



HAL
open science

Tolérance du fentanyl intranasal dans les douleurs procédurales en gériatrie

Laurentine Maljean

► **To cite this version:**

Laurentine Maljean. Tolérance du fentanyl intranasal dans les douleurs procédurales en gériatrie. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03079602

HAL Id: dumas-03079602

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03079602>

Submitted on 17 Dec 2020

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020

**TOLERANCE OF FENTANYL PECTIN NASAL SPRAY FOR PROCEDURAL PAIN IN
GERIATRIC PATIENTS**

MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE – PRATIQUE ET RECHERCHE

Conformément aux dispositions du décret N° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ÉTAT

Laurentine MALJEAN

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 15/12/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Pierrick BEDOUCH

Membres :

Mme. le Docteur Prudence GIBERT (directrice de thèse)

Mme. le Docteur Armance GREVY (directrice de thèse)

M. le Professeur Gaëtan GAVAZZI

Mme. le Docteur Caroline MAINDET DOMINICI

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2020 - 2021

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUC	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emérite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

Mise à jour le 14/09/2020

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
CDD	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS
PU	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-

Mise à jour le 14/09/2020

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS
PU Emerite	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR : Unité Mixte de Recherche
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 14/09/2020

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

- A Pierrick : merci d'avoir suivi mon parcours pendant toutes ces années et de m'avoir aidé dans mon projet de stage à l'étranger. Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.
- A Prudence et à Armance : merci pour tous vos conseils et votre bienveillance depuis tout ce temps. Merci d'avoir pris énormément de temps pour tous mes projets et merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. Vous m'avez confortée dans ma passion pour la pharmacie clinique gériatrique (et m'avez réconciliée avec la PUI Vercors). Encore merci et j'espère de tout cœur continuer de travailler avec vous.
- A Gaëtan : merci de m'avoir accueillie à de nombreuses reprises dans votre service et intégrée à ce projet. Merci pour votre soutien et tous vos conseils. Merci d'avoir toujours pris le temps pour moi (même sans gâteau au chocolat). Vous me faites l'honneur de faire partie de mon jury et de juger ce travail
- A Caroline Maindet, merci d'avoir accepté de lire ce travail et de participer à ce jury.

A l'équipe du service de gériatrie de Chatin 1^{er} :

- A l'équipe médicale, merci de m'avoir accueillie avec bienveillance, de m'avoir toujours écoutée. Merci à Nathalie, Nabil, Juliette, Julien, Lucile et tous ceux que j'oublie. Merci également à Sabine pour ta relecture attentive de l'article.
- A l'équipe soignante, merci à Sylvie, merci à l'équipe infirmière (Coco, Claire, Aurélien, Aurélie, Emilie, Ambre et j'en oublie...) et merci à l'équipe kiné
- A mes co-internes : Aude et Martin et puis le bureau du fun, Baptiste et Laure, malgré des divergences musicales et culinaires. C'est grâce à vous surtout que mes stages en gériatrie ont été si extraordinaires.
- Aux externes qui sont passés dans le service, merci pour votre travail, bon courage à vous.

A mes collègues :

- A toutes les équipes que j'ai côtoyé pendant l'internat : Alpes-Léman, HEH, Vienne et BeB.
- A la Belgique : Anne, Ariane, Charline, Barbara, Céline, Gaëtane, Régine, Cécile, Anne Laure, PHACS et préparateurs. Merci de m'avoir accueillie dans votre bonne humeur si caractéristique. Merci de m'avoir offert cette bouffée d'air frais pendant mon internat, vous m'avez énormément appris. Merci aussi à Sherlock pour son entrain.
- A Saint-Etienne : Merci de m'accepter avec bienveillance dans votre équipe.

A ma famille :

- A mes grands-parents. Je suis sûre que vous auriez été très fiers de mon parcours. Vous me manquez terriblement.
- A mes parents pour leur soutien sans faille. Vous m'avez aidée, conseillée, apporté votre amour et votre calme pendant toutes ces années. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir toujours encouragée dans ma voie. Maman, tu es une femme exceptionnelle, une super maman avec une super carrière, tu es une vraie source d'inspiration pour moi. Papa, merci de m'avoir transmis ton amour de la Gériatrie avec toutes tes histoires de « petits vieux », je n'en serais pas là sans toi.
- A mes frères et sœurs Cyrielle, Marion et François, je sais que je peux compter sur vous quoi qu'il arrive, même lors de nos disputes. Et merci à mes neveux et nièce d'illuminer mes journées de vos bouilles et vos bêtises.
- A Jean-Marc et Babeth, merci de m'avoir accueillie dans votre famille.
- A marraine et Tonton et Lara, merci de nous laisser profiter de la piscine, merci pour votre soutien et votre bonne humeur.
- Et à toi, mon meilleur ami, mon amour, mon amour. Merci d'être là que je sois souriante, fatiguée, en colère ou chiante. Merci de ton soutien, merci de me redonner confiance en moi, merci de me faire des massages et des cookies. Merci Max.

A mes amis :

- A Diane. Si le hasard nous a réunies en P2, nous somme restées amies pour de bien bonnes raisons. Merci pour tes conseils et ton soutien, merci d'être mon pilier dans mes moments de doutes et mon sourire dans mes moments de tristesse. Merci ma Diane
- Au noyau, merci pour toutes ces fêtes et ces rires. Merci d'être là quand j'en ai besoin. Merci aux filles, je sais que je peux tout vous confier. Et merci à Valérian, le premier j'espère d'une longue lignée.
- A mes amis de pharma : merci tout particulièrement à Florette et Quentinou pour ce semestre de rire et de bonne humeur. Merci à tous mes co-internes de m'avoir soutenue et suivie pendant ces années. Même si nous ne sommes parfois plus en contact, je suis ravie d'avoir fait votre connaissance.
- A mes amis les plus vieux, Sarah, Lou, Cindy, Lucile, merci.

Au Professeur Jean Calop, merci de m'avoir communiqué votre passion de la pharmacie clinique. Votre encadrement lors de mon premier semestre d'interne fut un véritable honneur.

Enfin, à tous ceux que j'oublie dans ces remerciements, merci infiniment.

A PROPOS

La mise en place de l'étude ainsi que les résultats intermédiaires ont été présentés dans la thèse de Marion PAYEN intitulée « Tolérance du Fentanyl Intranasal dans les Douleurs Procédurales chez la Personne Agée, Élaboration et Mise en Place d'un Protocole de Recherche : Étude FenTa » (1).

Table des matières

Introduction.....	11
I. Généralités sur les douleurs procédurales	11
1) Définitions.....	11
2) Évaluation de la douleur.....	12
a) Les échelles d'auto-évaluation	13
b) Les échelles d'hétéro-évaluation	14
3) Prévalence et soins pourvoyeurs de douleurs procédurales.....	15
4) Conséquences des douleurs procédurales.....	16
5) Obstacles à la prise en charge.....	17
6) Traitement des douleurs procédurales	19
a) Antalgiques non-opioïdes :.....	21
b) Tramadol, Codéine et Opium :	21
c) Opioïdes oraux à libération immédiate :.....	22
d) Effet indésirable des opioïdes.....	24
e) Coût du traitement	24
f) Autres antalgiques utilisés dans les douleurs procédurales :	25
II. Spécificité de la prise en charge antalgique chez la personne âgée.....	26
1) Evaluation de la douleur chez la personne âgée	26
2) Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques	28
3) Particularités du traitement antalgique chez la personne âgée	29
III. Contexte de l'étude	29
1) Problématique de la douleur procédurale en gériatrie	29
2) Choix du Fentanyl intranasal.....	30
3) Utilisation du Fentanyl intranasal dans les douleurs procédurales :	31
Présentation de l'article :.....	33
Introduction:.....	33
Methods:	35
Results:.....	38
Discussion:	42
Conclusion	46
Discussion	47
I. Synthèse des résultats sur la tolérance du Fentanyl intranasal	47
II. Cadrage de l'utilisation du Fentanyl	49
III. Intérêt de l'étude	51
1) Population gériatrique	51
2) Condition réelle de soin.....	54
3) Place du pharmacien clinicien	55
Conclusion	57

Index des figures et tableaux

Figure 1 : Echelle Visuelle Analogique (EVA)	12
Figure 2 : Echelle Verbale Simple (EVS)	12
Figure 3 : Planche de visages	13
Figure 4: Study's flow chart	35
Figure 5: FPNS titration levels. There is 3 level of titration	36
Figure 6: Procedure course including outcome measures	38
Figure 7 : Place du pharmacien dans la recherche biomédicale.....	56
Tableau 1 : Caractéristiques des opioïdes oraux à action immédiate.....	22
Tableau 2 : Comparaison des coûts des traitements utilisés dans les soins de plaie	23
Tableau 3 : Synthèse des modifications physiologiques liées au Vieillessement	27
Tableau 4 : Adaptation des opioïdes à la fonction rénale en pourcentage de la dose initiale recommandée	28
Tableau 5: description of population characteristics	39
Tableau 6: Number of FPNS imputable AE as percentage of all 57 patients and as percentage of naïf opioids patients.....	40
Tableau 7: Patients with adverse events as percentage and number of patients receiving each dosage of FPNS	42

Liste des abréviations

Français :

AINS : Anti-inflammatoires non-stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ECPA : Echelle Comportementale de la Personne Agée

EHPAD : Etablissement d'Hébergement des Personnes Agées Dépendantes

EN : Echelle Numérique

EVA : Echelle Visuelle Analogique

EVS : Echelle Verbale Simple

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

MMS : Mini-Mental State

SSR : Soins de Suite et de Réadaptation

USLD : Unité de Soins de Longue Durée

Anglais :

AE : Adverse event

FPNS : Fentanyl Pectin Nasal Spray

OSAO : Oral Short Acting Opioid

PP : Procedural Pain

VAS : Visual Analogic Scale

Introduction

I. Généralités sur les douleurs procédurales

1) Définitions

L'International Association for the Study of Pain (association internationale de l'étude de la douleur) définit la douleur comme « une sensation désagréable ou une expérience émotionnelle associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles ou décrites en de tels termes » (2).

De multiples composantes interviennent dans la genèse d'un processus douloureux ainsi que dans ses conséquences :

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

La douleur est donc subjective puisque les composantes de nature psychogène (affective, émotionnelle et cognitive) varient selon les individus. La douleur repose sur les expériences vécues par le patient ainsi que son ressenti, ce qui peut la rendre difficile à quantifier et à qualifier.

Les douleurs procédurales ou douleurs induites par les soins (en anglais Procedural Pain) regroupent l'ensemble des douleurs induites par les procédures de routine des soins (pansements, prises de sang, mobilisation, rééducation,...). Ce sont des

douleurs aiguës ou subaiguës, d'apparition rapide et de courte durée, causées par un professionnel de santé, une thérapeutique ou un soin dans des circonstances de survenue prévisibles ; et susceptibles d'être anticipées par des mesures de prévention adaptées. Ces douleurs sont involontaires et peuvent apparaître indépendamment de la présence d'une douleur chronique.

Les douleurs procédurales se distinguent des :

- douleurs « provoquées », qui sont des douleurs provoquées intentionnellement par le soignant dans le but d'apporter des informations utiles à la compréhension de la douleur
- douleurs « iatrogènes », qui sont des douleurs causées par le médecin (ou son traitement) de façon non-intentionnelle mais ne pouvant pas être réduites par les mesures de prévention adaptées (3).

2) Évaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur présente plusieurs intérêts :

- Mesurer l'intensité de la douleur
- Evaluer l'efficacité thérapeutique en vue d'une adaptation du traitement
- Permettre une transmission au sein des équipes avec un langage professionnel
- Entendre la douleur du patient (valeur relationnelle)

L'évaluation de la douleur fait partie des indicateurs de qualité des soins, elle doit être tracée dans les dossiers médicaux (4).

Des outils d'auto-évaluation et d'hétéro-évaluation ont été développés pour évaluer l'intensité de la douleur ressentie.

a) Les échelles d'auto-évaluation

L'Échelle Visuelle Analogique (EVA) :

L'EVA se présente sous la forme d'une ligne horizontale de 10 cm orientée de gauche à droite (figure 1). L'extrémité gauche représente l'absence de douleur et l'extrémité droite la douleur maximale imaginable. Le patient place le curseur à l'endroit qui situe le mieux sa douleur. La distance entre le curseur et l'extrémité gauche du trait donne le chiffre correspondant à l'intensité douloureuse.

C'est l'échelle d'auto-évaluation de référence (5).

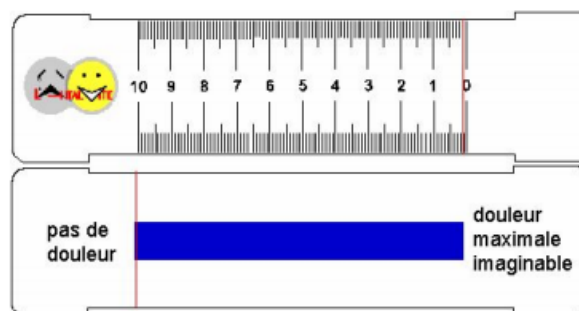


Figure 1 : Echelle Visuelle Analogique (EVA)

L'Échelle Numérique (EN) :

Elle peut être présentée sous forme écrite ou orale. Le patient donne une note entre 0 et 10 à sa douleur, 0 correspondant à « pas de douleur » et 10 à « douleur maximale imaginable ». Elle peut être utilisée en cas de difficulté de compréhension de l'EVA

L'Échelle verbale simple (EVS) :

Le patient choisit le terme qui correspond le mieux à sa douleur (figure 2). La douleur est alors cotée de 0 à 4 en fonction du terme choisi.

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

Figure 2 : Echelle Verbale Simple (EVS)

La planche de visages :

Le patient indique le visage qui correspond le mieux à sa douleur. Un score est alors attribué à chaque visage.

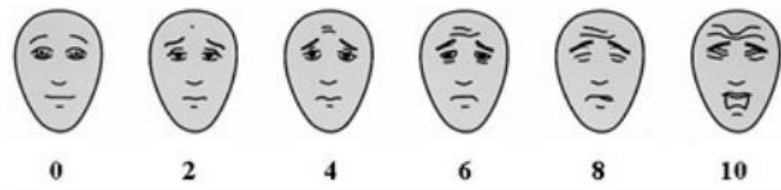


Figure 3 : Planche de visages

b) Les échelles d'hétéro-évaluation

Lorsque l'auto-évaluation est impossible, par exemple lors d'obstacles à la communication, il est nécessaire de recourir à l'hétéro-évaluation. Cette hétéro-évaluation est réalisée par les soignants en se basant sur l'observation comportementale du patient.

L'American Geriatric Society a identifié 6 types de comportement potentiellement impliqués dans la douleur chronique (6) :

- Expressions faciales : grimaces, froncements de sourcils, yeux fermés, ...
- Verbalisation, vocalisation : grognements, gémissements, respiration bruyante, ...
- Mouvements du corps : position rigide ou tendue, geste de protection, déambulations, ...
- Changement dans les relations sociales : agressivité, opposition, ...
- Changement dans les activités : refus de se nourrir, augmentation du temps passé au lit, troubles du sommeil, ...
- Changement de l'état psychique : pleurs, confusion, irritabilité, anxiété, ...

De nombreuses échelles d'hétéro-évaluation basées sur ces modifications comportementales ont été élaborées. Trois d'entre elles sont particulièrement utilisées en gériatrie : Algoplus, Doloplus et l'Echelle Comportementale de la Personne Agée (ECPA) (Annexe 1,2 et 3) (7).

3) Prévalence et soins pourvoyeurs de douleurs procédurales

Les patients sont quotidiennement soumis à des actes diagnostiques et thérapeutiques potentiellement douloureux. Une enquête transversale réalisée en 2008 dans les hôpitaux Henri Mondor de Créteil et de la Pitié Salpêtrière à Paris auprès de 684 patients adultes (âge moyen 58 ans) a montré que 55% des patients (378) avaient subi des soins douloureux au cours des 24 heures précédant l'enquête (8). Ces douleurs impliquaient le personnel paramédical dans 52% des cas et les médecins dans 30%. La douleur était décrite comme intense ou extrêmement intense dans 57% des cas, tout geste confondu. De plus, l'intensité de la douleur augmentait lorsque le patient avait subi le geste plusieurs fois (p -value=0.02). Dans cette étude, les gestes douloureux les plus fréquemment rapportés étaient les ponctions vasculaires (gaz du sang, pose de cathéter, prise de sang), les autres gestes invasifs (soins de plaie,...) et les mobilisations (toilettes, transferts,...).

