



HAL
open science

Facteurs prédictifs du recours à au moins deux paliers de titration de Fentanyl d'action rapide (FAR) chez des patients avec douleurs liées au cancer

Audrey Paoletti

► **To cite this version:**

Audrey Paoletti. Facteurs prédictifs du recours à au moins deux paliers de titration de Fentanyl d'action rapide (FAR) chez des patients avec douleurs liées au cancer. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02062130

HAL Id: dumas-02062130

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02062130>

Submitted on 8 Mar 2019

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

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

UNIVERSITE DE BORDEAUX
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

N°158

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
SPECIALITE MEDECINE GENERALE**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 18 octobre 2018

Par **Audrey PAOLETTI**

Née le 29 septembre 1988 à Bordeaux (33)

Facteurs prédictifs du recours à au moins deux paliers de titration de Fentanyl d'action rapide (FAR) chez des patients avec douleurs liées au cancer.

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Matthieu FRASCA

Jury de thèse :

- | | |
|---|-------------------|
| - Monsieur le Professeur Mathieu MOLIMARD : | Président du jury |
| - Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH : | Rapporteur |
| - Monsieur le Professeur Philippe CASTERA : | Juge |
| - Madame le Docteur Virginie DOUSSET : | Juge |

SOMMAIRE

Liste des abréviations	7
Index des tableaux	8
Index des figures	9
Index des annexes.....	10
Résumé	11
Abstract	12
1 INTRODUCTION	13
1.1 La douleur : un symptôme pluridimensionnel	13
1.2 Le cancer : une cause de douleur chronique	14
1.3 La douleur cancéreuse : une plainte fréquente	14
1.4 Crises douloureuses et accès douloureux paroxystiques	16
1.5 Place des opioïdes dans le traitement des douleurs liées au cancer.....	17
1.6 Traitement des accès douloureux paroxystiques par fentanyl d'action rapide	19
1.7 Objet de recherche	22
2 MATERIELS ET METHODES	24
2.1 Type de l'étude	24
2.2 Population de l'étude	24
2.2.1 Critères d'éligibilité.....	24
2.2.2 Sélection des patients	24
2.3 Analyse descriptive.....	25
2.3.1 Caractéristiques de la population d'étude	25
2.3.2 Caractéristiques des accès douloureux paroxystiques.....	26
2.3.3 Caractéristiques des traitements antalgiques.....	27
2.4 Analyse principale	28
2.4.1 Choix des facteurs d'intérêt.....	28
2.4.2 Critère de jugement	28
2.5 Recueil de données	29
2.6 Aspects réglementaires	30
3 RESULTATS	31
3.1 Caractéristiques de la population.....	31
3.2 Facteurs prédictifs du recours à au moins deux paliers de titration de FAR.....	35
4 DISCUSSION	36

5	CONCLUSION.....	40
6	BIBLIOGRAPHIE.....	41
7	ANNEXES.....	49
	Serment d’Hippocrate	58

Remerciements

Aux membres du Jury,

A Monsieur le Professeur Mathieu MOLIMARD,

Professeur des universités et chef de service du département de pharmacologie médicale du CHU de Bordeaux.

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe JOSEPH,

Professeur de médecine générale, Directeur et coordonnateur du DES de médecine générale et médecin généraliste.

Vous avez accepté de rapporter mon travail avec soin et de le juger avec votre regard de médecin généraliste. Je vous prie d'accepter mes sincères remerciements et l'assurance de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Philippe CASTERA,

Professeur associé de médecine générale et médecin généraliste.

Après avoir jugé mon portfolio, vous avez également accepté de juger mon travail de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de tout mon respect.

Au Docteur Virginie DOUSSET,

Praticien hospitalier, chef de service de l'unité de coordination de la douleur du CHU de Bordeaux.

Vous avez accepté de participer à ce jury et ainsi juger ce travail, je vous en remercie. Veuillez croire en ma reconnaissance et en ma gratitude.

Au Docteur Matthieu FRASCA,

Praticien hospitalier du service d'Accompagnement et de Soins palliatifs du CHU de Bordeaux.

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Je vous suis très reconnaissante pour votre implication et votre rigueur dans vos relectures.

A ma famille,

A mes grands-parents, qui m'ont donné tant d'amour et avec qui j'aurais aimé partager ce moment marquant avec eux. Vous êtes toujours dans mes pensées.

A ma maman, toujours à mes côtés de près ou de loin.

A mon papa, qui m'a toujours poussée sur le chemin du travail et de la réussite, voici un bel aboutissement aujourd'hui. Merci pour tes petites attentions.

A la famille PAOLETTI (petite mais présente !) : Jean, Céline, Pierre, Huguette, Romain, Juliette et Victor. Merci d'être là.

A Tatie, ma nounou, présente depuis le début et grâce à qui j'ai rencontré une amie pour la vie.

A ma belle-famille : Marie-Anne, Daniel, Jean-Marie, Anne-Sophie, Amaury, Agathe et Margaux. Merci de m'avoir ouvert grand les bras, merci pour votre attention et votre tendresse au quotidien.

A mes amis,

Ma bande de chicas :

A Olivia, à mes côtés depuis toujours, merci d'être une amie si fidèle, si bienveillante et si joyeuse !

A Néné, une amitié de longue date toute aussi précieuse. Merci pour ton écoute au quotidien et ta disponibilité. Une nana qui croque la vie à pleines dents avec ses passions multiples et improbables, j'adore !

A Margaux, avec qui je suis partie au bout du monde et avec qui j'ai des souvenirs plein la tête. Merci pour ta bienveillance, ta joie de vivre et ton petit grain de folie !

A Amélie, merci pour ta chaleur, ton écoute et tes petites attentions. Tu prends tellement soin de tes amis, c'est un vrai bonheur !

A Jeannette, merci pour ta bienveillance, ta douceur et ta bonne humeur ! Je suis heureuse de te retrouver chaque vendredi à Langoiran !

A Chrichri, Clémence, Laure et Laura. De superbes rencontres de l'internat ! Birmanie, New-York, Barcelone, Berlin, on part où la prochaine fois ?

A Philou et Etienne, pleins de souvenirs pendant ces études. Toujours heureuse de vous retrouver !

A Léa, une amie précieuse qu'on ne voit pas assez !

A Gaspard, toujours présent depuis le lycée. Merci pour tes attentions. J't'm fort, lol. Toi-même tu sais !

A Morgane, Léa et Aseel, ma team de rhumato à Libourne ! Qu'est-ce qu'on a pu rire !! Même si nos retrouvailles se font rares, elles sont toujours aussi folles !

A Gautier, Clem, Ph, Floriane, Victorien, Lisa, Pierre, JB, une super équipe avec qui on rigole bien !

A d'autres amis présents aussi : Xavier, Elsa, Marine.

Un grand merci également à mon médecin de famille le Dr Antoine SAUVAGET avec qui j'ai découvert la médecine générale et qui a été mon premier modèle. Merci pour votre bienveillance vis-à-vis de mes parents et moi-même depuis bientôt 30 ans !

Et un grand merci aussi au Docteur Brigitte SENAND qui m'a formée en tant qu'interne et qui m'a fait confiance pour faire mes premiers pas en tant que médecin généraliste.

Et pour conclure, merci à Piem. Merci d'être à mes côtés et de me rendre si heureuse, j'ai une chance énorme ! Pleins de projets devant, que notre vie soit belle !

Liste des abréviations

ADP : Accès douloureux paroxystique
AFSOS : Association Francophone des Soins Oncologiques de Support
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMM : Autorisation de mise sur le marché
BPI : Brief pain inventory
CHU : Centre hospitalier universitaire
CIL : Coordinateur informatique et liberté
CIRS : Cumulative illness rating scale
CPP : Comité de protection des personnes
EAPC : European Association of Palliative Care
ECS-CP : Edmonton classification system for cancer pain
EN : Echelle numérique
EOC : Echelle d'observation comportementale
EVA : Echelle visuelle analogique
EVS : Echelle verbale simple
HAD : Hospitalisation à domicile
HAS : Haute autorité de santé
HTA : Hypertension artérielle
IASP : International Association for Study of Pain
IRSNa : Inhibiteur recapture sérotonine et noradrénaline
ISRS : Inhibiteur sélectif recapture sérotonine
MEO : Morphine équivalent oral
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : Otorhinolaryngologique
PAP : Prescription anticipée personnalisée
PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information
RUM : Résumé d'unité médicale
SFAP : Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs
SFETD : Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
UCAIM : Unité de Coordination et Analyse de l'Information Médicale
USP : Unité de Soins Palliatifs

Index des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des patients avec douleurs liées au cancer ayant reçu une dose efficace de FAR dans le service d'Accompagnement et de Soins palliatifs entre le 01/01/2013 et le 31/12/2016 (n=84).

Tableau 2 : Facteurs prédictifs du recours à au moins deux paliers de titration de FAR chez les patients avec douleurs liées au cancer ayant reçu une dose efficace de FAR dans le service d'Accompagnement et de Soins palliatifs entre le 01/01/2013 et le 31/12/2016 (n=84). Régression logistique.

Index des figures

Figure 1 : Arbre décisionnel de la titration des FAR dans les ADP selon l'HAS.

Figure 2 : Représentation chronologique du recueil de données dans le parcours de soin du patient.

Figure 3 : Diagramme de flux dans le cadre de l'étude sur les facteurs prédictifs d'au moins deux paliers de titration de FAR.

Index des annexes

Annexe 1 : Echelle visuelle analogique (EVA).

Annexe 2 : Echelle verbale simple (EVS).

Annexe 3 : Echelle d'observation comportementale modifiée (EOC).

Annexe 4 : Echelle Brief pain inventory (BPI).

Annexe 5 : Table pratique d'équianalgie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception.

Annexe 6 : Tableau des caractéristiques pharmacologiques des FAR.

Annexe 7 : Echelle CIRS - Cumulative Illness Rating Scale.

Annexe 8 : Molécules retenues comme traitement d'une douleur neuropathique, d'une souffrance psychique et comme antalgique adjuvant aux opioïdes.

Annexe 9 : Fiche de recueil de données.

Résumé

Introduction : La douleur est l'un des symptômes les plus fréquents chez les patients cancéreux. En plus de leur douleur de fond, ces patients présentent dans 50 à 80% des cas, des accès douloureux paroxystique (ADP) responsables d'une morbidité importante. Ces ADP peuvent être traités par fentanyl d'action rapide (FAR). Pour obtenir la posologie minimale efficace, une titration est recommandée. Chez les patients nécessitant de hautes posologies de FAR, cette phase de titration peut être longue rendant le suivi par le prescripteur difficile et augmentant les risques d'inconfort, de mésusage voire d'abandon du traitement par le patient. L'objectif de ce travail exploratoire est d'identifier des facteurs prédictifs du besoin d'au moins deux paliers de titration après initiation d'un traitement par FAR afin d'aider l'organisation du suivi de ces patients.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle, transversale et unicentrique dans le service d'Accompagnement et de Soins palliatifs du CHU de Bordeaux. Cette étude a été réalisée entre le 01/01/2013 et le 31/12/2016 chez des patients cancéreux douloureux, traités par traitement opioïde de fond et nécessitant une titration de FAR.

Résultats : Sur les 91 patients inclus, 84 ont été étudiés. L'âge médian était de 66 ans avec 60,7% d'hommes. Les ADP survenaient principalement de manière spontanée (69%) avec une posologie moyenne efficace de FAR à 149,6µg. En analyse univariée, une haute dose journalière d'opioïde de fond ($\geq 300\text{mg/j}$) apparaît significativement associée à la délivrance d'au moins deux paliers de titration lors de l'initiation d'un FAR ($p=0,01$). Les autres caractéristiques n'ont pas été retrouvées comme statistiquement significatives.

Conclusion : Les patients avec des hautes posologies d'opioïdes en traitement de fond pourraient être à risque de titration plus longue.

Abstract

Introduction: Pain is one of the most common symptoms in cancer patients. In addition to their background pain, 50 to 80% of these patients present breakthrough pains (BTP) responsible for significant morbidity. These BTP can be treated with fast-acting fentanyl (FAR). A titration is recommended to obtain the minimum effective dosage of FAR. In patients requiring high doses, this titration can be long, making prescribing and follow-up difficult and increasing risks of discomfort, misuse or even abandonment of the treatment by the patient. The objective of this exploratory work is to identify factors predicting the need for at least two levels of titration after initiation of a FAR therapy to help the follow up organization of these patients.

Methods: We performed an observational, transversal and monocentric study in the department of palliative medicine of Bordeaux teaching hospital. This study was conducted between 01/01/2013 and 31/12/2016 in patients with cancer pain already treated with opioids in background therapy and requiring a FAR titration.

Results: Of the 91 patients included, 84 were analyzed. The median age was at 66 years and sex ratio for men were 60.7%. ADPs mainly occurred spontaneously (69%) with an effective mean dosage of FAR at 149.6 μ g. In univariate analysis, a high daily dose of background opioid (≥ 300 mg / d) appears to be significantly associated with the delivery of at least two titration levels at initiation of FAR ($p = 0.01$). Other characteristics were not found to be statistically significant.

Conclusion: Patients with high dosages of opioids in the background may be at risk for longer titration. Further multivariate analyses are required to confirm this result.

1 INTRODUCTION

1.1 La douleur : un symptôme pluridimensionnel

La douleur est définie comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite comme telle (1).

Elle existe donc dès que la personne affirme la ressentir, qu'une cause soit identifiée ou non. C'est un phénomène subjectif qui est propre à chaque individu en fonction de ses expériences douloureuses passées (1). Elle regroupe une dimension somatique, psychologique, sociale et familiale, ce qui en fait une entité complexe (1).

Quatre composantes sémiologiques sont classiquement identifiées lors d'une expérience douloureuse : sensitivo-discriminative (intensité, rythme, localisation...), affectivo-émotionnelle (vécus émotionnels), cognitive (interprétation, mémorisation, anticipation, ...) et comportementale (manifestations verbales et non verbales qui assurent une communication avec l'entourage) (2). Des facteurs environnementaux, familiaux et culturels peuvent influencer ces composantes sémiologiques.

Plusieurs mécanismes physio-pathologiques peuvent générer une expérience douloureuse. Une douleur est de mécanisme nociceptif lorsqu'elle est liée à un dommage tissulaire mécanique ou inflammatoire. Elle est neuropathique s'il existe une atteinte ou un dysfonctionnement du système nerveux central ou périphérique. La douleur mixte, fréquente en cas de cancer, est une association des deux. Lorsqu'il n'y a pas de lésion ou de cause physiopathologique identifiable, la douleur peut-être psychogène (1). En plus de ces mécanismes, la douleur peut se distinguer par sa durée. Elle peut être aiguë ou chronique, c'est-à-dire persistante depuis plus de trois mois, avec une réponse insuffisante aux traitements et une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie quotidienne (3). Cette diversité peut rendre son diagnostic délicat.

La douleur constitue le premier motif de consultation dans les services d'urgences et chez le médecin généraliste (2). En 2014, 92% des français auraient souffert d'une douleur aiguë ou chronique. Les principales douleurs en cause étaient la lombalgie et les céphalées (4). Concernant la douleur chronique, plus d'un tiers des français en étaient atteints dont 20% avec une intensité modérée à sévère (5). Cette forte prévalence augmente de plus avec l'âge : 25 à 30% des personnes âgées de plus de 65 ans vivant à leur domicile ressentent des douleurs chroniques. Cette proportion s'élève entre 50 et 93% en institution (6).

