques
- L'apparition de couplages physiques ou électriques entre fibres nerveuses de gros et petits calibres : véritables « court-circuit » entre des fibres de petit calibre par des fibres de gros calibre. Un stimulus tactile non nociceptif peut être à l'origine d'une activation des fibres nociceptives (18).

D'autre part, les mécanismes immunitaires et inflammatoires interviennent aussi, menant à une sensibilisation périphérique et centrale.

La sensibilisation périphérique

L'inflammation consécutive à la lésion va entraîner une libération au niveau du site chirurgical de médiateurs inflammatoires (substance P, Calcitonine Gene Related Peptide) et sensibilisateurs (prostaglandines, bradykinines, protons) qui participent au recrutement de nocicepteurs périphériques et à leur sensibilisation. Le réflexe d'axone présent en périphérie participe aussi au développement de la sensibilisation des nocicepteurs périphériques.

Cette hyperalgésie péri-cicatricielle immédiate en zone inflammatoire se définit comme l'hyperalgésie primaire.

La sensibilisation centrale

Si les nocicepteurs périphériques sont capables de sensibilisation, il en est de même pour les fibres nerveuses sensitives centrales. Cette sensibilisation entraîne 3 phénomènes neurophysiologiques :

- une réduction des seuils d'activation des neurones centraux
- une réponse plus importante à une stimulation supraliminaire
- une activité spontanée centrale élevée.

Sur le plan neurobiologique, cette sensibilisation centrale est due à la libération de neuromédiateurs excitateurs (glutamate, aspartate, neurokinines). Leur libération massive active plusieurs types de récepteurs post-synaptiques. En particulier, l'activation des récepteurs NMDA post-synaptiques favorise l'influx calcique intracellulaire qui joue un rôle primordial dans l'activation de différentes cascades de signalisations intracellulaires. Ceci aboutit finalement à une hyperexcitabilité durable (23).

■ Le syndrome douloureux post-mastectomie

■ Définition

Le syndrome douloureux post-mastectomie est une complication fréquente de la chirurgie mammaire.

La mastectomie est le traitement de référence du cancer du sein avec la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. Comme pour toutes interventions chirurgicales des complications aiguës et retardées peuvent survenir.

Des douleurs persistantes suite à la mastectomie ont été signalées dès 1978.

Ce phénomène est appelé par l'IASP, le Syndrome Douloureux Post-Mastectomie (SDPM), et est défini par « une douleur chronique débutant immédiatement ou précocement après une mastectomie ou une tumorectomie affectant le thorax antérieur, l'aisselle et/ou le bras dans sa moitié supérieure » (24).

Cependant, cette définition peine à retranscrire la complexité du SDPM. En effet, dans la littérature sept domaines en particulier permettent de caractériser ce syndrome (25).

1) La procédure chirurgicale

La mastectomie est une cause évidente du SDPM. Néanmoins, on ne peut attribuer ce syndrome qu'à la seule mastectomie totale. Comme décrites précédemment, les chirurgies curatives du cancer du sein sont nombreuses (27). Par ailleurs, la symptomatologie peut débuter parfois immédiatement après le geste chirurgical, mais laisse plus classiquement un intervalle libre de quelques jours à plus de six mois (26).

2) La composante neuropathique

Les symptômes neuropathiques décrits et retrouvés dans le SDPM sont : des sensations altérées comme des dysesthésies ou des sensations plus spécifiques telles que des douleurs d'aiguilles, d'épingles, des coups de poignard, des sensations de brûlures ou des douleurs pesantes et sourdes.

3) L'intensité modérée à grave de la douleur

Les douleurs retrouvées dans le SDPM sont au minimum modérées. Pour évaluer la douleur, des questionnaires, des échelles diverses ainsi que le dossier patient, peuvent être utilisés.

4) La durée prolongée de la douleur

Le terme de douleur dite « prolongée » désigne ici la douleur chronique retrouvée dans le SDPM. L'IASP n'a pas donné de définition précise de la notion de chronicité, et la définition reste variable selon les auteurs avec une douleur évoluant depuis un temps égal ou supérieur à 3 mois voire 6 mois. En revanche, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini la douleur chronique par une douleur qui dure plus de 6 mois, de façon permanente ou récurrente (28).

5) La fréquence des symptômes

Les symptômes peuvent être présents en continu ou par intermittence. Dans la littérature, nous retrouvons différents critères pour définir des symptômes fréquents ; soit des symptômes présents 12h par jour, soit des symptômes ressentis 4 jours par semaine (27).

6) La localisation des symptômes

Chez les sujets atteints de SDPM, les symptômes sont localisés sur le site chirurgical même (cicatrice) ainsi que le bras, l'aisselle, l'épaule et/ou la paroi thoracique ipsilatéraux du sein opéré (27).

7) L'exacerbation de la douleur au mouvement

L'exacerbation de la douleur dans le SDPM, se retrouve lors du mouvement d'épaule ou du bras, explicable par la proximité du site chirurgical avec le plexus brachial. Cette exacerbation au mouvement peut avoir un réel impact sur la qualité de vie (25).

■ Causes

Les causes de survenues du SDPM sont nombreuses.

La douleur post-opératoire est attribuée à la détérioration ou à l'étirement des nerfs pendant la procédure chirurgicale. Les nerfs concernés sont ceux de plexus brachial, plus précisément le nerf inter-costo-brachial, les nerfs pectoraux latéral et médian, et le nerf long thoracique.

Le nerf inter-costo-brachial, exposé lors du curage axillaire, est particulièrement mis en cause.

Pour expliquer la survenue du syndrome douloureux post-mastectomie, il faut aussi considérer différents facteurs de risque, qui sont un fort indice de masse corporelle, la taille tumorale, la technique chirurgicale employée, le nombre de ganglions axillaires atteints, et l'adjonction d'un traitement par chimio et/ou radiothérapie post-opératoire.

Pourtant, tous ces facteurs à eux seuls ne permettent pas d'expliquer les différences individuelles observées dans le développement du SDPM (30).

■ Diagnostic

Au vu des éléments précédents, il est difficile de définir une grille de diagnostic précise du syndrome douloureux post-mastectomie. Il faut envisager une approche globale qui prend en considération les sept critères émergents de l'étude du SDPM. Les outils permettant le diagnostic sont cités pour chaque domaine.

La procédure chirurgicale

La procédure chirurgicale est décrite dans le compte-rendu de chirurgie.

La composante neuropathique

L'outil de référence pour le dépistage des douleurs neuropathiques est le « Douleurs Neuropathiques en 4 questions » ou DN4 (figure 10) (31).

Comme son nom l'indique, ce questionnaire se répartit en 4 questions pour un total de 10 items à cocher. Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire. A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non ». A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ». La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10. Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif et la douleur peut être qualifiée de neuropathique (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %). Il a été développé par Bouhassira en 2005 (32).

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

Figure 10 : Questionnaire DN4 : outil de diagnostic des douleurs neuropathiques (31)

Cependant, plusieurs autres tests d'aide au diagnostic des douleurs neuropathiques ont été développés :

- Le Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) :

Il s'agit du 1^{er} outil de dépistage des douleurs neuropathiques, qui a été développé en 2001 par Bennet. Il a une sensibilité et une spécificité respectivement de 85% et 80% (33).

- Le Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ) :

Le NPQ a été développé par Kause en 2003, pour évaluer les symptômes de la douleur neuropathique des patients et pour faire la distinction entre la douleur neuropathique et non-neuropathique. Il a une sensibilité et une spécificité respectivement de 66% et 74% (33).

- Pain DETECT :

Développé en 2005 par Freynhagen, pour distinguer la douleur neuropathique de la douleur non neuropathique, il a une sensibilité et une spécificité respectivement de 85% et 80% (33).

- ID Pain :

Développé en 2006 par Portenoy, il permet de discriminer les douleurs neuropathiques des douleurs nociceptives (33).

- Le Standardized of Pain (StEP) :

Le StEP est utile pour différencier le caractère neuropathique ou non d'une lombalgie avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 97%. Il a été développé par Joachim Scholz en 2009 (33).

- Le questionnaire de Saint Antoine (QDSA) :

Le QDSA (1984) est une adaptation et une traduction française du « Mc Gill pain Questionary » élaboré par Melzack et Wall en 1975. Il n'est pas spécifiquement destiné aux douleurs neuropathiques mais permet, en fonction des termes exprimés par le patient, d'orienter vers ce type de douleurs (33). Ce questionnaire est détaillé dans les annexes 3 (forme complète) et 4 (forme abrégée).

L'intensité modérée à grave de la douleur

L'intensité de la douleur peut être évaluée grâce à diverses échelles, l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle numérique (EN) et l'échelle verbale simple (EVS).

L'EVA, mesure l'intensité de la douleur à l'aide d'une règle en position horizontale. L'EN, permet de « noter » l'intensité de la douleur de 0 à 10, et l'EVS, de qualifier la douleur par des adjectifs auxquels sont attribués une note.

Ces dernières traduisent l'intensité de la douleur mais ne prennent pas en compte les autres dimensions de la douleur. Elles ne permettent pas de préciser le mécanisme sous-jacent à l'origine de la douleur. Il n'existe pas de lien direct entre la valeur obtenue sur une échelle et le type de traitement antalgique nécessaire (28).

Des listes d'adjectifs sensoriels et affectifs descriptifs de la douleur peuvent être utilisés. Leurs scores sont une bonne indication de l'importance de la douleur. De plus, le vocabulaire de la douleur possède une valeur d'orientation pour déterminer son origine, mais aussi pour apprécier le retentissement affectif. La version courte du QDSA validée en français dans le domaine de la cancérologie (annexe 4), permet de caractériser la douleur et son retentissement émotionnel (29).

L'intensité des crises douloureuses et leur retentissement, peuvent être évalués par le Questionnaire Concis de la douleur (QCD), qui est la version française du Brief Pain

Inventory (BPI) développé en 1994 par l'OMS. Celui-ci, est particulièrement utilisé pour l'évaluation de la douleur cancéreuse. Il explore les principales dimensions de la douleur : l'intensité, le soulagement, l'incapacité fonctionnelle, le retentissement social, et la détresse psychologique (28).

Le Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) développé par le Dr Bouhassira en 2004, permet la quantification de différentes dimensions cliniquement pertinentes de la douleur neuropathique, il sera décrit plus précisément par la suite.

La durée prolongée de la douleur

La consultation du dossier et le questionnement patient sont utiles pour dater l'apparition des symptômes, qui pour rappel, doivent être présents depuis 3 à 6 mois pour être considérés chroniques.

La fréquence des symptômes

La fréquence des symptômes est déterminée par le questionnement du patient.

La localisation des symptômes

La zone douloureuse est déterminée par le médecin. Pour cela on utilise le principe du filament de Von Frey. Le médecin va presser légèrement entre son pouce et son index, la peau du patient, en partant de l'extérieur de la zone décrite comme douloureuse par le patient vers son centre (figure 11). Le médecin marquera un trait à l'endroit où la sensation douloureuse apparaît. Il recommencera l'opération jusqu'à pouvoir délimiter précisément la zone douloureuse.

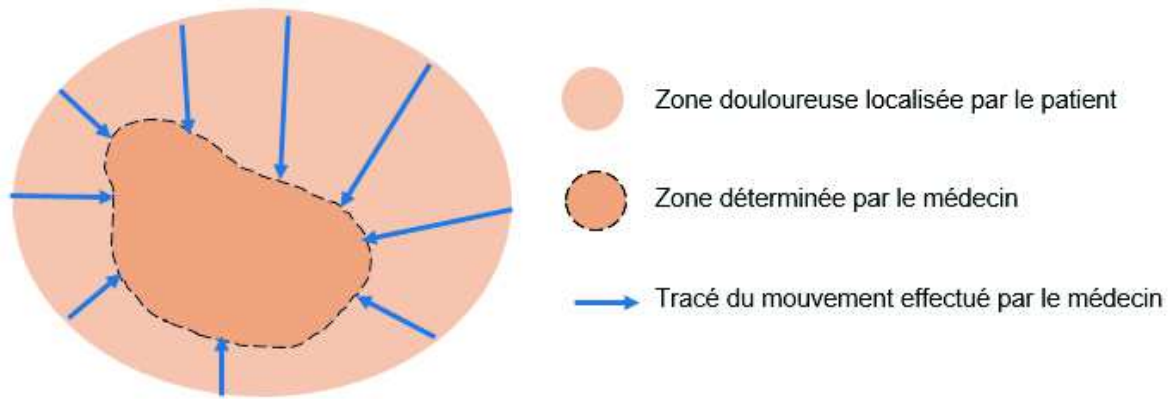


Figure 11 : Détermination de la zone à traiter

L'exacerbation de la douleur au mouvement

L'exacerbation de la douleur par le mouvement peut être mise en avant par l'examen clinique du médecin, et le témoignage du patient.

Deuxième partie

I. Etude des réponses au questionnaire Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) des patients Qutenza[®] du Centre François Baclesse

■ Objectif

Dans la première partie de ce travail, nous avons pu constater que les douleurs du SDPM peuvent être la conséquence d'une sensibilisation périphérique et/ou d'une sensibilisation centrale. D'autre part, nous avons précisé le mécanisme d'action de la capsaïcine, principe actif de la spécialité Qutenza[®], qui permet de rendre non fonctionnels les récepteurs TRPV1 localisés sur les terminaisons nociceptives périphériques, mais aussi dans certaines régions du système nerveux central. Rappelons que les récepteurs TRPV1 sont à l'origine de sensations de réchauffement, de brûlure, de piqûre ou de démangeaison, symptômes retrouvés dans le SDPM. L'utilisation de patch de capsaïcine 8% pour le traitement du SDPM semble pertinente. L'objectif de cette étude est de caractériser l'efficacité du patch Qutenza[®] dans la prise en charge du SDPM. De par l'étude de la population concernée, nous pourrions également décrire les composantes du SDPM afin de mieux définir ce syndrome de physiopathologie et symptomatologie complexes.

■ Matériel et méthode

■ Service concerné : Hôpital de jour du Centre François Baclesse

J'ai pu suivre l'utilisation des patchs de Qutenza[®] pour le traitement des douleurs neuropathiques lors de mon stage d'externat de 5^{ème} année d'études pharmaceutiques. Il s'est déroulé de février à septembre 2014 dans le service d'hospitalisation de jour du CFB à Caen, sous l'encadrement du médecin chef de service, le Dr Audrey Faveyrial.

J'ai pu observer la procédure de pose du patch avec l'implication de l'infirmière référente douleur, et assister aux consultations patients sous la responsabilité d'un praticien spécialisé dans la prise en charge de la douleur. C'est d'ailleurs sur ses conseils que je me suis particulièrement centrée sur le SDPM.

Le questionnaire NPSI, étant utilisé en routine lors de la procédure de pose du patch, il m'a paru intéressant d'en exploiter les données.

■ Recueil des données

Les données brutes sont extraites des questionnaires remplis avant chaque pose de patch Qutenza[®] sur la période du 6 novembre 2013 au 28 avril 2017. En effet, avant chaque application, un questionnaire NPSI papier est distribué au patient. Les réponses sont ensuite utilisées pour compléter le questionnaire NPSI intégré au logiciel informatique DXCare⁷ et qui est automatiquement proposé lors de la création d'une consultation Qutenza[®] par l'infirmière dans le dossier patient DXCare. Dans cette étude, une observation correspond à un questionnaire enregistré et validé informatiquement par l'infirmière le jour de la pose, pour un patient défini. Cela signifie qu'un même individu peut générer plusieurs observations s'il a reçu plusieurs poses.

En tout, 3916 observations ont été relevées. La moyenne d'observations par individu est de 5,55.

⁷ Système informatique hospitalier du centre François Baclesse

Pour chacune des observations, les variables suivantes ont été extraites :

- Le numéro d'identification personnel (NIP)
- Le numéro de séjour
- Le sexe
- L'année de naissance
- La date de pose
- Le numéro de pose
- La zone traitée
- L'Unité de Concertation Pluridisciplinaire (UCP⁸)
- Le score des douleurs spontanées superficielles (ou score brûlure)
- Le score des douleurs spontanées profondes (ou score de constriction)
- Le score douleurs paroxystiques
- Le score douleurs évoquées
- Le score paresthésies/dysesthésies
- Le score total
- La tension artérielle avant la pose
- La tension artérielle après la pose

Le numéro de pose étant globalement non renseigné (86,7% des observations), il ne sera pas étudié. L'extraction de la tension artérielle avant et après la pose, semble quant à elle, avoir échoué. En effet, dans 90% des cas d'observations elles ne sont pas renseignées et, dans 100% des cas où leurs valeurs sont remplies, elles sont identiques (385 observations). Sachant que la tension artérielle varie de nombreuses fois au cours d'une journée, il semble peu probable que ces chiffres soient corrects. Le numéro de séjour ainsi que la date de pose ont servi à la consultation de dossiers pour obtenir d'avantages d'informations ou de précisions.

⁸ Reflète la localisation primitive du cancer

■ Questionnaire NPSI

Le NPSI (figure 12) est un outil qui a été développé et validé par le Dr Bouhassira en 2004, pour permettre la discrimination et la quantification de cinq dimensions distinctes cliniquement pertinentes de la douleur neuropathique (34).

Il comprend 2 items temporels et 10 questions permettant de caractériser la douleur (scores sur 10). Ces questions permettent de distinguer les notions de douleurs spontanées superficielles, de douleurs spontanées profondes, de douleurs paroxystiques, de douleurs évoquées et de paresthésies et dysesthésies.

Les questions sont des quantifications de l'intensité des douleurs de type brûlure, étai, compression, décharges électriques, coup de couteau, frottement, pression, contact avec un objet froid, picotement et fourmillement.

Les scores d'intensité permettent de calculer 5 sous-scores « globaux » (tableau 6) :

- 1 Le score de brûlure sera directement représentatif du score des douleurs spontanées superficielles.
- 2 Les scores d'étai et de compression permettront le calcul du score des douleurs spontanées profondes.
- 3 Les scores de décharge électrique et de coup de couteau, représentent le score des douleurs paroxystiques. Les douleurs paroxystiques sont des accès douloureux transitoires et spontanés qui peuvent survenir malgré un traitement de fond par opioïdes à posologie stable (35).
- 4 Les scores de frottement, de pression et de contact avec le froid, représentent celui des douleurs évoquées. C'est-à-dire, des douleurs de type allodynie et/ou d'hyperalgésie aux stimuli mécaniques et thermiques (34).
- 5 Les scores de picotement et de fourmillement, permettent le calcul du score des paresthésies et dysesthésies. La paresthésie est un trouble de la sensibilité qui se traduit par une sensation anormale qui peut être spontanée ou provoquée. A la différence, les dysesthésies, ne concernent que les sensations anormales désagréables ou déplaisantes (36).

Les cinq sous-scores globaux ainsi calculés sont cotés sur 10, permettant de comparer, entre elles, l'intensité de chaque dimension de la douleur neuropathique.

Les deux items temporels permettent d'évaluer la fréquence des douleurs spontanées et des douleurs paroxystiques. Le patient doit quantifier le nombre d'heures par 24h où les douleurs spontanées sont présentes, et quantifier le nombre de crises douloureuses par 24h (34).

Enfin, un score total sur 100 peut être calculé à partir des 10 questions initiales, pour permettre une évaluation généraliste de la douleur neuropathique (tableau 6).