Ces résultats ont été corroborés par l'enquête « REGARDS » (Recueil Epidémiologique en Gériatrie des Actes Ressentis comme Douloureux et Stressants) réalisée en 2010 par le Centre National Ressource de lutte contre la Douleur (9). Les auteurs ont recherché les gestes effectués, les évaluations de la douleur et les antalgiques reçus pendant 5 jours consécutifs pour tous les patients des 28 centres tirés au sort en Ile de France : 7 Etablissements d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD), 6 Unités de Soins de Longue Durée (USLD), 7 Soins de Suite et Réadaptation (SSR) et 6 courts séjours gériatriques. Ainsi 35686 gestes ont été relevés chez 1265 patients de 85 ans en moyenne. Les soins les plus associés à une douleur intense étaient les soins de plaie, les mobilisations et la rééducation. Seuls 1% des patients avaient une analgésie spécifique pour le geste douloureux.

Les douleurs procédurales sont donc très fréquentes. La rééducation et les soins de plaie font partie des actes les plus pourvoyeurs de douleur :

- Les plaies chroniques (ulcères de jambe, escarres, plaies du patient diabétique) touchent de nombreuses personnes âgées dont elles altèrent la qualité de vie. Leur prise en charge débute souvent par une phase de détersion quotidienne notamment dans les phases nécrotiques et fibreuses. L'objectif est d'éliminer les débris (tissus morts, sang coagulé, fibrine...) qui encombrant la plaie et empêchent la cicatrisation. Cette phase de détersion provoque des douleurs intenses, aussi la World Union of Wound Healing Societies propose un protocole individuel de prise en charge, adapté à chaque patient et à chaque plaie (10). Toute douleur non contrôlée signifie que le protocole antalgique doit être réadapté.
- Les douleurs ostéoarticulaires sont très fréquentes dans la population âgée (11). Parmi elles, les douleurs arthrosiques sont souvent méprisées et considérées comme faisant partie intégrante de la vie des sujets âgés. Pourtant, ces douleurs mécaniques peuvent gêner la marche et la mobilisation et leur prise en charge précoce permettrait de limiter les conséquences fonctionnelles délétères. De la même façon, les douleurs osseuses non cancéreuses (principalement liées aux fractures ostéoporotiques) peuvent devenir chroniques et handicapantes. Chez ces patients, les séances de rééducations et les mobilisations sont pourvoyeuses de douleurs intenses. L'analgésie est d'ailleurs une des pièces maîtresse de la réhabilitation postopératoire précoce après la mise en place de prothèses totales de hanche et de genou, en favorisant notamment la reprise fonctionnelle (12).

4) Conséquences des douleurs procédurales

Si les retentissements de la douleur chronique sont bien documentés avec une diminution de la qualité de vie et un retentissement psychologique, peu de données existent sur le retentissement à long terme de la douleur induite. Cependant, ces douleurs ont un retentissement immédiat non négligeable sur les soins (13).

D'une part, la mémorisation de la douleur et l'anticipation de celle-ci par le patient peuvent avoir un retentissement psychologique immédiat, associant anxiété et appréhension du soin, pouvant entraîner une augmentation du pic d'intensité douloureuse au moment du geste. Cet effet peut être accentué par l'altération des fonctions cognitives car l'acte est parfois mal compris et interprété comme une agression par le patient, entraînant à son tour de l'agressivité, entravant le soin. A terme, le patient peut être amené à refuser les soins afin d'échapper à la douleur associée.

D'autre part, la peur de faire mal du soignant peut entraîner une limitation du soin, par exemple une rééducation moins poussée ou une détersion incomplète des plaies.

Ainsi, les douleurs procédurales peuvent représenter un réel obstacle à la réalisation des soins et à leur poursuite, engendrant une réelle perte de chance pour les patients. Il est donc important de les prendre en charge précocement et de manière adaptée.

5) Obstacles à la prise en charge

En 2002-2005, le programme national de lutte contre la douleur a défini la douleur provoquée par les soins comme un axe prioritaire de travail pour les équipes soignantes (14). « La douleur aiguë provoquée par les soins (piqûres, ponctions diverses, pansements d'escarre...), les traumatismes (sutures...), les explorations invasives (radiologie, endoscopie...), concernent pratiquement toutes les disciplines. Cependant, elle reste encore souvent négligée. L'enfant et la personne âgée sont particulièrement concernés par ces retards. La contention physique chez l'enfant et le déni de la douleur constituent encore trop souvent les réponses des soignants vis-à-vis de ce type de douleur. Pourtant, la douleur provoquée par les soins est prévisible et les moyens de prévention et de traitement sont connus. C'est pourquoi, l'amélioration de la prise en charge de la douleur provoquée constitue un levier fort pour asseoir le changement de comportement des Français et des

soignants vis à vis de la douleur ». Malgré cette prise de conscience, deux études ont montré que seulement 8 et 25% des patients ont reçu des antalgiques avant des soins douloureux (15) (16). Il existe en effet de nombreux freins à la prise en charge des douleurs procédurales (17) (18):

Freins liés au patient :

- Difficulté de la personne âgée d'exprimer sa douleur (troubles du langage, troubles cognitifs...)
- Crainte d'exprimer son ressenti douloureux aux professionnels de santé : crainte du jugement
- Crainte des traitements : les morphiniques notamment ont souvent une mauvaise connotation dans l'esprit des patients
- Refus de la plainte, douleur considérée comme une étape nécessaire du processus de guérison

Freins liés aux professionnels de santé :

- Banalisation de la douleur liée aux soins, en particulier ceux de courte durée tels les mobilisations, l'impact de la douleur est minimisé
- Absence de formation au repérage, à l'évaluation et au traitement de la douleur
- Réticence à prescrire des antalgiques chez la personne âgée : risque iatrogène, polymédication, polypathologie.

Freins liés à la mauvaise organisation de soins :

- Absence de protocoles d'anticipation de la douleur
- Communication non optimale entre les différents professionnels de santé : l'infirmière ou le kinésithérapeute qui repèrent la douleur et médecin qui prescrit la prémédication
- Absence de traçabilité de l'évaluation de la douleur
- Non-respect des cinétiques d'action des antalgiques
- Manque de temps et de moyen

Malgré ces freins à la prise en charge des douleurs procédurales, une enquête de prévalence de la douleur procédurale et de sa prise en charge antalgique réalisée annuellement entre 2002 et 2007 montre une légère augmentation de la prise en charge des douleurs induites par les soins d'hygiène, de plaie et de rééducation (19). En effet, le pourcentage de patient n'ayant pas reçu de prémédication antalgique passe de 48% en 2004 à 41% en 2006 ($p = 0.45$) pour les soins de plaie, de 67% à 56% pour les actes de nursing ($p=0.2$) et de 71% à 54% pour la rééducation ($p<0.05$).

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

6) Traitement des douleurs procédurales

Traitements non médicamenteux :

La relation patient-soignant est un des enjeux les plus importants de la douleur procédurale. Cela implique de passer du temps avec le patient afin d'écouter ses peurs et ses angoisses et de lui apporter les informations nécessaires pour le rassurer. Cela est cependant compliqué avec les patients non communicants.

D'autres interventions peuvent être utilisées telle que la distraction, l'hypnose, des techniques de relaxations et des mesures de confort (tenir la main du patient, le rassurer...). Ces mesures visent particulièrement à calmer l'anxiété du patient pouvant majorer le pic douloureux, elles sont à utiliser en complément des mesures pharmaceutiques (20).

Traitements médicamenteux :

Les douleurs procédurales sont des douleurs nociceptives, caractérisées par une stimulation persistante et excessive des fibres nerveuses périphériques. La prise en charge de ces douleurs est réalisée en utilisant des antalgiques oraux d'action

immédiate. Il est possible, pour une action rapide, d'utiliser un antalgique par voie sous-cutanée ou intra-veineuse, cependant au vu du confort du patient et du risque d'infection liée aux ponctions, la voie orale est à privilégier à chaque fois qu'elle est possible. Depuis quelques années se développent les voies transmuqueuses (intranasale, buccale) qui permettent une action antalgique plus rapide que la voie orale.

Aucun consensus n'a été retrouvé concernant le traitement de la douleur procédurale. En raison des caractéristiques particulières de la douleur procédurale (aigüe, intense et de courte durée), la pharmacocinétique des traitements médicamenteux est primordiale ainsi que le respect de leur délai d'action. De plus la prescription doit être réévaluée régulièrement en fonction de l'intensité de la douleur. En effet, la douleur peut croître en intensité ou au contraire diminuer au cours du temps selon l'évolution du patient, le traitement doit donc être régulièrement adapté.

Dans le cadre de douleurs aiguës, les antalgiques peuvent être prescrit au besoin et laissés à l'appréciation du soignant, ou de manière systématique (avant le soin par exemple). Dans le cadre de la douleur procédurale, le patient est parfois indolore lors de l'évaluation du soignant avant le soin, on s'expose donc au risque qu'aucune prémédication antalgique ne soit administrée au patient si celle-ci n'est pas prescrite de manière systématique. Cependant, la prescription en systématique peut entraîner une baisse de la réévaluation de la douleur par le soignant pendant les soins et exposer le patient à un risque accru d'effet indésirable si le soin est annulé.

Dans ses recommandations d'approche de la douleur cancéreuse publiées en 1986 et actualisées en 1997, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) préconise une approche pharmacologique par paliers après échec d'antalgiques moins puissants (21) (22). Le palier I correspond aux antalgiques non opioïdes, le palier II aux « opioïdes faibles » (Tramadol, Codéine et Opium) et le palier III aux « opioïdes

forts » (Morphine, Oxycodone, Fentanyl). Cette approche est depuis plusieurs années remise en question (23) (24). La nouvelle approche recommande un traitement adapté à la sévérité de la douleur, sans attendre l'échec d'un palier, afin de ne pas retarder la prise en charge.

a) Antalgiques non-opioides :

Paracétamol :

Le Paracétamol (ou Acétaminophène) est utilisé en pratique courante à raison d'un gramme une heure avant le soin. Il se révèle cependant souvent insuffisant à calmer les douleurs induites par les soins. Il est donc fréquemment associé avec des antalgiques opioïdes avec lesquels il présente une action synergique.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Ils sont indiqués dans les douleurs inflammatoires légères à modérées. Les douleurs procédurales n'étant par nature pas d'origine inflammatoire, ils n'ont que peu de place dans leur traitement. De plus, ils sont peu recommandés chez les personnes âgées en raison de leurs effets indésirables gastriques, rénaux et cardiaques (25).

Néfopam :

Inhibiteur de la recapture des monoamines, le Néfopam est souvent utilisé hors AMM par voie orale sur un sucre. En raison de son important effet anticholinergique, il n'est pas recommandé chez la personne âgée (26).

b) Tramadol, Codéine et Opium :

Ils sont indiqués dans les douleurs d'intensité modérée lorsque le paracétamol est insuffisant. Le terme opioïde « faible » est peu approprié car l'activité est dose-dépendante, ainsi leur activité à forte dose peut être équivalente à l'activité à faible

dose des opioïdes dit « puissants ». De plus, le Tramadol, la Codéine et l'Opium sont souvent mal tolérés chez le patient âgé (27). Aussi la tendance actuelle chez la personne âgée est d'avoir recours directement à de petites doses de « paliers III ». Afin de valider cette démarche, une étude italienne multicentrique a été conduite chez 110 patients naïfs d'opioïdes afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de petites doses de morphine (28). La dose moyenne de morphine après 4 semaine était de 45 mg, et une dose significativement plus petite était nécessaire chez les patients de plus de 65 ans (38 mg vs 50 mg, $p < 0.1$). La tolérance était bonne avec 7.4% d'effets indésirables de type nausées et vomissements, constipation, confusion et sécheresse buccale.

c) Opioides oraux à libération immédiate :

Les différents opioïdes n'ont pas tous la même puissance antalgique, cependant il est possible de passer d'un opioïde à un autre en utilisant la table d'équianalgésie (annexe 4) (29).

Morphine (30) :

Agoniste pur et sélectif des récepteurs μ qui diminue la libération de la substance P au niveau périphérique et central et bloque l'influx douloureux. Le sulfate de Morphine à action immédiate administré par voie orale a un délai d'action de 30 minutes et atteint son efficacité maximale en 1 heure. Sa durée d'action est d'environ 4 heures. La Morphine est métabolisée au niveau hépatique en deux dérivés actifs. Les dérivés sont ensuite éliminés par voie rénale (>90%). La morphine n'est donc pas l'opioïde de choix chez les insuffisants rénaux sévère (31).

Oxycodone (32):

L'Oxycodone est un dérivé semi-synthétique de la morphine. Sa puissance analgésique est égale à 2 fois celle de la morphine. La forme à libération

immédiate est un comprimé orodispersible ayant un délai d'action de 30 minutes et une durée d'action de 4 heures. L'oxycodone est métabolisé au niveau hépatique en un dérivé inactif et un dérivé actif (Oxymorphone). L'Oxymorphone est conjugué avec l'acide gluconique avant d'être excrété dans les urines. Seule 10% de la dose d'Oxycodone est excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Fentanyl (33) :

Le citrate de Fentanyl oral à libération immédiate est un morphinique de synthèse indiqué dans les douleurs paroxystiques chez les patients atteints de cancer ayant un traitement de fond équivalent à 60 mg de Morphine orale. C'est un agoniste pur avec une haute affinité et spécificité pour les récepteurs μ au niveau du SNC. Son action analgésique est 50 à 100 fois plus puissante que la morphine. Le Fentanyl se présente sous différentes formes transmuqueuses (comprimé gingival, spray nasal,...) avec une action rapide et courte. Le Fentanyl subit un métabolisme hépatique en métabolites inactifs, ainsi plus de 90% de la dose est éliminée par le foie. Son indication est la douleur paroxystique chez les patients cancéreux.

Les délais et durées d'action des différents opioïdes ont été synthétisés par l'Omédit Centre Val de Loire (annexe 5) (34) et le tableau ci-dessous résume les caractéristiques de ces trois opioïdes oraux à action immédiate (tableau 1) :

DCI	Spécialités	Délai d'action	Pic d'activité	Durée d'action	Elimination		
Morphine	Actiskenan® <i>gélule</i>	30	60	4 heures	Rénale		
	Oramorph® <i>solution buvable</i>	minutes	minutes				
Oxycodone	Oxynorm® <i>comprimé</i>	30	45-60	4 heures	Rénale et hépatique		
	Oxynormoro® <i>comprimé orodispersible</i>					minutes	minutes
Fentanyl	Actiq® <i>comprimé transmuqueux</i>	15	20-40	2 heures	Hépatique		
	Abstral® <i>comprimé sublingual</i>					minutes	minutes
	Effentora® <i>comprimé gingival</i>					minutes	minutes
Fentanyl	Instanyl® <i>spray nasal</i>	10	15	1 heure	Hépatique		
	Pecfent® <i>spray nasal</i>					minutes	minutes

Tableau 1 : Caractéristiques des opioïdes oraux à action immédiate

d) Effet indésirable des opioïdes

Voici les principaux effets indésirables des opioïdes :

- Système nerveux central : somnolence, confusion, myosis
- Système respiratoire : dépression des fonctions respiratoires
- Système digestif : constipation, nausées, vomissements
- Système urinaire : dysurie, troubles mictionnels, besoin impérieux d'uriner, rétention aiguë d'urine
- Système cardiovasculaire : hypotension, bradycardie

Les Opiïdes exposent également à un risque de dépendance à la fois psychique et physique. Cette dépendance est surtout observée lors de prises répétées d'opioïdes dans des douleurs chroniques induisant une tolérance et pouvant déboucher sur un processus addictif (35).

e) Coût du traitement

Les calculs ont été effectués à partir des prix publics présents dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des produits selon plusieurs hypothèses :

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

Traitement	Prix	Coût mensuel
Fentanyl intranasal Pecfent® 100µg (flacon de 8 pulvérisations)	48.14 € TTC 6.02 €/j	169 € TTC
Fentanyl oral Abstral® 100µg (30 comprimés)	179.37 € TTC 5.98 €/j	167,4 € TTC
Sulfate de morphine Actiskenan® 5mg (14 gélules)	1.85 € TTC 0.13 €/j	3.64 € TTC
Actiskenan® 10 mg (14 gélules)	2.26 € TTC 0.16 €/j	4.48 € TTC
Oxycodone Oxynormoro® 5mg (14 gélules)	2.19 € TTC 0.16 €/j	4.35 € TTC
Oxynormoro® 10 mg (14 gélules)	3.66 € TTC 0.26€/j	7.32€ TTC

Tableau 2 : Comparaison des coûts des traitements utilisés dans les soins de plaie

f) Autres antalgiques utilisés dans les douleurs procédurales :

Mélange Équimolaire d'Oxygène et Protoxyde d'Azote (MEOPA)

Le MEOPA est un gaz médical, administré par inhalation et ayant un effet systémique. Il présente une faible toxicité et une bonne efficacité. Il est rapide d'action puisqu'il agit en 3 minutes et est éliminé rapidement. Son utilisation est autorisée pour l'analgésie de courte durée des actes douloureux pendant 60 minutes quotidiennement sans dépasser 15 jours de traitement (36). Il permet de réaliser des actes douloureux superficiels comme les soins de plaie ou autres gestes n'excédant pas 30 minutes mais n'est pas utilisable pour la rééducation, du fait des modalités d'administration. Son efficacité sur les douleurs intenses peut être insuffisante et il est souvent utilisé en co-prescription avec des opioïdes.