La douleur chronique rebelle a de lourdes conséquences. A l'échelle individuelle, elle est une source majeure d'incapacité, de handicap et d'altération de la qualité de vie. A l'échelle collective, elle est responsable d'une consommation importante de soins (3). Les arrêts de travail sont cinq fois plus fréquents que dans la population générale et 45% des patients sont concernés par des arrêts dont la durée moyenne cumulée dépasse quatre mois/an (3). Le coût total moyen par patient et par an est de 7000 euros pour les hospitalisations en hôpital privé, 14500 euros en hôpital public, 580 euros pour les traitements médicamenteux et 950 euros pour les examens complémentaires (6).

Afin d'organiser au mieux les prises en charge des patients douloureux, des structures spécialisées dans la lutte contre la douleur (consultations et centres) ont été développées sur le territoire. Leurs approches pluriprofessionnelles et pluridisciplinaires apportent une réponse pluridimensionnelle en particulier pour les situations les plus complexes. Ces prises en charge doivent être intégrées dans la cadre d'un parcours de soins coordonné afin de limiter le risque d'errance thérapeutique ou de comportements inadaptés tels que l'automédication et le mésusage (7,8).

La gestion de la douleur, en particulier chronique, est d'ailleurs reconnue comme un droit fondamental par la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002. L'importance de sa prévention, de son soulagement et de sa prise en charge dans un réseau de soins ont de nouveau été rappelés dans la loi santé de 2018 (9). Malheureusement, malgré des efforts et progrès constants, plus de 70 % des douloureux chroniques ne recevaient pas un traitement antalgique approprié en 2014 (2).

1.2 Le cancer : une cause de douleur chronique

En France comme dans le reste du monde, le cancer est une cause majeure de morbidité et de mortalité. Sa prévalence augmente par l'accroissement et le vieillissement de la population et par l'augmentation de ces principaux facteurs de risque tels que le tabac, l'alcool, la sédentarité et l'obésité (10). En 2012, l'incidence mondiale des cancers tous types confondus, était de 14,1 millions de cas avec 8,2 millions de décès. Chez l'homme, le cancer le plus fréquent est celui du poumon avec 1,8 million de cas. Chez la femme, il s'agit du cancer du sein avec 1,7 million de cas (11). En France, le nombre de personnes de 15 ans et plus en vie en 2015 et ayant eu un cancer au cours de leur vie était de l'ordre de 3 millions : 1 570 000 hommes et 1 412 000 femmes, ce qui correspondait à 6,4% de la population masculine et 5,3% de la population féminine (12). En 2017, l'incidence tous cancers confondus en France était en hausse avec 399 500 nouveaux cas recensés soit une augmentation de 24,8% par rapport à 2005, notamment du fait du meilleur dépistage de cancers de bon pronostic (sein, prostate) (12).

Avec une telle prévalence, la prise en charge des cancers constitue une part importante du budget de la santé. Le diagnostic, le traitement et la surveillance des cancers représentent 10% des dépenses de l'Assurance maladie soit 14,5 milliards d'euros (13). Le coût moyen est de 5180 euros par an par patient (13). De plus, cette maladie provoque de nombreuses hospitalisations. En 2015, 1,2 million de personnes ont été hospitalisées (6,8 millions hospitalisations) soit une hausse de 7,3% par rapport à 2010 (12).

La prise en charge des cancers s'articule dans un réseau de soins entre les établissements spécialisés et la médecine ambulatoire. Le patient intègre un programme personnalisé de soins qui coordonne les différents intervenants et assure la continuité du suivi (14). Une de ses missions est d'assurer l'accès aux soins de support qui comprend notamment la prise en charge de la douleur (14).

1.3 La douleur cancéreuse : une plainte fréquente

La douleur est en effet l'un des symptômes les plus fréquents chez les patients atteints de cancer. Elle est présente chez plus de 50% d'entre eux (15–19). Par ordre de fréquence, les autres

symptômes sont la dépression (16,3% des patients) et l'anxiété (10,3%). En phase avancée, ces chiffres sont en hausse avec 70% de patients douloureux, 29% de dépressifs et 7,6% d'anxieux (15,16,20,21). Tous ces symptômes altèrent grandement la qualité de vie des patients atteints de cancer avec de lourdes répercussions sociales et professionnelles (14). Ces symptômes peuvent également s'intriquer, les troubles de l'humeur influençant les composantes émotionnelles, cognitives et comportementales de la douleur décrites précédemment.

Les causes de ces douleurs sont multiples. Elles sont le plus souvent liées au cancer (70%), parfois aux thérapeutiques (20%) voire à une pathologie intercurrente (10%) (22,23). Selon les études, 30 à 60 % des patients douloureux cancéreux ressentent une douleur d'intensité moyenne à forte et 25 à 60% sont insuffisamment traités (15,19,23–28). La douleur résiduelle impacte la qualité de vie des patients atteints de cancer avec, en particulier, un retentissement physique et psychologique important. Plus de 30% des patients concernés décrivent ainsi leur douleur comme un aspect insupportable de leur cancer et certains craignent davantage la douleur que l'issue de leur maladie (19,29).

En cancérologie comme ailleurs, la douleur doit donc être systématiquement recherchée et évaluée (15,30). Pour cela, plusieurs échelles sont disponibles. La plupart mesure l'intensité douloureuse, en particulier lorsque le patient est communicant. Parmi elles, les échelles visuelle analogique (EVA), numérique (EN) ou verbale simple (EVS) sont les plus utilisées (Annexes 1 et 2) (31,32). Elles sont simples, valides et sensibles. Chez les patients non communicant, une hétéro-évaluation par l'échelle d'observation comportementale (EOC) est utilisée (Annexe 3) (33). Ces échelles permettent de repérer précocement un grand nombre de patients douloureux. Les valeurs obtenues permettent des comparaisons intra individuelles et facilitent le suivi (34). L'objectif de seuil à atteindre reste cependant discuté. Classiquement, une douleur cancéreuse est considérée contrôlée si son intensité est faible à l'EVS ou $< 4/10$ à l'EVA ou à l'EN (35,36). Ces échelles d'évaluation de l'intensité douloureuse ne suffisent pas pour évaluer entièrement le niveau de soulagement d'une douleur mais elles permettent une détection précoce. Etant donné la fréquence de ce symptôme dans le cancer, leur utilisation systématique est recommandée pour tous les patients atteints de cancer pris en charge à domicile comme en institution. Avec des progrès constants, elles ne sont malheureusement utilisées que dans 10 à 40% des cas pouvant expliquer un manque ou un retard de prise en charge des symptômes douloureux (37).

Afin d'évaluer entièrement le niveau de soulagement d'une douleur, la prise en compte d'un ensemble de critères est recommandée en sus de l'évaluation de l'intensité douloureuse. Il associe par exemple la présence de moins de quatre crises douloureuses par jour, le fait que les crises soient soulagées de plus de la moitié de leur intensité par les prescriptions anticipées personnalisées, le maintien des activités habituelles, la préservation du sommeil, la satisfaction du patient vis-à-vis de son traitement, l'absence ou presque d'effets indésirables (30).

Les échelles d'intensité ne mesurent pas non plus l'ensemble des composantes du symptôme douloureux. D'autres caractéristiques somatiques telles que la localisation, l'évolution dans le temps et le type de la douleur sont nécessaires à la compréhension des mécanismes douloureux. Des éléments sémiologiques non somatiques sont également à rechercher afin d'évaluer les

composantes cognitives et psycho-affectives de l'expérience douloureuse. Des échelles multidimensionnelles prenant en compte le retentissement des douleurs peuvent ainsi compléter les échelles d'intensité. Pour la douleur liée au cancer, l'échelle BPI (« Brief Pain Inventory » en Annexe 4) intègre ainsi à la fois l'évaluation de l'incapacité fonctionnelle et le retentissement psychologique et social (38,39). Il n'existe pas à ce jour de méthode standardisée d'évaluation globale des douleurs cancéreuses mais l'utilisation d'un processus de raisonnement clinique basé sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques est encouragée. Un outil d'évaluation utilisant une démarche hypothético-déductive, confrontant les hypothèses diagnostiques obtenues après évaluation et les données cliniques, est en cours d'élaboration et de validation en médecine ambulatoire (40). L'utilité en ambulatoire est reconnue car les médecins généralistes ont un rôle central dans la gestion de la douleur des patients cancéreux en étant dans 64% des cas responsables de leurs prises en charges (15). Ils sont donc confrontés à la complexité de cette évaluation et sont demandeurs d'aide à l'élaboration d'un raisonnement clinique aboutissant à des prescriptions adaptées (40). Un même malade peut également souffrir simultanément de plusieurs douleurs de mécanismes potentiellement différents, apportant une difficulté supplémentaire à cette évaluation (41).

Les médecins généralistes assurent la coordination des différents intervenants dans le parcours de soins du patient. Ils gèrent le suivi douloureux ainsi que le soutien psychologique et l'accompagnement des projets de vie (42). Différentes structures dédiées peuvent être sollicitées tels que les centres de lutte contre la douleur, les soins oncologiques de support, les structures de soins palliatifs ou encore les services de gériatrie pour les personnes âgées. Ces équipes sont multidisciplinaires afin de permettre une évaluation globale du patient douloureux.

1.4 Crises douloureuses et accès douloureux paroxystiques

En plus de la complexité de son évaluation, la douleur liée au cancer se caractérise par la présence de nombreuses crises douloureuses. Ces crises sont présentes dans plus de la moitié des douleurs liées au cancer (15,17,19).

C'est un signal d'alarme pour l'organisme : vif, immédiat et bref. Ces douleurs « aiguës » dans le temps n'en sont pas réellement dans la mesure où elles constituent des exacerbations transitoires de la douleur chronique de fond. Elles sont aussi décrites sous le nom de douleurs épisodiques ou de crises douloureuses (43). Il en existe plusieurs types en fonction du caractère stable et soulagé de la douleur de fond. Les crises douloureuses peuvent en effet survenir soit par augmentation d'une douleur de fond (douleur instable), soit par insuffisance du traitement antalgique (douleur de fin de dose notamment), soit sur douleur de fond stable et bien soulagée (accès douloureux paroxystiques) (44).

Le terme accès douloureux paroxystique (ADP) est ainsi apparu dans les années 1990 pour désigner une douleur survenant sur une douleur de fond. Un ADP a comme caractéristiques une installation rapide (moins de trois minutes), un état transitoire, une intensité modérée à sévère, une durée relativement courte (30 minutes en moyenne) et une fréquence de deux à quatre épisodes par jour (45).

Entre 50% et 80 % des patients cancéreux ayant un traitement de fond par opioïde présenteraient des ADP (15,44,46–48). La variabilité de ces résultats s'explique par la difficulté initiale d'obtenir un consensus concernant la définition d'un ADP. L'European Association of Palliative Care (EAPC) donne ainsi une définition générale et considère comme ADP « toute recrudescence transitoire et plus intense que la douleur de fond » (49). L'International Association for Study of Pain (IASP) restreint cette définition aux exacerbations douloureuses intervenant sur une douleur de fond cancéreuse relativement stable (46). La définition que nous retiendrons dans ce travail est celle utilisée par les sociétés françaises d'Accompagnement et de Soins Palliatifs, de Soins Oncologiques de Support et d'Evaluation et Traitement de la Douleur (SFAP, AFSOS, SFETD). Cette définition spécifie que la douleur de fond doit être non seulement stable mais aussi contrôlée par un traitement opioïde fort et efficace pour que la crise douloureuse soit considérée comme un ADP (44).

A partir de ces définitions, certaines situations ont été considérées comme ne relevant pas des ADP. Les crises douloureuses liées à une modification de la douleur de fond et celles survenant en fin de dose du fait de l'insuffisance de l'opioïde à libération prolongée. Ces deux situations nécessitent une adaptation du traitement de fond. Elles ne sont pas à considérer comme des ADP (50).

La douleur de l'ADP existe du fait de la présence d'une douleur chronique liée au cancer, mais sa prise en charge est distincte de celle de la douleur de fond. Un traitement dédié aux ADP a en effet montré un bénéfice chez les patients cancéreux et doit être systématiquement prévu en association du traitement de fond des douleurs cancéreuses (51). Du fait de leur prévalence élevée, ils sont en effet associés à une forte morbidité et affectent la qualité de vie du patient (47).

1.5 Place des opioïdes dans le traitement des douleurs liées au cancer

Pour soulager les douleurs liées au cancer, différents traitements sont dispensés à la fois médicamenteux et non médicamenteux. Cette association de différents moyens analgésiques définit le principe de co-analgésie. Le traitement médicamenteux comporte le plus souvent un antalgique « pur » et, selon le mécanisme en cause, des co-analgésiques médicamenteux ou non à type par exemple d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de corticoïdes, d'antispasmodiques et/ou d'antidépresseurs tricycliques ou antiépileptiques. Un traitement psychotrope peut également être nécessaire pour soulager une souffrance psychique associée. La prise en charge non médicamenteuse peut, quant à elle, être interventionnelle (neurostimulation, bloc nerveux, radiothérapie) ou non invasive comme la psychothérapie, l'hypnose, la relaxation ou la rééducation fonctionnelle (41). Cette co-analgésie fait partie intégrante du projet de soins.

Concernant les antalgiques purs, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) propose une stratégie thérapeutique en trois paliers pour la prise en charge des douleurs cancéreuses. Les antalgiques non opioïdes sont recommandés pour des douleurs légères à modérées (palier 1), les opioïdes faibles pour des douleurs modérées à intenses (palier 2) et les opioïdes forts pour des douleurs intenses à très intenses (palier 3) (52). Les opioïdes faibles ou forts sont souvent les molécules de première intention contre les douleurs liées au cancer (53). Ce sont des

substances de synthèse ou peptidique, dérivées de l'opium. Dans les opioïdes forts, sont regroupées plusieurs molécules comme la morphine, l'oxycodone, l'hydromorphone et le fentanyl. Le fentanyl présente plusieurs avantages. C'est un agoniste morphinomimétique pur qui agit sur les récepteurs μ du cerveau, de la moelle épinière et des muscles lisses. Ses effets analgésiques, corrélés à sa concentration sanguine, sont 100 fois supérieurs à ceux de la morphine et s'exercent principalement au niveau du système nerveux central. Cette molécule a l'avantage d'être très lipophile une fois passée dans le sang et franchit facilement la barrière hémato-encéphalique afin de rejoindre les récepteurs cibles. L'affinité de la molécule pour son récepteur est cinq fois supérieure à celle de la morphine. Son activité intrinsèque, qui mesure l'effet pharmacologique résultant de cette liaison, est également supérieure à celle de la morphine (le fentanyl doit occuper un nombre plus faible de récepteurs pour une activité équivalente) (54).

Classiquement, l'adaptation de la posologie d'un traitement opioïde contre une douleur liée au cancer se fait par titration, si possible par voie orale, à des posologies différentes selon que le patient soit naïf ou déjà traité par un traitement opioïde (53). La titration est une augmentation progressive de la posologie par paliers (53). L'évaluation est pluriquotidienne jusqu'à obtenir la posologie minimale efficace c'est-à-dire apportant un soulagement avec un minimum d'effets indésirables. Une fois cette posologie déterminée, le traitement antalgique d'entretien par opioïde consiste en l'association d'une prise continue d'opioïde de fond (forme orale à libération prolongée, débit continu injectable ou patch transdermique) et d'une prescription anticipée personnalisée (ou interdose) à la posologie de 1/6^{ème} à 1/12^{ème} de la dose journalière totale d'opioïde de fond (forme orale à libération immédiate ou bolus injectable) (52).