NPSI

Neuropathic Pain Symptom Inventory

Q1/ Votre douleur est-elle comme une brûlure ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q2/ Votre douleur est-elle comme un étai ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q3/ est-elle comme une compression ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q4/ Au cours des dernières 24 heures, vos douleurs spontanées ont été présentes :

En permanence/jour <input type="checkbox"/>	Entre 8 et 12 heures/jour <input type="checkbox"/>
Entre 4 et 7 heures/jour <input type="checkbox"/>	Entre 1 et 3 heures/jour <input type="checkbox"/>
Moins de 1heure/jour <input type="checkbox"/>	

Q5/ Avez-vous des crises douloureuses comme des décharges électriques ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q6/ Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q7/ Au cours des dernières 24 heures, combien de crises douloureuses avez-vous présenté ?

Plus de 20 <input type="checkbox"/>	Entre 11 et 20 <input type="checkbox"/>
Entre 6 et 10 <input type="checkbox"/>	Entre 1 et 5 <input type="checkbox"/>
Pas de crise douloureuse <input type="checkbox"/>	

Q8/ Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q9/ Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q10/ Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le contact avec un objet froid sur la zone douloureuse ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q11/ Avez-vous des picotements ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi

Q12/ Avez-vous des fourmillements ? Pas de douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 douleur maxi



Figure 12 : Questionnaire NPSI

Score total		Sous-scores	
Q1 =	1	Brûlures : Q1 =	/10
Q2+Q3 =	2	Constriction : (Q2+Q3)/2 =	/10
Q5+Q6 =	3	Douleurs paroxystiques : (Q5+Q6)/2 =	/10
(Q8+Q9+Q10) =	4	Douleur évoquées : (Q8+Q9+Q10)/2 =	/10
(Q11+Q12) =	5	Paresthésies/dysesthésies : (Q11+Q12)/2 =	/10
1 + 2 + 3 + 4 + 5 =	/100		

Tableau 6 : Calcul des sous scores et du score total du NPSI

■ Déroulement de l'enquête

Dans un premier temps, nous allons procéder à une description démographique de l'échantillon.

Ensuite, afin de décrire l'UCP sein dans sa totalité, nous considérerons deux groupes distincts : l'UCP sein et l'UCP sein métastatique. Ces deux groupes seront comparés aux autres UCP (groupés sous le terme d'UCP divers). Un quatrième groupe sera également étudié, celui des observations pour lesquelles l'UCP n'est pas renseignée. Pour faciliter la lecture, nous parlerons de score brûlure pour les douleurs spontanées superficielles et de score constriction pour les douleurs spontanées profondes.

Enfin, afin d'obtenir un descriptif plus précis des douleurs associées au SDPM, nous détaillerons les observations de l'UCP sein et de l'UCP sein métastatique. Dans un contexte de cancer du sein, les douleurs neuropathiques peuvent être d'origines physiopathologiques variées (toxicité des cytotoxiques, mastectomie, radiothérapie, etc). La zone traitée peut permettre de déterminer l'origine des douleurs neuropathiques. C'est pourquoi, les observations seront donc classées en fonction de cette zone. Pour décrire la localisation de la zone traitée dans l'UCP sein, 308 termes différents ont été retrouvés parmi les questionnaires. La liste des termes retrouvés est consultable en annexe 5. Au vu de ces descriptifs, nous avons pu constater que de nombreuses observations catégorisées dans l'UCP sein, ne concernent pas une pose de patch en lien avec le SDPM (exemple : le genou).

D'après la littérature, les champs lexicaux des zones traitées ci-dessous, sont décrits comme en rapport avec le SDPM :

Sein	Axillo-brachiale	Cicatrice mastectomie
Creux axillaire	Thoraco-brachiale	Flanc
Thorax	Bras	

D'autres termes, associés aux termes du premier groupe et/ou après vérification du dossier patient sont considérés comme en rapport avec le SDPM :

Main	Epaule	Cervicale
Doigts	Omoplate	

A partir de la description de la zone traitée, cinq groupes en lien avec le SDPM ont été retenus :

- Le groupe dont la zone traitée est exclusivement le sein.
- Le groupe dont la zone traitée est exclusivement le creux axillaire.
- Le groupe dont la zone traitée est l'ensemble formé par le sein et le creux axillaire, cette zone sera nommée « sein + creux axillaire ».
- Le groupe dont la zone traitée est en lien avec le SDPM, regroupe tous les cas où la zone traitée est le sein et/ou le creux axillaire et/ou l'épaule et/ le bras et/ou le poignet. Ce groupe sera nommé « SDPM diffus ».
- Le dernier groupe intitulé « SDPM + autre zone » englobe tous les cas de figures pour lesquelles la pose de Qutenza[®] concerne une zone du SDPM mais également une autre zone du corps.

Les différents UCP et groupes décrits tout au long de l'étude sont schématisés dans la figure 13.

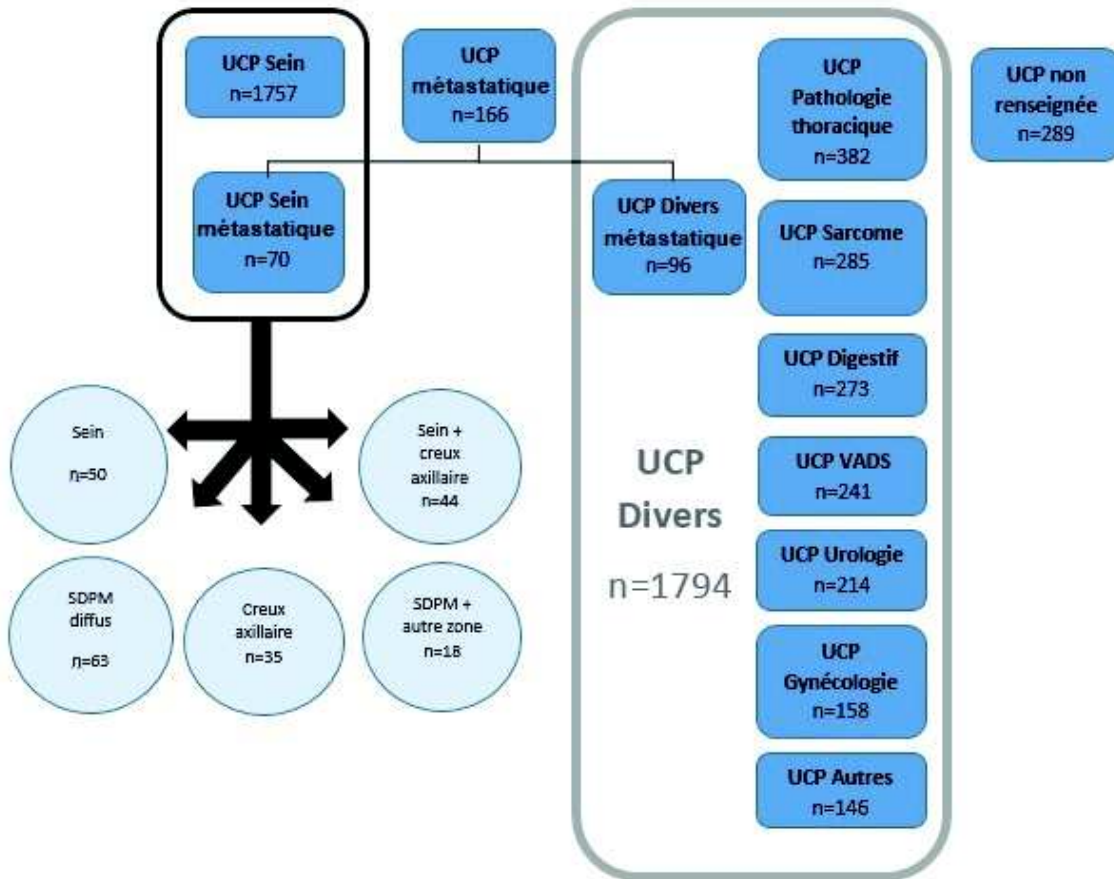


Figure 13 : UCP et groupes étudiés

Le groupe UCP métastatique, concerne les patients pour lesquels plusieurs UCP référents ont été renseignés, reflet d'une pathologie métastatique.

L'UCP « autres », regroupe toutes les UCP pour lesquelles le nombre d'observations est inférieur à 38 questionnaires. Il s'agit des UCP Thyroïde, neuro-oncologie, ORL, dermatologie, hématologie, chirurgie générale, CAPI⁹, pathologie osseuse, radiothérapie, et chirurgie maxillo-faciale et reconstructive.

Nous décrivons pour chaque score, sa distribution au travers de son étendue, de sa médiane et de sa moyenne. Le cas échéant, ces paramètres détermineront l'utilisation de tests paramétriques ou non paramétriques.

⁹ Carcinome de Primitif Inconnu

■ Résultats

■ Description de l'échantillon

Sur la période observée, 3916 des poses de patch Qutenza® ont eu lieu. Dans 100% des cas, le sexe a été référencé. 24% des observations concernent un homme et 76% concernent une femme.

Pour la totalité des observations, l'année de naissance est précisée. L'année de naissance moyenne est 1956. La répartition des individus en fonction de leur année de naissance est exprimée dans la figure 14.

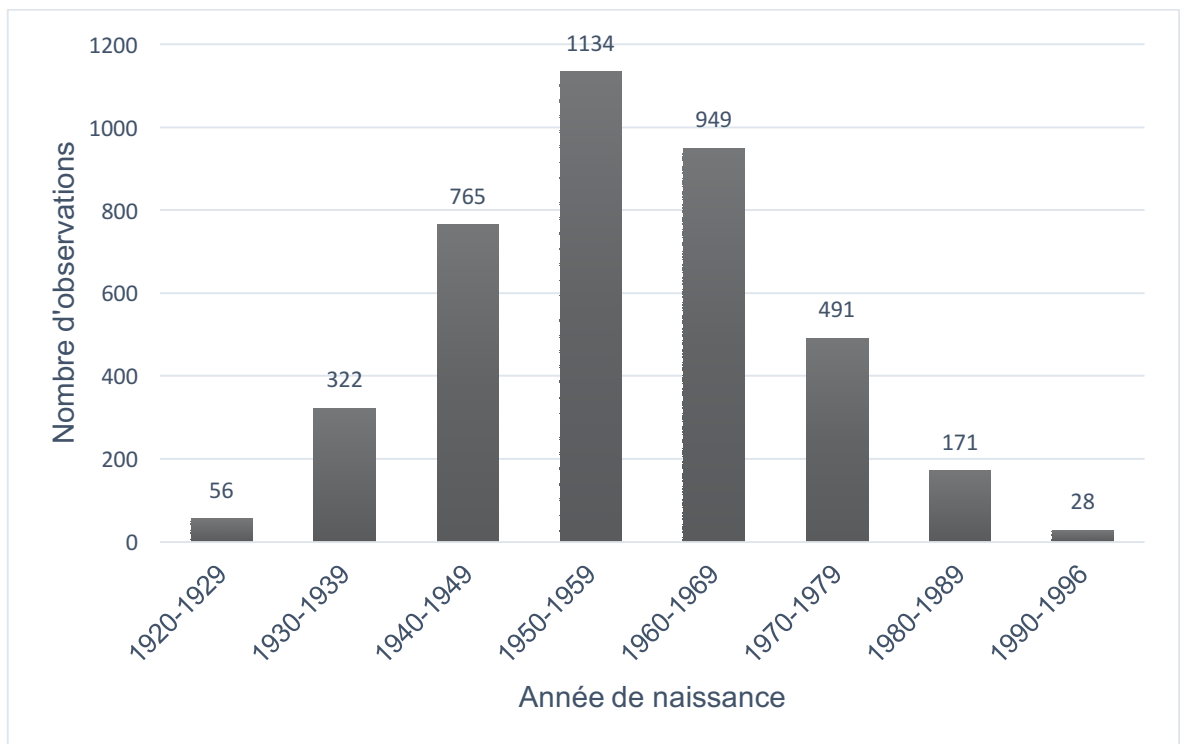


Figure 14 : Nombre d'observations en fonction de l'année de naissance

L'UCP de référence, est déterminée par la localisation primitive du cancer. Elle est indiquée pour 93% observations. La répartition des observations en fonction de l'UCP de référence est visualisable dans la figure 15 ci-dessous :

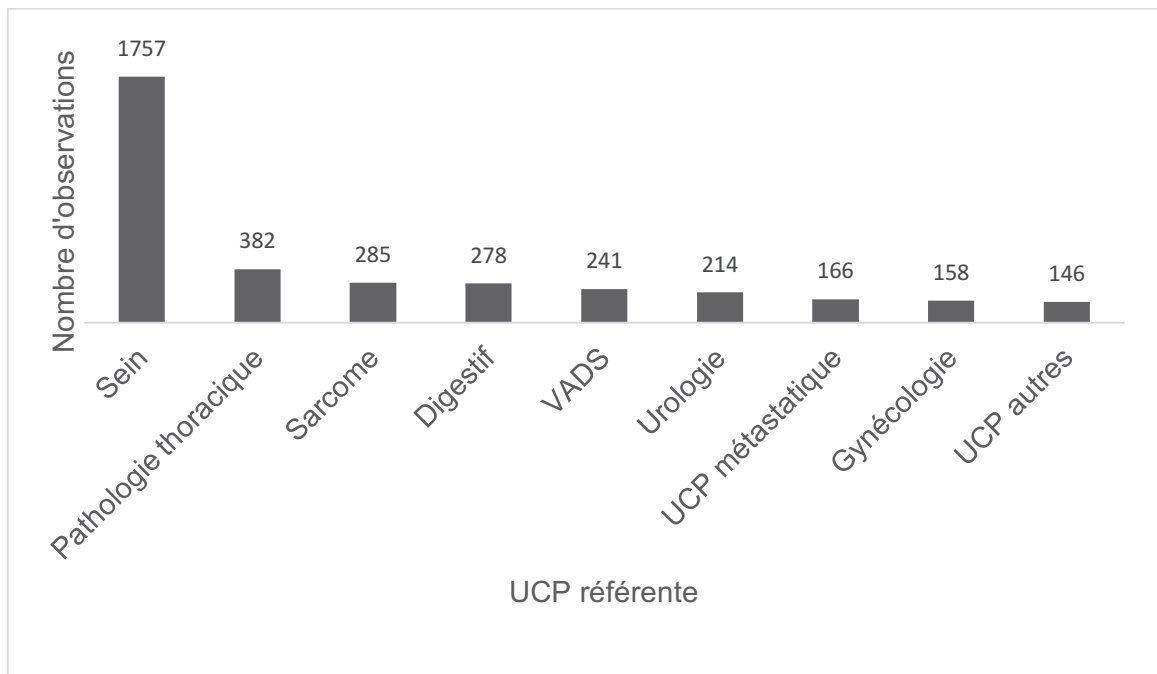


Figure 15 : Nombre d'observations par UCP référente

Nous pouvons constater qu'avec 48,44% des observations, le groupe de l'UCP sein représente la plus importante sous population d'individus ayant subis une pose de Qutenza®.

En deuxième position se trouve l'UCP pathologie thoracique avec 10,50% des observations et en troisième position l'UCP sarcome avec 7,86% des observations.

L'UCP « métastatiques » peut être divisée en deux groupes. Le premier groupe étant l'UCP sein métastatique, regroupant les individus concernés par un cancer du sein mais également par une autre localisation. Le deuxième groupe, UCP « divers métastatiques », représente les individus concernés par plusieurs localisations, autres que le sein. L'UCP sein métastatique regroupe 70 observations, c'est-à-dire 2% de l'échantillon.

Au final, la moitié des observations ayant reçu une pose de patch Qutenza® est concernée par un cancer du sein.

■ Etude des réponses au questionnaire NPSI des UCP divers, UCP sein et UCP sein métastatique

■ Description de la population

Pour rappel, nous distinguons ici trois groupes, celui de l'UCP sein, l'UCP sein métastatique et l'UCP divers. Ce dernier regroupe les UCP : pathologie thoracique, sarcome, digestif, VADS (voies aérodigestives supérieures), urologie, gynécologie, l'UCP autres et le sous-groupe UCP divers métastatiques.

Il y a 3627 observations pour lesquelles l'UCP de référence et le sexe sont précisés, soit 93% des observations initiales. Nous pouvons observer la répartition des hommes et des femmes en fonction de l'UCP de référence grâce à la figure 16.

Le nombre d'observation par UCP est de :

- 1801 observations pour l'UCP divers soit 46% de l'échantillon
- 1757 observations pour l'UCP sein soit 44,9% de l'échantillon
- 69 observations pour l'UCP sein métastatique soit 1,8% de l'échantillon

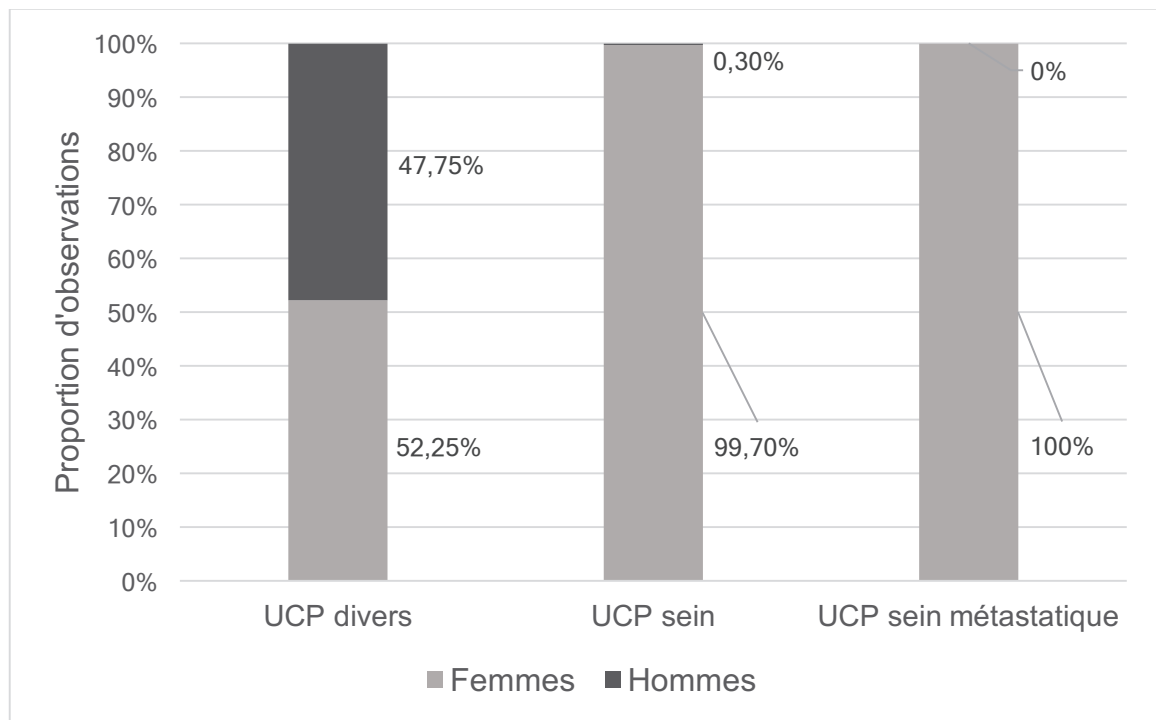


Figure 16 : Proportion d'hommes et de femmes dans l'UCP divers, sein et sein métastatique

L'UCP sein est quasi-exclusivement composée de femmes (99,7%), l'UCP sein métastatique uniquement composée de femmes, alors que l'UCP divers est composée presque à part égale de femmes et d'hommes.