Plusieurs facteurs limitent son utilisation en gériatrie (37). Le port du masque nécessaire à l'administration peut entraîner une anxiété, en particulier chez les patients avec des troubles cognitifs et son administration nécessite régulièrement la présence de deux soignants chez ces patients non-coopérants. En outre, son utilisation nécessite une formation régulière du personnel soignant et la gestion des bouteilles peut complexifier l'organisation des soins.

Xylocaïne 5% nébuliseur

Habituellement utilisée pour l'anesthésie locale des muqueuses oro-pharyngées ou des voies aériennes supérieures, la Xylocaïne est parfois utilisée hors AMM avant la détersion d'une plaie, en pulvérisation sur la plaie. Elle a un délai d'action de 3 à 10 minutes (38).

II. Spécificité de la prise en charge antalgique chez la personne âgée

La douleur est souvent banalisée chez la personne âgée et assimilée au grand âge. Pendant longtemps, il était estimé que les personnes âgées souffraient moins que les adultes en raison d'un système nerveux émoussé et d'un seuil de douleur plus élevée. Cette idée reçue a cependant été depuis écartée. On considère actuellement qu'il n'y a pas de différence significative entre la personne âgée et l'adulte dans l'intensité de la douleur ressentie. De plus, selon plusieurs études, la prévalence douloureuse s'accroît en fonction de l'âge (39) (40).

1) Evaluation de la douleur chez la personne âgée

La détection de la douleur chez le sujet âgé peut être difficile de par sa symptomatologie très variable et parfois trompeuse. En effet, la douleur peut s'exprimer par une agitation, une confusion, une dépression, un mutisme, une anorexie, des troubles du sommeil ou encore une perte d'autonomie. La personne âgée peut éprouver des difficultés plus importantes que l'adulte à décrire la douleur. En effet, les personnes âgées présentent fréquemment des déficits sensoriels ou cognitifs, ou des troubles du langage rendant difficile la communication de la douleur. Aussi il est primordial d'utiliser des échelles d'évaluation de la douleur adaptées à la personne âgée.

Acceptabilité des échelles d'auto-évaluation :

L'auto-évaluation de la douleur est plus délicate à pratiquer chez le sujet âgé. En effet, elle peut se heurter à des défauts de compréhensions mais également à des difficultés pratiques (difficulté de voir ou déplacer le curseur de l'EVA). Elle est malgré tout importante à réaliser même lorsque le patient semble avoir des troubles cognitifs. Il n'y a d'ailleurs pas de seuil minimum du Mini Mental State (MMS) pour l'utiliser.

Une étude a été conduite chez des sujets âgés de 82 ans en moyenne, séjournant en service de moyen séjour de gériatrie. L'étude comparait les résultats de 3 échelles d'autoévaluation (EVA, EN et EVS) à l'échelle d'hétéro-évaluation DOLOPLUS remplie par un médecin entraîné (41). 75% des patients ont pu répondre à au moins une échelle d'auto-évaluation. D'autres études ont pu corroborer ces résultats (42) (43). Il est important de noter que le pourcentage de réponse aux échelles d'auto-évaluation diminue chez les plus âgés et chez les patients avec des fonctions cognitives très altérées (MMS < 15). De plus, quelles que soient les tranches d'âge, le score de réponse diffère entre les différentes échelles avec une supériorité de l'EVS. En effet, 58% des patients âgés étaient capables d'utiliser l'EVA, 74% l'EVS versus 89-90% et 96-100% chez les sujets jeunes (43).

Algorithme d'évaluation de la douleur chez le patient âgé :

En pratique, dans la majorité des cas, les sujets âgés sont capables de fournir des renseignements fiables sur l'intensité de la douleur ressentie ainsi que ses caractéristiques et sa localisation. Des fonctions cognitives très altérées ou des comportements inattendus (agressivité, agitation,...) doivent faire pratiquer une hétéro-évaluation de la douleur.

Un algorithme d'évaluation de la douleur chez le patient âgé a d'ailleurs été élaboré par une équipe de chercheurs français (44) et préconise de :

- Tenter systématiquement d'obtenir une auto-évaluation de la douleur même si le patient semble présenter des troubles cognitifs.
- Si l'auto-évaluation semble fiable (généralement lorsque MMS \geq 18), confirmer le résultat par une hétéro-évaluation brève (ex : Algoplus®)
- Si l'auto-évaluation est problématique, le recours à une échelle d'hétéro-évaluation doit être systématique (Agloplus® éventuellement complétée de Doloplus® ou ECPA).
- Réévaluer la douleur du patient après chaque modification thérapeutique

2) Modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Le vieillissement entraîne de nombreuses modifications des paramètres physiologiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques listées dans le tableau (45) (46). Ces changements entraînent souvent une augmentation de la demi-vie des principes actifs et une sensibilité plus importante du patient âgé aux effets indésirables ainsi qu'aux interactions médicamenteuses.

	Modifications liées à l'âge	Conséquences cliniques
Absorption	Diminution de la vitesse de vidange gastrique et du péristaltisme intestinal Diminution de la surface d'absorption Diminution du débit sanguin	Retard d'absorption (peu d'effet clinique) Augmentation des effets indésirables gastro-intestinaux des morphiniques (constipation)
Distribution	Diminution de la masse corporelle et augmentation de la masse grasseuse Diminution de l'eau corporelle Diminution des protéines plasmatiques Diminution de la vascularisation tissulaire	Augmentation de la demi-vie des principes actifs liposolubles Diminution du volume de distribution des principes actifs hydrosolubles Augmentation de la fraction libre des médicaments et des interactions médicamenteuses
Métabolisation	Diminution du flux sanguin hépatique Diminution de la masse hépatique et du pouvoir métabolique hépatique	Diminution de l'effet de premier passage hépatique Diminution des réactions oxydatives entraînant une augmentation de la demi-vie Phase de conjugaison souvent préservée Difficulté de prédiction de l'effet individuel des traitements
Élimination	Diminution du flux sanguin rénal Diminution de la filtration glomérulaire Diminution de la fonction tubulaire	Diminution de l'excrétion rénale des principes actifs et de leurs métabolites entraînant une accumulation et une augmentation de la demi-vie
Pharmacodynamie	Diminution de la densité des récepteurs Augmentation de la sensibilité des récepteurs	Augmentation de la sensibilité aux effets indésirables des médicaments

Tableau 3 : Synthèse des modifications physiologiques liées au vieillissement

3) Particularités du traitement antalgique chez la personne âgée

En raison de la rareté des essais cliniques chez les personnes âgées de plus de 75 ans, les règles de prescriptions sont extrapolées à partir d'études disponibles chez l'adulte plus jeune. Le traitement de la personne âgée impose donc quelques règles supplémentaires prenant en compte le risque accru d'effets indésirables et de surdosage et leurs répercussions sur les fonctions cognitives et l'autonomie (47) :

- Utilisation de la posologie minimale efficace pour calmer la douleur (start low)
- Augmentation progressive de la posologie (go slow)
- Adaptation des intervalles de prise et de la dose unitaire selon les résultats de la réévaluation de la douleur, en tenant compte de la durée d'efficacité du médicament
- Utilisation des médicaments à élimination rapide

Il est nécessaire d'adapter la posologie initiale des opioïdes par voie orale à la fonction rénale (48):

Antalgique	Dosage habituel d'initiation	< 30ml/min	30-60 ml/min	> 60 ml/min
Morphine	5mg toutes les 4-6 heures	50%	75%	100%
Oxycodone	2.5mg toutes les 6 heures	50%	75%	100%
Fentanyl	100µg	100%	100%	100%

Tableau 4 : Adaptation conseillée des opioïdes à la fonction rénale en % de la dose initiale

III. Contexte de l'étude

1) Problématique de la douleur procédurale en gériatrie

Ainsi, bien que les douleurs procédurales soient une problématique quotidienne en gériatrie, leur prise en charge ne fait à ce jour pas l'objet de consensus. Les traitements médicamenteux ayant l'AMM dans cette indication sont les opioïdes oraux à courte durée d'action. Ces opioïdes ont cependant un délai d'action de 30 à 45 minutes et avec un pic d'activité à 1h. Une des causes importantes d'inefficacité

des antalgiques dans les douleurs procédurales correspond au non-respect de cette cinétique d'action, les soins étant réalisés soit trop tôt, soit trop tard. Il est en effet difficile dans l'organisation des soins aussi bien en milieu hospitalier qu'en soins à domicile de faire coïncider parfaitement le moment de pleine efficacité du traitement de la douleur avec les soins réalisés. De plus, en raison de leur délai d'action, il est impossible d'effectuer une titration antalgique pendant le soin. Ainsi, si le patient n'est pas correctement soulagé, une dose de rattrapage est impossible ce qui peut entraîner une interruption prématurée du soin.

Le médicament idéal pour la prise en charge des douleurs procédurales doit avoir à la fois un délai d'action rapide afin d'être administré juste avant les actes douloureux et de permettre une titration en cours de soins si besoin ; et une courte durée d'action afin de limiter les effets indésirables. Avec son délai d'action de 10 minutes pour une durée d'antalgie d'1 heure, le Fentanyl transmuqueux semble particulièrement intéressant pour la prise en charge des douleurs procédurales. Cependant, à l'heure actuelle, aucune forme de Fentanyl transmuqueux n'a l'AMM dans les douleurs procédurales.

2) Choix du Fentanyl intranasal

Le PecFent® (Fentanyl intranasal) référencé au livret thérapeutique du CHU Grenoble-Alpes a été retenu pour l'étude. Sa pharmacocinétique bien documentée semble intéressante dans la prise en charge des douleurs procédurales (49) (50). En complément de sa rapidité d'action, le Fentanyl est éliminé par voie hépatique ce qui réduit le risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale (fréquente en gériatrie).

La voie intranasale a été préférée aux autres voies transmuqueuses pour plusieurs raisons :

- Les patients gériatriques ont souvent des troubles de la déglutition ainsi que des mycoses buccales qui rendent les voies orales et buccales difficile à utiliser. La voie nasale permet de contourner parfaitement ce problème.
- La voie intranasale permet une titration au cours du soin. En effet, la première dose est administrée 10 minutes avant le soin. Si l'antalgie est insuffisante, il est possible d'administrer une dose de secours de Fentanyl intranasal dans l'autre narine après quelques minutes de soin.

3) Utilisation du Fentanyl intranasal dans les douleurs procédurales :

L'AMM du Fentanyl intranasal concerne exclusivement les douleurs paroxystiques chez le patient cancéreux ayant un traitement de fond opioïde équivalent à au moins 60 mg de morphine orale. Cependant il existe de nombreuses similitudes entre les douleurs procédurales et les douleurs paroxystiques (51). Il n'est donc pas surprenant que le Fentanyl intranasal soit décrit dans la littérature avec une utilisation dans les douleurs procédurales.

En effet, l'utilisation du Fentanyl intranasal a déjà été décrite dans le cadre de douleurs procédurales notamment en situation préhospitalière (52) (53). Une étude prospective monocentrique grenobloise a été réalisée en 2009 sur 226 patients en comparant le Fentanyl par voie intranasal et par voie IV lors du secours hélicoptéré (54). Le Fentanyl intranasal a montré une efficacité similaire à la voie IV avec peu d'effets indésirables. Le Fentanyl intranasal a également été décrit dans les douleurs liées à la séance de radiothérapie chez des patients cancéreux (55).

Un essai est en cours sur l'utilisation du Fentanyl sublingual dans les douleurs procédurales avant coloscopie (56). Un autre essai, également en cours, a pour but de déterminer la tolérance du Fentanyl intranasal dans les douleurs procédurales chez des patients cancéreux mais naïfs de morphiniques (57).

Ainsi, le Fentanyl intranasal semble très prometteur dans le traitement de la douleur procédurale. Cependant sa tolérance n'a pas encore été évaluée dans la population âgée. L'objectif de ce travail est d'évaluer la tolérance et l'efficacité du Fentanyl intranasal dans les douleurs procédurales liées aux soins de plaie et à la rééducation chez des patients âgés avec ou sans traitements de fond morphiniques.

Le protocole de l'étude a été élaboré en 2014 dans le cadre d'une première thèse présentée par Marion Payen (1) avec un financement du laboratoire Kyowa Kirin Pharma. Le protocole a été autorisé par le Comité de Protection des Personnes du Sud Est et par l'ANSM sous le numéro 2014-003156-31 (Annexes 6 et 7).

Dans le cadre de mon externat durant l'été 2015, j'ai pu observer le début de l'étude puisque seulement quelques patients avaient alors pu être inclus. Puis, en 2016, j'ai effectué un semestre d'internat en Gériatrie au CHU Grenoble-Alpes. J'ai alors pu observer la mise en œuvre de l'étude au quotidien et participer activement à l'inclusion d'une partie des patients ainsi qu'à une visite de contrôle de la part du CHU Grenoble-Alpes. J'ai également présenté plusieurs posters sur le thème de l'étude au congrès de la Société Européenne de Gériatrie et Gérontologie ainsi qu'à celui de la Société Française de Gériatrie et Gérontologie.

Nous présentons ici les résultats sur la tolérance du Fentanyl intranasal. L'efficacité fera l'objet d'une seconde publication.

Présentation de l'article :

Introduction:

Procedural pain (PP) is defined as short-lived acute pain associated with medical investigations and treatments conducted for the purpose of health care. PP are induced by procedures such as turning, cleaning, physiotherapy, or wound dressing. PP has a high prevalence: a study on 671 patients in two French hospitals showed that 55% of the patients experienced pain during procedures, severe to extremely severe in 57% of cases (8). PP can induce both immediate and long-term harmful effects, including fear, anxiety, aggressive behaviour, distrust of caregivers and refusal to consent to further procedure resulting in worsening patient's condition (58). However, PP is predictable and can be anticipated, prevented, and minimized if not eliminated.

Geriatric patients combine all the risk factors to present PP. The symptomatology of pain can be atypical with difficulty in expressing pain and they are particularly exposed to painful procedures (wound care, mobilisation, and physiotherapy) (9). Although well documented in children (59), there is a lack of consensus about PP in adults and especially in elderly patients. PP management requires non-pharmacologic and/or pharmacologic care based on non-opioid and opioid drugs depending on the intensity of pain during the procedure. Acetaminophen alone may not be sufficient and stronger painkillers could be indicated. Considering the risk of poor tolerance of weak opioids (tramadol or codeine) in the elderly subject, Oral Short Acting Opioids (OSAO) such as morphine or oxycodone are commonly used (27) (58).