Malgré les recommandations sur le sujet, seulement 24% des patients ayant une douleur liée au cancer d'intensité sévère ont à ce jour un traitement opioïde de fond en ambulatoire (19). Cette sous-utilisation des opioïdes peut être expliquée par une réticence des praticiens et des patients à utiliser ce traitement par peur de développer une dépendance aux opioïdes (37,55). La crainte des effets secondaires avec principalement la constipation, les nausées et vomissements, la somnolence et la sécheresse buccale sont également souvent cités (37). Dans le contexte de cancer, il n'y a pourtant pas de limite supérieure aux posologies d'opioïdes tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés (52,53). Des hautes doses sont d'ailleurs parfois nécessaires. Elles se définissent en général par une dose journalière supérieure ou égale à 300mg d'équivalent oral de morphine (56–60). Certains auteurs distinguent également les très hautes doses à partir de 600 mg/j d'équivalent oral (57). De telles doses d'opioïdes seraient nécessaires pour près de 10% des patients douloureux atteints de cancer mais ce chiffre est probablement sous-estimé, de nombreux patients conservant un traitement antalgique sous-dosé (24–28,56). Lorsqu'elles sont nécessaires, ces doses d'opioïdes ont montré peu d'effets indésirables voire une amélioration de la survie des patients concernés (56,58,59).

Afin d'identifier les profils de patients nécessitant de hautes doses d'opioïdes, la classification ECS-CP (« Edmonton classification system for cancer pain ») reconnaît cinq facteurs de risque: la présence d'une douleur neuropathique, de crises douloureuses (ou « incident pain »), d'une souffrance psychologique, des antécédents d'addiction et une douleur initiale modérée à sévère (EVA \geq 4) (61). D'autres facteurs ont été ponctuellement décrits tels que le jeune âge, la

présence de métastases osseuses, cérébrales ou de la moelle épinière et le besoin de co-analgésie avec des stéroïdes ou des AINS (18,56,58,59).

L'adaptation du traitement morphinique de fond chez les patients avec de hautes posologies d'opioïdes est plus difficile. La titration initiale du traitement de fond est plus longue, souvent ponctuée de nombreuses crises douloureuses. En identifiant ces patients à risque précocement, les équipes soignantes pourraient anticiper un suivi adapté favorisant une meilleure adaptation des prescriptions.

1.6 Traitement des accès douloureux paroxystiques par fentanyl d'action rapide

Cette anticipation des besoins en haute dose d'opioïde pour le traitement de fond est aussi nécessaire pour la prise en charge des ADP, que nous avons décrits précédemment. Le traitement des ADP consiste le plus souvent en une prescription anticipée personnalisée (PAP) d'antalgiques. Il s'agit d'une dose supplémentaire d'opioïde destinée à soulager une crise douloureuse apparaissant malgré le traitement de fond. Cette PAP peut également être délivrée en prévention d'une douleur provoquée par exemple en prémédication de certains soins douloureux.

Pour un soulagement rapide des symptômes, elle est prescrite dans un protocole rédigé à l'avance par le médecin et délivrée dès que la douleur survient, le plus souvent par l'infirmière. Les opioïdes utilisés en interdose peuvent être des opioïdes à libération immédiate par voie orale. Leur délai d'action est alors de 45 à 60 min soit au-delà de la durée de la majorité des ADP. Les opioïdes à libération immédiate peuvent donc ne pas être optimaux pour le soulagement des ADP (35,44,62).

Une alternative à ce délai d'action inadapté pourrait être la voie injectable : intra veineuse, intra musculaire ou sous cutanée. Très efficaces, ces voies d'administration connaissent peu d'effets secondaires (63,64). Elles restent cependant plus invasives que la voie orale et nécessitent une organisation particulière, notamment à domicile (présence d'infirmières) (65).

Plus récemment, des opioïdes transmuqueux ont été commercialisés. La voie transmuqueuse (nasale ou buccale) est responsable d'un passage sanguin rapide. Une fraction peut être déglutie et absorbée par voie digestive entraînant un pic retardé. Ces spécialités utilisent le fentanyl comme opioïde. Leurs délais d'action courts (cinq minutes pour la voie nasale et 10 à 15 minutes pour la voie buccale), les rendent pertinents pour le soulagement des ADP (66–73).

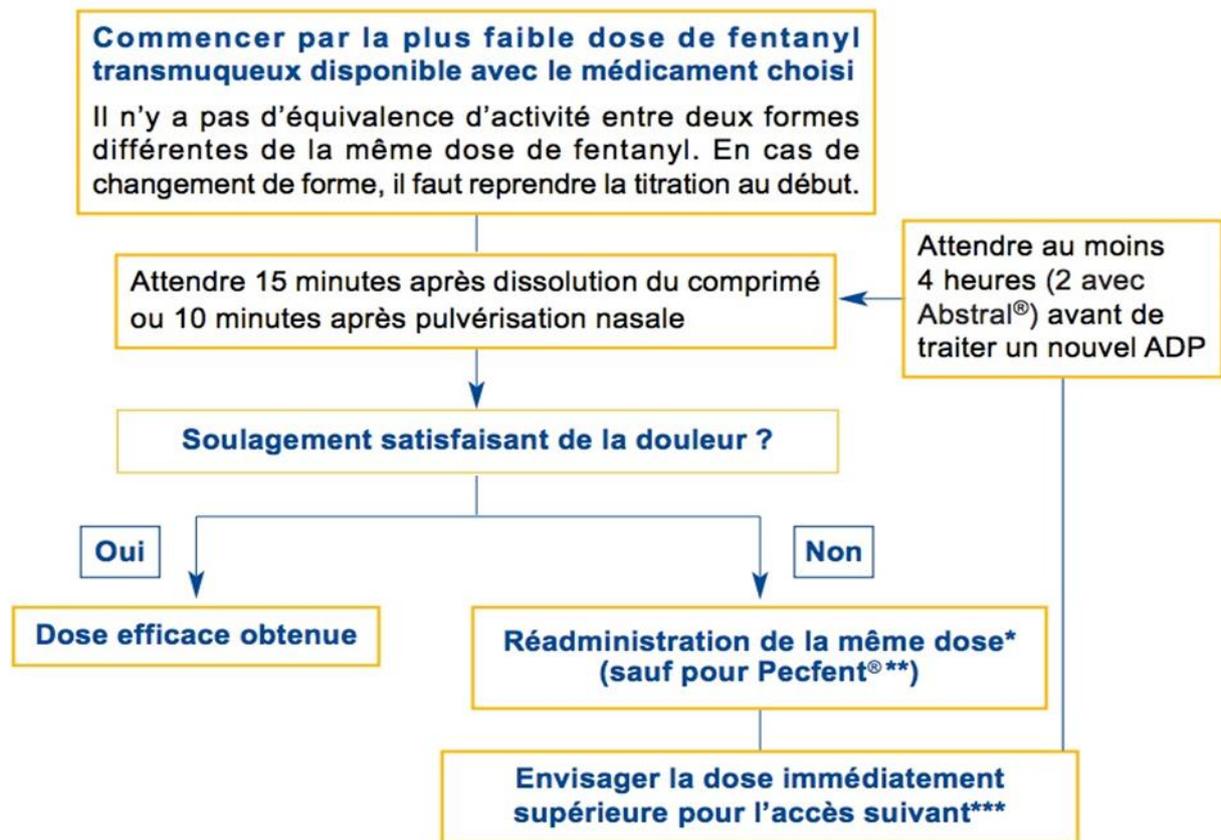
Ces fentanyls d'action rapide (FAR) sont indiqués pour le traitement des ADP chez des patients adultes recevant déjà un traitement opioïde de fond pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse à une posologie minimale de 60 mg par jour d'équivalent oral de morphine depuis au moins une semaine (Annexe 5) (74). Ils peuvent être utilisés pour traiter un ADP spontané ou provoqué voire de façon préventive pour un ADP prévisible (notamment lors de soins). Ils ne doivent en revanche pas être utilisés pour équilibrer le traitement d'une douleur de fond instable (44).

Sept spécialités à base de fentanyl transmuqueux sont actuellement disponibles en France. Elles diffèrent par leur voie d'administration et leur galénique. Cinq s'administrent par voie buccale

sous forme de comprimé sublingual (Abstral® et Récivit®), gingival (Effentora®), d'applicateur buccal (Actiq®) ou de film orodispersible (Breakyl®). Deux sont des solutions pour pulvérisation nasale (Instanyl® et Pecfent®).

Leurs caractéristiques pharmacologiques sont variables selon les spécialités. Leur biodisponibilité, c'est-à-dire la fraction de dose administrée qui atteint la circulation générale, varie entre 50% pour l'Actiq® et 89% pour l'Instanyl®. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale varie entre un minimum de 12 minutes pour l'Instanyl® et 50 minutes pour le Récivit®. Enfin la demi-vie terminale (temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié) varie entre trois heures pour Instanyl® et 22 heures pour l'Effentora® (Annexe 6) (75–82).

Ces données nous montrent la grande variabilité des propriétés pharmacologiques des FAR et argumentent le besoin d'une titration spécifique à chaque initiation d'une de ces spécialités. La titration se fait en commençant par la plus faible dose de FAR disponible pour la spécialité prescrite.



*Pour Abstral® : administration de 100 µg si la dose précédente était de 100 à 300 µg, administration de 200 µg si la dose précédente était de 400 ou 600 µg.
 Pour Actiq® : administration de 200µg si la dose précédente était de 200 à 600µg, administration de 400µg si la dose était de 800 à 1200µg.
 Pour Effentora® : administration de 100µg si la dose précédente était de 100µg, administration de 200µg si la dose précédente était de 200 à 600µg.
 Pour Récivit® : administration de 133µg si dose précédente était de 133 à 400µg, administration de 267µg si dose précédente était de 533µg.

** Pour Pecfent® : pas de réadministration de dose si échec, il faudra attendre 4heures avant de traiter un autre accès douloureux paroxystique.

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

Figure 1. Arbre décisionnel de la titration des FAR dans les ADP selon l'HAS.

Une fois la première dose de FAR délivrée, l'évaluation de son efficacité se fait dans un délai de 10 à 15 minutes. Si le patient est soulagé, la posologie minimale efficace est obtenue et servira à traiter le prochain ADP. Sinon, le patient reçoit une deuxième dose de FAR dont la posologie varie en fonction de la posologie initiale du FAR utilisée (44). Si le patient n'est toujours pas soulagé, il doit attendre quatre heures avant de traiter un nouvel ADP et peut utiliser dans ce cas-là, une dose de recours d'opioïde à libération immédiate. Lors de l'ADP suivant, la dose de FAR immédiatement supérieure lui sera délivrée. La titration se poursuit ainsi jusqu'à

obtenir la posologie minimale efficace. Il s'agit de la posologie permettant de soulager un ADP sans recours à un complément de dose et sans survenue d'effets indésirables.

Aucune molécule de FAR n'a démontré d'avantage clinique par rapport aux autres (50). Le choix se fait en fonction du mode d'administration en accord avec le patient et en tenant compte des affections éventuelles associées. La voie buccale n'est pas indiquée s'il existe une mucite, une lésion bucco-gingivale ou des vomissements. La voie nasale est quant à elle contre-indiquée s'il existe une obstruction nasale, un épistaxis ou un antécédent de radiothérapie faciale (50).

Du fait de leurs caractéristiques pharmacologiques propres, le changement d'une de ces molécules par une autre ne peut pas être effectué dans un rapport de 1/1. Lors d'une substitution, une nouvelle titration est recommandée. Cette nécessité de titration à chaque initiation de FAR complique la mise en place de ces traitements ainsi que la continuité des prescriptions à chaque étape du parcours de soins.

De plus, comme pour le traitement de fond, la phase de titration peut être longue, en particulier chez les patients nécessitant de hautes posologies de FAR pour leur ADP. Une phase de titration longue augmente les difficultés de suivi par le prescripteur et les risques d'inconfort, d'insuffisance ou d'abandon du traitement par le patient.

L'utilisation d'opioïde à libération immédiate en recours en cas d'insuffisance des FAR durant la période de titration peut, si la situation perdure, augmenter les risques de mésusage des opioïdes (83–85). La recommandation d'utilisation de forme d'opioïde à libération immédiate en recours est en effet adaptée pour une phase transitoire mais implique la mise à disposition du patient de trois molécules d'opioïdes différentes (opioïde de fond, de recours et FAR) de façon synchrone. Ce point est particulièrement sensible en médecine ambulatoire.

1.7 Objet de recherche

Etant donné la fréquence des ADP dans la douleur cancéreuse, la nécessité de prescriptions anticipées à visée antalgique concomitantes au traitement de fond et la pertinence des FAR dans cette indication, la faisabilité de leur initiation et leur titration est un enjeu important (86).

Cette thématique se retrouve en médecine ambulatoire. Les médecins généralistes prennent en effet en charge un grand nombre de patients atteints de cancer (42). Ils ont un rôle central et sont le premier recours face à la douleur (87). Ils sont de ce fait les principaux prescripteurs d'opioïdes dans les pharmacies de ville (81,9% des cas en 2016) (88). Cependant, face à cette prise en charge complexe de la douleur cancéreuse et l'apparition relativement récente des FAR, le médecin peut manquer de moyens pour suivre de manière rigoureuse une titration de FAR, d'autant plus si elle se prolonge.

L'initiation des FAR est indiquée de préférence au cours des périodes peu évolutives du cancer. Cette recommandation expose tout particulièrement les médecins généralistes à l'utilisation de ces molécules, les patients étant alors souvent suivis en ambulatoire. La mise en place des FAR en contexte ambulatoire, hospitalier ou de ville, est souhaitable, à condition de pouvoir assurer un suivi adapté, en particulier en phase de titration. Pourtant, les FAR sont actuellement plutôt initiés lors de séjour hospitaliers, principalement du fait des problèmes organisationnels

engendrés par ce besoin de suivi. Environ 65% des médecins généralistes prescripteurs de FAR en 2014, n'initiaient pas le traitement mais renouvelaient une ordonnance de spécialiste (89). Même dans ces circonstances, la titration peut rester incomplète au moment de la sortie du patient et être poursuivie par le médecin généraliste à domicile. De nombreuses prescriptions de FAR sont cependant faites hors AMM ou avec des posologies inadaptées (90). Ces erreurs de prescription augmentent le risque de mésusage et de dépendance qui sont très fréquents et en augmentation chez les FAR (90). En identifiant les patients à risque de titration longue des FAR, l'instauration d'un suivi renforcé de ces patients par les médecins hospitaliers et/ou traitants permettrait d'éviter certaines prescriptions inadaptées et de trouver le plus rapidement possible la posologie minimale efficace.

Pour faciliter la mise en place des FAR, certaines études ont recherché une équivalence entre les posologies de FAR et celles des traitements de fond sur le modèle des opioïdes à libération immédiate. Certains auteurs concluent ainsi à la possibilité de ne pas réaliser de titration (85,91–93). Ces études restent cependant peu nombreuses et de petits effectifs au regard de l'hétérogénéité pharmacologique des différents morphiniques, de la variabilité de la sensibilité interindividuelle à ces molécules et de la diversité des mécanismes douloureux visés (35,49,72,94). Pour ces mêmes raisons, la recherche d'une corrélation précise entre la dose efficace d'un FAR en fin de titration et la posologie du traitement morphinique de fond apparaît difficile.

L'objectif de ce travail est donc l'étude des facteurs prédictifs du besoin d'au moins deux paliers de titration après initiation d'un traitement par FAR chez des patients avec douleurs cancéreuses nécessitant un traitement opioïde. Le but de cette recherche pilote est d'identifier les facteurs d'intérêt à étudier dans le cadre de cette question de recherche et aider ainsi à la construction d'un projet de plus grande ampleur sur le sujet. La finalité de ces recherches est de faciliter le suivi des patients, en institution comme en médecine ambulatoire, et permettre une initiation réussie des FAR, y compris chez les patients les plus complexes (90).