D'autre part, pour 100% des observations dont l'UCP de référence est connue, l'année de naissance est indiquée :

L'année moyenne de naissance de l'UCP divers est de 1956 (± 13). L'année de naissance minimum est 1920 et l'année maximum est 1996.

L'année de naissance moyenne de l'UCP sein est de 1958 (± 13). L'année minimum est 1925 et l'année maximum est 1996.

L'UCP sein métastatique, montre une année de naissance moyenne de 1956 (± 10). L'année minimum de naissance est 1937 et l'année maximum est 1997.

Les observations dont l'UCP n'est pas renseignée informatiquement sont rassemblées sous le terme d'UCP non renseignée. Pour ce groupe, qui comporte 289 observations (soit 7% de l'échantillon), l'année moyenne est de 1952 (± 13). L'année minimum est 1921 et année maximum est 1982.

Il n'y a pas de différence notable en termes d'année moyenne de naissance entre chaque groupe.

■ Scores de douleurs

(1) Description du score global en fonction de l'UCP

Le score global est référencé pour 27,60% des observations. La distribution du score total en fonction de l'UCP référente est visualisable dans la figure 17.

Le nombre d'observations par UCP est de :

- 426 pour l'UCP divers (soit 42,7% de l'échantillon)
- 546 pour l'UCP sein (soit 54,7% de l'échantillon)
- 26 pour l'UCP sein métastatique (soit 2,6% de l'échantillon)

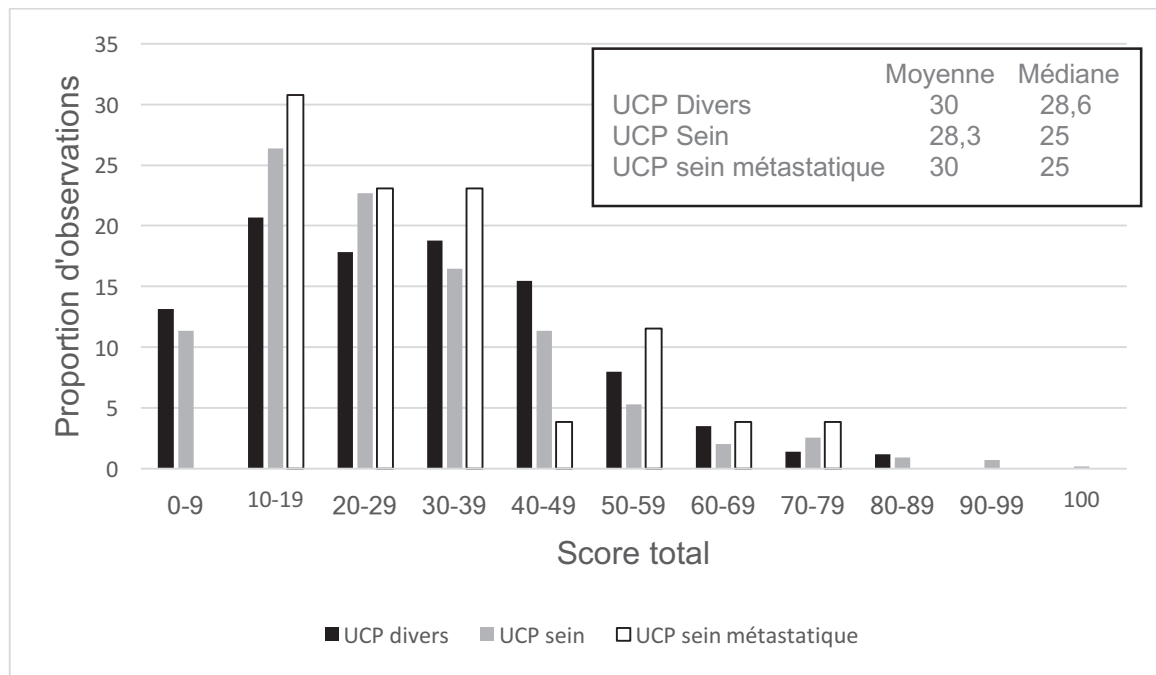


Figure 17 : Proportion d'observations en fonction du score total pour les UCP divers, sein et sein métastatique

Pour chaque UCP, la moyenne et la médiane sont distinctes. La moyenne des scores globaux est de 30 pour les UCP divers et sein métastatique, et est de 28,3 pour l'UCP sein (sur un maximum de 100). La médiane des UCP sein et sein métastatique est de 25, et celle de l'UCP divers de 28,6.

Les étendues des UCP se distinguent les unes des autres. Celle de l'UCP sein est la plus importante (0-100), suivi de celle de l'UCP divers (0-89) et enfin, celle de l'UCP sein métastatique (10-71).

L'UCP non renseignée avec 84 observations (soit 2,15% de l'échantillon), a une moyenne de 32,4 et une médiane de 29. Son étendue est de 3 à 76.

(2) Description du score brûlure en fonction de l'UCP référente

Pour 31% des observations, le score brûlure a été calculé (figure 18).

Le nombre d'observations par UCP est de :

- 471 observations pour l'UCP divers (soit 41,9% de l'échantillon)
- 625 pour l'UCP sein (soit 55,6% de l'échantillon)
- 29 pour l'UCP sein métastatique (soit 2,6% de l'échantillon)

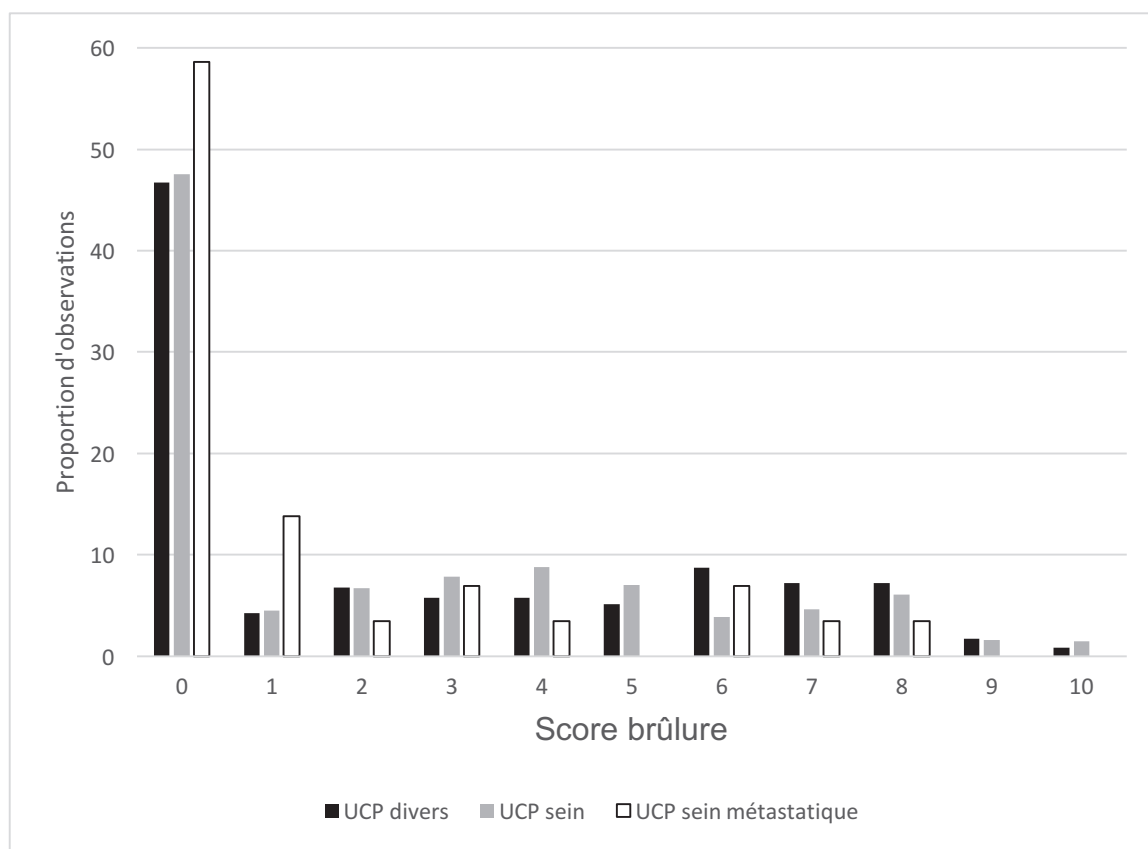


Figure 18 : Proportion d'observations en fonction du score brûlure pour les UCP divers, sein et sein métastatique

Pour toutes les UCP observées, la moyenne du score brûlure (sur un maximum de 10) est différente de la médiane.

Les UCP divers et sein, ont toutes deux une médiane égale à 1 ainsi qu'une étendue similaire (0-10). L'UCP sein métastatique a quant à elle une médiane de 0 et un score maximal de 8.

L'UCP non renseignée regroupe 94 observations (soit 2,4% de l'échantillon) pour lesquelles le score brûlure est décrit. Son score moyen est de 2,87 et sa médiane est 2 fois plus importante que les UCP divers et sein. Son étendue est de 0 à 9.

D'autre part, nous pouvons constater que pour les UCP divers (53%), sein (52%) et non renseignée (59%), un peu plus de la moitié des observations à des douleurs de types brûlures. Pour l'UCP sein métastatique, seulement 41% des observations ont ce type de douleur.

(3) Description du score constriction en fonction de l'UCP

Pour 31% des observations totales, le score de constriction est référencé (figure 19).

Le nombre d'observations par UCP est de :

- 464 pour l'UCP divers (soit 41% de l'échantillon)
- 598 pour l'UCP sein (soit 52,9% de l'échantillon)
- 69 pour l'UCP sein métastatique (soit 6,1% de l'échantillon)

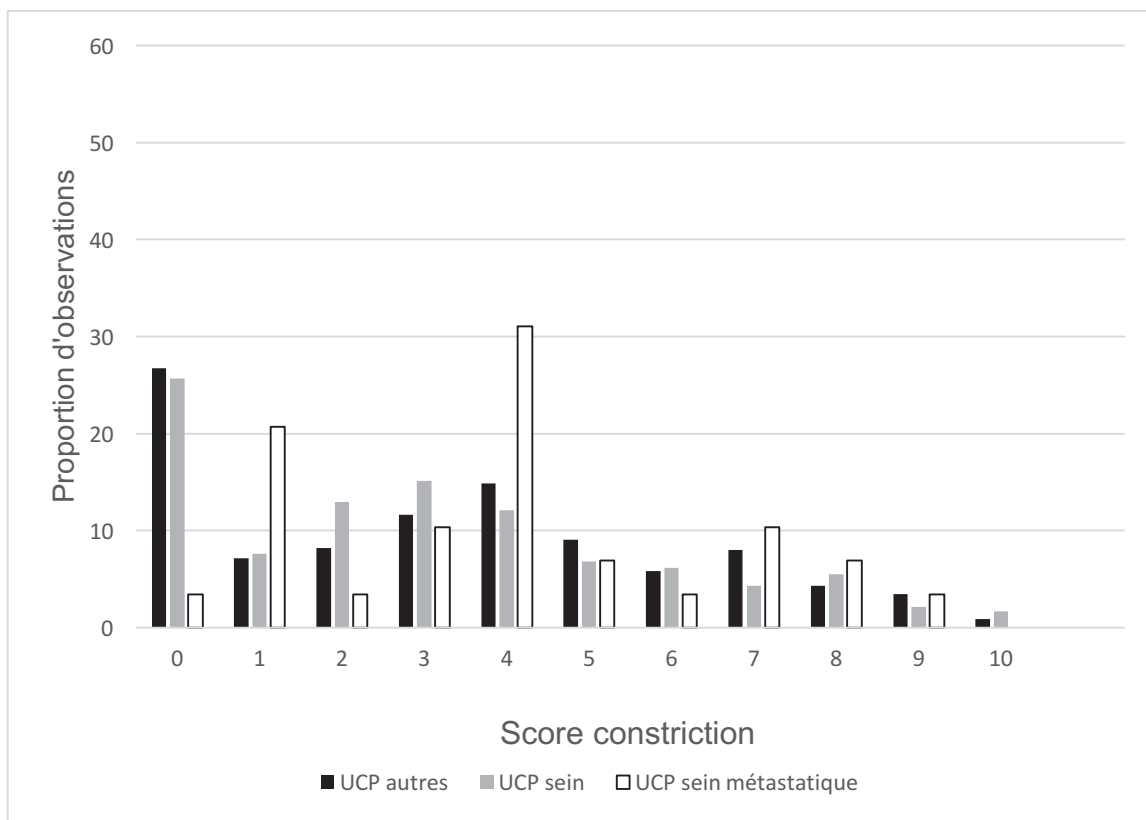


Figure 19 : Proportion d'observations par score constriction pour les UCP divers, sein, sein métastatique

Pour l'ensemble des UCP, les moyennes et les médianes du score constriction (sur un maximum de 10) sont proches mais non égales.

Les UCP divers et sein ont des médianes de 3 et des étendues similaires (0-10). L'UCP sein métastatique a une médiane de 4 et une étendue de 0 à 9.

L'UCP non renseignée regroupe 92 observations soit 2,35% de l'échantillon. Sa moyenne et sa médiane sont similaires aux UCP divers et sein. L'étendue est identique à celle de l'UCP sein métastatique.

D'autre part, nous pouvons remarquer que pour les UCP divers (73%), sein (74%) et non renseignée (72%), environ $\frac{3}{4}$ des observations ont des douleurs types constriction. Pour l'UCP sein métastatique, il s'agit presque de la totalité des cas (97%).

(4) Description du score douleurs paroxystiques en fonction de l'UCP

Dans 30% des observations totales, le score douleurs paroxystiques est renseigné (figure 20).

Le nombre d'observations par UCP est de :

- 463 observations pour l'UCP divers (soit 42,5% de l'échantillon)
- 598 pour l'UCP sein (soit 54,9% de l'échantillon)
- 29 pour l'UCP sein métastatique (soit 2,7% de l'échantillon)

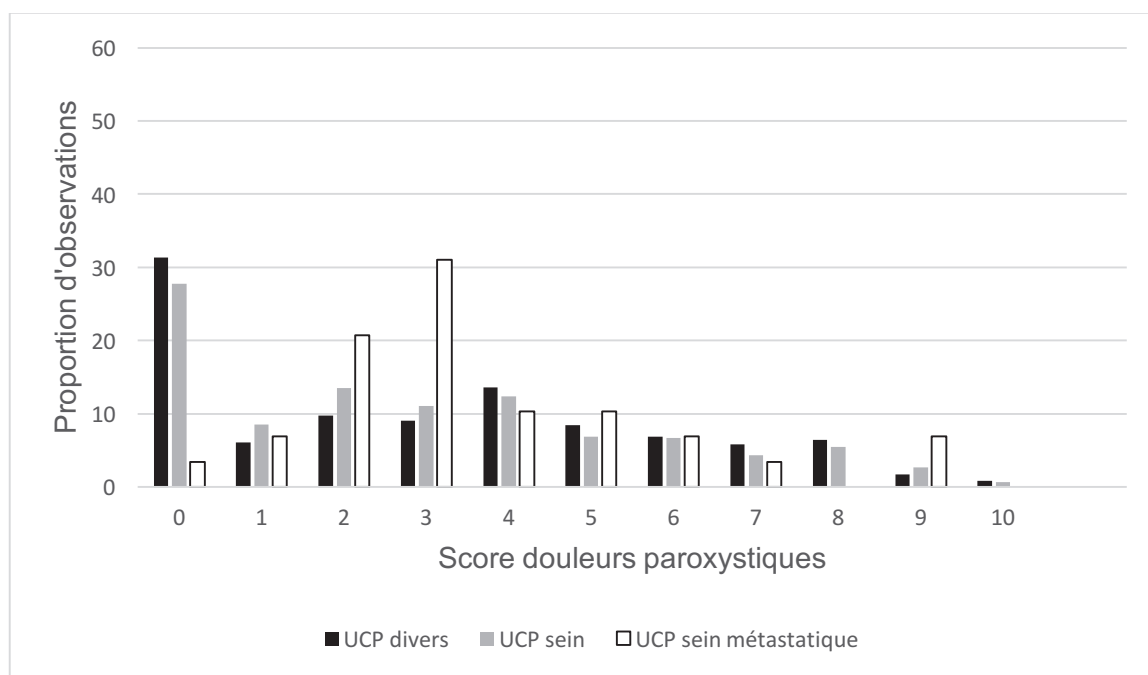


Figure 20 : Proportion d'observations en fonction du score douleurs paroxystiques pour les UCP divers, sein, et sein métastatique

Les trois UCP ont une médiane pour le score douleurs paroxystiques de 3 (sur un maximum de 10). Les UCP divers et sein, ont une moyenne égale à leur médiane et une étendue similaire (0-10). L'UCP sein métastatique se démarque avec une moyenne de 3,62 et une étendue moindre (0-9).

L'UCP non renseignée avec 95 observations (soit 2,4% de l'échantillon), a quant à elle une moyenne proche de 3 mais une médiane de 4. Son étendue est similaire à celle des UCP divers et sein.

D'autre part, nous pouvons souligner que pour les UCP divers (69%), sein (72%) et non renseignée (72%), 70% des observations ont des douleurs de types paroxystiques. Pour l'UCP sein métastatique, c'est presque la totalité des observations (97%).

(5) Description du score douleurs évoquées en fonction de l'UCP

Pour 30% des observations le score des douleurs évoquées est renseigné (figure 21).

Le nombre d'observations par UCP est de :

- 459 pour l'UCP divers (soit 42,1% de l'échantillon)
- 603 pour l'UCP sein (soit 55,3% de l'échantillon)
- 29 pour l'UCP sein métastatique (soit 2,7% de l'échantillon)

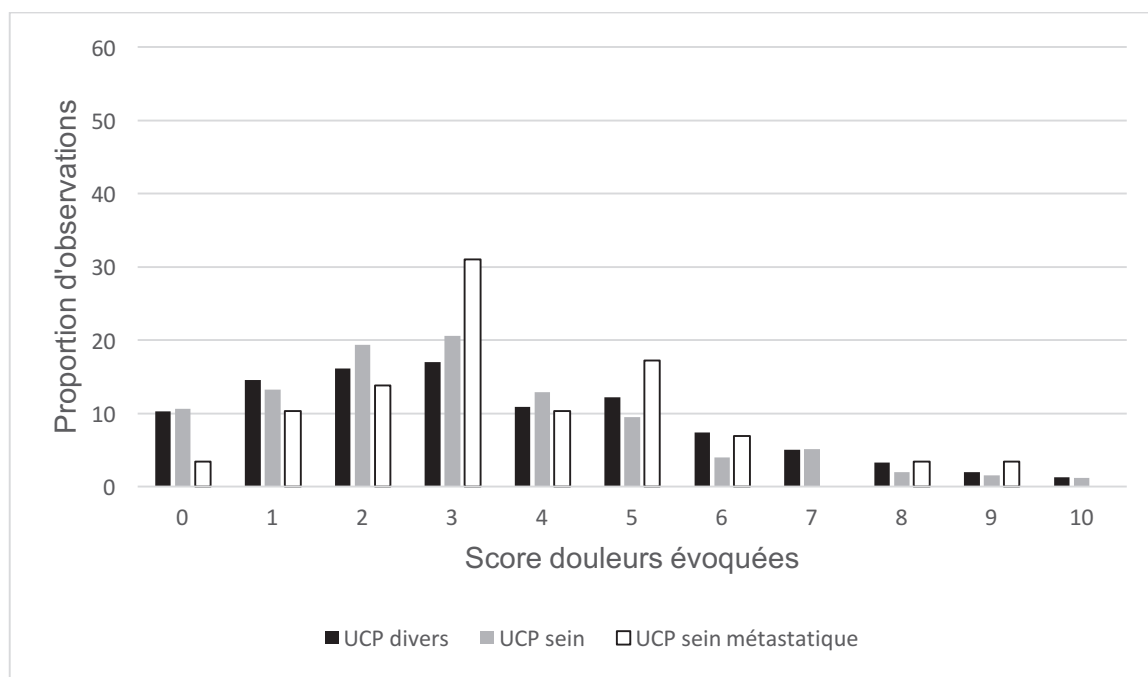


Figure 21 : Proportion d'observations de chaque UCP référente en fonction de leur score douleurs évoquées

Pour les trois UCP, la médiane pour le score douleur évoquées est de 3 (sur un maximum de 10). Les moyennes (3,38 et 3,13) des UCP divers et sein sont proches

de leur médiane et leurs étendues sont similaires (0-10). L'UCP sein métastatique a une moyenne de 3,58 et une étendue moindre (0-9).