The ideal analgesic should meet several criteria: 1/ be fast-acting to be effective, 2/ cover all the duration of the procedure (about 1 hour) and 3/ have a short enough duration of action to minimise side effects (20). OSOA require a particular organization and submit patient to side effects. Indeed, OSOA's peak of efficiency is 1 hour to 1 hour and a half, they are impossible to titrate during the procedure

and expose to a risk of accumulation in case of renal deficiency and their effect can last up to 3 to 6 hours (60). Fentanyl is a synthetic opioid, μ receptor agonist, highly lipophilic, 50 to 100 times more potent than morphine. Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) has a good bioavailability (71 to 89%), the peak activity is quickly reached (15 minutes) and the duration of analgesia of 1 hour. If analgesia is not reach, it is possible to administer a second dose in the other nostril 15 to 30 minutes after the first one. Fentanyl is mostly eliminated by hepatic route so the risk of accumulation in case of renal deficiency is minor. Moreover, intranasal route is a good alternative for patient with low venous capital or dysphagia which are frequent situations in geriatric. Pharmacokinetics of (FPNS) seems interesting for PP management allowing an administration shortly before the procedure and the possibility to adapt the dose during the procedure (49) (50).

FPNS has been commercialised in France in 2010 but intranasal route was already used for several years by inhaling intravenous Fentanyl (61). Its current indication is “management of breakthrough pain in adults who are already receiving maintenance opioid therapy for chronic cancer pain” (33). FPNS use has also been reported in patient without cancer : for postoperative or acute pain treatments, in children and adults in pre-hospital and hospital setting (49) (62). In addition, FPNS use has been suggested for the management of wound-related PP in advanced illness (63). Accordingly, FPNS could be able to replace the oral/intravenous opioids analgesia in the prehospital and hospital setting (49).

To our best knowledge, FPNS has never been investigated in the management of PP in non-cancerous geriatric patients (64). The main objective of our study was to assess tolerance of FPNS in PP induced by wound dressing and physiotherapy, in geriatric hospitalized patients, with or without background opioids treatment.

Methods:

Ethic approval

The present study was approved by the hospital ethic comity, the French national drug safety agency and registered in the European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database (number 2014-003156-31). Informed consent in writing was obtained from all participants.

Protocol

This pilot, monocentric, non-controlled non-randomized study was conducted from December 2014 to October 2017 in two geriatric wards (rehabilitation and acute medicine) of a French University Hospital.

Patients older than 75 who experienced moderate to severe pain, assessed by a Visual Analog Scale (VAS) $\geq 4/10$, during wound dressing or physiotherapy were eligible (65). Exclusion criteria were instable bone fracture, non-communicating patient (delirium or impossibility to assess pain with VAS), contraindication to opioids, drug interacting significantly with FPNS or be under legal protection.

For each patient, six sessions of care inducing pain were monitored (see figure 4).

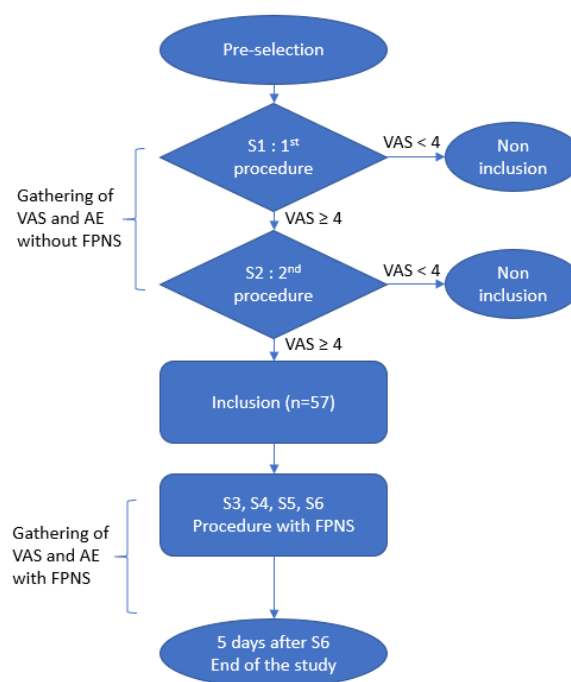


Figure 4: Study's flow chart

No FPNS was given during the first two sessions. FPNS was introduced at the third session. FPNS was administered by the nurse 10 minutes before the beginning of the procedure. A second dose was administered by the nurse 5 minutes after the beginning of the procedure if the VAS was still superior to four. A Procedure lasted between 20 to 30 minutes, up to 1 hour for some difficult wound care. FPNS could be titrated over a few procedures, starting with 100µg, with the possibility of increasing dosage over successive procedures according to pain assessments up to 400µg for opioid naïve patients and up to 800µg for others (see figure 5).

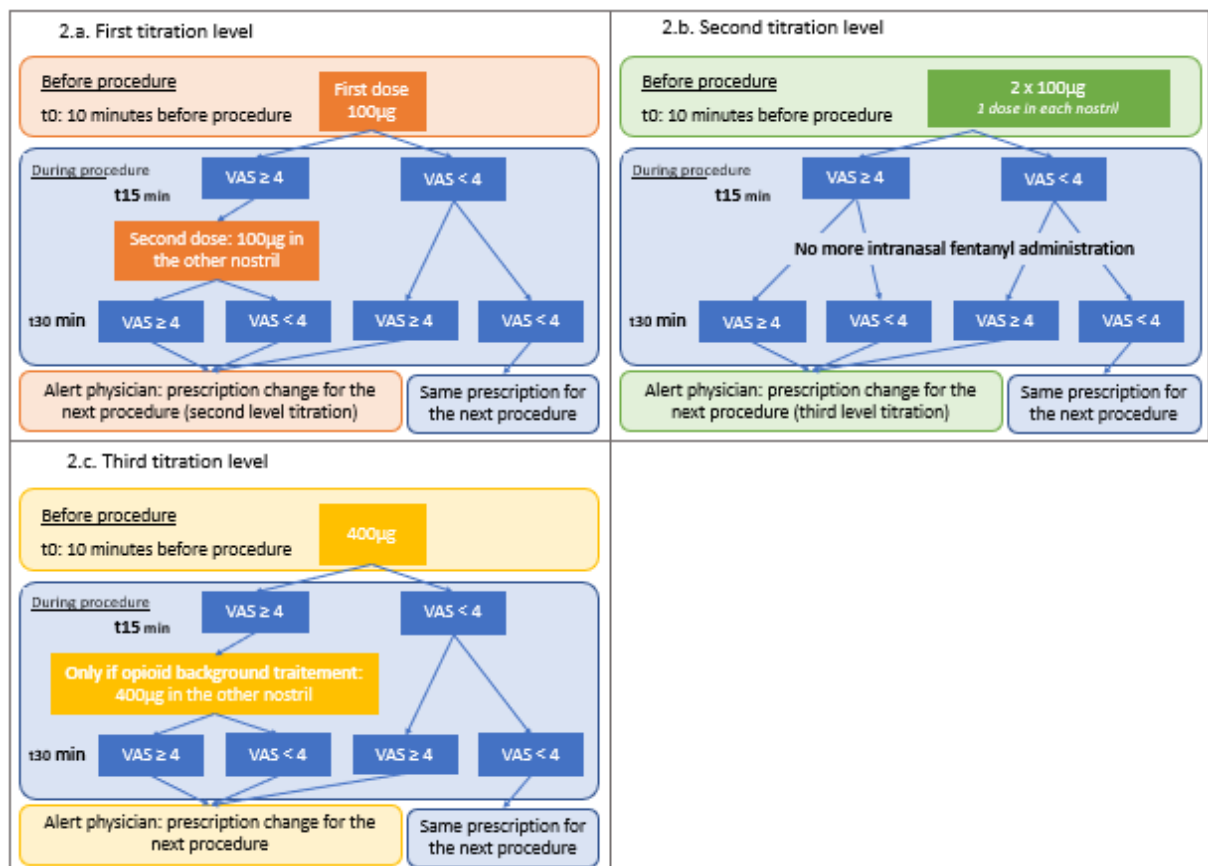


Figure 5: FPNS titration levels. There is 3 level of titration. The first (2.a) is the baseline titration level. The second level (2.b) is carried out from the second procedure if the first level is insufficient. The third level (2.c) is carried out from the third procedure if the first level is insufficient. VAS = Visual Analog Scale.

Outcome criteria

The main objective of our study was to assess tolerance of FPNS in PP induced by wound dressing and physiotherapy, in geriatric hospitalized patients, with or without background opioids treatment. The first criteria were the prevalence of adverse events (AE) imputable to FPNS. Second criteria were the description of the AE and difference of prevalence between naïve opioid patient and non-naïve.

Outcome measures

The Outcome measures were adverse events, sedation, and impact on the respiratory tract.

- All adverse events occurring from inclusion to five days after the intervention were gathered by asking patients before each care and five days after the last care: “have you had any issues since last care” and gathering spontaneous complaint to the nursing staff. The AE were then classified from grade 1 to 5 according to CTCAE Classification (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (66). The imputability of AE to FPNS was assessed separately by two pharmacovigilance experts. Patients discharged from the hospital within 5 days after procedure were contacted over the phone for the last AE collecting.
- Sedation and impact on the respiratory tract were measured with Ramsey scale and respiratory scale respectively (67) (68)(annexe 6), before care (t0), after 15 minutes and 30 minutes of the care, and, 30 and 60 minutes after the end of care (see figure 6). The patients were considered overdosed when sedation scale was superior to 4/6 or respiratory rate inferior to 10 breaths per minute. An overdose protocol based on naloxone was available: the nurse or the physiotherapist would stop de procedure, alert immediately the physician and oxygen and naloxone could be administered.

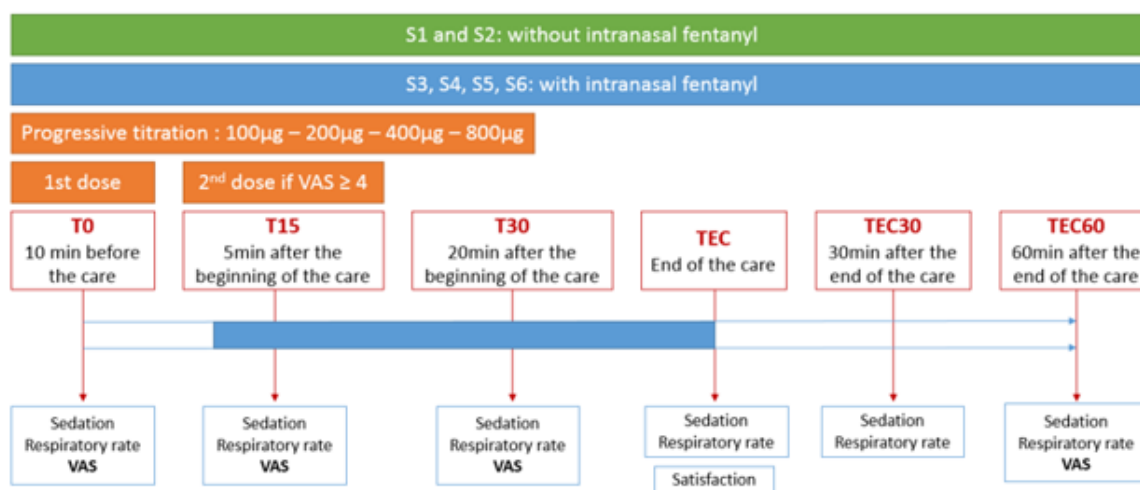


Figure 6: Procedure course including outcome measures. VAS = visual Analog Scale

Statistics

The variables collected to describe the studied sample were: gender, age, height, weight, type of procedure, MMSE and analgesic treatment (69).

Data were entered in a Microsoft Excel spreadsheet. Descriptive analysis was conducted on all variables collected. Qualitative parameters were expressed in numbers and percentages. Quantitative parameters were described by the mean \pm standard deviation, and by median with the 25th and 75th percentiles. No univariate analysis was done due to low number of patients within our study.

Sample size

No hypothesis has been made on the AE rate so no number of subjects needed could be calculated. Sample size has been estimated to be 60 patients.

Results:

Population:

Among the 57 patients included, female gender represented 72% of the total population (16 men and 41 women). Average age was 88 years old (78-100). Population characteristics are explained in tableau 5. Procedures were physiotherapy (45 patients) and wound dressing (12 patients). The mean Mini

Mental State Examination was 22/30 (quartiles 16.5 to 24). During the hospitalization, almost all patients had acetaminophen (95%) and forty-two patients (73.7%) had opioid background treatment: Fentanyl, Morphine or Oxycodone.

A total of 314 sessions were monitored, 113 without FPNS and 201 with FPNS: 105 with 100 µg, 84 with 200 µg, 10 with 400 µg and 2 with 800 µg. One patient only had one session without FPNS (instead of two) because of severe pain.

Name	Minimum	First quartile	Median	Mean	Standard Deviation	Third quartile	Maximum
Weight (kg)	30.8	54.8	61.8	63.76		73	99.5
Age (yrs)	78	84	89	88.32		93	100
MMS	6	16.5	22	20.12		23.75	28
Height (cm)	145	155	160	162.3		169	183
Peak VAS	0	5	6	6.05		8	10
AUC VAS	0	2.99	4.83	4.58		6.25	9.11

Tableau 5: Description of population characteristics

Global AE:

Twenty-three patients experienced 44 AE imputable to FPNS (40.4%). All AE imputable or otherwise are detailed in the annexe 7. Main side effects were nausea and vomiting (19% of all patients), somnolence (16%) and confusion (7%) (see tableau 6). These adverse events were of mild to moderate gravity. Two patients (3.5%) disrupted the treatment because of nausea. No local AE related to the intranasal administration were reported. Respiratory scale and Ramsay scale were normal except for the four overdoses. Mean respiratory scale was 0 (quartile 0 to 0) and mean Ramsay scale was 2 (quartile 2 to 2).

Adverse Events	% of all patients	% of naïf opioid patients
Somnolence	15,8 (n=9)	6,7 (n=1)
Vomiting	10,5 (n=6)	6,7 (n=1)
Nausea	8,8 (n=5)	6,7 (n=1)
Confusion	7 (n=4)	-
Accidental overdose	5,3 (n=3)	6,7 (n=1)
Dry mouth	5,3 (n=3)	-
Asthenia	3,5 (n=2)	-
Constipation	3,5 (n=2)	13,3 (n=2)
Anxiety	1,8 (n=1)	6,7 (n=1)
Cheyne-Stokes respiration	1,8 (n=1)	-
Dizziness	1,8 (n=1)	-
Fall	1,8 (n=1)	-
Hallucination	1,8 (n=1)	-
Insomnia	1,8 (n=1)	6,7 (n=1)
Nocturia	1,8 (n=1)	6,7 (n=1)
Respiratory distress	1,8 (n=1)	-

Tableau 6: Number of FPNS imputable AE as percentage of all 57 patients and as percentage of naïf opioids patients

Four patients (7%), including one opioid naïve patient, experienced severe adverse events:

- one patient experienced Cheyne-stroke dyspnea after FPNS 100µg administration. His transdermal Fentanyl had recently been increased to 37µg. FPNS treatment was resumed 4 days later with reduced dose of transdermal Fentanyl without complication.
- three accidental overdoses:
 - o One opioid naïve patient accidentally received 400µg instead of 100µg causing major somnolence for one hour after the procedure. Treatment was resumed at 100µg the next day without complication.
 - o One patient received 100µg of FPNS, he overdosed during his fifth procedure. His background treatment was 37µg of transdermal Fentanyl

and 5mg of oral immediate release oxycodone. Oxygen and Naloxone were administered, and the treatment was resumed four days later after a diminution of the transdermal Fentanyl without complication.

- One patient overdosed after receiving an increased dose of 400µg during his sixth procedure. He was also receiving 5mg of oxycodone in the morning. Oxygen and Naloxone were needed.

Treatment interruption:

Seventeen patients (29.8%) finished the follow-up earlier: 11 for early discharge or pain disappearance, 4 for alteration of general status unrelated to FPNS use and 2 due to nausea.

FPNS tolerance in naïve opioid treatment:

Six of the 15 naïve opioid patients (40%) experienced 9 adverse events. The AE profile was similar to non-naïve opioid treatment with nausea and vomiting, somnolence and confusion. Two patients (12%) experienced constipation versus zero in the non-naïve opioid group.