Cette information permettrait en effet d'anticiper les situations de comportements inadaptés comme la prise prolongée d'un FAR à dose trop faible. L'utilisation d'un opioïde à libération immédiate de recours pourrait être priorisée dans ces situations le temps de l'initiation du FAR. Enfin, une éducation thérapeutique ciblée pourrait limiter certains mésusages tels qu'un arrêt prématuré du traitement ou au contraire une surconsommation du fait de l'efficacité incomplète. La finalité de ce travail est ainsi d'améliorer l'observance et la prise en charge des patients atteints de cancer avec douleurs. Ce projet rejoint en cela l'objectif de développement des prescriptions anticipées d'antalgiques, axe important du projet personnalisé de soins du Plan cancer ainsi que le besoin d'améliorer la prise en charge antalgique des patients cancéreux, priorité de santé publique depuis plusieurs années (3,14).

Pour cela, nous avons réalisé une étude exploratoire, observationnelle et transversale de tous les patients atteints de cancer avec titration de FAR suivis dans le service d'Accompagnement et de Soins palliatifs du CHU de Bordeaux entre 2013 et 2016 et traités par au moins un opioïde de fond pour une douleur liée au cancer.

2 MATERIELS ET METHODES

2.1 Type de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, transversale et unicentrique (service d'Accompagnement et de Soins palliatifs du CHU de Bordeaux).

2.2 Population de l'étude

La population cible de ce travail est la population de patients atteints de cancer et traités par opioïde au long cours pour une douleur liée au cancer. La population source dont est issue notre population d'étude sont les patients atteints de cancer et hospitalisés au sein du service d'Accompagnement et de Soins palliatifs du CHU de Bordeaux entre le 01/01/2013 et le 31/12/2016.

2.2.1 Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion sont :

- patients âgés de plus de 18 ans
- avec au moins un séjour au sein du service d'Accompagnement et de Soins Palliatifs du CHU de Bordeaux entre le 01/01/2013 et le 31/12/2016
- atteints d'un cancer
- ayant un traitement opioïde de fond par voie orale, injectable ou transdermique
- ayant eu au moins une délivrance de FAR à posologie efficace, c'est-à-dire ayant permis de soulager l'ADP sans recours à un complément d'opioïde (FAR ou opioïde de recours) dans un délai de 2 heures.

Les patients n'ayant eu des délivrances de FAR que pour des évènements non spécifiquement douloureux (dyspnée, toux...) ou en prémédication d'acte douloureux ont été exclus.

Les patients de notre population d'étude sont issus du service d'Accompagnement et de Soins Palliatifs du CHU de Bordeaux. L'expertise de ce service dans la prise en charge de la douleur témoigne d'une qualité de traçabilité et d'un respect des modalités de délivrance des antalgiques. L'indication d'une PAP d'antalgique à base d'opioïde en cas de douleur étant liée à l'indication d'un traitement opioïde de fond, seuls les patients recevant un tel traitement ont été inclus. L'évaluation de l'efficacité de la dose de FAR après deux heures correspond à la pharmacocinétique connue pour ces molécules (50). Les patients non spécifiquement douloureux ou en prémédication d'acte douloureux ont été exclus afin d'homogénéiser notre échantillon.

2.2.2 Sélection des patients

Les patients ont tout d'abord été inclus à partir de la base de données du PMSI du CHU de Bordeaux. Le PMSI est un programme de médicalisation des systèmes d'information. Il génère une base de données regroupant les diagnostics et codes de prise en charge des patients hospitalisés. Une première sélection des patients éligibles a été réalisée par l'UCAIM (Unité de Coordination et analyse de l'information médicale) du CHU de Bordeaux. L'UCAIM a

sélectionné dans un premier temps, tous les patients avec au moins un séjour dans le service d'Accompagnement et de Soins palliatifs du CHU de Bordeaux du 01/01/2013 au 31/12/2016.

Puis parmi eux, seuls les patients avec au moins un séjour comportant un code de cancer en diagnostic principal ou relié dans au moins un résumé d'unité médicale (RUM) ont été retenus. Les codes cancer sélectionnés étaient ceux de : tumeur maligne, hémopathie maligne, séances de chimiothérapie pour tumeur (sans diagnostic associé de tumeur bénigne) et séances de radiothérapie pour tumeur (sans diagnostic associé de tumeur bénigne).

Dans une troisième étape, seuls les séjours ayant donné lieu à la délivrance d'un traitement opioïde de fond ont été sélectionnés pour l'étude. Pour cette étape, les données de délivrance des opioïdes du logiciel DxCare du CHU de Bordeaux ont été croisées avec celles des séjours du PMSI. Les spécialités de traitement opioïde de fond concernées étaient :

- la morphine : skénan® en forme orale ou morphine en forme injectable (intraveineuse ou sous-cutanée)
- l'oxycodone : oxycontin® en forme orale ou oxynorm® en forme injectable (intraveineuse ou sous-cutanée)
- l'hydromorphone : sorphidone® en forme orale
- le fentanyl transdermique : durogésic®
- la méthadone en forme orale.

Enfin, parmi ces séjours, seuls ceux ayant donné lieu à une délivrance de FAR avec succès ont été retenus pour notre étude. Pour cette étape, les données de délivrance des FAR du logiciel DxCare du CHU de Bordeaux ont également été croisées avec celles des séjours du PMSI à partir des données tracées par les infirmières dans le dossier infirmier après délivrance (« questionnaire informatisé PAP »).

Les spécialités de traitement FAR concernées étaient : Abstral®, Actiq®, Breakyl®, Effentora®, Instanyl®, Pecfent® et Récivit®.

La délivrance de FAR était jugée « efficace » s'il n'existait pas de délivrance d'opioïde (FAR ou opioïde de recours) ni dans les deux heures précédentes l'administration de FAR jugée efficace (prescription complémentaire) ni dans les deux heures suivantes (prescription inefficace). En cas de plusieurs délivrances de posologies efficaces de FAR au cours d'un même séjour, seule la première délivrance efficace a été étudiée.

Pour l'analyse, seule la première délivrance efficace de FAR du premier séjour de chaque patient dans le service d'Accompagnement et de Soins Palliatifs a été retenue afin de correspondre à l'objectif d'étude de l'initiation des traitements par FAR.

2.3 Analyse descriptive

2.3.1 Caractéristiques de la population d'étude

Les caractéristiques de la population d'étude seront décrites selon les variables suivantes :

- Le genre : homme ou femme

- L'âge
- Le statut métastatique : cancer loco-régional ou métastatique
- La localisation du cancer primitif
- La (ou les) localisation(s) des métastases
- Les antécédents d'alcoolisme
- Les antécédents de toxicomanie
- Les comorbidités : pathologie cardiaque, hypertension artérielle, pathologie vasculo-hématopoïétique, respiratoire, gastro-intestinale, hépatique, rénale, génito-urinaire, musculosquelettique, endocrinienne, du système nerveux central et périphérique, psychiatrique, otorhinolaryngologique (ORL) et ophtalmique.

La localisation des métastases est parfois décrite comme facteur prédictif de hautes posologies d'opioïdes (56,58). Nous avons donc également choisi d'étudier la localisation du cancer primitif comme facteur d'intérêt.

Les addictions à l'alcool et aux drogues ont en outre été décrites comme à risque de hautes posologies d'opioïdes et constituent ainsi une variable explicative d'intérêt pour notre étude (61).

La liste des comorbidités a été établie à partir de l'échelle CIRSG (Cumulative Illness Rating Scale). Elle prend en compte les différentes comorbidités des patients et leurs sévérités (Annexe 7) (95). En l'absence de données disponibles concernant le niveau de sévérité de chaque comorbidité, nous n'avons en revanche pas pu calculer le score CIRSG lui-même.

2.3.2 Caractéristiques des accès douloureux paroxystiques

Les caractéristiques des ADP ayant donné lieu à la délivrance d'une posologie efficace de FAR seront décrites selon les variables suivantes :

- Mode de survenue : spontané imprévisible ou provoqué
- Présence d'une douleur neuropathique
- Présence d'une souffrance psychique
- Intensité de la douleur avant l'administration de la posologie efficace de FAR pour les patients communicants par auto-évaluation avec l'échelle EVA ou EN
- Score à l'échelle d'hétéro-évaluation EOC avant l'administration de la posologie efficace de FAR pour les patients non-communicants

Concernant le mode de survenue, il est à noter que des ADP spontanés imprévisibles peuvent survenir indépendamment de tout mouvement. Les ADP provoqués peuvent être eux provoqués par des mouvements volontaires du patient ou des soins. Ils sont donc souvent prévisibles (44).

La présence d'une douleur neuropathique sera identifiée par la présence à l'inclusion d'une prescription d'au moins un antiépileptique, un antidépresseur tricyclique à visée antalgique ou un dispositif à base de lidocaïne topique tel que le Versatis® (Annexe 8) (36). Certains antidépresseurs tricycliques peuvent être indiqués à la fois à visée antidépressive et antalgique. Pour ce travail, seule l'indication antidouleur neuropathique a été prise en compte, cette famille

d'antidépresseur étant souvent utilisée dans cette indication dans le service d'Accompagnement et de Soins palliatifs.

La présence d'une souffrance psychique sera identifiée par la présence à l'inclusion d'une prescription d'au moins un psychotrope à visée anxiolytique ou antidépressive (96). Les psychotropes retenus pour identifier la présence d'une souffrance psychique sont les anxiolytiques, les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) (Annexe 8) (97,98).

2.3.3 Caractéristiques des traitements antalgiques

Les caractéristiques des traitements antalgiques utilisés pour soulager le patient seront décrites selon les variables suivantes :

- Nom de la molécule FAR : Abstral®, Actiq®, Breakyl®, Effentora®, Instanyl®, Pefcent® ou Récivit®
- Posologie efficace de FAR : variable continue en microgrammes
- Nombre d'interdoses de FAR délivrées le jour de l'ADP efficacement soulagé
- Posologie journalière de FAR le jour de l'ADP efficacement soulagé (calculée comme la somme des interdoses de FAR délivrées sur les 24h)
- Nom de la molécule utilisée comme opioïde de fond : morphine (skénan® ou morphine injectable), oxycodone (oxycontin® ou oxynorm®), hydromorphone (sophidone®), fentanyl transdermique (durogésic®) ou méthadone
- Dose équivalent oral d'opioïde sur 24h le jour de l'ADP efficacement soulagé : cette dose a été calculée en utilisant la table d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse (Annexe 5). L'équianalgésie se fait entre les différentes voies d'administration d'une même molécule d'opioïde (60mg de morphine per os équivalant à 30mg par voie sous cutanée et 20mg par voie intra-veineuse) et également entre les différentes molécules d'opioïdes : 60mg de morphine orale équivaut à 30mg d'oxycodone, 8mg d'hydromorphone et 25µg de fentanyl transdermique. Concernant la méthadone, il n'existe pas de consensus concernant les protocoles de conversion avec les autres traitements opioïdes (63). Les rapports de conversion varient entre 1/5 et 1/10 (99). Pour notre étude, nous avons choisi le rapport 1/7,5.
- Famille des traitements antalgiques associés : AINS, corticoïdes, antispasmodiques et antalgiques de palier 2 (Annexe 8).

Le nombre d'interdoses de FAR délivrées sur 24h permettra de déterminer le nombre journalier de crises douloureuses (44).

Pour l'ensemble des variables de l'analyse descriptive, les variables quantitatives ont été décrites par leurs moyennes, variances si les hypothèses de normalité sont respectées. Les autres statistiques descriptives (médiane, écart, quartiles) ont également été reportées. Les variables qualitatives ont été décrites par leurs fréquences, pourcentages et intervalles de confiance à 95%. Pour chaque variable, le nombre de données manquantes a été décrit. Les raisons de leur absence ont été documentées autant que possible afin d'interpréter les résultats.

2.4 Analyse principale

2.4.1 Choix des facteurs d'intérêt

A notre connaissance, aucune donnée spécifique n'existe dans la littérature sur les facteurs prédictifs de hautes doses de FAR. Nous avons donc choisi d'étudier comme variables les facteurs décrits comme associés à de hautes doses d'opioïdes en traitement de fond, décrits précédemment dans la classification ECS-CP (61). D'autres facteurs ont été plus ponctuellement mentionnés tels que le jeune âge, la présence de métastases osseuses, cérébrales ou de la moelle épinière (18,56,58,59). Une autre variable d'intérêt pour ce travail est la dose d'équivalent oral de morphine sur 24h, selon l'hypothèse d'une possible corrélation entre dose de fond d'opioïde et dose de FAR (85,91–93).

Les variables utilisées pour l'analyse principale utiliseront le codage binaire suivant :

- Genre : homme ou femme
- Age : < 65 ans ou \geq 65 ans
- Statut métastatique : cancer loco-régional (M0) ou métastatique (M1)
- Antécédents d'addiction : présence ou absence
- Composante neuropathique de la douleur : présence ou absence
- Intrication somato-psychique : présence ou absence
- Mode de survenue de l'ADP : spontané ou provoqué
- Intensité de la douleur avant administration de la posologie efficace de FAR selon l'échelle EVA ou EN : < 4 ou \geq 4
- Nombre de crises douloureuses sur 24h : \leq 2 ou > 2
- Dose équivalent oral d'opioïde sur 24h : < 300mg/j ou \geq 300mg/j

La dichotomisation de la variable « âge » a été choisie au seuil de 65 ans afin de décrire le caractère polypathologique d'une population atteinte de cancer. Selon l'HAS, une personne âgée a plus de 75 ans ou plus de 65 ans et polypathologique (porteuse de 2 maladies chroniques) (100). Nous avons choisi l'âge de 65 ans car notre population était porteuse d'au moins une maladie chronique (cancer) et à haut risque d'une deuxième dans le contexte du service d'Accompagnement et de Soins Palliatifs. De plus à cet âge, plus de 50% des personnes ont une maladie chronique avec comme principale cause les maladies cardio-vasculaires (101).

2.4.2 Critère de jugement

L'évènement d'intérêt de notre travail est le besoin d'au moins deux paliers de dose de FAR après l'administration de la dose initiale lors d'une titration pour initiation de FAR.

L'objectif est l'estimation de l'association entre les facteurs d'intérêt et la présence d'au moins deux paliers de titration, c'est-à-dire une délivrance efficace de FAR à une dose supérieure ou égale à 200 μ g pour les spécialités Abstral®, Actiq®, Breakyl®, Effentora®, Pecfent® ou Récivit® et supérieure ou égale à 100 μ g pour l'Instanyl®.

Le critère de jugement principal associé à cet objectif est l'estimation du risque de coter d'au moins deux paliers de titration associé à la dose de fond d'opioïde. Les critères de jugement

secondaires sont l'estimation des risque de côte d'au moins deux paliers de titration associé aux autres facteurs d'intérêt.

Les risques de côte (et leur intervalle de confiance) de délivrance d'au moins deux paliers de titration de FAR associés à chaque variable explicative d'intérêt ont été estimés à l'aide de modèles logistiques univariés. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel EpiInfo, version 9.0.