L'UCP non renseignée avec 93 observations (soit 2,4% de l'échantillon), a une médiane de 3,3. Sa moyenne (3,66) est proche de celle de l'UCP sein métastatique. Son étendue lui est similaire.

D'autre part, nous pouvons constater que pour les UCP divers (90%), sein (89%) et non renseignée (94%), environ 90% des observations ont des douleurs de types douleurs évoquées. Pour l'UCP sein métastatique, c'est presque la totalité des observations (97%).

(6) Description du score paresthésies/dysesthésies en fonction de l'UCP

Pour 28% des observations totales, le score paresthésies/dysesthésies est renseigné (figure 22).

Le nombre d'observations par UCP est de :

- 446 pour l'UCP divers (soit 41,3% de l'échantillon)
- 607 pour l'UCP sein (soit 56,3% de l'échantillon)
- 26 pour l'UCP sein métastatique (soit 2,4% de l'échantillon)

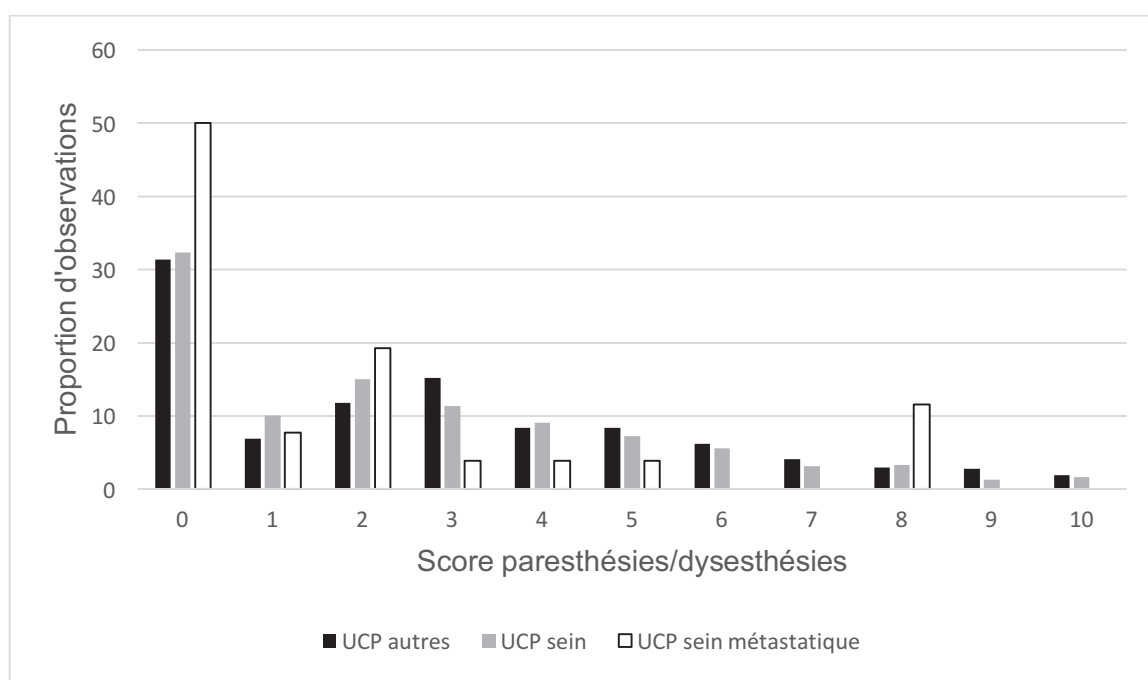


Figure 22 : Proportion d'observations en fonction du score paresthésies/dysesthésies pour les UCP divers, sein et sein métastatique

Les médianes des scores paresthésies/dysesthésies des UCP divers et sein sont proches (2,5 et 2) mais non similaires (sur un maximum de 10). Il en est de même pour leurs moyennes (2,86 et 2,6). Cependant, leurs étendues sont identiques (0-10).

L'UCP sein métastatique se distingue avec une médiane de 0,5 et une moyenne de 1,85. Son étendue est de 0 à 8.

L'UCP non renseignée avec 92 observations (soit 2,3% de l'échantillon), présente des similitudes avec l'UCP sein, une médiane de 2, une moyenne de 2,77 et une étendue de 0 à 10.

Par ailleurs, nous pouvons souligner que pour les UCP divers (69%), sein (68%) et non renseignée (71%), 70% des observations ont des douleurs de types paresthésies/dysesthésies. Pour l'UCP sein métastatique, seules 50% des observations sont touchées par ce type de douleur.

- Etude des réponses au questionnaire NPSI du groupe UCP sein

- Description de la population

Il y a 1827 observations pour lesquelles l'UCP sein est retrouvée dans l'UCP de référence (UCP sein ou UCP sein métastatique). 82,3% des observations concernent des patients pour lesquels la zone traitée n'est pas précisée. 6,2% des observations ne sont pas en rapport avec le SDPM. 10,5% sont confirmés comme en lien direct avec le SDPM et 0,99% des observations concernent le SDPM et une autre zone non en lien avec le SDPM. Au final, il y a 11,5% des observations de l'UCP sein pour lesquelles nous allons pouvoir étudier les sous scores du NPSI en lien avec le SDPM.

■ Scores de douleur

(1) Comparaison du score brûlure des différentes zones du SDPM

Pour 11,5% des observations de l'UCP sein, la zone traitée et le score brûlure sont référencés (figure 23). Le nombre d'observations par groupe est de :

- 50 pour le groupe sein (soit 23,8% de l'échantillon)
- 35 pour le groupe creux axillaire (soit 16,6% de l'échantillon)
- 44 pour le groupe sein + creux axillaire (soit 21% de l'échantillon)
- 63 pour le groupe SDPM diffus (soit 30% de l'échantillon)
- 18 pour le groupe SDPM + autre zone (soit 8,6% de l'échantillon)

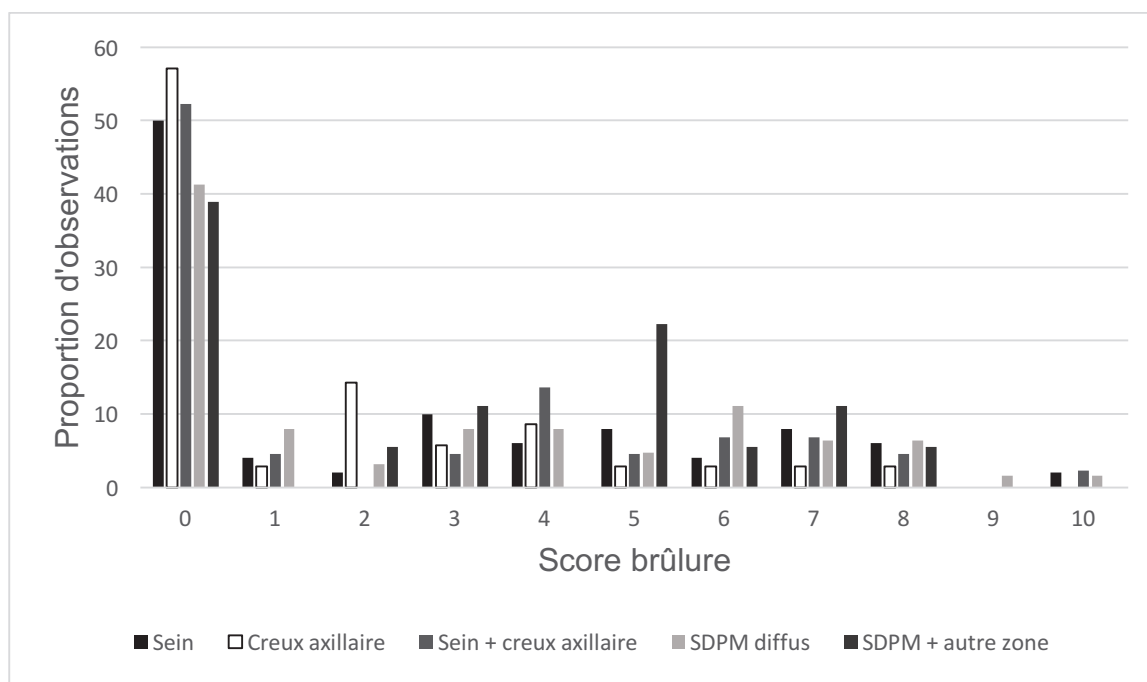


Figure 23 : Proportion d'observations en fonction du score brûlure pour les différentes zones du SDPM

Seul le groupe du SDPM + autre, présente des scores brûlure dont la moyenne et la médiane sont similaires. Tous les autres groupes ont des moyennes et des médianes distinctes. La médiane du groupe SDPM diffus est de 2 (sur un score maximal de 10). Celle du groupe du sein est de 0,5 et, celles des groupes creux axillaire et du sein + creux axillaire sont de 0.

L'étendue des groupes sein, sein + creux axillaire et SDPM diffus est similaire (0-10). L'étendue des groupes creux axillaire et SDPM + autre zone est moindre (0-8).

D'autre part, nous pouvons remarquer que pour le groupe creux axillaire, 43% des observations présentent des douleurs de type brûlures. Pour les groupes sein (50%) et sein + creux axillaire (48%), il s'agit de la moitié des observations. Enfin, pour le groupe SDPM diffus et SDPM + autre zone, il s'agit respectivement de 59% et 61% des observations.

(2) Comparaison du score constriction des différentes zones du SDPM

Pour 11,1% des observations de l'UCP sein, la zone traitée et le score constriction sont référencés (figure 24).

Le nombre d'observations par groupe est de :

- 50 pour le groupe sein (soit 24,6% de l'échantillon)
- 34 pour le groupe creux axillaire (soit 16,8% de l'échantillon)
- 41 pour le sein + creux axillaire (soit 20,2% de l'échantillon)
- 60 pour le SDPM diffus (soit 29,5% de l'échantillon)
- 18 pour le SDPM + autre zone (soit 8,9% de l'échantillon)

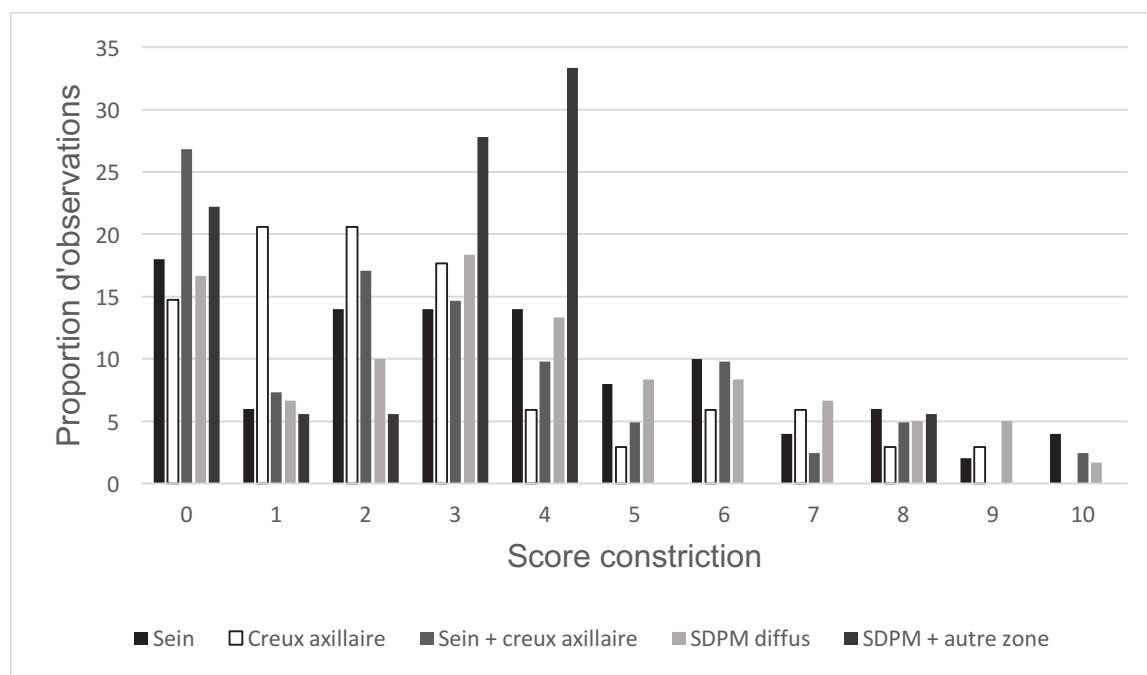


Figure 24 : Proportion d'observations en fonction du score constriction pour les différentes zones du SDPM

Seul le groupe du SDPM + autre, présente des scores constriction dont la moyenne et la médiane sont similaires. Tous les autres groupes ont des moyennes et des médianes distinctes. Les médianes du sein, du SDPM diffus et du SDPM + autre zone, sont de 3, celle du creux axillaire et du sein + creux axillaire est de 2 (sur un score maximal de 10).

L'étendue des groupes sein, sein + creux axillaire et SDPM diffus est similaire (0-10). L'étendue des groupes creux axillaire et SDPM + autre zone est moindre (0-8).

Par ailleurs, nous constatons que pour le groupe sein + creux axillaire, 73% des observations montrent des douleurs de type constriction. Pour les autres groupes, ce pourcentage est d'environ 80% (82% pour le groupe sein, 85% pour le groupe creux axillaire, 83% pour le groupe SDPM diffus et 78% de pour le groupe SDPM + autre zone).

(3) Comparaison du score douleurs paroxystiques des différentes zones du SDPM

Pour 11% de l'UCP sein, la zone traitée et le score de douleurs paroxystiques sont référencés (figure 25).

Le nombre d'observations par groupe est de :

- 47 pour le groupe sein (soit 23,4% de l'échantillon)
- 34 pour le groupe creux axillaire (soit 17% de l'échantillon)
- 43 pour le groupe sein + creux axillaire (soit 21,4% de l'échantillon)
- 60 pour le groupe SDPM diffus (soit 29,9% de l'échantillon)
- 17 pour le groupe SDPM + autre zone (soit 8,5% de l'échantillon)

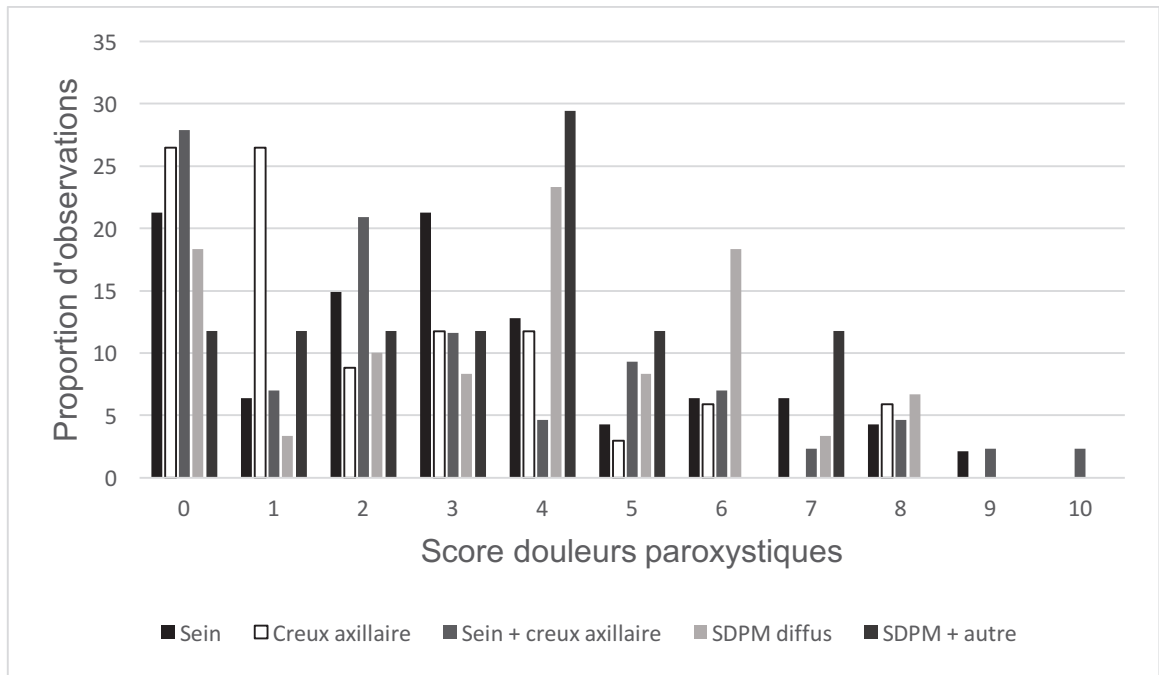


Figure 25 : Proportion d'observations en fonction du score douleurs paroxystiques pour les différentes zones du SDPM

Seul le groupe sein présente des scores douleurs paroxystiques dont la moyenne est égale à la médiane (3). Pour les autres groupes, ces deux valeurs sont différentes. La médiane des groupes SDPM diffus et SDPM + autre zone, est de 4 (sur un score maximal de 10). Celle du groupe creux axillaire est de 1, et celle du groupe sein + creux axillaire de 2.

Le groupe du SDPM + autre zone a l'étendue la plus étroite (0-7). L'étendue des groupes creux axillaire et SDPM diffus sont similaires (0-8). Celle du groupe sein est de 0 à 9, et celle du groupe sein + creux axillaire est la plus large (0-10).

D'autre part, pour les groupes creux axillaire (74%) et sein + creux axillaire (72%), $\frac{3}{4}$ des observations rapportent des douleurs de type paroxystique. Pour le groupe du sein c'est 79%, le groupe du SDPM diffus c'est 82% et pour le groupe du SDPM + autre zone c'est 88%.

(4) Comparaison du score douleurs évoquées pour les différentes zones du SDPM

Pour 10,9% de l'UCP sein, la zone traitée et le score douleurs évoquées sont référencés (figure 26).