FPNS tolerance according to FPNS dosage:

The number of patients with AE increases with higher dose of FPNS (see tableau 7). 21% of patients receiving 100µg of FPNS experienced at least one AE, 32% of patients receiving 200µg and 38% for patients receiving 400µg. Only two patients had 800µg and no AE appeared. The AE rate for non-opioid patients was 15% for 100µg, 25% for 200µg and 67% 400µg. Due to the low number of patients, no statistical analyses could be made.

	FPNS dose			
	100 µg	200 µg	400 µg	800µg
Naïve opioid patients	15% (n=2/13)	25% (n=2/8)	67% (n=2/3)	/
Non-naïve opioid patients	24% (n=7/29)	35% (n=9/26)	20% (n=1/5)	0
All patients	21% (n=9/42)	32% (n=11/34)	38% (n=3/8)	0

Tableau 7: Patients with adverse events as percentage and number of patients receiving each dosage of FPNS

Discussion:

Our study showed that 40.3% of geriatric hospitalized patients experienced AE after FPNS use in PP induced by wound dressing and physiotherapy. AE observed were those expected with opioid use (nausea and vomiting, constipation, dizziness, somnolence).

The global adverse events rate in our study was similar to those described in the literature (70) (71) (72) (73) (74). Between 12 and 51% of young patients (mean age: 42.3- 68.5 years old) experienced AE with mainly nausea, vomiting, dizziness, and somnolence. Only 3 to 11% of patient's disrupted treatment because of side effects and no local AE were reported, this can probably be explained by the short duration of the study (4 procedures). While our serious AE rate was the same as that described in the literature (5% vs 0-7%), the type of AE was different. Studies described mainly dizziness or nausea while our patients experienced accidental overdoses. The fourth severe AE was due to a medication related error: 400µg of FPNS was administered to a naive opioid patient instead of 100µg. There was no consequence for the patient who resumed FPNS normally the next day. To prevent further events, the two dosages presentations were separated in the narcotic vault. Serious AE mainly affected patients with an important background treatment including long acting opioid (such as transdermal Fentanyl) and OSAO if needed. Also, FPNS was each time safely resumed after lowering background opioid

treatment. Health care organization includes procedures that occurred in the morning, and OSAO are usually administrate in the morning before mobilisation. In our study, the accidental overdoses could be linked to a short window between the OSAO and the FPNS administration. Therefore, if OSAO has been administrated just before the procedure, FPNS should not be used.

We might be surprised to find that our study included a population particularly at risk of developing AE and that FPNS tolerance was comparable to that of youth. This could be partly explained by the greater sensitivity of elderly to medication: therefore, we use lower dose of drugs (75) and only eight patients (14%) of our study needed a higher dose than 200µg (12 sessions).

Clinical researches on geriatric patients are sparse and this is, to our knowledge, the first study to examine FPNS tolerance in old-old patients (mean age 88 years) (76). Age-related physiological changes and multi-morbidity bring complexity to the diagnostic and therapeutic management phases. PP is still under-treated and under-considered. Two studies showed that only 8 and 25% of the patients received analgesic before painful and wound care respectively (15) (16). The lack of knowledge of geriatric specificities and assessment difficulties lead to under-diagnosis of pain in the elderly patient and to poor pain management. PP management is limited by patient-specific factor, notably patient's difficulty in expressing pain. Nevertheless, one of the major limiting factors is the lack of knowledge for health care professionals (HCPs) in screening, assessment, and treatment of PP. In addition, the fear of painkillers side effects and the lack of guidelines for procedural comfort contribute (17) (58). PP management need to take into account the time of action of the painkiller and to program and plan the course of treatment, that could represents a major organisational issue. Clearly, the lack of formation and practice leads to a lack of optimal management.

According to the summary of product characteristics, FPNS should only be used with a background opioid treatment superior to 60mg of morphine equivalent. Our study did not demonstrate an increased risk of AE in naïf opioid patients (40% of patients). However, the rate of AE increased with FPNS dose. Indeed, 15% of naïve opioid patients receiving 100µg of FPNS experienced at least 1 AE, 25% for 200µg and 61% for 400µg. Therefore, the titration phase must be very progressive. Also, it could be interesting to limit FPNS use in opioid naïve patients to 200µg. FPNS has two presentations quit similar, one of 100µg and one of 400µg. Limiting FPNS use to 200µg would also prevent any confusion between the two presentations and increase safety in use.

A French multicentre phase II study is undergoing to determine whether Fentanyl citrate can be effectively and safely use before painful procedures in patients without background opioid treatment and will hopefully support our findings (57).

For wound care, nurses administrated the FPNS 10 minutes before the procedure, then prepared the care tray and could immediately start the procedure. For physiotherapy, nurses administrated the FPNS and the physiotherapist took the patient to the rehabilitation room, located approximatively 10 minutes away from the room. A second dose could be administrated 5 minutes after the care beginning if the first dose is not sufficient. Conversely, by using the OSAO, nurses were not able to start the procedure quickly after administration and had to get back to the patient later on. FPNS use greatly facilitated the ward organisation and was easily integrated in the health care organisation. Extrapolating the results, FPNS use could also be interesting for PP in out of hospital setting (nursing home, home hospitalisation...) when caregivers have a limited time to attend to patient's care. Data on patient's and caregiver's satisfaction will be presented subsequently.

FPNS is interesting for PP but its prescription must be secured. Following the American opioid crisis, Fentanyl utilisation has increased exponentially in the last few years in Europe and in France with a high risk of misuse (77).

This is a proposition of a few rules to provide a framework for FPNS use:

- Controlled environment. FPNS indication should be limited to a secured environment where Naloxone can be rapidly available if needed
- Caregivers education. Formations of the nursing staff should be organised on FPNS use, AE surveillance and overdoses handling
- Limited dose. FPNS should be started at a 100µg dose and carefully increased until the optimal dose is found. The lowest efficient dose should be used and FPNS dose should be limited to 200µg in naïve opioid patients.
- Adverse Events premedication. Frequent and well-known AE should be anticipated. Laxatives in combination with opioids is one of the start criteria (26) Antiemetic if needed should be systematically prescribed with opioids.
- Pain assessment. Pain intensity should be regularly reassessed to ensure that patient's pain is well controlled and that FPNS is still needed. Indeed, as the patient state improves, procedures can become less painful. In our study, 11 patients interrupted their follow-up due to early discharge and pain reduction.
- Short duration. To minimize the risk of addiction, FPNS prescription should be as short as possible.

Our open labelled study was unblinded and without witness group, but it would have been unethical to compare intranasal Fentanyl to placebo. The low number of patients was a limitation and it was related to the difficulty of including patients: the short length of hospitalisation and the incidence of cognitive impairment in elderly hospitalized patients made it difficult to meet the inclusion criteria, notably the use of VAS to assess pain. In cognitive impaired patient, capacities to express, understand and participate to pain self-assessment can be impaired. The treatment of PP is even more challenging due to manage pain assessment. In this case,

numerical scale (self-assessment scale) used for all patients could have been supplemented by Algoplus scale (hetero evaluation), validated, and recommended for « non-communicative » patient. Another difficulty was to assess whether AE were due to FPNS use or background opioid treatment in non-opioid naïve patients. However, FPNS has been proven safe and well tolerated compared to other rapid onset opioids for treatment on breakthrough pain (73) (78).

Conclusion

Our prospective study shows that 40.3% of geriatric hospitalized patients, with or without background opioids treatment, experienced AE after FPNS use, in PP induced by wound dressing and physiotherapy. FPNS has an interesting profile of tolerance in geriatric patients. Given the frequency and consequences of PP, especially the risk of rupture in patient care, FPNS shows a good risk-benefit assessment in PP amongst elderly population. This study however underlines the need for a secured framework for FPNS use. Prescription has to be reassessed and personalised to each patient's pain and tolerance. Additional data on FPNS efficiency and caregiver and patient's satisfaction will be presented subsequently.

Discussion

I. Synthèse des résultats sur la tolérance du Fentanyl intranasal

Cette étude est à notre connaissance la seule à s'intéresser à la tolérance du Fentanyl intranasal dans les douleurs procédurales chez des sujets âgés de plus de 75 ans. Cinquante-sept patients ont pu être inclus avec une moyenne d'âge de 88 ans. Au total, 314 séances de soins ont été monitorées : 113 sans Fentanyl, 201 avec 100µg, 84 avec 200µg, 10 avec 400µg et 2 avec 800µg.

Vingt-trois patients (40.4%) ont expérimenté 42 effets indésirables liés au Fentanyl. Les effets indésirables, de sévérité faible à modérée, étaient nausées et vomissements (19% des patients), somnolence (16%) et confusion (7%). Deux patients (3.5%) ont souhaité interrompre le traitement à cause de nausées. Il n'y a eu aucun effet indésirable inattendu. Notre population étant limitée, il était peu probable de rencontrer des effets indésirables rares. Les échelles respiratoires et de sédation sont restées normales sauf dans les 3 cas de surdosage.

Quatre effets indésirables graves ont été imputés au Fentanyl :

- Une patiente naïve d'opioïde a reçu par erreur 400µg de fentanyl au lieu de 100µg ce qui souligne le risque de confusion entre les 2 dosages, les deux présentations médicamenteuses étant très similaires (Annexe 10).
- Une patiente a expérimenté une dyspnée de Cheyne-stroke après l'administration de 100µg de Fentanyl intranasal. Son traitement de fond par Fentanyl transdermique avait été récemment augmenté.
- Un patient a fait un surdosage lié à l'administration de 100µg de Fentanyl en plus de son traitement de fond. Le patient avait reçu 5mg d'Oxycodone à libération immédiate le matin du soin. L'administration de Naloxone a été requise et le traitement a pu être repris après diminution du traitement de fond.

- Un patient non-naïf a fait un surdosage après l'administration de sa première dose de 400µg. Ce patient avait également reçu 5mg d'Oxycodone à libération immédiate et de la Naloxone a dû lui être administré.

Ces résultats correspondent à ceux retrouvés dans la littérature chez une population plus jeune, que ce soit dans le cadre de l'AMM ou non. En effet, la proportion de patients ayant subi des effets indésirables et ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables varie respectivement entre 12 et 51% et entre 3 et 11% (70) (71) (72) (73) (74).

De plus, la majorité des effets indésirables étaient de sévérité faible à modérée. Ces effets indésirables majoritairement digestifs peuvent être anticipés et prévenus par des thérapeutiques adéquates. En effet, il est déjà recommandé que des laxatifs soient systématiquement prescrits en association avec les opioïdes (26). De la même manière, on peut suggérer la prescription d'antiémétiques si nécessaire pour prévenir les nausées et vomissements.

L'impact de la dose de Fentanyl sur la survenue d'effets indésirables est controversé dans la littérature. Dans notre étude, 21% des patients ayant reçu 100µg ont présenté un effet indésirable contre 32% pour 200µg et 38% pour 400µg. Cependant, seulement 5 patients ont nécessité une dose supérieure à 200µg ce qui ne nous a pas permis de vérifier la significativité d'une telle relation.

Chez les patients ayant un traitement opioïde de fond, une réadaptation du traitement de fond peut être requise afin de limiter le risque d'effets indésirables. Souvent, le traitement de fond est composé d'un opioïde à action longue qui couvre la douleur chronique et un opioïde à action immédiate si nécessaire afin de soulager les pics douloureux sur la journée. Une grande partie des soins ayant lieu le matin dans le service (toilette, mise au fauteuil,...), il n'est pas rare qu'un opioïde à action immédiate soit donné de manière systématique le matin. Avant l'administration du Fentanyl intranasal, il convient donc de vérifier si un autre

opioïde à libération immédiate a été donné plus tôt, afin d'éviter de doubler les effets et donc d'exposer le patient à un risque de surdosage.

Quinze patients (26.3%) étaient naïfs d'opioïdes. Chez ces patients, 6 ont présenté des effets indésirables (40%) dont un effet indésirable grave. Le profil des effets indésirables était similaire à celui des patients non-naïfs. Cependant, la dose de Fentanyl semble avoir un impact important puisque 15% des patients ayant eu 100µg ont présenté un effet indésirable contre 25% pour 200µg et 67% pour 400µg. Au vu du faible effectif de l'étude, aucune statistique n'a pu être réalisée. Le Fentanyl intranasal semble donc aussi bien toléré chez les patients naïfs d'opioïdes que chez les non naïfs, mais il semble intéressant de limiter la dose de Fentanyl intranasal chez ces patients à 200µg. Une étude française multicentrique de phase II est actuellement en cours afin de déterminer la tolérance du Fentanyl intranasal dans les douleurs procédurales et chez des patients naïfs d'opioïdes ou ayant moins de 60mg de morphine (57).

II. Cadrage de l'utilisation du Fentanyl

Depuis la mise en place des plans d'amélioration de la prise en charge de la douleur en 1998, la mise à disposition et l'utilisation de médicaments opioïdes n'a cessé de croître. Ainsi, les antalgiques opioïdes sont responsables d'un nombre élevé et croissant d'overdoses dans le monde, en particulier aux Etats Unis où 128 personnes meurent quotidiennement d'overdose (79). Si la situation est moins catastrophique en France et en Europe, elle reste préoccupante. En effet, depuis 2013 nous subissons les effets d'une troisième vague d'augmentation du nombre de morts par overdose liée aux opioïdes de synthèse comme le Fentanyl (77). L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a d'ailleurs publié en 2013 une mise en garde sur le risque de mésusage liés aux

Fentanyl transmuqueux (80). En outre, le coût du Fentanyl est loin d'être négligeable par rapport aux autres opioïdes (Oxycodone et Morphine).

C'est pourquoi la prescription de Fentanyl transmuqueux doit être encadrée. Suite à notre étude, il pourrait être intéressant de proposer des règles de bon usage afin de cadrer l'utilisation du fentanyl intranasal dans le cadre de la prise en charge des douleurs procédurales :

Prescription réservée à un environnement contrôlé. L'utilisation du Fentanyl intranasal doit pouvoir s'inclure dans l'organisation des soins afin que la programmation du soin concorde avec l'efficacité du traitement. Cet élément doit être pris en compte dès la prescription du Fentanyl intranasal. De plus il doit être prescrit à distance d'un autre opioïde à libération rapide afin d'éviter tout surdosage. Un lieu de stockage fermé à l'écart des autres médicaments doit être disponible (81). Ce lieu stockage doit également être prévu pour éviter toute confusion entre les deux dosages. Enfin, la Naloxone ainsi que de l'oxygénothérapie doivent être utilisables et rapidement disponibles.

Dose limitée. Au vu du risque d'abus, d'effet indésirable et de tolérance, le Fentanyl intranasal doit être prescrit à la dose minimale efficace. Le traitement doit être débuté à 100µg et augmenté progressivement jusqu'à la dose optimale. De plus une dose maximale de 200µg ne devrait pas être dépassée chez les patients naïfs d'opioïdes.

Réévaluation du traitement et durée de prescription limitée. Pour les mêmes raisons, la durée de prescription du Fentanyl doit la plus courte possible. Il est fréquent que les douleurs procédurales s'estompent avec le temps en fonction de l'amélioration de l'état du patient. Afin de garantir une prescription la plus courte possible mais également le soulagement des douleurs procédurales, l'intensité de la douleur et donc l'intérêt du Fentanyl doit être réévalué à chaque séance. La prescription de Fentanyl doit être arrêtée dès qu'elle n'est plus nécessaire. De plus

cette réévaluation doit être tracée dans le dossier du patient afin de favoriser la transmission de l'information entre les professionnels de santé.

Prise en charge des effets indésirables. Les effets indésirables des opioïdes et donc du Fentanyl sont déjà bien connus. Une surveillance étroite de ces effets indésirables doit être réalisée (sédation, confusion, rétention d'urine...). De plus les effets indésirables digestifs doivent être prévenus par l'utilisation de laxatif et d'antiémétiques

Education du personnel soignant. Il est important de ne pas banaliser l'utilisation d'opioïdes, aussi les médecins et le personnel soignant doivent être sensibilisés à l'utilisation de ces antalgiques : évaluation de la douleur, utilisation, effets indésirables, risque de mésusage, prise en charge des surdosages...