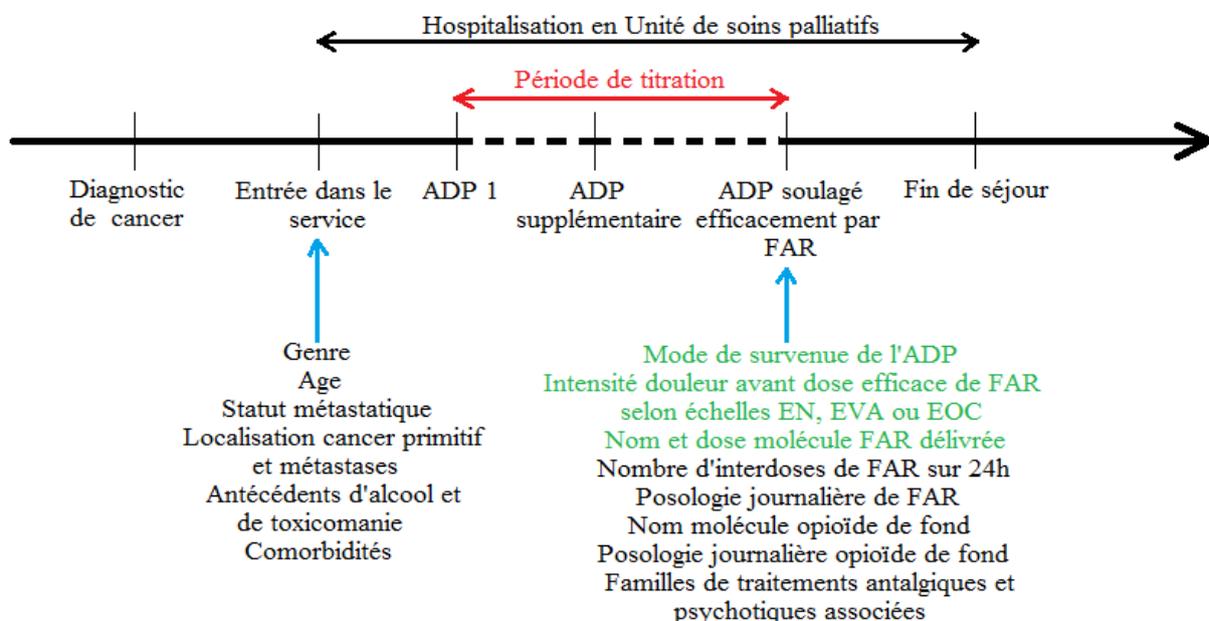
2.5 Recueil de données

Les données nécessaires à l'analyse ont été recueillies à partir du dossier médical informatisé du patient (logiciel DxCare).

Les données d'intérêt pour notre étude ont été colligées à partir de plusieurs rubriques du dossier médical, à savoir la partie :

- « synthèse » pour le genre, l'âge, le statut métastatique, la localisation du cancer primitif et des métastases, les antécédents d'alcoolisme et de toxicomanie et les comorbidités.
- « prescription » pour les données de traitement.
- « transmissions » pour le mode de survenue de l'ADP, l'intensité de la douleur avant administration de FAR évaluée par les échelles EVA, EN ou EOC, le nom et la posologie de la molécule de FAR et le nombre d'interdoses de FAR délivrées sur 24h.

Ces données avaient été recueillies par les médecins et infirmières du services et colligées dans le dossier médical informatisé au cours du parcours de soins du patient (Figure 1).



*Données recueillies par l'infirmière / données recueillies par le médecin.

Figure 1 : Représentation de la chronologie des variables d'intérêt au cours du parcours de soins du patient.

La fiche du recueil de données est présentée en Annexe 9.

Pour effectuer ce recueil, la recherche du dossier patient dans DxCare s'est faite en inscrivant dans l'onglet « recherche dossier patient » son nom, son prénom et en cochant les cases « service d'Accompagnement et de Soins palliatifs » et « sans prise en charge ». Dans la liste des différents séjours effectués dans le service d'Accompagnement et de Soins palliatifs, seul le séjour correspondant à la date de l'ADP soulagé a été sélectionné.

Dans l'onglet « synthèse » puis « courrier » et « compte rendu d'hospitalisation », nous avons recueilli les données concernant le genre, l'âge, la localisation du cancer primitif et de ses métastases, les antécédents d'addiction et de toxicomanie ainsi que les autres comorbidités principales.

Le mode de survenue d'ADP et l'évaluation de la douleur (échelles EN, EVA ou EOC) avant la prise de la posologie efficace de FAR ont été recueillis dans l'onglet « synthèse » puis « transmissions » et « transmissions standards » à la date de l'ADP soulagé. Si cette donnée était manquante, l'onglet « pancarte » était consulté à la date de l'ADP soulagé. La posologie efficace du FAR était notée dans les « transmissions standards », ainsi que le nombre d'interdoses de FAR délivrées sur 24h.

Les prescriptions médicales du séjour se retrouvaient dans l'onglet « prescriptions médicales » puis « historique ». Les prescriptions effectives à la date de délivrance de la posologie efficace de FAR ont été sélectionnées. La cohérence entre l'heure de fin de prescription et la date de délivrance de la posologie efficace de FAR a été contrôlée. Le traitement opioïde de fond sur 24h, les traitements antalgiques associés et les traitements psychotiques ont ensuite été recueillis.

2.6 Aspects réglementaires

Aucune demande au Comité de Protections des Personnes (CPP) n'a été faite car notre étude portait sur des données déjà existantes et n'engendrait pas de modifications de prise en charge des patients.

Le Correspondant Informatique et Libertés (CIL) de l'Université de Bordeaux nous a donné son accord pour faire notre étude et nous a enregistré sur le registre des traitements de données à caractère personnel de l'Université.

3 RESULTATS

3.1 Caractéristiques de la population

Les effectifs relatifs à la sélection des patients sont détaillés dans le diagramme de flux ci-après (Figure 3). Quarante-vingt-onze patients ont été inclus. Parmi eux, sept ont été exclus : cinq du fait d'une délivrance de FAR pour dyspnée ou quinte de toux, deux du fait d'une délivrance en prévention des soins, chez des patients non douloureux. Notre population d'analyse comptait finalement 84 patients.

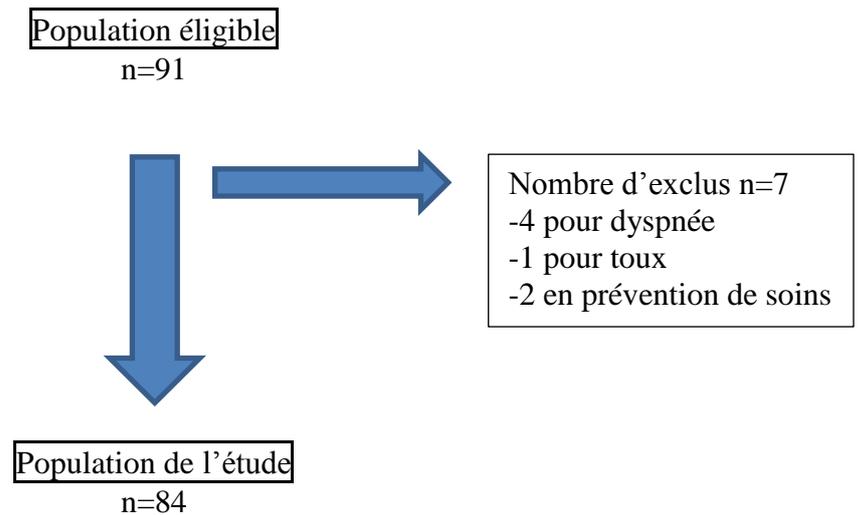


Figure 3 : Diagramme de flux dans le cadre de l'étude sur les facteurs prédictifs d'au moins deux paliers de titration de FAR.

Les principales caractéristiques de la population sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients avec douleurs liées au cancer ayant reçu une dose efficace de FAR dans le service d'Accompagnement et de soins palliatifs entre le 01/01/2013 et le 31/12/2016 (n=84).

Caractéristiques	Eff	%	Moy	Med	EC	Min-max
Genre (n=84)						
Hommes	51	60,7				
Femmes	33	39,3				
Age			66,3	66	13,4	28-94
Localisation du cancer primitif (n=84)						
Poumon	22	26,2				
ORL	17	20,2				
Sein	10	11,9				
Prostate	8	9,5				
Autres	27	32,2				
Statut métastatique (n=84)						
Loco-régional	16	19,1				
Métastatique	68	80,9				
Antécédent d'alcoolisme	7	8,3				
Mode de survenue ADP (n=84)						
Spontané	58	69				
Provoqué	14	16,7				
Non connu	12	14,3				
EVA ou EN avant FAR (n=22)			5	5	1,6	2-8
Score EOC avant FAR (n= 3)			4	3	1,8	3-6
Nom molécule FAR (n=84)						
Abstral®	47	55,9				
Pecfent®	19	22,6				
Instanyl®	10	11,9				
Breakyl®	4	4,8				
Effentora®	2	2,4				
Récivit®	2	2,4				
Actiq®	0	0				
Posologie efficace de FAR			149,6	100	109,2	50-800
Nombre d'interdoses de FAR/24h			1,5	1	0,9	1-5
Posologie journalière de FAR			218,6	175	205,4	50-1600
Nom molécule opioïde de fond (n=84)						
Oxycodone	49	58,3				
Fentanyl patch	17	20,2				
Morphine	11	13,1				
Hydromorphone	4	4,8				
Méthadone	3	3,6				
Dose équivalent oral morphine / 24h			296,7	180	104,7	15-3000

Abréviations : Eff : Effectif, Moy : Moyenne, Med : Médiane, EC : Ecart-type, Min-max : minimale-maximale.

Tableau 1 (suite) : Caractéristiques des patients avec douleurs liées au cancer ayant reçu une dose efficace de FAR dans le service d'Accompagnement et de soins palliatifs entre le 01/01/2013 et le 31/12/2016 (n=84).

Caractéristiques	Eff	%	Moy	Med	EC	Min-Max
Traitement antalgique associé						
AINS	56	66,7				
Corticoïdes	47	55,9				
Antiépileptiques	42	50				
Antidépresseurs tricycliques	12	14,3				
Versatis®	10	11,9				
Antispasmodiques	5	5,9				
Palier 2 OMS	1	1,2				
Antidépresseur ISRS* et IRSNa**	17	20,2				
Anxiolytiques	40	47,6				

Abréviations : Eff : Effectif, Moy : Moyenne, Med : Médiane, EC : Ecart-type, Min-max : minimale-maximale.

ISRS*= Inhibiteur sélectif recapture sérotonine

IRSNa**= Inhibiteur recapture sérotonine et noradrénaline

La majorité des patients était des hommes (60,7%). L'âge moyen était de 66,3 ans proche de l'âge médian à 66 ans. Malgré cette distribution peu dispersée, l'écart d'âge était important entre le patient le plus jeune (28 ans) et le plus âgé (94 ans).

Par ordre décroissant de fréquence, les principaux cancers étaient pulmonaire, ORL, mammaire et prostatique. Chez les hommes, les trois localisations les plus fréquentes étaient pulmonaire, ORL et prostatique (respectivement 39,2%, 23,5% et 15,7%). Chez les femmes, les cancers mammaire, ORL et ovarien étaient les plus représentés (respectivement 30,3%, 15,1% et 15,1%).

La grande majorité des patients avaient un cancer métastatique (80,9%). Par ordre décroissant, les métastases les plus fréquentes étaient osseuses, pulmonaires, hépatiques, cérébrales et surrenaliennes (respectivement 56,8%, 34,5%, 20,2%, 14,3% et 13,1%).

Seulement 8,3% des patients avaient un antécédent d'alcoolisme et aucun n'avait d'antécédent de toxicomanie.

La majorité des ADP survenaient de manière spontanée (69%). La valeur de l'échelle d'intensité douloureuse avant prise de FAR n'était colligée que chez 25 patients. Lorsqu'elle l'était, la valeur moyenne était de cinq avec l'EN ou l'EVA et de quatre avec l'EOC. Chez les autres patients, soit 70,2% des cas, les mentions « douloureux » et « soulagé après la prise de FAR » étaient inscrites dans le dossier médical.

Plus de la moitié des patients ont utilisé l'Abstral® comme FAR pour soulager un ADP (55,9%). Aucun patient ne prenait de l'Actiq®. Concernant la dose efficace de FAR en fin de titration, un tiers des patients (soit 33,3%) ont utilisé une posologie d'Instanyl® supérieure ou égale à 100µg ou de l'Abstral®, Breakyl®, Effentora®, Pefcent® ou Récivit® à une posologie supérieure ou égale à 200µg. Le nombre moyen d'interdoses de FAR sur 24h traduisant le nombre de crises douloureuses, était de 1,5 par jour.

L'opioïde de fond était majoritairement l'oxycodone (58,3%). La dose moyenne d'équivalent oral de morphine sur 24h était de 296,7mg, avec une médiane à 180mg. La dispersion était importante et la dose minimale était à 15mg/j et la dose maximale à 3g/j.

Les trois principaux médicaments antalgiques associés étaient les AINS, les corticoïdes et les antiépileptiques (respectivement 66,7%, 55,9%, 50%). Six patients n'avaient aucun traitement antalgique associé.

Un traitement par antiépileptique ou antidépresseur tricyclique ou dispositif local à base de lidocaïne de type Versatis® était présent chez plus de la moitié des patients (59,5% des cas). Dans le contexte des pratiques médicamenteuses du service dans lequel se déroulait l'étude, ces prescriptions traduisaient une probable composante neuropathique dans le syndrome douloureux du patient. Trente-six patients n'avaient qu'un antiépileptique, six patients n'avaient qu'un antidépresseur tricyclique et deux patients n'avaient qu'un traitement par Versatis®. Huit patients avaient à la fois deux ou trois molécules de classes thérapeutiques différentes, pour traiter leur douleur neuropathique.

Un traitement par anxiolytique ou antidépresseur ISRS/IRSNa était présent chez plus de la moitié des patients (53,6%). Ces molécules traduisaient une probable intrication somato-psychique au sein du syndrome douloureux. Vingt-huit patients n'avaient qu'un traitement anxiolytique, cinq patients n'avaient qu'un traitement antidépresseur ISRS ou IRSNa et 12 patients avaient les deux à la fois.

3.2 Facteurs prédictifs du recours à au moins deux paliers de titration de FAR

Tableau 2 : Facteurs prédictifs du recours à au moins deux paliers de titration de FAR chez les patients avec douleurs liées au cancer dans le service d'Accompagnement et de Soins palliatifs entre le 01/01/2013 et le 31/12/2016 (n=84). Régression logistique. Analyse univariée.

Caractéristiques	Modalité	RC	IC 95%	p
Genre (n=84)	Femme/Homme	0,62	0,25 – 1,57	0,32
Age (n=84)	>65 ans / ≤ 65 ans	0,67	0,14 – 3,22	0,62
Statut métastatique (n=84)	M1/M0	1,98	0,58 – 6,77	0,28
Antécédents d'addiction (n=84)	Présent/Absent	1,51	0,28 – 8,30	0,64
Composante neuropathique (n=84)	Présent/Absent	1,88	0,74 – 4,73	0,18
Intrication somato-psychique (n=84)	Présent /Absent	1,04	0,42 – 2,58	0,93
Type ADP (n=72)	Provoqué/Spontané	1,14	0,34 – 3,87	0,83
Intensité à l'EN ou l'EVA (n=22)	≥4/4	1,33	0,47 – 3,77	0,59
Nombres de crises douloureuses (n=84)	<2/≥2	1,47	0,57 – 3,78	0,42
Dose équivalente orale d'opioïde (mg/j) (n=84)	≥300 /<300	3,38	1,32 – 8,61	0,01

Abréviations : RC : Risque de côtes, IC : Intervalle de confiance

Dans notre population d'étude, une haute dose journalière d'opioïde de fond apparaît significativement associée à la délivrance d'au moins deux paliers de dose lors de la titration initiale d'un FAR (p=0,01). Les autres caractéristiques n'ont pas été retrouvées associées dans notre échantillon au besoin d'au moins deux paliers de titration de FAR.