Le nombre d'observations par groupe est de :

- 48 pour le groupe sein (soit 24,1% de l'échantillon)
- 32 pour le groupe creux axillaire (soit 16% de l'échantillon)
- 42 pour le groupe sein + creux axillaire (soit 21,1% de l'échantillon)
- 61 pour le groupe SDPM diffus (soit 30,7% de l'échantillon)
- 16 pour le groupe SDPM + autre zone (soit 8% de l'échantillon)

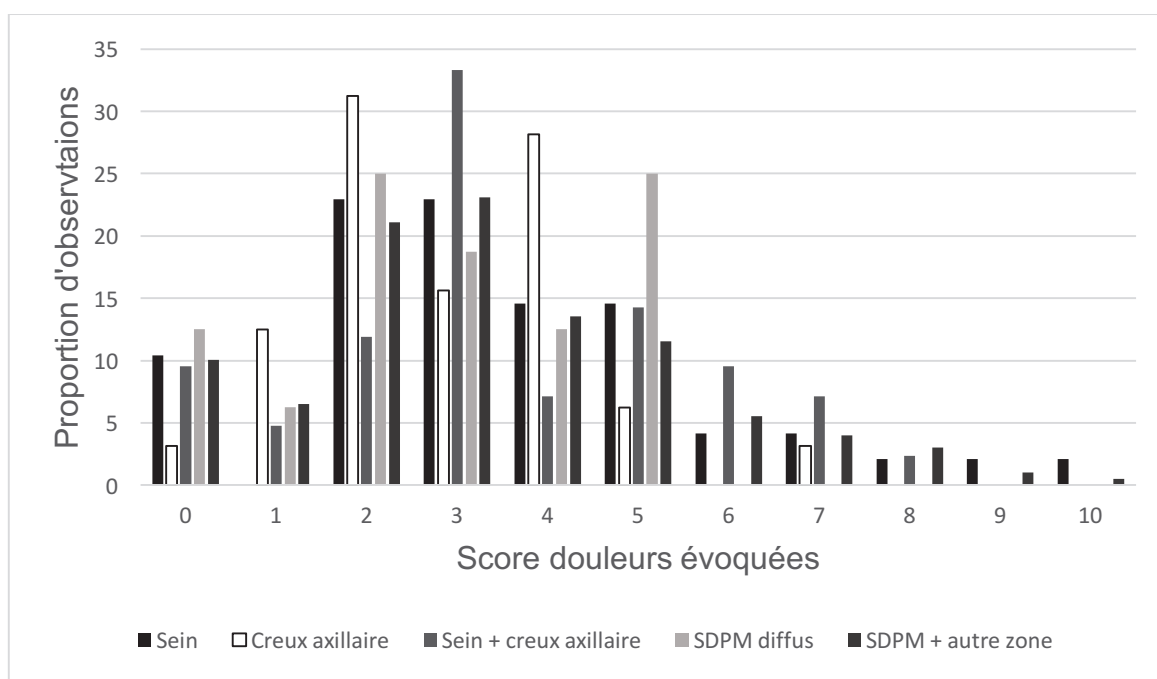


Figure 26 : Proportion d'observations en fonction du score douleurs évoquées pour les différentes zones du SDPM

La médiane des scores douleurs évoquée de chaque groupe est égale à 3 (sur un score maximal de 10). Les moyennes des groupes creux axillaires et SDPM + autre zone, sont égales entre elles et similaires à leur médiane. Les groupes SDPM diffus, sein + creux axillaire et sein, ont respectivement des moyennes de 3,2, 3,5 et 3,6.

Le groupe SDPM + autre zone a l'étendue la plus étroite (0-5), suivi par le groupe creux axillaire (0-7), puis le groupe sein + creux axillaire (0-8) et le groupe SDPM diffus (0-9). Enfin, le groupe sein (0-10) présente l'étendue la plus large.

Il y a un rapport de 2, entre l'étendue du groupe SDPM + autre zone et celle du groupe sein.

Par ailleurs, quasiment la totalité des observations du groupe creux axillaire montrent des douleurs de type évoquée (97%). Pour les autres groupes, il s'agit d'environ 90% de leurs observations (groupe sein : 90%, groupe sein + creux axillaire : 90%, groupe SDPM diffus : 83% et groupe SDPM + autre zone : 88%)

(5) Comparaison du score paresthésies/dysesthésies pour les différentes zones du SDPM

Pour 10,8% de l'UCP sein, la zone traitée et le score paresthésies/dysesthésies sont référencés (figure 27).

Le nombre d'observations par groupe est de :

- 47 pour le groupe sein (soit 23,4% de l'échantillon)
- 32 pour le groupe creux axillaire (soit 16% de l'échantillon)
- 43 pour le groupe sein + creux axillaire (soit 21,4% de l'échantillon)
- 63 pour le groupe SDPM diffus (soit 31,3% de l'échantillon)
- 16 pour le groupe SDPM + autre zone (soit 8% de l'échantillon)

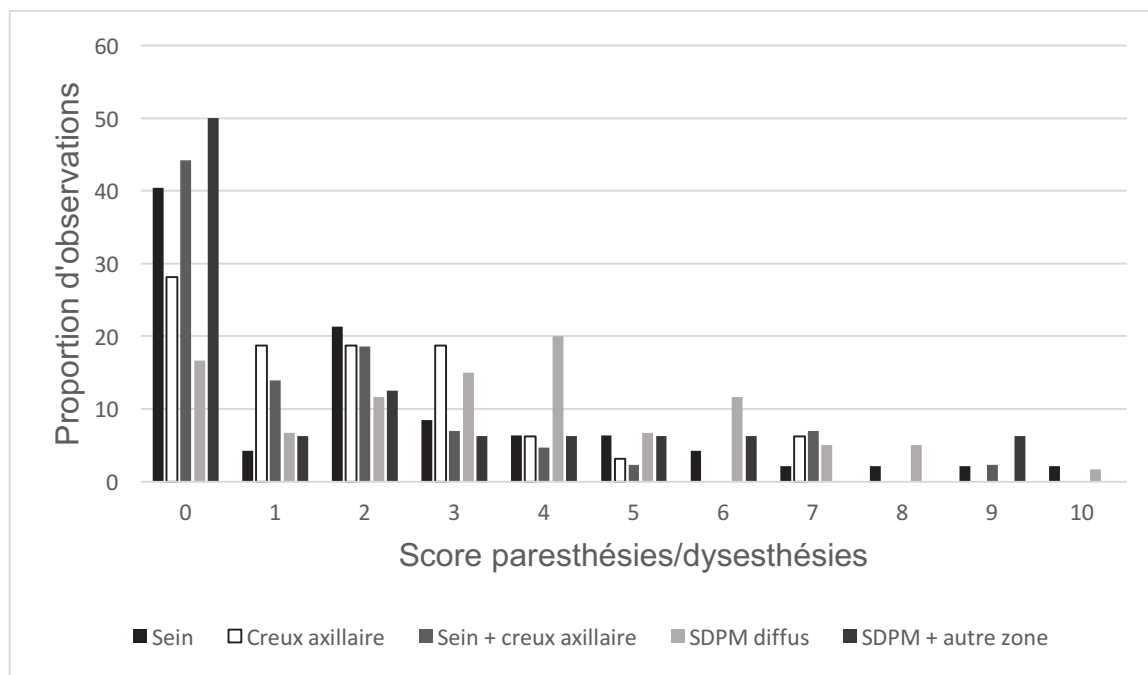


Figure 27 : Proportion d'observations en fonction du score paresthésies/dysesthésies pour les différentes zones du SDPM

Les groupes creux axillaire et SDPM diffus, ont tous deux des scores paresthésie/dysesthésies présentant une moyenne égale à leur médiane. Cependant, leurs valeurs diffèrent, la médiane du groupe creux axillaire est de 2 et celle du groupe SDPM diffus de 3,5 (sur un score maximal de 10).

La médiane du groupe sein est égale à celle du groupe du creux axillaire. Celle du groupe sein + creux axillaire est deux fois moins importante.

La médiane du groupe SDPM + autre, est 7 fois moins importante que celle du SDPM diffus.

L'étendue du groupe creux axillaire est la plus étroite (0-7), suivi par les groupes sein + creux axillaire et SDPM + autre (0-9), puis par l'étendue la plus large, les groupes sein et SPDM diffus (0-10).

Dans un deuxième temps, nous pouvons souligner que pour le groupe SDPM + autre zone, seules 50% des observations sont touchées par des douleurs de types paresthésies/dysesthésies. Pour les groupes sein et sein + creux axillaire il s'agit respectivement de 60% et 56% des observations. Pour le creux axillaire, cela représente 72% des observations et pour le SDPM diffus 83% des observations.

■ Discussion et conclusion de l'étude

L'échantillon composé de 3916 observations, est majoritairement féminin et l'année de naissance moyenne est 1956. Il n'est pas possible de calculer l'âge moyen au moment de la pose puisqu'un seul individu peut générer plusieurs observations et, que le numéro de pose est inconnu. Pour 93% d'observations de l'échantillon l'UCP de référence est connue et 50% de ces observations sont en lien avec le cancer du sein (UCP sein ou UCP sein métastatique). Ces résultats confirment les premières données concluant à un échantillon majoritairement féminin. L'année de naissance moyenne de l'UCP sein est de 2 ans supérieure à celle de l'échantillon. Cependant, cela ne représente pas de différence notable. L'année de naissance de l'UCP non renseigné est inférieure de 4 à 6 ans par rapport aux UCP divers, sein et sein métastatique. Cette différence s'explique par une année de naissance maximale de 1982 alors qu'elle est de 1996 pour l'UCP divers et sein, et de 1997 pour l'UCP sein métastatique.

Les scores globaux des UCP divers, sein et sein métastatique, n'ont pas des distributions normales ce qui nécessiterait l'utilisation de tests non paramétriques. Nous pouvons remarquer que seul l'UCP sein atteint le score maximal de 100, cependant cela ne concerne qu'une observation. Il faut aussi souligner l'existence de scores nuls pour les UCP divers (6 observations) et UCP sein (4 observations). Le NPSI permettant d'évaluer les douleurs neuropathiques, est-ce qu'un résultat global de 0 traduit une absence de douleur neuropathique ? La pose du patch Qutenza[®] étant décidée par un médecin, cette théorie semble peu probable. De plus, pour 164 observations certains scores sont sans valeur, c'est-à-dire que le patient n'a donné aucune cotation pour le type de douleur concerné. Il semble alors que le questionnaire NPSI puisse être inadapté à certain patient, autant dans sa caractérisation de la douleur que dans son usage pratique.

Premièrement, il est possible que les bases descriptives sur lesquelles s'appuie le NPSI ne correspondent pas aux symptômes du patient. En effet, dans plusieurs cas de questionnaires papiers, aucune valeur de l'échelle numérique n'est entourée alors qu'il est précisé que la valeur zéro signifie « pas de douleur ». Cette absence de réponse n'est en aucun cas enregistrée informatiquement par la valeur 0. Tout comme la version papier, la version informatique du questionnaire laisse la possibilité de

n'enregistrer aucune valeur. Une absence de valeur dans l'extraction des données traduit bien la non réponse du patient.

L'erreur informatique lors de l'extraction est aussi écartée. Pour les 164 observations dont les scores sont partiellement renseignés, c'est-à-dire que la valeur d'un ou plusieurs des scores (au maximum 4) est sans valeur, le score global est aussi sans valeur. En effet, un score non renseigné n'est pas traduit par 0 et a donc pour conséquence le calcul d'un score global sans valeur (exemple : une observation pour laquelle le score brûlure est non renseigné mais associé à des scores de constriction, de douleurs paroxystiques, de douleurs évoquée et de paresthésies/dysesthésies égaux à 10, aura un score global sans valeur).

Par ailleurs, une absence de réponse peut aussi signifier une incompréhension (difficulté pour le patient à faire le lien entre la douleur ressentie et sa verbalisation). Lors de l'élaboration du questionnaire NPSI, le risque de mauvaise compréhension du questionnaire était un critère d'exclusion, ce qui permettait de conclure que pour la majorité des patients le questionnaire était parfaitement compris et rempli avec précision, notamment par les personnes âgées. Cette exclusion n'est pas envisageable en pratique et ne peut être traduite autrement que par l'absence de réponse au questionnaire.

Toutefois, l'ensemble des questionnaires sans valeur ne peuvent être assimilés à des cas de patients où la douleur ne correspond pas aux critères d'évaluation du NPSI, puisque le personnel soignant évoque l'aspect fastidieux du questionnaire et une certaine lassitude des patients.

Lors de l'étude des sous-scores, nous pouvons remarquer que pour chaque UCP, la distribution ne suit pas une loi normale, quel que soit le score. À l'exception, des UCP divers et sein, concernant les douleurs paroxystiques pour lesquelles la moyenne et la médiane sont similaires et le tracé de courbe rappelle celui d'une distribution normale, mais cette hypothèse n'est confirmée par aucun test statistique. Les étendues des UCP divers et UCP sein sont similaires quel que soit le type de douleur, et elles atteignent toujours les bornes minimales et maximales de l'échelle de score. Cependant, cette similitude n'est pas retrouvée dans le score global (étendue de l'UCP sein : 0 à 100 ; étendue de l'UCP divers : 0 à 89). Leurs médianes sont égales pour les scores de brûlures, constrictions, douleurs paroxystiques et douleurs évoquées, ou proches pour le score de paresthésies/dysesthésies. Au total, puisque les effectifs sont

similaires entre scores, nous pouvons donc dire que la médiane et l'étendue des UCP divers et sein sont similaires pour les sous-scores.

L'UCP sein métastatique, se distingue des deux autres UCP par son faible nombre d'observations (rapport de 16 à 21). Sa médiane est systématiquement différente des deux autres UCP, sauf pour le score de douleurs paroxystiques. De plus, son étendue est toujours plus étroite.

Le groupe d'observations pour lesquelles l'UCP n'est pas renseignée ne montre pas de similitudes récurrentes avec un des 3 autres UCP étudiés.

Au total, pour cette étude des UCP divers, sein et sein métastatique, l'ensemble des observations exploitables concernent en moyenne 30% de l'échantillon global.

Dans la seconde partie de l'étude concernant l'UCP sein, les proportions des groupes sein, creux axillaire, sein + creux axillaire, SDPM diffus et SDPM + autre zone sont constantes pour chaque score.

Cependant, seul le groupe SDPM + autre zone, malgré son faible effectif a une similitude entre sa moyenne et sa médiane pour les scores de brûlure, constriction et douleur évoquées. Il n'y a pas de similitudes remarquables entre les groupes. Seuls les groupes sein et sein + creux axillaire ont des points communs dans leurs étendues. Le groupe du sein, a l'étendue la plus large quel que soit le score, et globalement, le groupe du SDPM + autre zone, l'étendue la plus étroite.

Au final, pour cette étude, l'ensemble des observations exploitables concernent en moyenne 11% de l'UCP sein.

Par ailleurs, au regard des proportions constantes des UCP pour chaque score (UCP divers : 42%, UCP sein : 55,5% et UCP sein métastatique : 2,5%) et du nombre d'observations ayant un score de douleur non nul, nous pouvons dire que les douleurs neuropathiques périphériques (DNP) des individus traités par les patchs à 8% de capsaïcine issus de l'échantillon, sont le plus souvent de type douleurs évoquées. Les douleurs de types paroxystiques, constriction et paresthésies/dysesthésies sont retrouvées à la même fréquence, et les douleurs de type brûlure sont quant à elles, les moins décrites. L'étude des différentes zones traitées de l'UCP sein tend à la même conclusion.

Cependant, les observations faites à partir des études de cet échantillon ne peuvent être transposées à la population de patients atteints de DNP, ni à des patients atteints du SDPM.

En effet, il existe un biais de sélection puisque ces relevés ont été effectués à partir de questionnaires remplis par des patients suivis dans un Centre de Lutte Contre le Cancer dans le cadre d'un traitement de deuxième intention des DNP. Pour rappel, le Qutenza[®] est indiqué en cas d'échec des traitements de première intention des DNP et est réservé à des établissements spécialisés dans la prise en charge de la douleur, il s'agit donc d'individus dont les douleurs ne cèdent pas aux médicaments habituellement utilisés pour traiter ce type de douleur.

De plus, de grandes lacunes dans le remplissage des questionnaires soulèvent plusieurs problématiques. L'absence de données concernant le numéro de pose, ne permet pas de savoir si les douleurs décrites sont des douleurs initiales ou potentiellement atténuées par l'efficacité d'un précédent traitement par Qutenza[®]. En outre, le Qutenza[®] peut être utilisé seul ou en association.

La description littéraire et libre de la zone traitée, a rendu difficile l'exploitation des données. En effet, il a été utile pour cette étude de cibler les observations en lien avec un SDPM, pour cela la zone traitée a été le critère de discrimination entre les groupes. Malgré la littérature, il fut complexe et parfois impossible de déterminer l'étiologie des douleurs. Une connaissance clinique de ce syndrome, aurait permis un avis plus objectif et déterminant. De plus, dans les cas de concomitance de zones douloureuses traitées mais distinctes, un seul questionnaire d'évaluation est rempli.

II. Discussion générale

L'objectif initial de ce travail était d'apprécier l'efficacité du Qutenza® dans la prise en charge du SDPM. Cependant, des imprécisions majeures relevées dans les réponses aux questionnaires ont compliqué l'évaluation de l'efficacité « vraie-vie » du Qutenza® dans le SDPM. L'absence systématique du numéro de pose, a notamment empêché une comparaison de la douleur pré puis post-pose de Qutenza®. Une approche théorique était également envisageable. En effet, l'analyse des dossiers des patients du CFB a permis de faire émerger les composantes principales de la douleur du SDPM. Une recherche bibliographique permettant de démontrer l'efficacité du patch sur ces mêmes composantes aurait permis d'extrapoler l'efficacité du Qutenza® dans la prise en charge du SDPM. Cependant, le critère de jugement principal retrouvé le plus souvent dans la littérature est la cotation globale de la douleur, ce qui est le critère le plus cliniquement pertinent. Aucune étude n'a comparé l'efficacité du Qutenza® sur les différentes composantes de la douleur.

Ceci pose la question de la méthode d'évaluation de thérapeutiques nouvelles dans la prise en charge de pathologies multifactorielles telles que le SDPM. Le critère de jugement principal de la majorité des études cliniques vise à évaluer l'efficacité d'une thérapeutique sur un symptôme ou une maladie. Cette approche est pertinente lorsque le lien entre étiologie et physiopathologie est clairement défini. Cependant, bien que d'une étiologie précise (la mastectomie), les mécanismes physiopathologiques à l'origine du syndrome douloureux sont divers et leurs retentissements sont variables d'un patient à l'autre. Pour ce type de pathologies complexes, il semblerait donc pertinent d'évaluer l'efficacité des nouvelles thérapeutiques sur les différentes composantes du syndrome. Ceci dans le but de proposer une thérapeutique personnalisée aux patients après évaluation des caractéristiques précises de leur pathologie. Le défi consiste à développer l'évaluation clinique de la douleur neuropathique (39).

C'est dans ce sens, que le NPSI a été développé et validé. Cet outil permet d'évaluer les composantes principales de la douleur neuropathique afin de catégoriser en sous-groupes des patients souffrant pourtant *a priori* du même syndrome. Cependant, les critères de définitions des différents sous-groupes n'ont pas encore été bien identifiés (34). De plus, nous avons pu constater dans notre enquête que cet outil d'évaluation

présente des limites en termes de compréhension, d'usage et que dans certains cas la douleur ressentie par le patient ne semble pas correspondre aux critères d'évaluation du questionnaire NPSI.

En résumé, pour juger de l'efficacité du patch Qutenza[®] à 8% de capsaïcine dans le SDPM, il faudrait dans un premier temps ne plus considérer les patients souffrant de SDPM comme une population homogène. Il serait nécessaire d'évaluer plus précisément l'efficacité du Qutenza[®] sur les différentes composantes de la douleur neuropathique, afin de proposer aux patients une prise en charge personnalisée.