III. Intérêt de l'étude

1) Population gériatrique

La particularité de notre étude tient principalement de la population étudiée. En effet, notre étude s'intéresse aux personnes âgées de plus de 75 ans, population la plus exposée aux médicaments et aux effets indésirables et souvent exclue des essais cliniques.

En effet, il a été montré que dans un tiers des études, les patients âgés de plus de 75 ans sont exclus sans justification (82). Une autre étude a montré que parmi les protocoles soumis à un comité d'éthique sur des sujets impliquant potentiellement des personnes âgées, 55% contenaient une limite d'âge maximale injustifiée (76). Cette exclusion peut être expliquée en partie par la difficulté de conduire des études cliniques gériatriques, cette population présentant plus d'effets indésirables

et plus de comorbidités que les patients plus jeunes, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile.

Concernant l'utilisation du Fentanyl intranasal dans les douleurs procédurales, l'âge moyen des patients inclus dans les études sur cette indication variait entre 42 et 68 ans (70) (71). En outre, dans les études ayant conduit à la mise sur le marché du Pecfent®, seul 3.8% des patients inclus avaient plus de 75 ans (33). Les RCP du Fentanyl stipulent : « Rien n'indiquait que chez les patients âgés la dose efficace tendait à être plus faible ou que les effets indésirables aient été plus nombreux. Néanmoins, étant donné l'importance des fonctions rénale et hépatique dans le métabolisme et la clairance du fentanyl, des précautions supplémentaires s'imposent lors de l'utilisation de PecFent chez les sujets âgés. ».

Ce manque d'étude peut avoir des conséquences délétères. En effet, une étude a montré que les opioïdes étant souvent sous-prescrits dans les douleurs de la personne âgée en raison d'un risque accru d'effets indésirables chez la personne âgée (83).

Notre étude permet ainsi d'avoir des données plus approfondies de tolérance chez la personne âgée voie très âgée puisque l'âge moyen était 88 ans (± 4 ans) et que le patient le plus âgé avait 100 ans. Nous avons considéré que l'âge ne devait pas être une contre-indication à l'inclusion dans l'étude malgré sa mise en œuvre complexe.

Une étude publiée en 2001 fait un résumé des problèmes pratiques et éthique des essais cliniques en gériatrie (84) :

- Difficulté au niveau du protocole : la population âgée étant très hétéroclite, le nombre de sujet à inclure est souvent plus important que dans une population plus jeune. Les critères d'inclusions et d'exclusions doivent en conséquence être suffisamment large, d'autant que les principaux critères d'exclusions sont

liés aux comorbidités très fréquentes en gériatrie. Dans notre étude, le principal critère d'exclusion des patients était la capacité à utiliser une EVA ou une EVN pour évaluer sa douleur. Ceci a entraîné un retard dans les inclusions et l'objectif initial de 60 patients n'a pu être atteint. Même si l'EVS semble être une échelle plus adaptée chez le sujet âgé, nous avons fait le choix de l'EVA et l'EN car elles permettent d'avoir des résultats précis pour évaluer l'efficacité du traitement (5). L'ajout d'une échelle d'hétéroévaluation aurait pu permettre l'inclusion d'un plus grand nombre de patients. Ces points seront abordés dans l'étude de l'efficacité du Fentanyl.

- Le taux de recrutement est également plus faible que chez le sujet jeune. D'après les auteurs, le problème vient principalement de l'entourage du patient et de la signature des consentements. Nous nous sommes également heurtés à ce problème au cours de l'étude en raison d'incapacité à signer le consentement en raison d'incapacité à écrire (hémiplegie, maladie de parkinson, illettrisme...), de la volonté à informer la famille et que celle-ci soit présente pour la signature qui a engendré des retards de traitements et le refus des patients par peur des opioïdes et de leurs effets secondaires, y compris les patients ayant un traitement opioïde de fond.
- Limitation de la capacité de décision. Il est nécessaire de déterminer la capacité de compréhension du patient ainsi que son statut cognitif afin de s'assurer que le patient exprime un consentement éclairé. Il est souvent nécessaire de passer beaucoup de temps avec la personne âgée afin de lui expliquer les tenants et aboutissant du protocole.

Toutes ces difficultés doivent être prise en compte lors de la rédaction du protocole de l'étude. Une étude pilote peut être nécessaire afin d'évaluer la faisabilité de l'étude.

2) Condition réelle de soin

Une autre particularité de l'étude était sa réalisation dans les conditions habituelles du service. En effet, il s'agissait d'évaluer une nouvelle prise en charge médicamenteuse sur les douleurs procédurales, ces soins étant habituellement pratiqués dans le service. Concernant les critères d'évaluation d'efficacité et notamment sur l'organisation, il était indispensable de maintenir l'environnement habituel de réalisation de ces soins afin de pouvoir évaluer l'impact réel en soins courants de l'utilisation du fentanyl. Aucun temps infirmier ou kinésithérapeute supplémentaire n'a été demandé pour la réalisation de l'étude. Les soins étaient réalisés de la même manière pour les patients hors protocole.

Notre étude a permis de mettre en avant d'autres difficultés dans la mise en œuvre de l'étude :

- Difficultés liées au médicament : le service disposait d'une dotation Pecfent®. Les flacons réservés à l'étude ont donc dû être séparés de la dotation habituelle de stupéfiant, ils ont donc été placés dans un coffre fermant à clé. S'agissant à la fois de stupéfiant et de traitements liés à une étude clinique, une traçabilité supplémentaire était nécessaire au moment de l'administration. Le renouvellement des flacons de l'étude était également différent de celui des stupéfiants habituels puisque les flacons étaient délivrés par le service des Essais Clinique du CHU Grenoble-Alpes. Par ailleurs, l'étude se déroulant en ouvert, les flacons de Fentanyl n'étaient pas attribués aux patients et une dotation de flacons de Pecfent® 100µg et 400µg a été mise à disposition dans l'unité de soins. Au début de l'étude, une confusion entre les 2 dosages s'est produite et a nécessité de repenser les modalités de stockage en incluant une séparation entre les deux dosages.
- Besoin de formation du personnel soignant : plusieurs formations ont été organisées à la mise en place de l'étude sur l'évaluation de la douleur et

l'utilisation du Fentanyl. Ces formations ont été régulièrement répétées pendant toute la durée de l'étude.

Ainsi mener une étude clinique chez la personne âgée occasionne de nombreuses contraintes qu'il faut prendre en compte lors de la mise en place d'études sur l'utilisation des médicaments. Pour autant, il y a un besoin d'information d'efficacité et de tolérance dans cette population et l'âge ne devrait pas constituer un critère d'exclusion.

3) Place du pharmacien clinicien

Le pharmacien a une place importante dans la recherche biomédicale puisqu'il agit à tous les niveaux en interaction avec l'ensemble des acteurs de la recherche. Ses missions sont définies par le Code de la Santé Publique et les Bonnes Pratiques Cliniques (85; 86). La figure 7, reprise du livre Pharmacie Clinique et Thérapeutique 2nd édition résume ces différentes missions (87).

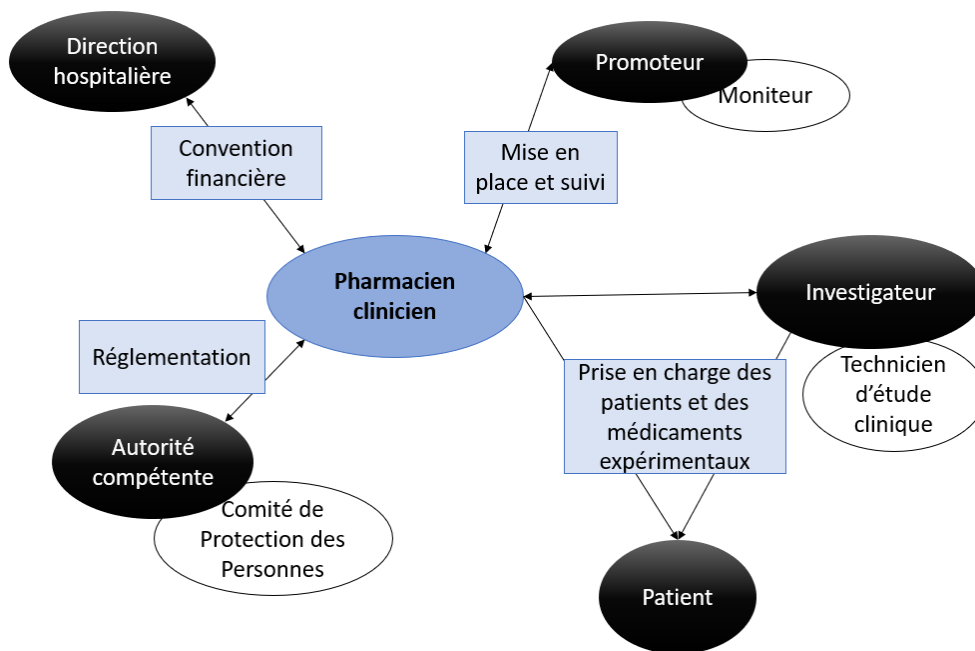


Figure 7 : Place du pharmacien dans la recherche biomédicale

Mise en place de l'étude : le pharmacien est chargé notamment d'évaluer les surcoûts liés à la gestion de l'essai, ce qui permettra d'établir une convention financière. Le pharmacien est également responsable des visites de suivi de l'étude.

Approbation de l'étude : le pharmacien hospitalier participe à l'évaluation des dossiers sur les domaines relevant de sa compétence. Il s'assure de la qualité de la documentation, de l'utilisation et du circuit des médicaments prévu dans le protocole. Il participe également à l'évaluation de l'information des patients sur les conditions de bon usage des produits expérimentaux.

Gestion du médicament expérimental : le pharmacien est responsable de la gestion, de l'approvisionnement, de l'identification des médicaments, de la détention, de la dispensation et éventuellement de la préparation des médicaments expérimentaux. Le pharmacien est également chargé de veiller au bon usage des médicaments expérimentaux au sein des unités de soins, en lien avec l'investigateur.

Conseil au patient : le pharmacien est chargé de donner au patient toutes les informations concernant le bon usage du médicament expérimental (posologie, utilisation, conservation, retour,...)

Ainsi, la place du pharmacien dans les études cliniques est particulièrement importante. Dans le cadre de l'étude, le pharmacien clinicien et l'interne du service ont été fortement impliqués dans la rédaction du protocole de l'étude (1), dans la gestion du traitement au sein du service (renouvellement des flacons, surveillance de la traçabilité des administrations...), dans l'inclusion avec les conseils aux patients et le recueil du consentement, dans la formation du personnel soignant et dans les visites d'audit.

THÈSE SOUTENUE PAR : Laurentine MALJEAN

TITRE :

FENTANYL PECTIN NASAL SPRAY'S TOLERANCE IN PROCEDURAL PAIN IN GERIATRIC PATIENTS

CONCLUSION :

Les patients âgés sont quotidiennement sujets à des soins douloureux tels que la rééducation, les soins de plaie ou la simple mobilisation. Aucun consensus n'existe concernant la prise en charge médicamenteuse de ces douleurs procédurales. Le recours aux opioïdes oraux à courte durée d'action constitue le premier choix thérapeutique. Cependant, leur pharmacocinétique pose plusieurs problèmes en termes de couverture des besoins antalgiques et d'organisation des soins. Le fentanyl intranasal montre un profil pharmacocinétique intéressant dans ce cadre par son délai rapide d'action et sa courte durée d'action, qui correspond au profil de la douleur procédurale. Bien que le fentanyl intranasal n'ait l'Autorisation de Mise sur le Marché que dans les douleurs paroxystiques chez les patients atteints de cancer ayant un traitement de fond opioïde, quelques études montrent son efficacité et sa bonne tolérance dans d'autres douleurs aiguës telles que les douleurs post-opératoires ou les douleurs de soins de plaie. Cependant il n'existe pas de données de tolérance ou d'efficacité chez la personne âgée, avec ou sans traitement de fond opioïde.

Notre travail s'inscrit dans le cadre de l'étude n°2014-003156-31 qui a pour objectif principal d'évaluer la tolérance du fentanyl intranasal utilisé dans la prévention des douleurs liées aux soins, chez les patients âgés avec ou sans traitement de fond opioïde. Elle a été menée sur 57 patients hospitalisés dans deux services de médecine aiguë et de soins de suite et réadaptation gériatriques. Pour chaque patient, 6 séances de soins (soins de plaie ou de rééducation post-opératoire) étaient monitorées : les deux premières sans traitement spécifique, les suivantes avec prise en charge de la douleur par le fentanyl intranasal. Le fentanyl était instauré à 100µg

et titré sur plusieurs séances jusqu'à un maximum de 800µg chez les patients non-naïfs de morphiniques et 400µg chez les naïfs. Au total, 314 séances de soins ont été menées et suivies dans le cadre de cette étude. Concernant la tolérance, 42 effets indésirables ont été imputés au fentanyl intranasal, chez 22 patients (40.2%). Ces effets indésirables étaient majoritairement légers à modérés, incluant nausées, vomissements, confusion et somnolence. Aucun effet indésirable inattendu n'a été retrouvé. Quatre effets indésirables graves dont 3 liés à des surdosages accidentels ont eu lieu. Aucun sur-risque d'effet indésirable n'a été observé chez les patients naïfs d'opioïdes.

Le fentanyl intranasal est donc une piste intéressante dans la prise en charge des douleurs procédurales en milieu hospitalier chez la personne âgée avec ou sans traitement de fond. Sa prescription doit cependant s'intégrer dans un protocole incluant une réévaluation quotidienne de l'indication, une titration des posologies de fentanyl, la surveillance des effets indésirables y compris la prévention de la constipation induite, ainsi qu'une organisation de service pour permettre une efficacité sur la douleur procédurale. L'évaluation de l'efficacité prévue dans l'étude est attendue, afin de conforter ces résultats.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 20/11/2020

LE DOYEN

Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :

GILBERT Hudance


LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

P^r Pierrick BEDOUCH
Pharmacien PU-PH
Responsable de Pôle
Pôle Pharmacie
CHU GRENOBLE ALPES
N° ordre de section : 120414-H
N° RPPS : 10001813269