4 DISCUSSION

Avec un âge moyen de 67 ans pour les hommes et de 68 ans pour les femmes, un sexe ratio homme/femme élevé et des cancers plutôt métastatiques, notre échantillon est représentatif d'une population atteinte de cancer en situation palliative (12,15). Or, en ville comme à l'hôpital, cette population connaît une prévalence élevée de douleurs et donc des besoins importants de prise en charge de ce symptôme (15–19).

Dans cette population, une dose équivalente orale d'opioïde supérieure ou égale à 300 mg/j en traitement de fond a été retrouvée associée à une posologie supérieure ou égale à 100 µg d'Instanyl® ou supérieure ou égale à 200µg pour les autres FAR ($p=0,01$). Les patients avec des hautes posologies d'opioïdes en traitement de fond auraient donc davantage recours à au moins un autre palier de titration lors de l'initiation d'un FAR. Ce résultat peut s'expliquer par une relative corrélation entre dose opioïde de fond et interdose d'opioïde, déjà décrite dans plusieurs études (85,91–93). L'utilisation d'une dose de FAR proportionnelle au traitement opioïde de fond a en effet été décrite comme efficace et sûre chez les patients ayant un traitement de fond entre 120 et 480 mg par jour d'équivalent morphinique (85).

Concernant les caractéristiques de notre échantillon, les cancers ORL occupaient la deuxième localisation la plus fréquente alors que le cancer colo-rectal n'arrivait qu'en septième position, ce qui ne correspond pas au classement des localisations de cancer primitif annoncées par l'INCa en 2016. Une des explications est que le cancer ORL a une morbidité importante liée à une atteinte du massif facial responsable de nombreux problèmes de prises en charge, troubles de la déglutition et de la phonation notamment (102). C'est pourquoi ils sont davantage représentés dans notre étude qui se déroulait en milieu hospitalier et palliatif. Notre population comportait 80,9% de patients cancéreux avec un stade métastatique, bien au-dessus des 53% décrits par l'INCa en 2010 (12). Cette différence peut là encore s'expliquer par le fait que notre étude se déroulait à l'hôpital et en particulier dans le service d'Accompagnement et de Soins palliatifs qui accueille une majorité de patients atteints de cancer. Les patients cancéreux au stade métastatique présentent une altération de leur état général et des symptômes très fréquents comme la douleur, responsables d'hospitalisations fréquentes (15,16). Les patients inclus ont également plus fréquemment une souffrance psychique avec une fréquence élevée de traitements psychotropes dans notre échantillon (20). L'évaluation systématique de la souffrance psychique du patient cancéreux dans le service source a pu augmenter sa détection et sa prise en charge dans le cadre de cette étude (96).

Bien que nous ayons des prévalences plus élevées de patients ayant un cancer métastatique ou une souffrance psychique que dans la population cible à laquelle nous souhaitons généraliser nos résultats, ces caractéristiques ne sont pas retrouvées associées à notre évènement, diminuant ainsi le risque qu'elle le soient dans la population cible.

Les autres caractéristiques de notre population d'étude, comme la présence d'une composante neuropathique, est plus élevée que celle retrouvée dans la littérature (autour de 40% selon les études) (15,103). D'une façon plus globale, le principe de co-analgésie, qui doit être systématiquement proposé dans la prise en charge des douleurs cancéreuses, était bien respecté puisque 92,9% des patients utilisaient un traitement antalgique associé (41).

L'Abstral® qui utilise la voie buccale et le Pecfent® la voie nasale étaient les deux FAR les plus fréquemment prescrits. Ils appartiennent au livret de la pharmacie du CHU de Bordeaux et étaient donc prescrits en priorité lorsque l'initiation du traitement s'effectuait dans le service. Si le patient hospitalisé avait une autre molécule de FAR à domicile, son traitement n'était pas modifié. Breakyl® et Récivit® étaient les moins prescrits car ils sont les derniers avoir eu l'AMM (2011 et 2014). Notre échantillon était donc représentatif de l'utilisation de deux FAR parmi les sept existants.

Seulement un patient avait plus de quatre ADP journaliers. Ce seuil est celui habituellement recommandé pour une augmentation du traitement opioïde de fond (44). Le nombre moyen d'ADP était de 1,5 par jour, ce qui peut expliquer probablement la non-significativité de ce paramètre dans notre analyse.

Dans notre étude, trois patients avaient moins de 60mg d'équivalent oral de morphine en traitement de fond lors de leur première délivrance de FAR pour le traitement de leur ADP. Deux patients avaient cinq milligrammes d'oxynorm en sous cutané sur 24h (soit 15mg d'équivalent oral morphinique) et un patient avait 30mg de skénan® par jour. Bien qu'il s'agisse de prescriptions hors AMM, elles sont dans le contexte particulier du service de Médecine Palliative, adaptées à la particularité de certains syndrome douloureux, en particulier en cas de douleurs paroxystiques de mécanisme nociceptif (douleurs osseuses par exemple). Ces patients n'ont donc pas été exclus de l'analyse afin de se rapprocher au mieux des conditions réelles de prescriptions de ces molécules.

Il s'agit d'une étude exploratoire sur les caractéristiques prédictives d'une titration de FAR nécessitant plusieurs paliers de dose. Le choix de cet évènement d'intérêt est original et permet de prioriser l'étude des besoins pratiques de suivi des patients. A notre connaissance, aucune étude des facteurs prédictifs de hautes doses d'interdoses d'opioïdes n'a été menée chez les patients atteints de cancer. L'intérêt étant de faciliter l'initiation des FAR, le suivi de la titration en institution comme en médecine ambulatoire, et ainsi améliorer l'observance des FAR et de manière plus générale, la prise en charge des patients cancéreux douloureux. C'est un travail préliminaire pouvant servir de point de départ pour des études de plus grandes ampleurs (sur un ou plusieurs hôpitaux ou en médecine ambulatoire) dans le but de représenter au mieux les patients sous FAR et ainsi apporter des recommandations adaptées pour faciliter leur suivi.

De plus, notre étude présentait peu de données manquantes sur des variables explicatives d'intérêt telles que l'âge, la présence d'une composante neuropathique, d'une souffrance psychologique, le nombre journalier de crises douloureuses, l'utilisation d'une co-analgésie par AINS ou stéroïdes et la présence de métastases osseuses.

Notre étude connaît cependant plusieurs limites.

Certaines caractéristiques n'ont pu être étudiées du fait de données manquantes telle que l'intensité du paroxysme douloureux. L'évaluation systématique de la douleur à l'aide d'outils validés (échelles d'auto-évaluation ou hétéro-évaluation si patient non communicant) est pourtant recommandée en cancérologie (30). Bien que comparable aux chiffres retrouvés dans la littérature (10 à 40%), la sous-utilisation de ces outils décrite dans notre étude est

potentiellement surprenante de la part d'un service spécialisé dans la prise en charge de la douleur (37). Il est possible que l'évaluation systématique de la douleur par les soignants dans un service très exposé à ce symptôme soit intégrée à leur entretien d'évaluation sans être forcément tracée dans le dossier source, en particulier concernant les termes de l'échelle verbale simple et les items des échelles d'hétéroévaluation.

Avec un effectif moyen lié à un recrutement insuffisant, notre étude manquait également de puissance. De plus, nos variables explicatives présentaient une grande variabilité. Les caractéristiques des patients, l'hétérogénéité des morphiniques et des traitements antalgiques associés et la sensibilité interindividuelle à ces molécules, ainsi que la diversité des mécanismes douloureux rencontrés, rendaient l'interprétation des résultats difficile. En particulier pour la sémiologie de la douleur, la complexité des mécanismes douloureux (nociceptif et mixte avec composante neuropathique) et l'intrication d'une composante somato-psychologique ont entraîné une variabilité importante. Le peu d'effectif et la présence de cette variabilité peuvent expliquer la non significativité des autres variables étudiées.

Un antécédent d'addiction, pourtant décrit également comme facteur prédictif de hautes posologies d'opioïde n'était présent que chez 8,3% des patients (18). Cet antécédent regroupe l'alcoolisme et la toxicomanie mais pas l'intoxication tabagique. Or dans notre population, les cancers les plus représentés étaient le cancer pulmonaire et ORL (respectivement 26,2% et 20,2%), tous deux ayant comme facteurs de risque principal le tabagisme mais également l'alcoolisme pour la localisation ORL. Cette discordance entre le faible nombre de patients présentant une addiction à l'alcool et le nombre important de cancer ORL peut paraître surprenante. Une des explications est que la consommation active d'alcool était à chaque fois inscrite dans le dossier médical alors qu'une consommation chronique sevrée au long cours était peut-être moins recueillie de manière systématique.

De plus, pour des raisons de faisabilité, notre étude était monocentrique et hospitalière afin de recueillir un nombre suffisant d'observations de prescriptions de FAR, moins nombreuses en médecine ambulatoire (89). Les cas recrutés à l'hôpital sont souvent plus graves. Ce recrutement hospitalier a pu induire une surestimation du risque de hautes doses par biais de sélection.

Enfin, l'analyse univariée ne permet pas de tenir compte de facteurs de confusion potentiellement responsables de l'association identifiée. Cela pourrait être le cas concernant l'association retrouvée dans ce travail si une pathologie (par exemple une fracture osseuse) favorisait de hautes doses à la fois d'opioïde de fond et de FAR lors des paroxysmes. Cependant, l'objectif de ce travail était prédictif, non destiné à analyser les mécanismes expliquant les associations retrouvées.

Notre étude pilote est le début d'une réflexion sur les facteurs prédictifs du recours à au moins deux paliers de titration de FAR. Cette question a toute son importance car les FAR sont le traitement optimal des ADP et se développent depuis environ 20 ans avec régulièrement des nouvelles spécialités commercialisées (la dernière Récivit® en 2014). Ils sont donc de plus en plus prescrits par les médecins spécialistes mais aussi par les médecins généralistes. De nombreuses prescriptions de FAR sont cependant faites hors AMM ou avec des posologies

inadaptées (90). Ces erreurs de prescription augmentent le risque de mésusage et de dépendance qui sont très fréquents et en augmentation chez les FAR (90). Un suivi rapproché des patients pendant l'initiation du traitement et les différents paliers de titration est donc indispensable. Des facteurs prédictifs de titration longue et de hautes doses d'opioïdes ont été identifiées pour le traitement opioïde de fond mais pas encore pour les FAR. Or, dans notre étude, un tiers des patients (soit 33,3%) ont eu recours à une deuxième prescription de FAR après la posologie initiale. C'est donc un phénomène fréquent qu'il faut savoir gérer et anticiper.

Une étude de plus grande ampleur pourrait être menée à partir de ce travail pilote, possiblement multicentrique afin d'améliorer le recrutement. De plus, la sélection d'une molécule de FAR et de certains types de douleur et de cancer, pourrait limiter la variabilité des phénomènes étudiés. Ces deux points permettraient d'augmenter la puissance de l'étude. Enfin, un recrutement prospectif limiterait les données manquantes sur certaines variables, tels que l'intensité des accès douloureux, et améliorerait leur validité. Un objectif d'étude de la corrélation entre dose de FAR et dose opioïde de fond pourrait alors être menée et viendrait compléter les études existantes, encore peu nombreuses, de petits effectifs et uniquement hospitalières (85,91–93). Un recrutement plus ambulatoire serait en effet aussi nécessaire afin de se rapprocher de la population cible. Les résultats seraient ainsi généralisables à l'ensemble des patients suivis en ambulatoire et permettraient de discuter les recommandations actuelles sur le sujet.

5 CONCLUSION

Les patients avec des hautes posologies d'opioïdes en traitement de fond ($\geq 300\text{mg/j}$) auraient donc davantage recours à au moins deux paliers de titration lors de l'initiation d'un FAR dans le traitement des ADP. Malgré un développement croissant des FAR ces dernières années et des recommandations de titration très codifiées, aucun facteur associé à une titration longue n'est à ce jour connu.

Identifier précocement ces patients à risque de titration plus longue est pourtant indispensable afin d'éviter plusieurs complications (posologies inadaptées, mésusage, arrêt prématuré du traitement) voire des hospitalisations en urgence liées à une douleur non contrôlée.

Une relation renforcée entre ville et hôpital autour du patient permettrait aux médecins généralistes d'une part, de développer une meilleure connaissance de la prescription des FAR et établir un protocole précis de suivi des patients à risque et pour les médecins spécialistes d'autre part, d'avoir un retour régulier et direct des conditions de titration du patient à domicile et de revoir rapidement le patient si besoin. D'une façon plus globale, cela vise à améliorer la prise en charge antalgique des patients cancéreux et donc leur qualité de vie et de fin de vie, véritable priorité de santé publique depuis plusieurs années (3).

6 BIBLIOGRAPHIE

1. Bonica J. Editorial The need of a taxonomy. PAIN. 1 juin 1979;6(3):247-52.
2. SFETD. Livre blanc de la douleur 2017. État des lieux et propositions pour un système de santé éthique, moderne et citoyen. [Internet]. [cité 23 avr 2018]. Disponible sur: http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/Agenda/2017/livre_blanc.pdf
3. Ministère de la santé et des solidarités. Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010. 2006;
4. Sanofi. Enquête « les Français et la douleur » réalisée par CSA pour Sanofi. [Internet]. 2014 [cité 23 avr 2018]. Disponible sur: http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/partenaires/Sanofi/cp_sanofi_-_etude_sur_les_francais_et_la_douleur_-_octobre_2014.pdf
5. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population: Pain. juin 2008;136(3):380-7.
6. Serrie A, Mourman V, Treillet E, Maire A, Maillard G. La prise en charge de la douleur chronique : un problème de société. Douleurs Eval - Diagn - Trait. juin 2014;15(3):106-14.
7. SFETD. La douleur chronique une maladie. Manifeste pour améliorer l'offre de soins en France. [Internet]. [cité 23 avr 2018]. Disponible sur: http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/partenaires/mundipharma/manifeste_sfetd.pdf
8. SFETD. Livre blanc structures douleur en France. Prise en charge de la douleur chronique en France 2014-2015. [Internet]. [cité 23 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/Livres/livreblanc-30nov2015.pdf>
9. Code de la santé publique - Article L1110-5. Code de la santé publique.
10. INCa. Principaux facteurs de risque de cancer [Internet]. 2016 [cité 23 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Comment-prevenir-au-mieux-les-cancers/Principaux-facteurs-de-risque-de-cancer>
11. Torre L, Bray F, Siegel R. Global cancer statistics, 2012 - Torre - 2015 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21262/full>
12. Institut National du Cancer. Les cancers en France en 2016 : l'essentiel des faits et chiffres [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Actualites-et-evenements/Actualites/Les-cancers-en-France-en-2016-l-essentiel-des-faits-et-chiffres>
13. Zambrowski J. Le coût du traitement du cancer. La revue du praticien. 2016;(5):489-93.
14. Institut National du Cancer. Plan-cancer-2009-2013. Rapport final au président de la république. Synthèse. [Internet]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Plan-cancer/Les-Plans-cancer-de-2003-a-2013/Le-Plan-cancer-2009-2013>

15. INCa. Synthèse de l'enquête nationale 2010 sur la prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer. 2010.
16. van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. juin 2016;51(6):1070-1090.e9.
17. Van den Beuken-van Everdingen M, de Rijke J, Kessels A, Schouten H, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 13 août 2007;18(9):1437-49.
18. Fainsinger RL, Nekolaichuk C, Lawlor P, Hagen N, Bercovitch M, Fisch M, et al. An international multicentre validation study of a pain classification system for cancer patients. *Eur J Cancer*. 1 nov 2010;46(16):2896-904.
19. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol*. 1 août 2009;20(8):1420-33.
20. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol*. 1 févr 2011;12(2):160-74.
21. Spencer R, Nilsson M, Wright A, Pirl W, Prigerson H. Anxiety disorders in advanced cancer patients. *Cancer*. 1 avr 2010;116(7):1810-9.
22. Knudsen A, Aass N, Fainsinger R, Caraceni A, Klepstad P, Jordhøy M, et al. Classification of pain in cancer patients – a systematic literature review. *Palliat Med*. juin 2009;23(4):295-308.
23. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *The Lancet*. 1999;353(9165):1695–1700.
24. Reis-Pina P, Lawlor PG, Barbosa A. Adequacy of cancer-related pain management and predictors of undertreatment at referral to a pain clinic [Internet]. *Journal of Pain Research*. 2017 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/adequacy-of-cancer-related-pain-management-and-predictors-of-undertrea-peer-reviewed-fulltext-article-JPR>
25. Apolone G, Corli O, Caraceni A, Negri E, Deandrea S, Montanari M, et al. Pattern and quality of care of cancer pain management. Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *Br J Cancer*. mai 2009;100(10):1566-74.
26. Greco MT, Roberto A, Corli O, Deandrea S, Bandieri E, Cavuto S, et al. Quality of Cancer Pain Management: An Update of a Systematic Review of Undertreatment of Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 20 déc 2014;32(36):4149-54.
27. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol*. 29 juill 2008;19(12):1985-91.

28. Welsch C, Delorme T, Larue F, Beauchet A, Krakowski I, Brasseur L. Données épidémiologiques sur la douleur du cancer en France. Évolution sur deux décennies de la prévalence et de l'intensité de la douleur chez les malades atteints de cancer. *Douleur Analgésie*. sept 2013;26(3):126-32.
29. Nuland SB. Physician-Assisted Suicide and Euthanasia in Practice. *N Engl J Med*. 24 févr 2000;342(8):583-4.
30. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Recommandations pour la pratique clinique : Standards, Options et Recommandations pour l'évaluation de la douleur chez l'adulte et l'enfant atteints d'un cancer. 2003.
31. SFETD. EVA échelle visuelle analogique [Internet]. Disponible sur: http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/evaluation/eva_image.pdf
32. SFETD. EVS échelle verbale simple [Internet]. Disponible sur: http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/evaluation/notice_evs_-_echelle_verbale_simple.pdf
33. Comité de coordination de l'évaluation clinique et de la qualité en Aquitaine. Echelle Observation Comportementale modifiée [Internet]. 2008 [cité 12 août 2018]. Disponible sur: http://www.ccecqa.asso.fr/sites/ccecqa.aquisante.priv/files/eocm_consignes.pdf
34. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecin ambulatoire. [Internet]. 1999 [cité 24 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/douleur1.pdf>
35. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens A-M, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain*. 1 avr 2009;13(4):331-8.
36. AFSOS. Prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte. [Internet]. 2012 [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2016/09/DOULEUR_J2R_2012_12_06_-07.pdf
37. Kwon JH. Overcoming Barriers in Cancer Pain Management. *J Clin Oncol*. juin 2014;32(16):1727-33.
38. SFETD. Brief Pain Inventory (BPI) [Internet]. [cité 11 juin 2018]. Disponible sur: http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/evaluation/image_bpi.pdf
39. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. mars 1994;23(2):129-38.
40. Setoain A. Face aux douleurs complexes liées au cancer analyse d'un outil d'évaluation par des médecins généralistes du Pays Basque en 2016 [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01597727/document>
41. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. La prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte en médecine ambulatoire. [Internet]. 1995 [cité 26 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/doucanc.pdf>

42. DREES. Suivi des patients atteints de cancer: les généralistes favorables à des échanges renforcés avec l'hôpital. 2017.
43. Løhre ET, Klepstad P, Bennett MI, Brunelli C, Caraceni A, Fainsinger RL, et al. From "Breakthrough" to "Episodic" Cancer Pain? A European Association for Palliative Care Research Network Expert Delphi Survey Toward a Common Terminology and Classification of Transient Cancer Pain Exacerbations. *J Pain Symptom Manage.* juin 2016;51(6):1013-9.
44. SFETD. Mise au point sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux chez le patient présentant des douleurs d'origine cancéreuse. 2011.
45. Blanchet V. Les accès douloureux paroxystiques : nouveau concept ou phénomène ? *Médecine Palliat Soins Support - Accompagnement - Éthique.* 1 déc 2011;10(6):306-11.
46. Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med.* 1 avr 2004;18(3):177-83.
47. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain.* 1 mai 1999;81(1):129-34.
48. Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of Breakthrough Cancer Pain: A Systematic Review and a Pooled Analysis of Published Literature. *J Pain Symptom Manage.* 1 janv 2014;47(1):57-76.
49. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, et al. Episodic (breakthrough) pain. *Cancer.* 1 févr 2002;94(3):832-9.
50. HAS. Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer [Internet]. 2014 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1439696/fr/les-medicaments-des-acces-douloureux-paroxystiques-du-cancer-fiche-bum
51. Haugen DF, Hjerstad MJ, Hagen N, Caraceni A, Kaasa S. Assessment and classification of cancer breakthrough pain: A systematic literature review. *PAIN.* 1 juin 2010;149(3):476-82.
52. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour (rapport abrégé) Rapport abrégé. 2002;
53. National Comprehensive Cancer Network. Adult cancer pain. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Version 2. [Internet]. 2016 [cité 11 mai 2018]. Disponible sur: <https://oralcancerfoundation.org/wp-content/uploads/2016/09/pain.pdf>
54. Beaulieu P. La douleur : guide pharmacologique et thérapeutique. Maloine. Montréal: Presses de l'université de Montréal; 2013.
55. Stjernswärd J. WHO cancer pain relief programme. *Cancer Surv.* 1988;7(1):195-208.

56. Bercovitch M, Adunsky A. Patterns of high-dose morphine use in a home-care hospice service. *Cancer*. 15 sept 2004;101(6):1473-7.
57. Radbruch L, Grond S, Zech DJ, Bischoff A. High-dose oral morphine in cancer pain management: a report of twelve cases. *J Clin Anesth*. 1996;8(2):144-150.
58. Bercovitch M, Waller A, Adunsky A. High dose morphine use in the hospice setting. *Cancer*. 1999;86(5):871-877.
59. Bercovitch M, Adunsky A. High Dose Controlled-Release Oxycodone in Hospice Care. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 23 oct 2006;20(4):33-9.
60. Bruera E, Schoeller T, Wenk R, MacEachern T, Marcelino S, Hanson J, et al. A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1 juill 1995;10(5):348-55.
61. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL, Lawlor PG, Neumann CM, Hanson J, Vigano A. A Multicenter Study of the Revised Edmonton Staging System for Classifying Cancer Pain in Advanced Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage*. 1 mars 2005;29(3):224-37.
62. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1 juin 1990;41(3):273-81.
63. AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique: douleurs rebelles en situation palliative avancée chez l'adulte [Internet]. 2010 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: /rubrique/recommandations-anism-sur-la-douleur
64. Capper SJ, Loo S, Geue JP, Upton RN, Ong J, Macintyre PE, et al. Pharmacokinetics of fentanyl after subcutaneous administration in volunteers. *Eur J Anaesthesiol* EJA. mars 2010;27(3):241.
65. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, Riina S, Mangione S. Intravenous Morphine for Breakthrough (Episodic-) Pain in an Acute Palliative Care Unit: A Confirmatory Study. *J Pain Symptom Manage*. 1 mars 2008;35(3):307-13.
66. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain: *Pain*. déc 2010;151(3):617-24.
67. Mercadante S, Radbruch L, Davies A, Poulain P, Sitte T, Perkins P, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *Curr Med Res Opin*. nov 2009;25(11):2805-15.
68. Zeppetella G, Messina J, Xie F, Slatkin NE. Consistent and Clinically Relevant Effects with Fentanyl Buccal Tablet in the Treatment of Patients Receiving Maintenance Opioid Therapy and Experiencing Cancer-Related Breakthrough Pain: Fentanyl Buccal Tablet: Cancer Breakthrough Pain. *Pain Pract*. 3 mars 2010;10(4):287-93.
69. Webster LR, Slevin KA, Narayana A, Earl CQ, Yang R. Fentanyl Buccal Tablet Compared with Immediate-Release Oxycodone for the Management of Breakthrough Pain in Opioid-

Tolerant Patients with Chronic Cancer and Noncancer Pain: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study Followed by a 12-Week Open-Label Phase to Evaluate Patient Outcomes. *Pain Med.* sept 2013;14(9):1332-45.

70. Lennernäs B, Frank-Lissbrant I, Lennernäs H, Kälkner KM, Derrick R, Howell J. Sublingual administration of fentanyl to cancer patients is an effective treatment for breakthrough pain: results from a randomized phase II study. *Palliat Med.* avr 2010;24(3):286-93.
71. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral Transmucosal Fentanyl Citrate: Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial for Treatment of Breakthrough Pain in Cancer Patients. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 15 avr 1998;90(8):611-6.
72. Bhatnagar S, Devi S, Vinod NK, Jain PN, Durgaprasad G, Maroo SH, et al. Safety and efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate compared to morphine sulphate immediate release tablet in management of breakthrough cancer pain. *Indian J Palliat Care.* 9 janv 2014;20(3):182.
73. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC®) and morphine sulfate immediate release (MSIR®). *Pain.* 1 mars 2001;91(1):123-30.
74. SFAP. Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception [Internet]. 2016 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: /rubrique/equianalgesie
75. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Abstral [Internet]. 2013 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0228101.htm>
76. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Actiq [Internet]. 2013 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224315.htm>
77. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Breakyl [Internet]. 2012 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0216355.htm>
78. Vidal. EFFENTORA 200 µg cp gingiv - Pharmacocinétique [Internet]. 2018 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/effentora-85852-pharmacocinetique.htm>
79. Vidal. INSTANYL 50 µg/dose sol p pulv nasal multidose - Pharmacocinétique [Internet]. 2018 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/instanyl-94421-pharmacocinetique.htm>
80. Vidal. PECFENT 100 µg/pulvérisation sol p pulv nasal [Internet]. 2018 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/pecfent-101441.htm>
81. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Récivit [Internet]. 2014 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0240852.htm>

82. Mercadante S, Cuomo A. Breakthrough Cancer Pain: Ten Commandments. *Value Health*. juill 2016;19(5):531-6.
83. Davies AN, Vriens J, Kennett A, McTaggart M. An Observational Study of Oncology Patients' Utilization of Breakthrough Pain Medication. *J Pain Symptom Manage*. 1 avr 2008;35(4):406-11.
84. Ferrell BR, Juarez G, Borneman T. Use of routine and breakthrough analgesia in home care. *Oncol Nurs Forum*. 1999;26(10):1655-61.
85. Mercadante S, Gatti A, Porzio G, Presti CL, Aielli F, Adile C, et al. Dosing fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: dose titration versus proportional doses. *Curr Med Res Opin*. 1 juin 2012;28(6):963-8.
86. ANSM. Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications - Point d'Information - [Internet]. 2013 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Fentanyl-transmuqueux-Rappel-de-ses-effets-indesirables-et-de-la-necessite-de-bien-respecter-ses-indications-Point-d-Information>
87. DREES. Les recours urgents ou non programmés en médecine générale. Premiers résultats. 2006.
88. Comité technique des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance. Résumé des résultats de l'enquête ASOS 16. [Internet]. 2016. Disponible sur: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/resume_asos_2016.pdf
89. Hériard-Dubreuil Nollet C. Intégration des spécialités de fentanyl transmuqueux en pratique de médecine générale en 2014. 2015.
90. ANSM. Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance—CT022013013 [Internet]. 2013 [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Ordres-du-jour-comptes-rendus-archives-des-anciennes-instances-Comites-techniques#folder_61539
91. Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: The challenge of its dosing. *Crit Rev Oncol Hematol*. déc 2011;80(3):460-5.
92. Mercadante S, Ferrera P, Adile C, Casuccio A. Fentanyl Buccal Tablets for Breakthrough Pain in Highly Tolerant Cancer Patients: Preliminary Data on the Proportionality Between Breakthrough Pain Dose and Background Dose. *J Pain Symptom Manage*. sept 2011;42(3):464-9.
93. Mercadante S, Adile C, Cuomo A, Aielli F, Cortegiani A, Casuccio A, et al. Fentanyl Buccal Tablet vs. Oral Morphine in Doses Proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of Breakthrough Cancer Pain: A Randomized, Crossover, Comparison Study. *J Pain Symptom Manage*. 1 nov 2015;50(5):579-86.
94. Poulain P, Filbet M, Ammar D, Morere J-F, Krakowski I, Delorme C, et al. Caractéristiques et traitements des accès douloureux paroxystiques (ADPc) chez les patients cancéreux : résultats de l'enquête ADEPI. *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. 1 sept 2012;13(4):163-8.

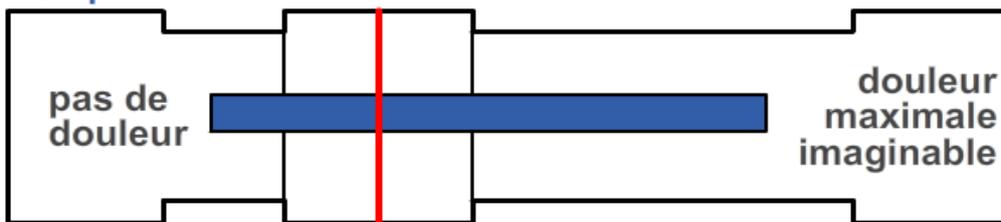
95. Société francophone d'oncogériatrie. CIRS - Cumulative Illness Rating Scale. 2013.
96. Institut National du Cancer. Reperage et traitement précoce de la souffrance psychique des patients atteints de cancer. [Internet]. 2018 [cité 27 mai 2018]. Disponible sur: http://ressources-ra.fr/wp-content/uploads/2018/02/Reperage_et_traitement_precoce_souffrance_psychique_des_patients_atteints_de_cancer_mel_20180122-1.pdf
97. AFSOS. Psycho-oncologie: anxiété et troubles anxieux en cancérologie [Internet]. 2013 [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: https://www.sfpo.fr/images/ANXIETE_SFPO_AFSOS.pdf
98. AFSOS. Psycho-oncologie: dépression [Internet]. 2011 [cité 28 mai 2018]. Disponible sur: https://www.sfpo.fr/images/referentiel_depression_AFSOS-SFPO_cor.pdf
99. Poulain P, Michenot N, Delorme T, Filbet M, Hubault P, Jovenin N, et al. Mise au point sur l'utilisation pratique de la méthadone dans le cadre des douleurs en oncologie. Douleurs Eval - Diagn - Trait. sept 2014;15(4):146-59.
100. HAS. Prendre en charge une personne âgée polypathologique en soins primaires. [Internet]. 2015 [cité 2 juin 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/fiche_parcours_polypathologie_du_sujet_age.pdf
101. DREES. L'état de santé de la population en France. Rapport 2017. [Internet]. 2017 [cité 2 juin 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/etat_sante_2017/ESP2017_Ouvrage_complet_vdef.pdf
102. AFSOS. Dénutrition et réalimentation dans les cancers des Voies AéroDigestives Supérieures (VADS). [Internet]. 2017. Disponible sur: http://www.afsos.org/wp-content/uploads/2017/12/DENUTVADS_2017_AFSOS.pdf
103. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review: Pain. févr 2012;153(2):359-65.

7 ANNEXES

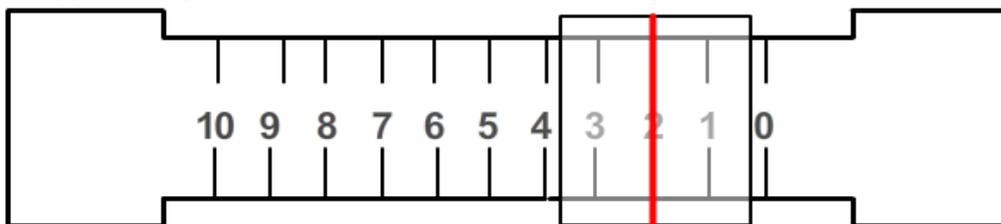
Annexe 1 : Echelle visuelle analogique (EVA) (31).

EVA : ECHELLE VISUELLE ANALOGIQUE

Face patient



Face de mesure



Annexe 2 : Echelle verbale simple (EVS) (32).

Pour préciser l'importance de votre douleur répondez en entourant la réponse correcte pour chacun des 3 types de douleur :

Douleur au moment présent	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur habituelle dans les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
Douleur la plus intense dans les 8 derniers jours	0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense

Annexe 3 : Echelle d'observation comportementale modifiée (33).

Echelle d'Observation Comportementale modifiée <i>Noter pour chaque item la solution caractérisant le mieux le patient</i>		
Pousse des gémissements, des plaintes (Expression de pleurs, de gémissements, de cris avec ou sans larmes)	Absent Faible Marqué	0 1 2
Front plissé, crispation du visage (Expression du visage, du regard, et mimiques douloureuses)	Absent Faible Marqué	0 1 2
Attitudes antalgiques visant à la protection d'une zone en position de repos "assis ou allongé" (Recherche active d'une posture inhabituelle ou adoption spontanée et continue d'une position de protection d'une zone présumée douloureuse)	Absent Faible Marqué	0 1 2
Mouvements précautionneux (A la sollicitation, réaction de défense coordonnée ou non d'une zone présumée douloureuse, ou évitement de la mobilisation d'une zone présumée douloureuse)	Absent Faible Marqué	0 1 2
Agressivité/agitation ou mutisme/prostration (Communication intensifiée traduite par une forte agitation ou absence/refus de communication traduit par une absence de mouvements ou replis sur soi)	Absent Faible Marqué	0 1 2
Score total Le patient est considéré comme douloureux si le score total est supérieur ou égal à 2.		/ 10

Annexe 4 : Echelle Brief pain inventory (BPI) (38).

NUMÉRO D'IDENTITÉ DE L'ÉTUDE _____ NE PAS ÉCRIRE AU-DESSUS DE CETTE LIGNE NUMÉRO DE L'HÔPITAL _____

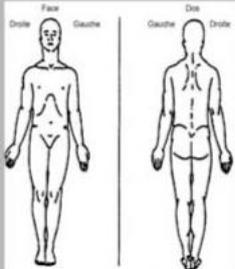
Questionnaire concis sur les douleurs (Format Réduit)

Date : ____/____/____ Heure : _____

Nom : _____
Nom Prénom

1. Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents). Avez-vous ressenti d'autres douleurs que ce type de douleurs « familières » aujourd'hui ?
1. Oui 2. Non

2. Indiquez sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « X » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.



3. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous avez ressentie pendant les dernières 24 heures.
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

4. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus faible que vous avez ressentie pendant les dernières 24 heures.
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

5. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en général.
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

6. SVP, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en ce moment.
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Pas de douleur Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer

Page 1 de 2

NUMÉRO D'IDENTITÉ DE L'ÉTUDE _____ NE PAS ÉCRIRE AU-DESSUS DE CETTE LIGNE NUMÉRO DE L'HÔPITAL _____

Date : ____/____/____ Heure : _____

Nom : _____
Nom de famille Prénom

7. Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?

8. Pendant les dernières 24 heures, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté ? Pouvez-vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue ?

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%
Aucune amélioration Amélioration complète

9. Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, pendant les dernières 24 heures, la douleur a gêné votre :

A. Activité générale
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ne gêne pas Gêne complètement

B. Humeur
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ne gêne pas Gêne complètement

C. Capacité à marcher
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ne gêne pas Gêne complètement

D. Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ne gêne pas Gêne complètement

E. Relation avec les autres
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ne gêne pas Gêne complètement

F. Sommeil
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ne gêne pas Gêne complètement

G. Goût de vivre
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ne gêne pas Gêne complètement

Copyright 1991 Charles S. Cleeland, PhD
Pain Research Group
All rights reserved

Page 2 de 2

Annexe 5 : Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception (74).

Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception (ratio calculé à partir du passage par la morphine orale)

Version 5 - Janvier 2010
Fédération suisse de support - soins palliatifs - CHU de Grenoble
coordonnateur@chugrenoble.fr - info@chugrenoble.fr

1 morphine orale = 1/2 morphine SC = 1/3 morphine IV - Délais action approximatifs de morphine LI - Per os - 40 min, SC - 20 min, IV - 10 min.
1 morphine orale = 1/2,4 fentanyl transdermique (pour un ratio de 1/100) = 1/7,5 hydromorphone orale = 1/2 oxycodone orale.
1 morphine IV = 1 oxycodone IV ou SC.
1 oxycodone orale = 1/2 hydromorphone SC ou IV (en pratique, le ratio d'équianalgésie est entre 1/2 et 1 du fait de la variabilité inter-individuelle).

Morphine en mg												Oxycodone en mg						Hydromorphone en mg		Fentanyl en µg	
PO			SC			IV			PO		SC - IV		PO		Transdermique	Transmuqueux					
Dose / 24h		Dose du bolus**		Dose du bolus**		Dose du bolus**		Dose / 24h		Dose du bolus**		Dose du bolus**		Dose / 24h	Dose / 72h	Dose du bolus					
Moscontin cp LP		Actiskenan gel LI		Morphine sol inj amp		Morphine sol inj amp		DayContin cp LP		Targinact* / oxycodone / naloxone cp LP		OxyNorm gel LI		OxyNorm sol inj amp		Sofidone gel LP	Duraginic / Fentanyl Ratiopharm / Fentanyl Sandoz / Fentanyl Winthrop / Matrifen	Atbrel cp sublingual			
Skénan gel LP		Sévéral cp LI		Morphine sol inj amp		Morphine sol inj amp		DayContin cp LP		DayNormORO cp orodispersible LI		OxyNorm sol inj amp		Sofidone gel LP		Duraginic / Fentanyl Ratiopharm / Fentanyl Sandoz / Fentanyl Winthrop / Matrifen	Actyl appl. buccal				
10 - 30 - 60 - 100 - 200 mg		10 - 20 - 30 mg		50 - 100 - 200 - 400 - 500 mg		50 - 100 - 200 - 400 - 500 mg		5 - 10 - 20 - 40 - 80 - 120 mg		5/2,5 - 10/5 - 20/10 - 40/20 mg		5 - 10 - 20 mg		4 - 8 - 16 - 24 mg		patch 12 - 25 - 50 - 75 - 100 µg/h	200 - 400 - 600 - 800 - 1200 - 1600 µg				
1/10		1/6		1/10		1/6		1/10		1/6		1/10		1/6							
20	2	3,5	10	1	1,5	6,5	0,5	1	10	10	1	1,5	6,5	0,5	1						
30	3	5	15	1,5	2,5	10	1	1,5	15	15	1,5	2,5	10	1	1,5	12					
60	6	10	30	3	5	20	2	3	30	30	3	5	20	2	3	8	25				
90	9	15	45	4,5	7,5	30	3	5	45	45	4,5	7,5	30	3	5		37				
120	12	20	60	6	10	40	4	7	60	60	6	10	40	4	7	16	50				
160	16	27	80	8	13	53	5	9	80	80	8	13	53	5	9						
180	18	30	90	9	15	60	6	10	90	80 + 10*	9	15	60	6	10	24	75				
200	20	33	100	10	17	67	7	11	100	80 + 20*	10	17	67	7	11						
240	24	40	120	12	20	80	8	13	120	80 + 40*	12	20	80	8	13	32	100				
280	28	47	140	14	23	93	9	16	140	80 + 60*	14	23	93	9	16						
300	30	50	150	15	25	100	10	17	150	80 + 70*	15	25	100	10	17	40	125				
360	36	60	180	18	30	120	12	20	180	80 + 100*	18	30	120	12	20	48	150				
400	40	67	200	20	33	133	13	22	200	80 + 120*	20	33	133	13	22						
480	48	80	240	24	40	160	16	27	240	80 + 160*	24	40	160	16	27	64	200				
540	54	90	270	27	45	180	18	30	270	80 + 190*	27	45	180	18	30	72	225				
600	60	100	300	30	50	200	20	33	300	80 + 220*	30	50	200	20	33	80	250				
720	72	120	360	36	60	240	24	40	360	80 + 280*	36	60	240	24	40	96	300				
900	90	150	450	45	75	300	30	50	450	80 + 370*	45	75	300	30	50	120	375				
1000	100	167	500	50	83	333	33	56	500	80 + 420*	50	83	333	33	56		412				

* A paraitre. ** Dose de supplémentation = 1/6 à 1/10 de la dose totale par 24 heures par la même voie. LP = Libération prolongée = durée d'action 12 h. LI = Libération immédiate = durée d'action 4 à 6h.
* Avertissement d'une dose de 80 mg par 24h, l'augmentation de la posologie se fait en associant DayContin LP à Targinact.

Pas de règles entre la dose du bolus et celle du traitement opioïde de fond. La dose initiale doit être la plus faible dosage avec augmentation de la posologie, si nécessaire, jusqu'à l'obtention de la dose procurant une analgésie efficace avec une seule unité par accès douloureux paroxystique (Cf. AMM).

Annexe 6 : Tableau des caractéristiques pharmacologiques des FAR (75–82).

Absorption							
	Transbuccale					Transnasale	
	Abstral®	Actiq®	Breakyl®	Effentora®	Récivit®	Instanyl®	Pecfent®
Dosage (µg)	100,200 300,400 600,800	200,400, 600,800, 1200,1600	200,400, 600,800, 1200	100,200, 400,600, 800	133,267, 400,533, 800	50,100,200	100,400
Biodisponibilité (%)	54	50	71	65	70	89	70
Cmax (ng/ml)	0,2-1,3	0,39-2,51	0,38-2,19	1,02	0,36-2,07	0,35-1,2	0,35-2,84
Tmax médian (min)	30-75	20-40	60	46.8	50-90	12-15	15-21
Demi-vie terminale (h)	20	7	14	22	12	3-4	22

CIRS - Cumulative Illness Rating Scale

Nom du patient :

Date du relevé :

Description des scores

0. **Aucun problème** : Aucune pathologie n'affecte ce système ou problèmes médicaux antérieurs sans importance clinique

1. **Problème léger** : Problème actuel léger ou problème antérieur important

2. **Problème modéré** : Atteinte ou morbidité modéré/e et/ou nécessitant un traitement (de première ligne).

3. **Problème sévère** : Pathologie sévère et/ou atteinte constante et invalidante et/ou maîtrise des problèmes chroniques difficile (schéma thérapeutique complexe).

4. **Problème très grave** : Pathologie extrêmement sévère et/ou traitement immédiat requis et/ou défaillance d'un organe et /ou incapacité fonctionnelle grave.

Systèmes d'organes	Score				
	Aucun Problème 0	Problème Léger 1	Problème Modéré 2	Problème Sévère 3	Problème Très grave 4
1.Cardiaque (cœur uniquement)					
2.Hypertension artérielle (score basé sur la sévérité)					
3.Vasculo-hématopoïétique (sang, vaisseaux, moelle osseuse, rate, ganglions)					
4.Appareil respiratoire					
5.Ophtalmologique et ORL					
6.Appareil gastro-intestinal supérieur (œsophage, estomac, duodénum et Pancréas hors diabète)					
7.Appareil gastro-intestinal inférieur (intestin, colon, hernies)					
8.Foie et voies biliaires					
9.Rénal					
10.Appareil génito-urinaire (urètres, Vessie, prostate, appareil génital)					
11.Téguments musculo-squelettiques (muscles, peau, os)					
12. Système nerveux central et périphérique					
13.Endocrino-métabolique					
14. Troubles psychiatriques et Démence					

Annexe 8 : Molécules retenues comme traitement d'une douleur neuropathique, d'une souffrance psychique et comme antalgique adjuvant aux opioïdes.

Nom molécule (et DCI)	Classe thérapeutique
Traitement de la douleur neuropathique	
Anafranil® (clomipramine)	antidépresseur tricyclique
Tofranil® (imipramine)	antidépresseur tricyclique
Laroxyl® (amitriptyline)	antidépresseur tricyclique
Versatis®	lidocaïne topique
Neurontin® (gabapentine)	antiépileptique
Lyrica® (prégabaline)	antiépileptique
Traitement de la souffrance psychique	
Atarax® (hydroxyzine)	anxiolytique
Lexomil® (bromazepam)	anxiolytique
Lysanxia® (prazepam)	anxiolytique
Seresta® (oxazepam)	anxiolytique
Temesta® (lorazepam)	anxiolytique
Tranxène® (clorazepate)	anxiolytique
Urbanyl® (clobazam)	anxiolytique
Valium® (diazepam)	anxiolytique
Xanax® (alprazolam)	anxiolytique
Deroxat® (paroxétine)	ISRS
Floxyfral® (fluvoxamine)	ISRS
Prozac® (fluoxétine)	ISRS
Seroplex® (escitalopram)	ISRS
Seropram® (citalopram)	ISRS
Zoloft® (sertraline)	ISRS
Cymbalta® (duloxétine)	IRSNa
Effexor® (venlafaxine)	IRSNa
Ixel® (milnacipran)	IRSNa
Traitement antalgique associé	
Biprofenid® (ketoprofène)	AINS
Ibuprofène	AINS
Voltarène® (diclofenac)	AINS
Celebrex® (celecoxib)	AINS
Solupred® (prednisolone)	corticoïdes
Solumédrol® (méthylprednisolone)	corticoïdes
Débridat® (trimebutine)	antispasmodique
Spasfon® (phloroglucinol)	antispasmodique
Météospasmyl® (simeticone-alvéline citrate)	antispasmodique
Scoburen® (butylbromure de scopolamine)	antispasmodique
Topalgic® (tramadol)	antalgique palier 2
Ixprim® (tramadol-paracétamol)	antalgique palier 2
Codéine	antalgique palier 2
Lamaline® (opium-caféine-paracétamol)	antalgique palier 2

FICHE DE RECUEIL DE DONNEES

NUMERO D'INCLUSION :

1) Caractéristiques du patient

- Sexe :
- Date de naissance / Age :
- Localisation du cancer primitif et de ses métastases :

- Antécédents d'addiction :
- Autres pathologies principales :

2) Caractéristiques de l'ADP traité efficacement par une dose unique de FAR

- Date de l'ADP :
- Mode de survenue de l'ADP :
- Echelle d'évaluation douleur avant prise de FAR et intensité :
- Nom et posologie molécule de FAR :
- Nombre d'interdoses de FAR délivrées sur 24h :
- Posologie journalière totale de FAR :
- Nom et posologie du traitement de fond par opioïde :

- Dose équivalent oral de morphine sur 24h :
- Traitement anxiolytique ou antidépresseur (ISRS ou IRSNa) :

- Traitement douleur neuropathique :

- Traitement antalgique associé :

Serment d'Hippocrate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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