III. Bibliographie


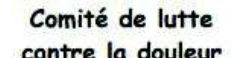
1. IASP. [consulté le 14 nov 2017]. Année Mondiale Contre la Douleur Provoquée par un Cancer, [pdf en ligne]. Disponible sur : https://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/CancerPainFactsheets/Treatment_French.pdf
2. Institut National Du Cancer. [consulté 7 sept 2017]. Le Cancer du sein - Les cancers les plus fréquents, [Internet]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
3. Grunenthal. [consulté le 20 mai 2017]. Mentions légales Qutenza, [Internet]. Disponible sur : www.grunenthal.fr
4. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) Receptors and Mechanisms. *Pharmacol Rev.* 1999 1 juin ; vol 51(n°2):159-212.
5. Prota4u. [cité 26 janv 2017]. Capsicum annum, [Internet]. Disponible sur : <https://www.prota4u.org/protav8.asp?fr=1&h=M4&t=Capsicum,frutescens&p=Capsicum+annuum#Synonyms>
6. Francesofium. [consulté 20 jui 2017]. APG, [pdf en ligne]. Disponible sur : <http://francesofium.altervista.org/taxa/APG.pdf>
7. Additifs-alimentaires.net. [consulté le 7 mars 2017]. Colorant E160c - Extrait de paprika, Capsanthéine, Capsorubine, [Internet]. Disponible sur : http://www.additifs-alimentaires.net/E160c.php?src_reg
8. PubChem. [consulté le juill 2017]. Capsaicin | C18H27N03, [Internet]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Capsaicin>
9. Gmyrek Daniel P. Wilbur Lincoln Scoville : The Prince of Peppers. *Pharmacy in History.* 2003 ; vol 55, (n°4):136-156.
10. Vassort G, Fauconnier J. Les TRP (transient receptor potential) Une nouvelle famille de canaux à expression variée. *Medecine/Sciences*, [pdf en ligne]. Février 2008 ; vol.24, n°2, [consulté le 6 juin 2017]. Disponible sur : <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2008/03/medsci2008242p163.pdf>
11. Vantagrel N, Bergia JM. [consulté 14 juin 2017]. Protocole d'utilisation des patches de Qutenza, Hôpital de Toulouse, [Internet]. Disponible sur: http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/43_qutenza_v3_2016.pdf
12. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *BJA Br J Anaesth.* 2011 Oct;107(4):490-502.
13. HAS. [consulté en nov 2017]. Commission de la transparence Qutenza 15 décembre 2010. [pdf en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/qutenza_-_ct-8291.pdf

14. Farra JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole MR. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001 Nov. 94 (2) : 149-158
15. HAS. [consulté le 13 nov 2017]. Commission de la Transparence Qutenza 5 octobre 2016. [pdf en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13442_QUTENZA_PIC_REEV_Avis3_CT13442.pdf
16. Institut National du Cancer. [consulté le 7 sept 2017]. Le cancer du sein - Les cancers les plus fréquents, [Internet]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-du-sein>
17. Johansen A, Romundstad L, Nielsen CS, Schirmer H, Stubhaug A. Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromsø study. *Pain*. 2012 Juil;153(7):1390-6.
18. Martinez Valeria. Douleurs chroniques post-chirurgicales : Facteurs prédictifs physiopathologiques et prévention [Thèse de doctorat d'Université, Neurosciences]. Université Paris 6; 2012.
19. Labreze L, Lakdja F, Dixmieras F, Monnin D. Les douleurs chroniques post-mastectomie. *DOULEUR Analg*. 2009 Mar;22(1):30-7.
20. Institut National Du Cancer. [consulté le 17 juin 2017]. Tumorectomie et quadrantectomie - Chirurgie (tumorectomie et mastectomie), [Internet]. Disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Chirurgie-tumorectomie-et-mastectomie/Tumorectomie-et-quadrantectomie>
21. Sfed. [consulté le 4 juill 2017]. La douleur neuropathique, [Internet], Disponible sur : www.sfed-douleur.org/la-douleur-neuropathique
22. HAS. [consulté le 10 juil 2017]. Commission de la Transparence Qutenza 5 octobre 2016, [pdf en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13442_QUTENZA_PIC_REEV_Avis3_CT13442.pdf
23. Richebé P, Janvier G. [consulté le 14 nov 2017]. L'hyperalgésie postopératoire en pratique clinique, Congrès Mises Au Point en Anesthésies-Réanimation 2006, [pdf en ligne]. Disponible sur : <https://www.mapar.org>
24. Dixmieras F, Langlois E. [consulté le 14 nov 2017]. Syndrome douloureux post mastectomie aspects cliniques, psychologiques et sociologiques, [pdf en ligne]. Disponible sur : www.reseaudouleuouest.com/pdf/seances/abstratc-SDPM-SFETD-Dixmeris-Langloise.pdf
25. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (Capsaicin) Receptors and Mechanismes. *Pharmacological Reviews*, [pdf en ligne]. 1999, vol.51, n°2, [cité 10 juil 2017]. Disponible sur: <http://canjsurg.ca/wp-content/uploads/2016/09/59-5-342.pdf>
26. Clere F. Qu'est-ce que le syndrome douloureux post-mastectomie. *Le courrier de l'algologie* [pdf en ligne]. 2004 oct/nov/déc, vol.3, n°2. [consulté le 13 nov 2017]. Disponible sur : <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/11355.pdf>

27. Waltho D, Rockwell, G. Post–breast surgery pain syndrome: establishing a consensus for the definition of post-mastectomy pain syndrome to provide a standardized clinical and research approach — a review of the literature and discussion. *J can chir*, [pdf en ligne]. 2016 oct, vol.59, n°5. [consulté le 10 juill 2017]. Disponible sur : <http://canjsurg.ca/wp-content/uploads/2016/09/59-5-342.pdf>
28. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire [pdf en ligne]. [consulté le 31 oct 2017]. Disponible sur: https://www.cnrdr.fr/IMG/pdf/PEC_dl_ad_ambul.pdf
29. Marquié L, Duarte L, Mauriès V, Izard P, Pouymayou J. Les caractéristiques psychométriques du Questionnaire de douleur de Sainte-Antoine en consultation d'algologie chez les personnes atteintes de cancer. *Douleur Analg*. 2008 May 26 ; (51): 52-61
30. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *Br J Cancer*. 2008 Aug;99(4):604-10.
31. Institut National du Cancer. [consulté le 14 nov 2017]. Synthèse de l'enquête nationale 2010 sur la prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer [pdf en ligne]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/content/download/63502/571325/file/ENQDOU12.pdf>
32. Questionnaire DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques [pdf en ligne]. [consulté le 16 juin 2017]. Disponible sur : http://www.esculape.com/generale/douleur_neuropat_DN4.pdf
33. Chapeau R. Prise en charge des douleurs neuropathiques chroniques par les médecins généralistes Hauts-Normands [Thèse de doctorat d'Université, Médecine]. Rouen : Université Rouen-Normandie Faculté de Médecine ;2005
34. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*, [pdf en ligne]. 2004 Apr, vol.108, n°3;248-57. [consulté le 5 nov 2017]. Disponible sur : http://www.meduniwien.ac.at/phd-iai/fileadmin/ISMED/Literaturhinweise/Bouhassira_NPSI_Pain_2004_108.pdf
35. HAS. [consulté le 5 nov 2017]. Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer, [pdf en ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/fbum_adp_maj_juillet2014.pdf
36. Douleurs sans frontières. [consulté 5 nov 2017]. Paresthésie – Encyclopédie, [Internet]. Disponible sur : <https://www.douleurs.org/encyclopedie-de-la-douleur/paresthesie-encyclopedie/>
37. Bouhassira D, Attal N. Douleurs neuropathiques. Rueil-Malmaison:Arnette;2012.
38. Institut National du Cancer. [consulté le 13 nov 2017]. Epidémiologie, [Internet]. Disponible sur : <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie>
39. Colvin LA, Dougherty PM. Peripheral neuropathic pain: signs, symptoms, mechanisms, and causes: are they linked?. *Br J Anaesth*. 2015 mar;114(3):361-3.

IV. Annexes

Annexe 1 : Protocole d'utilisation des patchs de Qutenza®

 Hôpitaux de Toulouse  Comité de lutte contre la douleur	Protocole d'utilisation des patchs de QUTENZA	Référence : CLUD 43 Version : V3 Date de diffusion Intranet : 2016
---	--	---

Objet		
Ce protocole a pour objet de retracer les indications et procédure d'utilisation des patchs de QUTENZA		
Domaine d'application		
Ce protocole s'applique aux patients pour lesquels une indication de pose de patch de QUTENZA a été faite : patients adultes, non diabétiques présentant des douleurs neuropathiques périphériques.		
Personnes autorisées (à compléter par le responsable médical signant le protocole) en fonction des références réglementaires		
A prescrire : <input type="checkbox"/> Médecins OU A entreprendre <input type="checkbox"/> IADE, <input type="checkbox"/> IDE, <input type="checkbox"/> Sages femmes, <input type="checkbox"/> Manipulateurs en électroradiologie, <input type="checkbox"/> Masseurs kinésithérapeutes A administrer : <input type="checkbox"/> Médecins, <input type="checkbox"/> IADE, <input type="checkbox"/> IDE, <input type="checkbox"/> Sages femmes, <input type="checkbox"/> Manipulateurs en électroradiologie, <input type="checkbox"/> Masseurs kinésithérapeutes		
Documents associés		
Références réglementaires		
Article L.1110-5 du code de la santé publique (loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé) Décret n° 2004- 802 du 29 juillet 2004 relatif aux parties IV et V (dispositions réglementaires du CSP et modifiant certaines dispositions de ce code) Article R4311-5 du Code de la Santé Publique (rôle propre infirmier) Article R4311-7 du Code de la Santé Publique (rôle infirmier sur prescription médicale) Article R4311- 8 du Code de la Santé Publique (prise en charge de la douleur) Article R. 4311-12 du Code de la Santé Publique (IADE) Article R. 4311-14 du Code de la Santé Publique (protocoles de soins d'urgence) Article R4321-9 du Code de la Santé Publique (masseurs kinésithérapeutes) Article R4351-3 du Code de la Santé Publique (manipulateurs en électroradiologie) Circulaire n° 98/94 du 11 février 1999 relative à la mise en place de protocoles de prise en charge de la douleur aiguë par les équipes pluridisciplinaires médicales et soignantes dans les établissements de santé et institutions médicosociales Plan de lutte contre la douleur en vigueur		
Rédaction, vérification et approbation		
	Fonction	Nom
Rédigé par	Médecin Cadre infirmier	Cantagrel N Bergia JM
Vérifié par	CLUD groupe protocoles	Sallerin B, Olivier M
Diffusé par le CLUD le :		Olivier M, Sallerin B
Autorisation pour application et diffusion aux soignants médicaux et paramédicaux de la structure de soins		
Date :	Responsable médical de la structure de soins :	Nom et signature :

Caractéristiques du produit

Patch pour application cutanée contenant 8% de capsaïcine.

Le principe actif du produit est la capsaïcine synthétisée chimiquement. C'est un agoniste hautement sélectif du récepteur TRPV1 impliqué dans la transmission et la modulation des signaux douloureux. Ce récepteur est exprimé par les nocicepteurs cutanés, leur exposition à de fortes concentrations de capsaïcine induit leur désensibilisation et donc a priori un soulagement de la douleur.

Indications

Traitement des douleurs neuropathiques périphériques non diabétiques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur.

Posologie

Patch à usage unique à appliquer sur les zones cutanées les plus douloureuses. Maximum 4 patches par cure.

La zone douloureuse doit être déterminée par le médecin et délimitée par un marquage sur la peau

La peau doit être intacte, non irritée, et sèche.

Durée de pose : **30 mn sur les pieds**
 60 mn sur les autres endroits du corps

Les applications peuvent être répétées tous les 90 jours, si la douleur persiste ou réapparaît de nouveau.

Contre indication

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

Ne pas utiliser sur une peau lésée ou irritée, ni sur le visage, le cuir chevelu ou à proximité et sur les muqueuses.



Mesures générales de manipulation et d'élimination

Eviter le contact direct avec les patches de QUTENZA, la compresse, le gel nettoyant ou les ciseaux après utilisation

L'inhalation de capsaïcine en suspension dans l'air peut faire tousser et éternuer : assurez vous d'une **bonne ventilation de la pièce**

Portez des **gants en nitrile** lors de chaque manipulation du QUTENZA et nettoyage des zones à traiter, voire des lunettes de protection (livrées avec le kit)

Ne pas tenir les patches à proximité des yeux et des muqueuses.

Eliminez les patches utilisés et non utilisés et tout autre matériel qui ont été en contact avec la zone traitée en les mettant dans **des sacs en polyéthylène**, fermez hermétiquement le sac et le déposer dans une poubelle pour déchets médicaux.

Guide d'administration du QUTENZA



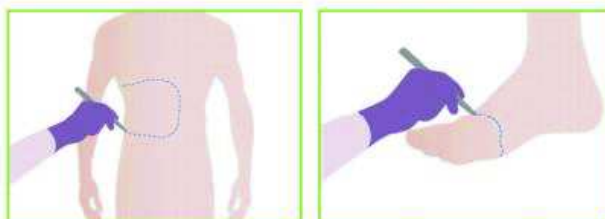
Surveillance :

- De la pression artérielle : avant, pendant et après application toutes les 15 mn.
- De la douleur : avant, pendant et après application par échelle de douleur : EN, EVA ou EVS.

Avertissement :

- Avertir le patient du **risque accru de réactions cutanées** locales transitoires et d'irritation des yeux et des muqueuses
- Informer le patient que **la zone traitée peut être sensible** (au chaud, à l'eau, au soleil, à la transpiration...) et rouge pendant quelques jours
- Risque de **diminution temporaire de la fonction sensorielle** (détection du chaud, sensibilité aux objets pointus...)
- Le soulagement peut apparaître dès le 1^{er} jour avec un **effet optimal dans les 15 jours**

Administration



1. **Délimiter la zone cutanée douloureuse** avec un marqueur
Ne pas raser, si besoin couper les poils ras
Nettoyer avec de l'eau et du savon et sécher soigneusement

2. **Préparer le matériel nécessaire**

- Patch
- Matériel de découpage du patch
- 3 paires de gants en nitrile
- Matériel de maintien du patch
- Gel nettoyant spécifique au butylhydroxyanisole
- Sachet pour déchets médicaux

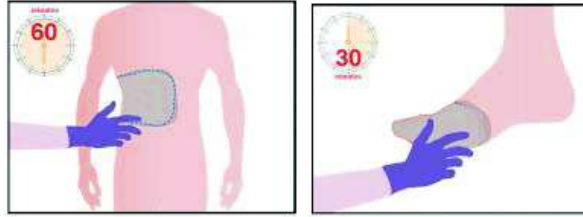
Toujours mettre des gants en nitrile

Ouvrir le sachet et l'utiliser dans les deux heures

Ne pas approcher les patchs des yeux ou des muqueuses

Découper le patch avant de retirer le film protecteur

4 patchs maximum par patient



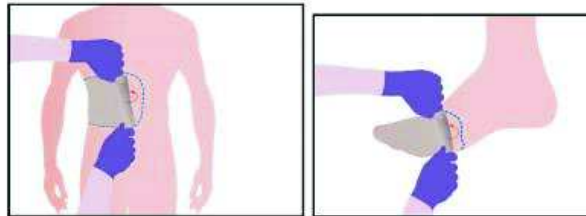
3. Appliquer le QUTENZA

Retirer le film protecteur et positionner le ou les patches. Le film de protection est prédécoupé en diagonale pour faciliter le retrait. La face adhésive du patch est appliquée contre la zone à traiter, le patch est maintenu en place, la partie du film de protection est décollée par en dessous, de l'autre main le patch est lissé sur la peau.

Le patch est laissé en place 30 mn sur les pieds et 60 mn ailleurs.

Des chaussettes extensibles ou une bande de gaze peuvent être utilisées pour maintenir fermement le patch au contact de la zone à traiter

Refroidir avec application de glace sur la zone traitée, le temps de la pose du patch de Qutenza



4. Retirer et éliminer QUTENZA

- mettre une nouvelle paire de gant en nitrile
- retirer le patch en l'enroulant vers l'intérieur
- jeter le patch dans le sac en polyéthylène, le fermer hermétiquement et le déposer dans une poubelle spécifique pour déchets médicaux.
- Avec une nouvelle paire de gant en nitrile, appliquer le gel nettoyant fourni sur la zone à traiter, laisser en place au moins 1 mn
- Essuyer le gel nettoyant avec une compresse sèche puis laver délicatement la zone traitée à l'eau et au savon

Badge patient	 Hôpitaux de Toulouse Comité de lutte contre la douleur	Badge UA
---------------	--	----------

Résumé du protocole Patch de QUTENZA

Indication: Traitement des douleurs neuropathiques périphériques non diabétiques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur.

Contre indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients. Ne pas utiliser sur une peau lésée ou irritée, ni sur le visage, le cuir chevelu ou à proximité des muqueuses.

Posologie :

- Patch à usage unique.
- Maximum 4 patchs par cure
- Temps de pose : **30 mn sur les pieds, 60 mn pour les autres endroits du corps**
- Peut être répétée tous les 90 jours

Mesures générales de manipulation:

- Éviter le contact direct
- Porter des gants en nitrile
- Tenir à distance des yeux et des muqueuses
- Éliminer les déchets dans des sacs en polyéthylène

Surveillance:

- tensionnelle toutes les 15 mn,
- EN, EVA ou EVS avant, pendant et après application

Administration:

1. délimiter la zone cutanée douloureuse. Couper ras les poils, nettoyer et sécher
2. préparer le matériel nécessaire
3. appliquer le QUTENZA: **30 mn sur les pieds, 60 mn ailleurs, refroidir la zone traitée**
4. retirer et éliminer le QUTENZA

Avertissements au patient:

- Risque accru de réactions cutanées transitoires et locales
- Zone traitée peut être sensible au chaud, à l'eau, à la transpiration et rouge pendant quelques jours
- Risque de diminution temporaire de la fonction sensorielle
- Soulagement ressenti dès le premier jour et effet thérapeutique optimal dans les 2 semaines

Annexe 2 : Mentions légales concernant le Qutenza®

MENTIONS LEGALES QUTENZA (Août 2015)

N° ML Qutenza 2015-1

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Qutenza 179 mg patch cutané.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Chaque patch cutané de 280 cm² contient au total 179 mg de capsaïcine, soit 640 microgrammes de capsaïcine par cm² de patch.

Excipient à effet notable : Chaque tube de 50 g de gel nettoyant pour Qutenza contient 0,2 mg/g de butylhydroxyanisole (E320). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

FORME PHARMACEUTIQUE : Patch cutané. Chaque patch mesure 14 cm x 20 cm (280 cm²) et comprend une face adhésive contenant la substance active et une couche de support constituant la face externe. La face adhésive est couverte d'un film de protection détachable, transparent, sans impression et coupé en diagonale. Sur la face externe de la couche de support est imprimé « capsaïcine 8 % ».