Bibliographie

1. **Thèse Payen, Marion.** Tolerance d fentanyl intranasal dans les douleurs procedurales chez la personne agée, élaboration et mise en place d'un protocole de recherche : étude FenTA. 2015.
2. **Merkey H, Bogduk N, International Association for the Study of Pain.** *Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nd ed.* Seattle : IASP Press, 1994. 222p.
3. **Donnadieu S, Wrobel J.** *Douleurs Induites.* Rueil-Malmaison : Institut USPA de la douleur, 2005.
4. **Santé, Haute Autorité de.** Fiche descriptive de l'indicateur de qualité et de sécurité des soins "évaluation et prise en charge de la douleur" en MCO. [En ligne] Version 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_627698/fr/igss-2020-transversaux-secteur-mco-campagne-de-recueil-des-indicateurs-de-qualite-et-de-securite-des-soins-annulee.
5. **Rat P, Bonin-Guillaume S.** Douleur du sujet âgé et difficulté d'évaluation. *Douleurs.* 2008, Vol. 9, 2-8.
6. **AGS.** Panel on persistent pain in older persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatric Soc.* 2002, Vol. 50, 205-224.
7. **Occitanie, Réseau interclud.** Outils d'évaluation et d'aide au diagnostic de douleur. [En ligne] <https://www.interclud-occitanie.fr/outils-douleur/outils-devaluation-et-daide-au-diagnostic-douleur#heteroevaluation>.
8. **Coutaux A, Salomon L, Rosenheim M et al.** Care related pain in hospitalized patients: A cross-sectional study. *Eur J Pain.* 2008, Vol. 12, 3-8.
9. **Cimerman P, Galinski M, Tibault P et al.** *Etude REGARDAS: Recueil épidémiologique en Gériatrie des Actes Ressentis comme Douloureux et Stressants.* Issy les Moulineaux : Douleurs provoquée par les soins, 2010.
10. **Initiative, World Union of Wound Healing Societies'.** *Principle of best practice. Minimising pain at wound dressing related procedure, a consensus document.* London : MAP ltd, 2004.
11. **S, Perrot.** *Douleurs ostéo-articulaires de la personne âgée.* s.l. : USPA, 2011.
12. **A, Belbachir.** Prise en charge de la douleur après prothèse totale de hanche. *Douleurs Evaluation Diagnostic Traitement.* 2012, Vol. 13, 63-73.
13. **D, Le breton.** Douleur et relation de soins. *Soins.* 2012, Vol. 55, 34-35.
14. Le programme national de lutte contre la douleur. 2002-2005. Vol. circulaire DHOSE/E n°2002-266.
15. **Stanik-Hutt JA, Soeken KL, Belcher AE et al.** Pain experiences of traumatically injured patients in a critical care setting. *Am J Crit Care.* 2001, Vol. 10, 252-259.
16. **Stotts N, Puntillo K, Morris AB et al.** Wound care pain in hospitalized adultes patients. *Heart Lung.* 2004, Vol. 5, 321-332.
17. **Czarnecki M, Simon K, Armus C, et al.** Barriers to pediatric pain management: a nurse perspective. *Pain Management Nurses.* 2010, Vol. 12, 154-162.
18. **Alami S, Desjeux D, Lefèvre-Colau M.M et al.** Management of pain induced by exercise and mobilization during physical therapy programs : views of patients and care providers. *BMC musculoskelet disord.* 2011, Vol. 12, 172.
19. **Lhuillery D, Cosquéric G.** Douleurs induites par les soins : analyse de l'évolution des données d'une enquête annuelle de prévalence de la douleur. *Douleur Evaluation Diagnostic Traitement.* 2008, Vol. 9, 113-117.
20. **J, Given.** Management of procedural pain in adult patients. *Nursing standard.* 2010, Vol. 14, 35-40.
21. **organisation, World Health.** *Cancer pain relief.* Geneva : s.n., 1986.
22. **Organisation, World Health.** *Traitement de la douleur cancéreuse.* Geneva : s.n., 1997.
23. **Esisenberg E, Marinangeli F, Birkhahn J et al.** Rime to modify the WHO analgesic ladder ? *Pain: Clinical Updates.* 2005, Vol. 5, 1-4.
24. **D, Luisser.** Spécificités de la prise en charge antalgique de la douleur chez la personne âgée. [auteur du livre] Pickering G editors. *Douleurs et personne âgée.* Paris : A Editorial, 2010.
25. **Capriz F, Chapiro S, David L et al.** Consensus multidisciplinaire d'experts en douleur et gériatrie : utilisation des antalgiques dans la prise en charge de la douleur de la personne âgée (hors anesthésie). *Douleurs Evaluation Diagnostic Traitement.* 2017, Vol. 18, 234-247.
26. **Lang P, Dramé M, Guignard B et al.** STOPP/START.v2 criteria: Adaptation into French language. *NPG.* 2015, Vol. 15, 323-336.
27. **Mercadante S, Arcuri E.** Pharmacological management of cancer pain in the elderly. *Drugs Aging.* 2007, Vol. 24, 761-776.
28. **Mercadante S, Porzio G, Ferrera P et al.** Low Morphine Doses in Opioid-Naive Cancer Patients with Pain. *J Pain Symptom Manage.* 2006, Vol. 31, 242-247.
29. **passiatifs, Société Française d'Accompagnement et de Soins.** table pratique d'équianalgie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception. [En ligne] Octobre 2016.
30. **Morphine.** Résumé des Caractéristiques du produit.
31. **Bourquin V, Petignat PA, Besson M et Piguet V.** Analgésie et insuffisance rénale. *Rev Med Suisse.* 2008, Vol. 4, 2218-2223.
32. Oxycodone. *Résumé des caractéristiques du produit.*
33. Pecfent summary of product characteristics. update 2017.
34. **loire, OMEDIT centre val de.** *prévention de la douleur induite par les soins chez l'adulte.* 2012.

35. **Muller A, Koch B, René F et al.** Mécanismes de la tolérance et de la dépendance aux opioïdes. *Annales Françaises d'anesthésie et de réanimation*. 1999, Vol. 18, 866-895.
36. **Santé, Agence Nationale de Sécurité du Médicament des des Produits de.** Lettre aux professionnels de santé : mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) : ANTASOL, ENTONOX, KALINOX, OXYNOX - Rappel sur le bon usage et la sécurité d'emploi. [En ligne] Septembre 2016.
37. **Bozyigit A, Hached D, Kiffel C et al.** Intérêt, limites d'utilisation et tolérance du mélange équimolaire protoxyde d'azote-oxygène pour les actes douloureux en gériatrie. *Douleurs*. 2005, Vol. 6, 238-246.
38. **2020, Vidalreco MAJ.** Escarre et ulcère. [En ligne]
39. **Aquino JP, Ruault G.** *La douleur de la personne âgée: état des lieux en France*. s.l. : UPSA, 2011.
40. **Stotts N, Puntillo K, Stanik-Hutt J et al.** Does age make a difference in procedural pain perceptions and responses in hospitalized adults ? *Acute Pain*. 9, 2007, 125-134.
41. **Lefebvre-Chapiro S, The Doloplus Groupe.** The Doloplus 2 scale - evaluating pain in the elderly. *Eur J Palliat Care*. 2001, Vol. 8, 191-194.
42. **Closs S.J, Barr B, Briggs M et al.** A comparison of five pain assessment scales for nursing home residents with varying degrees of cognitive impairment. *J Pain Symptom Manage*. 2004, Vol. 27, 196.
43. **Heer K, Mobily P.** Comparison of selected pain assessment tools for use with the elderly. *Appl Nursing Res*. 1193, Vol. 6, 39-46.
44. **Rat P, Bonin-Guillaume S, Pickering G et al.** Algorithme d'évaluation de la douleur chez les patients âgés. *Douleurs Evaluation Diagnostic Traitement*. 2014, Vol. 15, 52-56.
45. **Péhourcq F, Molimard M.** Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Rev Mal Respir*. 2002, Vol. 19, 356-362.
46. **Society, British Geriatric.** Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*. 2013, Vol. 42, i1-57.
47. **(ANAES), Agence Nationale d'Accréditation de d'Evaluation en Santé.** *Evaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale*. 2000.
48. **Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, Brier ME, Kasbekar N.** Drug prescribing in renal failure. *Am College of Physician*. 2007.
49. **Panagiotou I, Mystakidou K.** Intranasal fentanyl: from pharmacokinetics and bioavailability to current treatment applications. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010, Vol. 10, 1009-21.
50. **F, Guirimand.** Le fentanyl en soins palliatif : de la pharmacologie à la clinique. *Médecine palliative*. 2011, Vol. 10, 296-305.
51. **Magnami C, Giannarelli D, Casale G.** Procedural Pain in Palliative Care, Is It Breakthrough Pain ? A Multicenter National Prospective Study to Assess Prevalence, Intensity and Treatment of Procedure-related Pain in Patients With Advanced Disease. *Clin J Pain*. 2017, Vol. 8, 707-714.
52. **Hensen MS, Dahl JB.** Limited evidence for intranasal fentanyl in the emergency department and the prehospital setting- a systematic review. *Dan Med J*. 2013.
53. **Karlson AP, Pedersen DM, Trautner S et al.** Safety of intranasal fentanyl in the out-of-hospital setting: a prospective observational study. *Ann Emerg Med*. 2014, Vol. 6, 699-703.
54. **L, Lefebvre.** Evaluation du fentanyl transmuqueux en secours hélicoptère : étude prospective d'une analgésie par citrate de fentanyl transmuqueux versus analgésie classique en secours hélicoptère. *Thèse med Gé Grenoble*.
55. **Bell BC, Butler EB.** Management of predictable pain using fentanyl pectin nasal spray in patients undergoing radiotherapy. *J Pain Res*. 2013, Vol. 6, 843-8.
56. Procedural Pain Treatment With transmucosal Sublingual Fentanyl Tablet in Colonoscopy Patients (Abstral). Turku University Hospit. *Clinical trial n°NCT01604187*. [En ligne] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01604187>.
57. **Labreze L, Pulido M, Krakowski I.** The FARADI study: the efficacy and safety of fentanyl citrate in breakthrough pain induced by diagnostic examinations or treatments in patients with cancer. *Oncologie*. 2017, Vol. 19, 26-31.
58. **Czarnecki M, Turner H, Manda P et al.** Procedural pain management: A position statement with clinical practice recommendations. *Pain Manag Nurs*. 2011, Vol. 12, 95-111, pp. 95-111.
59. **Lago P, Garetti E, Merazzi D et al.** Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatrica*. 2009, Vol. 98.
60. **S, Mercadante.** Pharmacotherapy for Breakthrough Cancer Pain. *Drugs*. 2012, Vol. 72, 181-190.
61. **Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch ED.** Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Act Anesthesiol Scan*. 46, 2002, 759-770.
62. **Pommer E, Thompson L.** Intranasal fentanyl for pain control: current status with a focus on patient consideration. 5, 2011, 157-164.
63. **R, Gallagher.** The management of wound-related procedural pain (volitional incident pain) in advanced illness. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2003, Vol. 7, 80-85.
64. **Prostran M, Savic K, Vuckovic S et al.** Pharmacotherapy of pain in the older population: the place of opioids. *Front Aging Neurosci*. 2016, Vol. 8, 144.
65. **Huskisson, E C.** Measurement of pain. *Lancet*. 1974.

66. **services, US department of health and human.** Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0. [En ligne] 2017.
67. **Justicia-Grande AJ, Pardo Seco JJ, Rivero Calle I, Martinon-Torres F.** Clinical respiratory scales: wich one should we use? *Expert Rev Respir Med.* 2017.
68. **G, Carrasco.** Instruments for monitoring intensive care unit sedation. *Crit Care.* 2000, Vol. 4, 217-25.
69. **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.** "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients of the clinician. *J Psychiatr Res.* 12, 1975, Vol. 3, 189-98.
70. **Rickard C, O'Meara P, McGrail M et al.** A randomized controlled trial of intranasal fentanyl vs intravenous morphine for analgesia in the prehospital setting. *Am J Emerg Med.* 2007, Vol. 25, 911-917.
71. **Pireto I, Pardo J, Luna J et al.** Facilitation of accurate and effective radioation therapy unsing fentanyl pectin spray (FPNS) to reduce incidental breakthrough pain due to procedure positioning. *Scand J Pain.* 2016, Vol. 11, 52-58.
72. **Ueberall M, Lorenz S, Lux E et al.** Efficacy, safety and tolerability of fentanyl pectin nasal spray in patients with breakthrough cancer pain. *J Pain Res.* 2016, Vol. 9, 571-585.
73. **Mercadante S, Radbruch L, Davies A et al.** A comparison of intranasal fentanyl spray ith oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain an open-label, randomised, crossover trial. *Curr Med Res opin.* 2009, Vol. 11, 2815-2905.
74. **Portenoy R, Burton A, Gabrail N et al.** A multicenter, placebo controlled double blind multiple crossoven study of pectin nasal spray in the treatment og breakthrough cancer pain. *Pain.* 2010, Vol. 151, 617-624.
75. **Abdulla A, Adams N, Bone M.** Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing.* 2013, Vol. 42, 1-57.
76. **Bayer A, Tadd W.** Unjustified exclusion of elderly people from studies submitted to research ethics committee for approval: descriptive study. *BMJ.* 2000, Vol. 321, 992-993.
77. **ANSM.** Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. [En ligne] 2019. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/340b9f75151945cf851676b9d51418d2.pdf.
78. **Chang A, Roeland E, Atayee R et al.** Transmucosal Immediate-Release Fentanyl for Breakthrough Cancer Pain: Opportunities and Challenges for Use in Palliative Care. *J pain Palliat Care Pharmacother.* 2015, 1-14.
79. **Controle, Centers for Disease.** Opioid Overdose. [En ligne] <https://www.cdc.gov/drugoverdose/>.
80. **ANSM.** Fentanyl transmuqueux : Rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications - Point d'information. [En ligne] 2013. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Fentanyl-transmuqueux-Rappel-de-ses-effets-indesirables-et-de-la-necessite-de-bien-respecter-ses-indications-Point-d-Information/%28language%29/fre-FR>.
81. **française, Journal officiel de la république.** Article 5, Arrêté du 12 mars 2013 relatif aux substances, préparations, médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants. [En ligne] 2013. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027199914/>.
82. **Bujega G, Kumar A, Banerjee AK.** Exclusion of elderly people form clinical research: A descriptive study of published reports. *BMJ.* 1997, 315-1059.
83. **Auret K, Schlug S.** Underutilisation of Opioids in Elderly Patients with Chronic Pain. *drug aging.* 2006, Vol. 22, 641-654.
84. **Rollason V, Christe C, Vogt N.** Problèmes pratiques et éthiques des essais clinique en gériatrie. *Rev Med Suisse.* 2001, Vol. 3.
85. Décision du 24 novembre 2006 fixant les règles de bonnes pratiques cliniques pour les recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain . *ORF n°277.* [En ligne] 30 Novembre 2006.
86. Code santé publique Article L1121-1 à L1126-12. [En ligne]
87. **Calop J, Limat S, Fernandez C , Aulagnier G.** *Pharmacie clinique et thérapeutique.* s.l. : Elsevier Masson, 2012.
88. **Davies A, Sitte T, Elsner F et al.** Patient Acceptability and Nasal Tolerability of Fentanyl Pectin Nasal Spray Compared with Immediate-Release Morphine Sulfate in Breakthrough Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage.* 2011, Vol. 41.

Annexe 1 : Echelle Algoplus



Evaluation de la douleur

Echelle d'évaluation comportementale
de la **douleur aiguë** chez la personne âgée
présentant des troubles
de la communication verbale

Identification du patient

Date de l'évaluation de la douleur/...../.....	/...../.....	/...../.....	/...../.....	/...../.....	/...../.....	
Heurehhhhhh	
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
1 • Visage Froncement des sourcils, grimaces, crispation, mâchoires serrées, visage figé.												
2 • Regard Regard inattentif, fixe, lointain ou suppliant, pleurs, yeux fermés.												
3 • Plaintes « Aie », « Ouille », « J'ai mal », gémissements, cris.												
4 • Corps Retrait ou protection d'une zone, refus de mobilisation, attitudes figées.												
5 • Comportements Agitation ou agressivité, agrippement.												
Total OUI	/5		/5		/5		/5		/5		/5	
Professionnel de santé ayant réalisé l'évaluation	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe		<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe	

COPYRIGHT

Annexe 2 : Echelle Doloplus 2

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

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

Annexe 3 : Echelle Comportementale pour personne âgée

Norm : Prénom : Service : Date :	SCORE TOTAL (sur 32) :	
I OBSERVATION AVANT LES SOINS		
1° Expression du visage : REGARD et MIMIQUE 0 : Visage détendu 1 : Visage soucieux 2 : Le sujet grimace de temps en temps 3 : Regard effrayé et/ou visage crispé 4 : Expression complètement figée	3° MOUVEMENTS (ou MOBILITE) du patient (hors et/ou dans le lit) 0 : Le sujet bouge ou ne bouge pas comme d'habitude* 1 : Le sujet bouge comme d'habitude* mais évite certains mouvements 2 : Lenteur, rareté des mouvements contrairement à son habitude* 3 : Immobilité contrairement à son habitude* 4 : Rareté des mouvements** ou forte agitation, contrairement à son habitude*	4° RELATION A AUTRUI Il s'agit de tout type de relation quel qu'en soit le type : regard, geste, expression ... 0 : Même type de contact que d'habitude* 1 : Contact plus difficile à établir que d'habitude* 2 : Evite la relation contrairement à l'habitude* 3 : Absence de tout contact contrairement à l'habitude* 4 : Indifférence totale contrairement à l'habitude*
2° POSITION SPONTANEE au repos (recherche d'une attitude ou d'une position antalgique) 0 : Aucune position antalgique 1 : Le sujet évite une position 2 : Le sujet choisit une position antalgique 3 : Le sujet recherche sans succès une position antalgique 4 : Le sujet reste immobile comme cloué par la douleur * : se référer aux jours précédents ** : ou prostration	N.B. : les états végétatifs correspondent à des patients ne pouvant être évalués par cette échelle	
II OBSERVATION PENDANT LES SOINS		
5° Anticipation ANXIEUSE aux soins 0 : Le sujet ne montre pas d'anxiété 1 : Angoisse du regard, impression de peur 2 : Sujet agité 3 : Sujet agressif 4 : Cris, soupirs, gémissements	6° Réactions pendant la MOBILISATION 0 : Le sujet se laisse mobiliser ou se mobilise sans y accorder une importance particulière 1 : Le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation ou les soins 2 : Le sujet retient de la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins 3 : Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins 4 : Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins	7° Réactions pendant les SOINS des ZONES DOULOUREUSES 0 : Aucune réaction pendant les soins 1 : Réaction pendant les soins, sans plus 2 : Réaction au TOUCHER des zones douloureuses 3 : Réaction à l'EFFLEUREMENT des zones douloureuses 4 : L'approche des zones est impossible
8° PLAINTES exprimées PENDANT les soins 0 : Le sujet ne se plaint pas 1 : Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui 2 : Le sujet se plaint en présence du soignant 3 : Le sujet gémit ou pleure silencieusement dès qu'on le soigne 4 : Le sujet crie ou se plaint violemment dès qu'on le soigne		