DONNÉES CLINIQUES : **Indications thérapeutiques :** Qutenza est indiqué pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes, seul ou en association avec d'autres médicaments antidouleur. **Posologie et mode d'administration :** Le patch cutané Qutenza doit être appliqué par un médecin ou un professionnel de santé sous la supervision d'un médecin. **Posologie :** Qutenza doit être appliqué sur les zones cutanées les plus douloureuses (en utilisant jusqu'à 4 patches au maximum). La zone douloureuse doit être déterminée par le médecin et délimitée par un marquage sur la peau. Qutenza doit être appliqué sur une peau intacte, non irritée et sèche, et laissé en place pendant 30 minutes pour les pieds (p. ex. en cas de neuropathie associée au VIH ou NA-VIH, de neuropathie diabétique douloureuse) et 60 minutes pour d'autres endroits du corps (p. ex. pour la douleur post-zostérienne ou DPZ). Les applications de Qutenza peuvent être répétées tous les 90 jours, si la douleur persiste ou apparaît de nouveau. La zone d'application peut être prétraitée par un anesthésique topique ou le patient peut recevoir un antalgique par voie orale avant l'application de Qutenza pour réduire la gêne potentielle liée à la procédure. L'anesthésique topique doit être appliqué de façon à couvrir la totalité de la zone à traiter par Qutenza et à la dépasser de 1 à 2 cm. L'anesthésique topique ou l'antalgique par voie orale doit être utilisé en respectant les instructions d'utilisation du médicament. Dans les essais cliniques, les patients ont été prétraités par la lidocaïne à 4%, la lidocaïne/prilocaine (2,5/2,5%) topique ou par 50 mg de tramadol. La crème anesthésiante doit être retirée avant l'application de Qutenza et la peau soigneusement lavée et séchée.

Insuffisance rénale et/ou hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Qutenza chez les enfants, de la naissance jusqu'à l'âge de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration : Usage cutané uniquement. **Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament :** Il faut porter des gants en nitrile lors de chaque manipulation de Qutenza et lors du nettoyage des zones traitées. NE PAS utiliser des gants en latex car ils n'assurent pas une protection suffisante. Le port d'un masque et de lunettes de protection est recommandé, en particulier lors de l'application et du retrait du patch. Ces précautions doivent être prises pour éviter de toucher involontairement les patches et les autres matériels qui sont entrés en contact avec les zones traitées. Une exposition accidentelle peut entraîner, de façon transitoire, érythème et sensation de brûlure (les muqueuses étant particulièrement sensibles), douleur oculaire, irritation des yeux et de la gorge et toux. Les patches ne doivent pas être placés près des yeux et des muqueuses. Si nécessaire, les poils couvrant la zone à traiter doivent être coupés ras, pour favoriser l'adhérence du patch (ne pas les raser). Les zones à traiter doivent être lavées doucement avec de l'eau et du savon. Une fois les poils coupés et la peau lavée, celle-ci doit être soigneusement séchée. **Mode d'emploi :** Qutenza est un patch à usage unique et peut être coupé aux dimensions et à la forme de la zone à traiter. Il faut couper Qutenza avant de retirer le film de protection. Ce dernier DOIT être enlevé JUSTE AVANT l'application. Le film de protection est coupé en diagonale pour pouvoir être retiré facilement. Une partie du film de protection doit être décollée et pliée et la face adhésive du patch imprimé placée sur la zone à traiter. Le patch doit être maintenu en place. Le film de protection est ensuite décollé par en dessous lentement et avec précaution d'une main, pendant que le patch est simultanément lissé sur la peau de l'autre main pour assurer un contact parfait entre le patch et la peau, sans bulles d'air ni humidité. Pour le traitement des pieds, les patches Qutenza peuvent être enveloppés autour des faces dorsales, latérales et plantaires de chaque pied afin de recouvrir complètement la zone à traiter. Pour s'assurer que Qutenza reste en contact avec la zone à traiter, on peut utiliser des chaussettes extensibles ou une bande de gaze. Les patches Qutenza doivent être retirés doucement et lentement en les enroulant vers l'intérieur pour minimiser le risque d'aérosolisation de la capsaïcine.



MENTIONS LEGALES QUTENZA (Août 2015) N° ML Qutenza 2015-1

Après le retrait de Qutenza, du gel nettoyant doit être appliqué généreusement sur la zone traitée et laissé en place pendant au moins une minute. Il doit ensuite être essuyé avec une compresse sèche, pour éliminer toute trace de capsaïcine de la peau. Une fois le gel nettoyant essuyé, la zone traitée doit être lavée doucement avec de l'eau et du savon. La douleur aiguë pendant et après l'application doit être traitée par des méthodes de refroidissement local (par exemple par application d'une compresse froide) et des antalgiques par voie orale (p. ex., opiacés d'action rapide). Pour les instructions concernant la manipulation et l'élimination des matériels utilisés lors de l'application, voir la rubrique « Précautions particulières d'élimination et manipulation ».

Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients ». **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** : Les professionnels de santé doivent porter des gants en nitrile lorsqu'ils manipulent les patches et nettoient les zones traitées (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). Il est conseillé d'administrer Qutenza dans une zone de soin correctement ventilée. **Evaluation cutanée** : Qutenza ne doit être utilisé que sur une peau sèche et intacte (non lésée) et jamais sur le visage, ni au-dessus de la limite du cuir chevelu, et ni à proximité des muqueuses. Chez les patients atteints de neuropathie diabétique douloureuse, un examen visuel minutieux des pieds doit être réalisé avant chaque application de Qutenza et lors des visites cliniques ultérieures en vue de détecter d'éventuelles lésions cutanées liées à une neuropathie sous-jacente et à une insuffisance vasculaire. **Fonction sensorielle** : Des réductions de la fonction sensorielle ont été rapportées suite à l'administration de Qutenza. Les diminutions des fonctions sensorielles sont généralement mineures et temporaires (incluant stimuli thermiques et mécaniques), cependant, un seul cas d'hypoesthésie persistante a été rapporté dans les études cliniques des neuropathies diabétiques douloureuses. Pour ce cas un lien avec Qutenza ne peut être exclu. Une prudence est recommandée chez les patients dont la sensibilité est réduite au niveau des pieds et chez ceux présentant un risque accru de modifications de la fonction sensorielle. Tous les patients présentant des déficits sensoriels pré-existants doivent être évalués sur le plan clinique en vue de détecter une perte sensorielle avant chaque application de Qutenza. Si une perte sensorielle est détectée ou s'aggrave, le traitement par Qutenza doit être reconsidéré. **Surveillance et prise en charge des réactions au site d'application** : Les réactions locales et transitoires au niveau du site d'application, tels que brûlure, douleur, érythème et prurit sont fréquentes voire très fréquentes. De plus, des cas de brûlures, y compris des brûlures au second degré ont été rapportés chez des patients traités avec des patches de capsaïcine. Voir rubrique « Effets indésirables ». Chez les patients présentant une douleur intense, le patch doit être retiré et la peau examinée pour s'assurer de l'absence de brûlure chimique. **Exposition involontaire** : Si Qutenza entre en contact avec une zone cutanée qui ne doit pas être traitée, il faut appliquer du gel nettoyant pendant une minute et l'essuyer avec une compresse sèche pour enlever toute trace de capsaïcine de la surface de la peau. Une fois le gel nettoyant retiré, la zone doit être lavée doucement avec de l'eau et du savon. En cas de brûlure des yeux, de la peau ou des voies respiratoires, le sujet doit être éloigné de Qutenza. Les yeux ou les muqueuses doivent être rincés ou lavés à l'eau. Des soins médicaux appropriés doivent être dispensés en cas de dyspnée. **Augmentation de la pression artérielle** : L'intensification de la douleur liée au traitement peut induire des augmentations passagères de la pression artérielle (en moyenne < 8,0 mm Hg) pendant et juste après l'application de Qutenza. La pression artérielle doit être surveillée pendant la procédure de traitement. Pour les patients souffrant d'une hypertension artérielle instable ou mal contrôlée ou ayant un antécédent de maladie cardiovasculaire, le risque d'événements indésirables cardiovasculaires dus au stress potentiel de la procédure doit être pris en considération avant de commencer le traitement par Qutenza. Une attention particulière doit être apportée aux patients diabétiques présentant des comorbidités telles que : maladie coronarienne, hypertension et neuropathie autonome cardiovasculaire (NAC). **Gêne liée au traitement** : Les patients souffrant de douleurs pendant et après l'application du patch doivent recevoir un traitement de soutien tel qu'un refroidissement local ou des antalgiques par voie orale (c'est-à-dire des opiacés d'action rapide). Les patients prenant de fortes doses d'opiacés peuvent ne pas répondre à des antalgiques opiacés par voie orale lorsqu'ils sont utilisés pour soulager la douleur aiguë pendant et après la procédure de traitement. Il convient d'examiner minutieusement les antécédents du patient avant de commencer le traitement et de mettre en place une stratégie alternative de réduction de la douleur avant de traiter par Qutenza les patients chez lesquels une forte tolérance aux opiacés est suspectée. **Gel nettoyant** : Le gel nettoyant pour



**MENTIONS LEGALES QUTENZA (Août 2015)
N° ML Qutenza 2015-1**

Qutenza contient du butylhydroxyanisole pouvant provoquer des réactions cutanées locales (telles qu'une dermatite de contact) ou une irritation des yeux et des muqueuses.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : Aucune étude formelle d'interactions avec d'autres médicaments n'a été réalisée, car il a été montré que Qutenza ne donne lieu qu'à de faibles niveaux transitoires d'absorption systémique. **Fertilité, grossesse et allaitement** :

Grossesse : Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la capsaïcine chez la femme enceinte. Au vu des propriétés pharmacocinétiques chez l'homme, qui montrent une faible exposition systémique transitoire à la capsaïcine, la probabilité que Qutenza augmente le risque d'anomalies du développement lorsqu'il est administré à des femmes enceintes est très faible.

Toutefois, Qutenza ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte. **Allaitement** : On ne sait pas si la capsaïcine/métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Les données

pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la capsaïcine/métabolites dans le lait (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Un risque pour les nouveaux-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Qutenza. **Fertilité** : Aucune donnée n'est disponible sur la fertilité chez l'Homme. Une

étude de toxicité sur la reproduction chez le rat a montré une diminution du nombre et du pourcentage de spermatozoïdes mobiles et du nombre de gestations (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »).

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Qutenza n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de tolérance** : Sur 1826 patients traités par Qutenza

dans des essais randomisés et contrôlés, 1089 (59,6 %) ont signalé des effets indésirables considérés par l'investigateur comme étant liés au médicament. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une sensation de brûlure, une douleur, un érythème et un prurit, locaux et transitoires au niveau du site d'application. Les effets indésirables ont été transitoires, ils ont disparu spontanément et ont été généralement d'intensité légère à modérée. Dans tous les essais contrôlés, le

taux de patients ayant arrêté prématurément le traitement en raison d'effets indésirables a été de 2,0% chez les patients traités par Qutenza et de 0,9 % chez les patients traités dans le groupe témoin.

Liste tabulée des effets indésirables : Dans le tableau 1 ci-dessous, tous les effets indésirables survenus avec une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe témoin et chez plus d'un patient dans les essais cliniques contrôlés menés chez des patients souffrant de douleur post-zostérienne (DPZ), de neuropathie associée au Virus de l'Immunodéficience Humaine (NA-VIH) et de neuropathie diabétique douloureuse, sont énumérés par classe de système d'organes et par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 1 : Liste tabulée des effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes et fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquent	Zona
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensation de brûlure
Peu fréquent	Dysgueusie, hypoesthésie,
Affections oculaires	
Peu fréquent	Irritation oculaire
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Bloc auriculo-ventriculaire (AV) du premier degré, tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypertension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Toux, irritation pharyngée
Affections gastro-intestinales	



**MENTIONS LEGALES QUTENZA (Août 2015)
N° ML Qutenza 2015-1**

Peu fréquent	Nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Douleurs des extrémités
Peu fréquent	Spasmes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Douleur au site d'application, érythème au site d'application
Fréquent	Prurit au site d'application, papules au site d'application, vésicules au site d'application, œdème au site d'application, gonflement au site d'application, sécheresse au site d'application
Peu fréquent	Urticaire au site d'application, paresthésie au site d'application, dermatite au site d'application, hyperesthésie au site d'application, inflammation au site d'application, réaction au site d'application, irritation au site d'application, contusion au site d'application, œdème périphérique
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation de la pression artérielle
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquence indéterminée	Brûlures au second degré, exposition accidentelle (comprenant douleur oculaire, irritation des yeux et de la gorge et toux)

Description d'autres effets indésirables : Temporairement, des réductions mineures de la détection de la chaleur (1°C à 2°C) et de la sensibilité aux objets pointus ont été décelées au niveau du site d'application de Qutenza dans des essais cliniques menés chez des volontaires sains. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

Surdosage : Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Qutenza doit être administré par un médecin ou sous la supervision d'un médecin. Par conséquent, il est improbable qu'un surdosage se produise. Le surdosage peut être associé à des réactions sévères au niveau du site d'application, par exemple une douleur, un érythème, un prurit au site d'application. En cas de suspicion de surdosage, il faut retirer doucement le patch, appliquer du gel nettoyant pendant une minute, puis l'essuyer avec une compresse sèche et laver doucement la zone traitée avec de l'eau et du savon. Des traitements d'appoint doivent être mis en place s'ils sont cliniquement nécessaires. Il n'y a pas d'antidote à la capsaïcine.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Anesthésiques, autres anesthésiques locaux, Code ATC : N01BX04.

Mécanisme d'action : La capsaïcine ou 6-nonénamide, N-[(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)méthyl]-8-méthyl, (6E), est un agoniste hautement sélectif du récepteur vanilloïde 1 à potentiel de récepteur transitoire (TRPV1, *transient receptor potential vanilloid 1*). L'effet initial de la capsaïcine est l'activation de nocicepteurs cutanés exprimant le TRPV1, à l'origine du piquant et de l'érythème dus à la libération de neuropeptides vasoactifs. **Effets pharmacodynamiques** : Suite à une exposition à la capsaïcine, les nocicepteurs cutanés deviennent moins sensibles à divers stimuli. Ces effets retardés de la capsaïcine sont fréquemment appelés « désensibilisation » et sont supposés être à l'origine du soulagement de la douleur. La sensibilité des nerfs cutanés qui n'expriment pas le TRPV1 est censée rester inchangée, notamment la capacité à détecter des stimuli mécaniques et vibratoires. Les modifications induites par la capsaïcine au niveau des nocicepteurs cutanés sont réversibles et il a été rapporté et observé que la fonction normale (la détection de sensations nocives) se rétablit en quelques semaines chez les volontaires sains. **Efficacité et sécurité cliniques** : L'efficacité d'une application



MENTIONS LEGALES QUTENZA (Août 2015) N° ML Qutenza 2015-1

unique de Qutenza pendant 30 minutes sur les pieds a été démontrée dans des essais cliniques contrôlés menés chez des patients souffrant de neuropathie associée au Virus de l'Immunodéficience Humaine (NA-VIH) et de neuropathie diabétique douloureuse. L'efficacité d'une application unique de Qutenza pendant 60 minutes au niveau des autres zones que les pieds a été démontrée dans des essais cliniques contrôlés menés chez des patients souffrant de douleur post-zostérienne (DPZ). Le soulagement de la douleur a été observé la première semaine pour la DPZ, la deuxième semaine pour la NA-VIH et la troisième semaine pour la neuropathie diabétique douloureuse. Pour les trois étiologies, l'efficacité a été maintenue pendant toute la durée de l'étude de 12 semaines. En ce qui concerne la neuropathie diabétique douloureuse, une efficacité constante reproductible a été démontrée avec des traitements répétés sur une période de 52 semaines. Le profil de sécurité de Qutenza chez les patients diabétiques correspondait à celui observé dans la population non diabétique. Qutenza s'est avéré efficace lorsqu'il était utilisé seul ou en association avec des médicaments à visée systémique pour les douleurs neuropathiques. **Propriétés pharmacocinétiques** : La capsaïcine contenue dans Qutenza est destinée à être libérée dans la peau. Des données *in vitro* (expériences de dissolution de la substance active et de perméation cutanée) démontrent que la vitesse de libération de la capsaïcine de Qutenza est linéaire pendant le temps d'application. Sur la base d'études *in vitro*, il est estimé qu'environ 1 % de la capsaïcine est absorbé par l'épiderme et le derme pendant des applications d'une durée d'une heure. La quantité de capsaïcine libérée par le patch par heure étant proportionnelle à la surface d'application, cela représente une dose totale maximale possible estimée à environ 7 mg pour une surface d'application de 1000 cm². En supposant qu'une surface de patch de 1000 cm² libère environ 1 % de capsaïcine à une personne de 60 kg, l'exposition maximale potentielle à la capsaïcine est approximativement de 0,12 mg/kg, une fois tous les trois mois. Selon le Comité Scientifique de l'Alimentation de la Commission Européenne, en Europe l'ingestion moyenne de capsaïcine est de 1,5 mg/jour (0,025 mg/kg/jour pour une personne de 60 kg) et le niveau d'exposition alimentaire le plus élevé est de 25 à 200 mg/jour (jusqu'à 3,3 mg/kg/jour pour une personne de 60 kg). Des données pharmacocinétiques chez l'homme ont montré une exposition systémique transitoire et faible (< 5 ng/ml) à la capsaïcine chez près d'un tiers des patients souffrant de DPZ, chez 3% des patients souffrant de neuropathie diabétique douloureuse et chez aucun patient souffrant de NA-VIH, après des applications de Qutenza d'une durée de 60 minutes. Aucune donnée n'est disponible pour les traitements d'une durée de 30 minutes. En général, le pourcentage de patients souffrant de DPZ ayant une exposition systémique à la capsaïcine a augmenté avec des surfaces de traitement plus étendues et des durées de traitement plus longues. La concentration de capsaïcine la plus élevée détectée chez des patients traités pendant 60 minutes a été de 4,6 ng/ml et elle a été atteinte immédiatement après le retrait de Qutenza. La plupart des taux quantifiables ont été observés au moment du retrait de Qutenza, avec une nette tendance à disparaître dans les 3 à 6 heures suivantes. Aucun taux détectable de métabolites n'a été observé chez aucun des sujets. Une analyse de la pharmacocinétique de population de patients traités pendant 60 et 90 minutes a indiqué que les taux plasmatiques de capsaïcine atteignaient un pic à peu près 20 minutes après le retrait de Qutenza et qu'ils diminuaient très rapidement, avec une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 130 minutes. **Données de sécurité préclinique** : Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique et de toxicologie en administration répétée, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de génotoxicité réalisées avec la capsaïcine ont montré une faible réponse mutagène dans le test du lymphome de souris et des réponses négatives dans le test d'Ames, le test du micronoyau chez la souris et le test d'aberrations chromosomiques réalisé sur des lymphocytes de sang humain périphérique. Une étude de cancérogenèse réalisée chez la souris indique que la capsaïcine n'est pas cancérogène. Une étude de toxicologie de la reproduction menée chez le rat a montré une diminution statistiquement significative du nombre et du pourcentage de spermatozoïdes mobiles chez des rats ayant reçu un traitement pendant 3 heures/jour, commencé 28 jours avant la cohabitation, poursuivi pendant la cohabitation et jusqu'au jour précédant le sacrifice. Bien qu'ils ne soient ni statistiquement significatifs ni dose-dépendants, l'indice de fertilité et le nombre de gestations par rapport au nombre de rats en cohabitation ont diminué dans tous les groupes traités par la capsaïcine. Une étude de tératologie conduite chez le lapin n'a montré aucun potentiel de toxicité embryofœtale. Des retards d'ossification du squelette (diminutions du nombre de métatarsiens ossifiés) ont été observés dans une étude tératologique chez le rat à des niveaux de doses supérieurs aux niveaux thérapeutiques utilisés chez l'homme ; la signification de ce résultat pour l'homme n'est



MENTIONS LEGALES QUTENZA (Août 2015)
N° ML Qutenza 2015-1

pas connue. Des études de toxicologie péri- et postnatale menées chez le rat n'ont pas montré de potentiel toxique pour la reproduction. Des rates allaitantes exposées à Qutenza quotidiennement pendant 3 heures ont présenté des taux mesurables de capsaïcine dans le lait des mères. Une légère sensibilisation a été observée dans une étude de sensibilisation cutanée chez le cobaye.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES : Liste des excipients : Patch : *Matrice* : adhésifs silicone, éther monoéthylrique de diéthylène glycol, huile silicone, éthylcellulose N50 (E462). *Couche de support* : film support polyester, encre d'impression contenant du pigment blanc 6. *Film de protection détachable* : film polyester. *Gel nettoyant* : macrogol 300, carbomère, eau purifiée, hydroxyde de sodium (E524), édétate disodique, butylhydroxyanisole (E320). **Incompatibilités :** Sans objet.