Annexe 4 : Tableau d'équianalgésie des opioïdes forts

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)

Morphine en mg		Oxycodone en mg				Hydromorphone en mg		Fentanyl en µg			
		PO	SC	IV	PO	SC - IV	PO	Transdermique	Transmuqueux		
Morphone orale = 1/2 morphine IV - Délais action approximatifs de morphine LI : Per os : 40 mn, SC : 20 mn, IV : 10 mn. morphine orale = 1/2,4 fentanyl transdermique (pour un ratio de 1/100) = 1/7,5 hydromorphone orale = 1/2 oxycodone orale. morphine IV = 1 oxycodone IV ou SC. morphine orale = 1/2 oxycodone SC ou IV (en pratique, le ratio d'équianalgésie est entre 1/2 et 1 du fait de la variabilité inter-individuelle).	Dose / 24h	Dose du bolus**	Dose par 24 heures	Dose du bolus**	Dose / 24h	Dose du bolus**	Dose par 24 heures	Dose du bolus**	Dose / 24h	Dose / 72h	Dose du bolus
Moscontin cp LP	Actiskénan gel LI	Morphine sol inj	Morphine sol inj	OxyNorm gel LI	OxyNorm sol inj	OxyNorm gel LI	OxyNorm sol inj	Sophidone gel LP	Durongésic	Fentanyl Rectopharm	Alstral cp sublingual
100 - 200 mg	5 - 10 - 20 - 30 mg	amp 1 - 10 - 20	amp 1 - 10 - 20	5 - 10 - 20 mg	amp 10 - 20	5 - 10 - 20 mg	amp 10 - 20	4 - 8 - 16 - 24 mg	Fentanyl Sandoz	400 - 600 - 800 µg	100 - 200 - 300 - 400 - 600 - 800 µg
10 - 30 - 60	Sévédol cp LI	50 - 100 - 200	50 - 100 - 200	cp orodispersible LI	50 - 100 - 200	OxyNormORO	50 - 200 mg		Fentanyl Windrop		
100 - 200 mg	Oramorph sol	400 - 500 mg	400 - 500 mg	5 - 10 - 20 mg	120 mg	cp orodispersible LI			Mischifen patch		
	buv undose LI			10 mg/ml					75 - 100 µg/h		
	10 - 30 - 100 mg/5ml								Breakyl		
20	1/10	1/6	1/10	1/6	1/10	1/6	1/10	1/6	film orodispersible		
30	2	3,5	10	1,5	6,5	10	1	1,5	200 - 400 - 600		
60	3	5	15	1,5	10	15	1,5	2,5	800 - 1200 µg		
90	6	10	30	3	20	30	3	5	Effentora cp gingival		
120	9	15	45	4,5	30	45	4,5	7,5	100 - 200 - 400 - 600 - 800 µg		
160	12	20	60	6	40	60	6	10			
180	16	27	80	8	53	80	8	13	Réclivit cp sublingual		
200	18	30	90	9	60	90	9	15	133 - 267 400 - 533 - 800 µg		
240	20	33	100	10	67	100	10	17			
280	24	40	120	12	80	120	12	20	Instanyl pulv, nasale		
300	28	47	140	14	93	140	14	23	50 - 100 - 200 µg		
360	30	50	150	15	100	150	15	25	Pecfent spray nasal		
400	36	60	180	18	120	180	18	30	100 - 400 µg		
480	40	67	200	20	133	200	20	33	Pas de règles entre la dose du bolus et celle du traitement opioïde de fond. La dose initiale doit être le plus faible dosage avec augmentation de la posologie, si nécessaire, jusqu'à l'obtention de la dose procurant une antalgie efficace avec une seule unité par accès douloureux paroxystique (Cf. AMM).		
540	48	80	240	24	160	240	24	40			
600	54	90	270	27	180	270	27	45			
720	60	100	300	30	200	300	30	50			
900	72	120	360	36	240	360	36	60			
1000	90	150	450	45	300	450	45	75			
	100	167	500	50	333	500	50	83			

** Dose du supplément = 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 6 h.

Annexe 5 : Comparaison des délais et des durées d'actions de différents antalgiques

Voies d'administration	DCI	Précisions	Palier (selon l'OMS)	Intensité douloureuse - Echelle numérique (EN)	Minutes					Heures						
					3'	5'	10'	15'	30'	45'	1h	2h	3h	4h	5h	
					Locale *	Lidocaïne 2,5% + prilocaïne 2,5% crème Lidocaïne 5% nébuliseur Lidocaïne 2% gel oral ou urétral Lidocaïne 5% + naphazoline	Pour muqueuse génitale Pour détersion longue et douloureuse d'ulcère des jambes Muqueuse buccale et voies aériennes supérieures Pulvérisation ou méchage naso et/ou bucco pharyngée et/ou sur plaie	Non concerné	Non concerné							
Inhalation *	MEOPA (mélange protoxyde d'azote + oxygène)	Durée max d'utilisation 1h	Non concerné	Non concerné												
Per os	Paracétamol		I	1 à 3												
	Paracétamol + codéine		II													
	Paracétamol + tramadol		II	4 à 6												
	Tramadol		II													
	Morphine sulfate Libération Immédiate		III													
	Oxycodone Libération Immédiate		III	7 à 10												
Sous-cutanée	Morphine	Délai 45 min - Durée 4h Orodispersible : délai 15 min - Durée 4-6h Gélules : délai 30 min - Durée 4-6h Délai 30 min - Durée 3-5h	III													
	Paracétamol		I	1 à 3												
	Néfopam	IV lente de 45 minutes - Durée 4h	II	4 à 6												
	Tramadol	Puissance analgésique comparable à celle des paliers II Durée 6-8h	II													
Intraveineuse	Morphine	Délai 5 min - Durée 1h30	III													
	Oxycodone	Délai 10 min - Durée 4h	III													
	Fentanyl (Réservé aux patients cancéreux ayant un traitement de fond morphinique)	Délai 10 min - Durée 1h	III	7 à 10												
	Paracétamol + opium + caféine	Délai 15-20 min - Durée 4h	II	1 à 3												

■ Le médicament est à son efficacité maximale, le soin peut donc être effectué

■ Le médicament n'est pas encore/n'est plus efficace, le soin ne peut donc pas être effectué

MISES EN GARDE

Attention
Le fentanyl par voie nasale, orale transmuqueuse, sublingu
et nasale

Annexe 6 : Avis favorable du CPP Sud-Est

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES Sud Est V

Grenoble le, 08/09/2014

Président
M. Jean GRUNWALD

Vice-Président
Dr Daniel ANGLADE

Secrétaire Général
Dr Dominique CHARLETY

Secrétaire Général Adjoint
Dr Joel JUGE

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

Secrétariat
cppsudest5@chu-grenoble.fr

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

Domiciliation :

CHU de Grenoble
Comité de Protection des
Personnes

Adresse postale :
CS 10217
38043 GRENOBLE Cedex 9

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

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

IRB: 6706

14-CHUG-29/Avis -1/2

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



39. Réf. CPP: 14-CHUG-29

Réf. Etude : FenTA

N° ID RCB : 2014-003155-31

Documents fournis :

Protocole : version 2.0 du 28/07/2014

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

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

Autres documents :

Liste investigateurs : version 1.0 du 28/07/2014

Promoteur : CHU de Grenoble

Investigateur Principal : Pr Gaëtan GAVAZZI - CHU de Grenoble

Type Recherche Biomédicale : MEDICAMENT

Objet : Avis favorable

Madame,

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

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

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

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

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

Les investigateurs associés sont au CHU de Grenoble :

Dr Caroline MAINDET DOMINICI - Centre de la douleur
N° RPPS : 10003947586
Dr Aurélie DESBOIS - Service de Gériatrie
N° RPPS : 10005190409

Annexe 7 : Autorisation de l'ANSM



AUTORISATION D'ESSAI CLINIQUE DE MEDICAMENT A USAGE HUMAIN

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

Envoi par Télécopie

Date : **02 OCT. 2014**

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

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

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

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

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

Le chef de service anesthésie, rhumatologie, pneumologie,
OEL, dermatologie et ophtalmologie
Direction des médicaments en anesthésie, perfusologie, anesthésie,
rhumatologie, pneumologie, OEL, ophtalmologie, stupéfiants

Sylvain GUEHO

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

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

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction
Produit NEURHO / Equipe DOLORH au : 33 (0) 1 55 87 30 76.**

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du/des destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire visé ou un personnel autorisé pour lui remettre cette transmission, vous êtes priés de dissuader par votre et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu et d'être avisés. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courriel. Merci.

Confidentiality

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

Annexe 8: Ramsay and sedation Scale

Ramsay Sedation Scale	Respiratory Scale
1: Patient anxious and agitated	R0: Steady respiration and respiratory frequency > 10 per minutes
2: Patient cooperating, orientated and calm	R1 : whirring and respiratory frequency > 10 per minutes
3: Patient answering to orders	R2: Unsteady respiration, or respiratory frequency < 10 per minutes
4: Patient sedated but who answer simulation of the glabella or loud sound	R3: Respiratory pauses, Apnea
5: Patient sedated with low respond to the stimulations above	
6: No response to nociceptive stimulation	

Annexe 9: All adverse events sorted out by FPNS dosage with indication on the patients (gender, age, other opioids), the gravity and the evolution of the events.

dose	Meddra Code	Gender	Age	Other morphinique	Gravity	Evolution	CTCAEE
Related events according to the expert opinion							
100	Cheyne-Stokes respiration	Female	93	Yes	Medically significant event	Cured	2
100	Somnolence	Female	93	Yes	Not Serious	Cured	1
100	Dry mouth	Female	93	Yes	Not Serious	Cured	1
100	Constipation	Female	85	No	Not Serious	Cured	1
200	Constipation	Female	95	No	Not Serious	Cured	2
400	Accidental overdose	Female	95	No	Medically significant event	Cured	3
100	Insomnia	Female	92	No	Not Serious	Cured	1
100	Anxiety	Female	92	No	Not Serious	Cured	1
100	Nocturia	Female	92	No	Not Serious	Cured	1
200	Nausea aggravated	Male	80	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Confusional state	Female	95	Yes	Not Serious	Cured	1
400	Accidental overdose	Female	93	Yes	Life-threatening	Cured	4
400	Nausea	Female	90	No	Not Serious	Cured	2
400	Vomiting	Female	90	No	Not Serious	Cured	2
200	Nausea	Female	87	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Vomiting	Female	87	Yes	Not Serious	Cured	1
100	Accidental overdose	Male	89	Yes	Hospitalization - prolongation of hospitalization	Cured	3
100	Somnolence	Male	89	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Somnolence	Female	85	No	Not Serious	Cured	2
100	Nausea	Female	95	Yes	Not Serious	Cured	2
100	Vomiting	Female	95	Yes	Not Serious	Cured	2
100	Somnolence	Male	87	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Somnolence	Female	100	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Vomiting	Female	100	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Confusional state	Female	100	Yes	Not Serious	Cured	1
100	Nausea	Male	87	Yes	Not Serious	NA	1
100	Vomiting	Male	87	Yes	Not Serious	Cured	1
100	Confusional state	Male	87	Yes	Not Serious	Cured	1
100	Dry mouth	Female	81	Yes	Not Serious	No recovery	1
100	Asthenia	Female	95	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Hallucination	Male	85	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Asthenia	Female	86	Yes	Not Serious	Cured	1
100	Dizziness	Male	87	Yes	Not Serious	Cured	1
100	Somnolence	Female	90	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Dry mouth	Female	82	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Somnolence	Female	82	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Somnolence	Female	89	Yes	Not Serious	Cured	2
200	Respiratory distress	Female	89	Yes	Not Serious	Cured	2
100	Vomiting	Female	93	Yes	Not Serious	Cured	1
100	Fall	Male	90	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Confusional state	Female	90	Yes	Not Serious	Cured	1
100	Somnolence	Female	93	Yes	Not Serious	Cured	1
Not related events according to the expert opinion							
100	Influenza	Female	93	Yes	Not Serious	Cured	2
100	Influenza	Female	85	No	Hospitalization - prolongation of hospitalization	Cured	3
100	Generalised maculopapular rash	Female	85	No	Not Serious	Cured	2
100	Urinary tract infection	Female	85	No	Not Serious	Cured	1
100	Bacterial pyelonephritis	Female	89	No	Medically significant event	Cured	2
200	Gout	Male	80	Yes	Not Serious	Cured	2
100	Pain	Male	87	Yes	Not Serious	NA	1
200	Back pain	Male	87	Yes	Not Serious	NA	1
100	Hypercapnia	Female	81	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Nausea	Female	82	Yes	Not Serious	No recovery	1
200	Vomiting	Female	82	Yes	Not Serious	No recovery	1
200	Hyperhidrosid	Male	79	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Irregular breathing	Male	79	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Diarrhea	Male	79	Yes	Not Serious	Cured	1
200	Vomiting	Female	84	No	Not Serious	Cured	2

Annexe 10 : comparaison des présentations des deux dosages de Pecfent®





Serment de Galien



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

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

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

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

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

TOLERANCE OF FENTANYL PECTIN NASAL SPRAY FOR PROCEDURAL PAIN IN GERIATRIC PATIENTS

RÉSUMÉ :

Les douleurs procédurales, ou douleurs induites par les soins, sont très fréquentes en gériatrie. Ces douleurs aiguës peuvent être intenses, en particulier lors des soins de plaie et de rééducation. Leur prise en charge passe par l'utilisation d'opioïdes oraux à courte durée d'action. Cependant la pharmacocinétique de ceux-ci peut rendre leur utilisation complexe au sein d'un service de soin. Le fentanyl intranasal possède une cinétique d'action rapide et courte qui correspond davantage aux caractéristiques de la douleur procédurale. Cependant, il n'existe pas de données de tolérance du fentanyl dans cette indication chez la personne âgée avec ou sans traitement de fond morphinique. La tolérance du fentanyl intranasal a été évalué par le recueil des effets indésirables 57 patients inclus. Pour chaque patient, 6 procédures étaient monitorées, les deux premières sans traitement spécifique puis le fentanyl était instauré à 100µg et titré sur plusieurs séances jusqu'à un maximum de 800µg chez les patients non-naïfs de morphinique et 400µg chez les naïfs. Vingt-trois patients (40.4%) ont subi 42 effets indésirables. La plupart des effets indésirables étaient de gravité faible à modérée. Quatre effets indésirables graves liés à des surdosages accidentels ont eu lieu. Aucun effet indésirable inattendu n'a été retrouvé. Le profil de tolérance des patients naïf d'opioïdes était similaire à celui des patients non naïfs. Un effet dose a pu être constaté chez les patients naïfs d'opioïdes.

En conclusion, le profil de tolérance du fentanyl intranasal pour la prise en charge des douleurs procédurales chez le patient âgé avec ou sans traitement de fond est similaire à celui retrouvé dans la littérature chez des patients plus jeunes.

MOTS CLÉS : Fentanyl intranasal, douleur procédurale, patient gériatrique

FILIÈRE : Pharmacie hospitalière