Durée de conservation : 4 ans. Après ouverture du sachet : appliquer Qutenza dans les 2 heures qui suivent. **Précautions particulières de conservation :** Qutenza patch cutané : à conserver à plat dans le sachet et la boîte d'origine. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Gel nettoyant : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Nature et contenu de l'emballage extérieur : Le patch Qutenza est conservé dans un sachet constitué d'une feuille d'aluminium doublée de papier recouverte d'un film thermosoudable de copolymère d'acrylonitrile et d'acide acrylique. Qutenza est disponible en kit contenant un ou deux patches scellés individuellement et un tube de 50 g de gel nettoyant. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **Précautions particulières d'élimination et manipulation :** Les professionnels de santé doivent porter des gants en nitrile lorsqu'ils manipulent les patches et nettoient les zones traitées. Le port d'un masque et de lunettes de protection est recommandé, voir rubrique « Posologie et mode d'administration ». Les patches utilisés et non utilisés et tous les autres matériels qui ont été en contact avec la zone traitée doivent être immédiatement éliminés après utilisation en les plaçant dans un sac en polyéthylène pour déchets médicaux ; qui doit être scellé et déposé dans une poubelle appropriée pour déchets médicaux.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Pays-Bas.

NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : EU/1/09/524/001-002.

DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE

L'AUTORISATION : Date de première autorisation : 15 mai 2009. Date de dernier renouvellement : 15 mars 2014.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE : Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. CIP 34009 576 838 4 9 (Boîte de 1). Indication pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non diabétiques : agréé collectivités : cet agrément est réservé aux centres spécialisés dans la prise en charge de la douleur. Indication pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes diabétiques : non agréé aux collectivités à la date du 25/08/2015.

DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 20 Août 2015.

NOM ET ADRESSE DU REPRÉSENTANT LOCAL : Astellas Pharma, 26 quai Michelet - 92300 Levallois Perret - Tél Information médicale (Numéro Vert) : 0 800 008 619 – Tél Standard et Pharmacovigilance : + 33 (0)1.55.91.75.00, Fax : + 33 (0)1 55 91 75 69.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments (EMA) : <http://www.ema.europa.eu>. ML QUTENZA 2015-1 (Août 2015). [Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique destiné à gérer l'information transmise par les visiteurs médicaux. Les destinataires des données sont les personnes habilitées de notre laboratoire. Conformément à la loi « Informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant au Pharmacien Responsable de notre laboratoire. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.]



Annexe 3 : Questionnaire de Saint Antoine

QDSA Questionnaire De Saint Antoine Forme complète

Vous trouverez ci-dessous une liste de mots pour décrire une douleur. Pour préciser le type de douleur que vous ressentez habituellement (depuis les 8 derniers jours), répondez en mettant un chiffre de 0 (absent) à 4 (extrêmement fort) pour la réponse correcte.

FORME COMPLETE : QUESTIONNAIRE DE SAINT ANTOINE

0= absent ou pas du tout
1= faible ou un peu
2= modéré ou moyennement
3= fort ou beaucoup
4= extrêmement fort ou extrêmement

A	Battements	__
	Pulsations	__
	Elancements	__
	En Eclairs	__
	Décharges électriques	__
	Coup de marteau	__

E	Tiraillement	__
	Etirement	__
	Distension	__
	Déchirure	__
	Torsion	__

K	Nauséuse	__
	Suffocante	__
	Syncopale	__

L	Inquiétante	__
	Oppressante	__
	Angoissante	__

B	Rayonnante	__
	Irradiante	__

F	Chaleur	__
	Brûlure	__

M	Harcelante	__
	Obsédante	__
	Cruelle	__
	Torturante	__
Suppliciant	__	

C	Piqûre	__
	Coupure	__
	Pénétrante	__
	Transperçant	__
Coup de poignard	__	

G	Froid	__
	Glace	__

N	Gênante	__
	Désagréable	__
	Pénible	__
	Insupportable	__

D	Pincement	__
	Serrement	__
	Compression	__
	Ecrasement	__
	En étai	__
Broiement	__	

I	Engourdissement	__
	Lourdeur	__
	Sourde	__

O	Enervante	__
	Exaspérante	__
	Horripilante	__

J	Fatigante	__
	Epuisante	__

P	Déprimante	__
	Suicidaire	__

Echelle téléchargée sur le site www.sfetd-douleur.org 



Annexe 4 : Questionnaire de Saint Antoine abrégé



QDSA Questionnaire De Saint Antoine Forme abrégée

Vous trouverez ci-dessous une liste de mots pour décrire une douleur. Pour préciser le type de douleur que vous ressentez habituellement (depuis les 8 derniers jours), répondez en mettant une croix pour la réponse correcte.

	0 absent non	1 faible un peu	2 modéré modérément	3 fort beaucoup	4 extrêmement fort extrêmement
Élancements					
Pénétrante					
Décharges électriques					
Coups de poignard					
En étau					
Tiraillement					
Brûlure					
Fourmillements					
Lourdeur					
Épuisante					
Angoissante					
Obsédante					
Insupportable					
Énervante					
Exaspérante					
Déprimante					



Annexe 5 : Liste des termes utilisés pour le descriptif de la zone traitée par Qutenza®

2PAULES + DORSO LOMBAIRE

4e et 5e doigts de la main gauche

Abdo droit

Abdomen

Abdominale

Adbopelvicrurale droite et dorsolombaire vers flan droit

Aire retropharyngée

Avant-bras droit

Axillaire droit

Axillo-brachial droit

Bas de la fesse gauche

Bas de l'omoplate gauche + zone costale (dorsale) gauche.

Bas du dos + sein droit et avant-bras droit

Bas ventre droit et hanche droite

Bras thorax post er latéral droit

Brachial droit

Bras, avant-bras droit et pince main droite

Bras, coude et ligne médiane avant-bras droit

Bras D

Bras droit face postérieur jusque sur épaule

Bras droit, face inferieure du sein

Bras et pince droite

Bras gauche

Cervical droit

Cervical droit, thoraco abdo

Cervical postérieur + épaule D face postérieur + humérus face postéro externe

Cervical, mandibule

Cervicale droit, de la ligne médiane sous le menton jusqu'à une ligne à la verticale de l'oreille. Joue droite, du menton jusqu'à l'oreille droite.

Cervicale et haut du dos (de C6 à C8-T1 environ)

"cervicale gauche : à partir de la ligne médiane jusqu'au niveau d'une ligne en continuité de l'oreille gauche

Cervicale gauche : à partir de la ligne médiane jusqu'au niveau d'une ligne en continuité de l'oreille gauche"

Cervicale gauche + sous la mandibule gauche.

Cervico brachial droit

Cervico brachiale droite

Cervico dorsal + face interne bras droit

Cervico dorsal ce jour et demain J2 bras droit
 Cervico dorsale et épaule gauche
 Cervico facial + scapulo-brachial postérieur G
 Cervico facial droit + scapulo-brachial post gauche
 Cervico scapulaire, dorsale droit
 Cervico scapulaire brachial droit
 Cervico scapulaire droit
 Cervico scapulaire gauche
 Cervico scapulaire gauche (2ème partie)
 Cervico scapulaire gauche et droite et dorsal
 Cervico scapulaire gauche et face postérieure bras gauche et creux axillaire
 Cervico-brachiales droite
 Cervicocranien G
 Cervicoscapulaire
 Cervicoscapulaire D
 Cervicoscapulaire G
 Cervico-scapulaire gauche
 Cervico-scapulo-faciale
 Cervico-scapulo-faciale droite
 Cheville gauche interne et externe et talon gauche
 Cicatrice de lambeau, zone sous axillaire droite et costale antérieure droite sous le sein reconstruit et quadrant infero externe du sein droit reconstruit
 Cicatrice de mastectomie G
 Cicatrice lobectomie et sous le sein droit
 Cicatrice mastec + épaule droite et gauche
 Cicatrice mastec droite et face interne du bras droit
 Cicatrice mastec gauche, creux axillaire gauche et humérus face postérieure
 Cicatrice mastectomie, creux axillaire, omoplate gauche et humérus face postérieure gauche
 Cicatrice mastectomie creux axillaire droit et face postéro interne humérus droit
 Cicatrice mastectomie droite et un peu début du creux axillaire
 Cicatrice mastectomie et au-dessus + creux axillaire G et omoplate G + humérus face postero externe
 Cicatrice mastectomie gauche
 Cicatrice thorax + aisselle droite
 Coude D (photo prise) + main G+ cervico scapulaire G+ bras G
 Coude droit et gauche
 Coude gauche, avant-bras gauche et petite partie du haut du bras gauche
 Creux axillaire et bras gauche
 Creux axillaire G
 Creux axillaire gauche
 Creux axillaire gauche + doigts main droite et gauche

Creux poplité + mollet + tendon d'Achille GAUCHE

Creux poplité G + face post du mollet G + tendon d'Achille G

Creux poplité gauche +face post du mollet g et tendon d'Achille gauche

Creux poplité gauche, mollet gauche + tendon d'Achille gauche

Creux poplités, face post et ext cuisses et mollets

Cuisse droite

Cuisse droite face externe, ligne de 15 cm sur 2 cm

Dessus des 2 cuisses

Dessus sein D + creux axillaire + dorsal sous cicatrice

Doigts de pied droit et gauche, face inférieure et supérieure, paume des 2 pieds

Doigts de pied droit et gauche face intérieur et plante des pieds. Pas de voule plantaire.

Doigts de pieds et de mains (1ère phalange), droit et gauche, face supérieure et inferieure

Doigts de pieds et faces supérieur et inferieur des deux pieds.

Doigts de pieds et faces supérieures et inférieures des deux pieds

Doigts main droite et gauche

Dorsal droit et frontal

Dorsal haut et bas + sternum

Dorsale

Dorsale basse

Dorsale droite + sous axillaire droit

Dorsale omoplate droite, cervical, thorax

Dorsale T1à T3, axillaire et poitrine gauche

Dorso lombaire et pouce gauche

Dorso lombaire vers flanc droit

Dorso pariétal droit

Dorsolombaire

Dorsolombaire et pouce gauche

Dos

Dos, epidurite

Douleur au niveau face externe de la cuisse G

Douleur neuropathique post mastec gauche

Douleurs dorso-lombaires.

Douleurs neuropathiques séquellaires de la chirurgie de tumorectomie gauche au niveau du sein gauche, du creux axillaire gauche et du bras gauche.

Du derrière oreille gauche jusqu'au début de l'épaule gauche et une partie hémiface antérieure du cou gauche

Entre les deux omoplates

Epaule gauche

Épaules gauche et droite

Extrémité droite de la cicatrice dorsale, se prolongeant en zone sous axillaire droite et sous mammaire droite

Face ant et post de tous les orteils pieds D et G

Face antérieur de la cuisse gauche

Face antérieure et postérieure de tous les orteils des deux pieds

Face antérieure bras D + coude D

Face antérieure cuisse droite

Face antérieure MI gauche

Face dorsale des deux pieds

Face dorsale pied gauche

Face extérieure cuisse droite J2 ce jour

Face interne bras droit

Face interne bras gauche + zone thorax postérieure gauche

Face interne du bras droit

Face interne humérus + cuisse droite face externe

Face postérieure poplité

Face postero interne du bras gauche et région axillaire gauche

Face supérieure et face antérieure des deux pieds + orteils

Fausse iliaque gauche / Pubis

Fesse droite

Fesse droite + latéral cuisse droite

Fesse droite et cuisse latérale droite

Fesse et hanche g

Fesse G + face post cuisse et mollet G

Fesse gauche

Fesse gauche et dorso lombaire gauche

Fesse gauche et face postérieure cuisse gauche

Fesse, cheville, reste de l'épaule droite + zone axillaire droite

Flanc droit

Fosse iliaque gauche + pubis

Fosse iliaque gauche pubis

Fosse iliaque gauche

Fosse iliaque gauche + Pubis

Genou g, cheville g et thoraco brachial droit

Hanche cuisse (externe) droit

Hanche droite

Hanche gauche + genoux gauche

Haut de la cuisse et une partie du genou gauche, J2 du qutenza

Haut dorsal

Hémi dorsal D

Hémiceinture en sous mammaire et dorsal droit

Hemicrane droit
Hémicrane droit
Hypochondre gauche /droit
Iliaque droite et zone dorsale gauche
Inguinal gauche / Lombaire / crete iliaque
Inguinale gauche
J 2 : Cervico scapulaire et brachial gauche
J 2 qutenza (suite bras et pince droite)
J2 qutenza : dorsale en haut à droite
Jambe + pied gauche (Sciatalgie)
Jambe gauche et fesse gauche
Jambe gauche fesse gauche et bas du dos
Joue droite du menton à l'oreille et en sous mandibulaire.
Joue gauche
Les deux pieds
Les deux voutes plantaires
Lombaire
Lombaire + deux hanches
Lombaire droit et gauche
Lombo dorsal G et D
Lombo fesse
Lombo- fesse + genoux G
LOMBO FESSE+ cuisse G + cervicales G
Lombo pelvi fémoral gauche
Lombo pelvi fémorales droite
Lombo sacré
lomboabdo droit
Lombofesse+ hanche D
Lombofesses
Lombofesses, cuisses ext, cervical droit
Lombosacré
Main D + intérieur coude D
Main droite
Main gauche
Main gauche, dessus des doigts et pulpes
Mains droite et gauche
Médiodorsal + épaules G et D
Médiodorsal et épaule gauche
Membre inferieur gauche

Mollet gauche + malléoles et tendon d'Achille

Mollet G + malléole + tendon d'Achille

Mollet G + malléole + tendon d'Achille

Mollet gauche

Orteil droit, une petite partie dessus du pied et mollet droit, partie médiane du tibia

Para vertébrale gauche

Para vertébrale gauche

Pelviinguinofémoral Droit + Face interne jambe/ pied, cheville droite

Pelvis fesse droite

Péri cicatrice dorsale gauche

Pied droit

Pied droit (cheville et face latérale) et thoraco brachial axillaire droit

Pied gauche ce jour

Pied gauche, pied droit, lobo-fesse droit, scapulaire gauche et droit

Pieds

Pieds D et G

Plante de pied + pulpe des orteils (des deux pieds)

Plante de pied droit et gauche, orteils pied droit et gauche.

Plante des deux pieds et pulpe des orteils

Plante des pieds + dessus pied droit

Plante des pieds et pulpes gros orteils

Plante des pieds et talons ainsi que bords extérieurs

Plante pieds doigt et gauche, orteils pieds droit et gauche

Plis inguinaux droit et gauche

Plis inguinaux droits et gauche

Poignet et auriculaire, annulaire, majeur droit

Poignet droit et gauche

Poignet gauche

Poignet gauche, fesse droite

Poignet gauche + malléole droite

Poignets, pinces et coudes droit et gauche

Poignets et coudes des deux bras

Poignets gauche et droit et avant-bras droit (face postérieure et antérieure)

Post mastectomie gauche

Région axillaire droite et sous le sein droit

Région dorsale et au niveau de l'hémithorax gauche.

Région latéro thoracique gche

Région lombaire, cervico scapulaire gauche et face postérieure bras gauche et creux axillaire

Région lombaire basse

Région mammaire droite

Région mammaire et axillaire droite

Région para cervicale bilatérale

Région pariétale postérieure droite

Région péri-cicatricielle de lobectomie gauche

Région péri-cicatricielle droite, creux axillaire droit et face interne du bras droit

Région sacro fessière

Région scapulo thoraciques gauche, au niveau du sein gauche et de la face postéro-externe du bras gauche, région sous mammaire gauche

"région scapulothoracique gauche, au niveau du sein gauche et face postéro externe du bras gauche

Région scapulo thoraciques gauche, au niveau du sein gauche et de la face postéro-externe du bras gauche, région sous mammaire gauche"

Sacro fessier gauche

Sacrum et cicatrice lombaire

"Scapulaire droit

+ basicostal droit latéral."

Scapulaire

Scapulo brachial gauche

Scapulobrachial gauche

Scapulothoracique Droit + Cervicofacial Droit

Sein + creux axillaire G

Sein D + creux axillaire +

Sein D + creux axillaire et dessous du bras D

Sein droit

Sein droit, creux axillaire droit et face interne humérus droit

Sein droit, aisselle, face interne bras droit

Sein et creux axillaire droit, poignet gauche et épaule gauche

Sein et creux axillaire gauche

Sein G, creux axillaire G et bras G

"Sein Gauche (Sup-ext) + Thorax post-latéral (limite post du creux axillaire)

"

Sein gauche + creux axillaire

Sein gauche creux axillaire + face postérieure du bras gche

Sein gauche + thorax post latéral

Sillon externe du sein gauche, du creux axillaire gauche et de la face postérieure du bras gauche

Sous le sein gauche + axillaire gauche

Sous scapulaire droite et épaule gauche

Sternale

Sternothoracique et dorsale

Sternum + dorsal + flanc D

Talon, chevilles et face postérieur et antérieur de chaque pied
Talon et plante jusqu'à l'avant pied gauche + coup de pied gauche
Talons D et G
Temporal D
Thoraco brachial G
Thoracique droit
Thoracique gauche
Thoraco axillaire droite + scapulo brachial droit
Thoraco axillo brachial gauche
Thoraco axillo brachial scapulaire post D
Thoraco brachial axillaire gauche
Thoraco brachial droit + abdo
Thoraco brachial droit et axillaire droit
Thoraco brachial gauche
Thoraco brachiale droite
Thoraco mammaire D-G + Cuisse Droite
Thoraco mammaire droit
Thoracobrachial droit
Thoraco-brachial droit
Thoraco-brachial Droit + Abdo
Thoraco-brachiale droit
Thoraco-mammaire droit
Thoraco-mammaire gauche + poignet gauche + genou gauche
Thoracomammaire droit
Thoraco-scapulaire droit
Thorax + aisselle + abdomen
Thorax ant droit
Thorax avant droit + Postérieur droit
Thorax avant gauche
Thorax droit en ceinture
Thorax postérolatéral jusqu'au quadran supérieur du sein droit (reconstruit)
Thoracique latéral droit + sein droit+ omoplate droit
Tibia orteils D et G
visage, cou, épaule gauche



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs