



HAL
open science

Évaluation de l'intérêt du Qutenza® dans les douleurs neuropathiques sur cicatrice après reprise d'exérèse du mélanome cutané

Eulalie Laude-Pagniez

► **To cite this version:**

Eulalie Laude-Pagniez. Évaluation de l'intérêt du Qutenza® dans les douleurs neuropathiques sur cicatrice après reprise d'exérèse du mélanome cutané. *Dermatologie*. 2021. dumas-03378041

HAL Id: dumas-03378041

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03378041>

Submitted on 14 Oct 2021

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

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



Université de Picardie - Jules Verne
Faculté de médecine

Année 2021

Thèse 2021-110

**Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
Spécialité Dermatologie - Vénérologie**

**Evaluation de l'intérêt du Qutenza[®] dans les douleurs
neuropathiques sur cicatrice après reprise d'exérèse du mélanome
cutané.**

Présentée et soutenue publiquement
par Eulalie LAUDE-PAGNIEZ

Le 13 Septembre 2021

Présidente du jury : Madame le Professeur Catherine LOK

Membre du jury : Madame le Professeur Sylvie TESTELIN

Directeurs de Thèse : Monsieur le Docteur Jean-Philippe ARNAULT
Monsieur le Docteur Johan LECLERC

Remerciements

Madame le Professeur Catherine LOK

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Dermatologie-Vénérologie)

Membre du Conseil de l'UFR de Médecine

Chef du Service de Dermatologie

Chevalier dans l'Ordre de la Légion d'Honneur (nomination par décret du 13 Juillet 2021)

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail.

Votre disponibilité et votre savoir m'ont été d'une précieuse aide tout au long de mon internat.

Je vous prie d'accepter l'expression de mon plus profond respect et le témoignage de ma sincère reconnaissance.

Madame le Professeur Sylvie TESTELIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Chirurgie Maxillo-faciale et Stomatologie)

Chef du Service de Chirurgie Maxillo-Faciale CHU Amiens-Picardie

Chevalier dans l'Ordre de la Légion d'Honneur

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail.

Votre expérience et votre savoir chirurgical rendent votre jugement précieux.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Jean Philippe ARNAULT

Praticien-Hospitalier

(Dermatologie-Vénérologie)

Je te remercie de m'avoir confié ce travail et de m'avoir accompagnée dans sa réalisation. Tes qualités professionnelles et pédagogiques m'ont beaucoup apporté tout au long de mon internat.

Tu trouveras ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Johan LECLERC

Praticien-Hospitalier

(Centre d'évaluation et de traitement de la douleur)

Je vous remercie d'avoir été, avec le Docteur Arnault, à l'origine de ce beau projet.

Je vous remercie pour votre accompagnement précieux durant toutes les étapes de la réalisation de ce travail, pour votre patience, votre disponibilité et votre bienveillance.

Vous trouverez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Remerciements

A mon Thomas, mon mari et mon meilleur ami, merci pour ton amour, ton immense patience, ton soutien au quotidien.

A mes parents, pour l'exemple que vous me donnez, pour votre amour et soutien inconditionnels.

A mes frères et sœurs que j'aime Cyril, Martin, Clarisse et Augustin.

A mes belles-sœurs et beaux-frères (ou futurs) qui embellissent la famille Maylis et Loulou, Louis, Elise, Pauline.

A ma belle-famille toujours si accueillante et bienveillante.

A mes grands-parents, pour votre amour, vos encouragements et votre soutien depuis toujours.

A Clo et Etienne, Louis, Joseph, Benoit et Xavier pour votre accueil chaleureux et gastronomique à Amiens.

A la meilleure filleule, Jeanne.

A Marie « la Meilleure » pour ton amitié fidèle.

A Boudaill, pour ta bonne humeur, ton enthousiasme et tes projets fous.

A mes amis lillois, Boudaill, Ombichou, Estelle, Zinzin, Sarah, Chloé, Mumu, Dodo, Jeanne, Vivi, Réré, Ququ, Ed, Pouki, Marie & Antoine, MS & Antoine, Elise... Pour ces années à vos côtés, et tous les bons moments passés ensemble. Merci pour tout.

A mes maîtres de stage et aux médecins avec qui j'ai l'honneur de travailler, Docteurs Guillaume CHABY, Jean-Philippe ARNAULT, Ali DADBAN, Florian LOMBART, Camille JOACHIM, Eva LAFABREGUE, Fanny DESSIRIER, Nesrine ZITOUNI, Constance DUBOIS, Lucile SEMERIA, Aurélie HALLE. Merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour votre disponibilité.

Au Docteur DELBARRE, vous m'avez fait découvrir la dermatologie à travers la pratique libérale. Merci pour votre accueil, vos qualités humaines et pédagogiques. C'était un réel plaisir d'apprendre auprès de vous pendant ces six mois.

A toute l'équipe de Pathologies infectieuses des Professeurs SCHMIT et LANOIX du CHU d'Amiens. Votre rigueur et votre savoir ont été très formateurs pour mon internat. Merci Amina et Mathilde pour ce que vous m'avez appris lors de mon premier semestre et pour votre bonne humeur.

A toute l'équipe de Rhumatologie du Professeur GOEB du CHU d'Amiens, pour tout ce que vous m'avez appris dans une ambiance de travail très agréable avec une belle cohésion d'équipe.

A Camille, Dr Camcam, mon exemple. Toujours disponible et attentionnée. Un très grand merci pour tout ce que tu m'apprends, ta bienveillance, ta bonne humeur, ta patience et tes innombrables qualités humaines et professionnelles. Flower-power.

A Chef-Nissouille, mon mentor et prof de padel. Merci pour ton dynamisme, toute l'aide que tu m'apportes, ta disponibilité, ta bonne humeur qui met de bonne humeur. J'attends ton retour avec impatience !

A Eva, en particulier pour le mémorable semestre en hospitalisation avec ton rire communicatif.

A Fanny D, impressionnante de connaissances, pour tes bons conseils et tes qualités pédagogiques.

A Dr Sanjouille, toujours là pour me servir un thé, toujours à l'écoute. Pour notre semestre en dermatologie puis en rhumatologie, les paillettes, les gardes raclette-pizza-hamburger et tout le bon temps passé et à venir.

A mes co-internes dont certains devenus mes chefs : Constance, toujours disponible, souriante et bienveillante. Aurélie, pour tes bons conseils, ta bienveillance, ton aide précieuse et à toute épreuve, quelle que soit l'heure. Lucile, pour tes grandes qualités pédagogiques, ton écoute, ta disponibilité. Dr Quentin l'interniste solide, toujours à l'écoute, merci pour tes précieux conseils et tout ce que tu m'apprends. Chloé (qui êtes-vous ?) pour ton rire pas discret et nos fous-rires. Réda, pour ton soutien psychologique et l'aide que tu m'apportes depuis le début de l'internat. Merci pour ta relecture. Romain, mon référent IST, l'infatigable des soirées qui me fait me sentir vieille. Petite fleur Anna, d'une efficacité incomparable, toujours présente pour aider ou se déguiser. Tu rends les matins moins difficiles. Merci pour tout ! Cléclé toujours consciencieux et souriant. Théo et Clémence les nouveaux talents en herbe. Fanny P et Raphaëlla. C'était un réel plaisir de travailler à vos côtés, je regrette votre départ. Sanja, Estelle, Guigui, Fifi, Myriam, Claire, Florine, Vincent, Adil, Laeticia, Hugo... Vous rendez le travail agréable.

A mes co-internes de pathologies infectieuses Didi et ses pièces de monnaie, merci pour toute l'aide apportée en premier semestre et Norman, pour notre soutien mutuel.

A mes co-internes de rhumatologie, Professeur Jean-Marc, Claire, Philippe, Sofiane, Raphaël, pour ce super semestre. Et aux super-chefs Karine, Maxime, Laure, Thibault, Docteur Desailly-Henry. Merci pour votre accueil !

A toute l'équipe de Dermatologie du CHU d'Amiens, médicale, paramédicale : à la meilleure équipe infirmière, Hélo-the-best toujours à l'écoute et de bon conseil, Marie, Audrey, Carine, Nana, Lulu, Aude, Amélie-mamie, Cricri, Christophe, Béa, Vincent, Dodo, Gaëtane et Sylvie, pour votre soutien maternel. A Franckie, aux aides-soignantes et aux secrétaires Patricia, Muriel, Maité, Valentine, Stéphanie, Caroline et toute la bande... C'est un plaisir de travailler avec vous au quotidien.

Table des matières

Abréviations	1
Résumé.....	3
Abstract	5
Introduction.....	7
Préambule	9
Qutenza®	9
Présentation.....	9
Mécanisme d'action (Figure 1).....	9
Etudes d'efficacité et de tolérance	13
Etudes comparatives randomisées en double aveugle	14
Pharmacocinétique	18
Indications.....	18
Contre-indications.....	19
Effets indésirables.....	19
Données réglementaires et protocole d'utilisation.....	20
Douleurs neuropathiques	22
Définition	22
Douleur post-opératoire persistante	22
Rappel sur les mécanismes de la douleur	24
Douleurs neuropathiques et cancer	26
Diagnostic	28
Mélanome	30
Traitement.....	31
Matériel et méthode	34
Design de l'étude	34
Population de l'étude	35
Organisation de la consultation au centre d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD) ..	36
Description de la consultation.....	36
Prise en charge des patients	36
Recueil des données et critères de jugement.....	38
Recueil des données	38

Critères de jugement	39
Analyse des données	39
Résultats	40
Description de la population	40
Caractéristiques des patients (Tableau 1)	40
Caractéristiques de la douleur neuropathique (Tableau 2)	44
Traitement par Qutenza®	52
Discussion	65
Population : caractéristiques des patients et de la douleur	66
Caractéristiques des patients	66
Caractéristiques de la douleur	69
Qutenza® : efficacité et effets secondaires	71
Efficacité	71
Effets secondaires	73
Rapport bénéfice-risque	74
Forces et limites	75
Limites actuelles	78
Coût	78
Accessibilité	78
Perspectives	78
Technique chirurgicale	79
Conclusion	80
Déclaration d'intérêts	81
Références bibliographiques	82

Abréviations

AMM Autorisation de mise sur le marché

CETD Centre d'évaluation et de traitement de la douleur

CHU Centre Hospitalier Universitaire

DN Douleur neuropathique

DN4 Douleur Neuropathique en 4 Questions

EN Echelle Numérique

EMA European Medicines Agency

HAS Haute Autorité de Santé

HDJ Hospitalisation de jour

IASP International Association for the Study of Pain

INCa Institut National du Cancer

OR Odds Ratio

PGIC Patient Global Impressions of Change

RCP Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RQTH Reconnaissance en Qualité de Travailleur Handicapé

SFETD Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur

TA Tension Artérielle

VIH Virus de l'Immunodéficience Humaine

Résumé

Introduction

Après chirurgie d'exérèse cutanée de mélanome, le taux de douleur sur cicatrice est estimé à 9,7% avec 8,6% de douleur chronique (persistant 2 ans après exérèse).

Le patch à haute concentration de capsaïcine, Qutenza® est un traitement de 2^{ème} intention des douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte.

Matériels et méthodes

Une étude observationnelle rétrospective monocentrique a été menée au CHU Amiens-Picardie chez les patients atteints de douleurs neuropathiques péri-cicatricielles après exérèse de mélanome cutané ayant bénéficié d'un traitement par Qutenza® entre Janvier 2018 et Juin 2021. Le critère de jugement principal était le changement en pourcentage de l'intensité de la douleur à six semaines de la dernière pose.

Résultats

Treize patients (6 femmes, 7 hommes) ont été analysés, d'âge moyen 54,9 ans, ayant bénéficié de une à cinq poses de Qutenza®.

La douleur était apparue en post-opératoire immédiat chez 62%, avec un intervalle libre s'étendant jusqu'à 9 ans.

Dans plus de 2/3 des cas, la douleur a diminué de plus de 70% après la dernière pose de Qutenza®, dont 6 rémissions complètes. La surface allodymique a diminué de 38% en moyenne. S'y associent une amélioration des scores de qualité de vie et une diminution de la prise d'antalgiques.

Ainsi, 85% des patients n'avaient pas de traitement antalgique médicamenteux à l'issue du traitement par Qutenza® ; 58% ont rapporté une amélioration de leur qualité de sommeil et 75% une reprise des loisirs.

Discussion

En comparaison aux autres douleurs neuropathiques dans lesquelles le Qutenza® a été étudié, son utilisation dans notre indication, la répétition des poses de Qutenza® et sa reprise en cas de rechute se sont avérées efficaces.

Conclusion

Le Qutenza® devrait être envisagé en première ligne pour le traitement des douleurs neuropathiques péri-cicatricielles post chirurgicales du mélanome.

Mots-clés : mélanome ; douleur neuropathique ; douleur post-chirurgicale ; capsaïcine.

Abstract

Introduction

After excision surgery of cutaneous melanoma, 9.7% reported pain in the scar area, and 8.6% reported chronic pain (persisting 2 years after surgery).

The high concentration patch of capsaicin, Qutenza[®] is a treatment of 2nd intention licensed for treatment of peripheral neuropathic pain in adults

Materials and methods

A monocentric retrospective observational study was conducted at the Amiens-Picardie University Hospital in patients with neuropathic pain on skin melanoma excision scar area who received treatment with Qutenza[®] between January 2018 and June 2021. The primary outcome was the percentage change in pain intensity at six weeks of the last pose.

Results

Thirteen patients (6 women, 7 men) were analyzed, mean age 54.9 years who had benefited from one to five applications of Qutenza[®].

Pain appeared immediately postoperatively in 62%, with a free interval extending up to 9 years. In more than 2/3 of cases, the pain decreased by more than 70% after the last application of Qutenza[®], including 6 complete remissions. The allodynic surface has decreased by 38% on average. This is associated with a reduction in analgesic intake and an improvement in quality of life scores. Thus, 85% didn't have analgesic drug treatment after Qutenza[®]; 58% reported an improvement in their quality of sleep and 75% have resumed their leisure activities.

Discussion

Compared to other neuropathic pain in which Qutenza[®] has been studied, its use in our indication, repeating Qutenza[®] poses and reintroduction of Qutenza[®] in case in relapsing case have been shown to be effective.

Conclusion

Qutenza® should be used as the first-line treatment for postoperative neuropathic pain on skin melanoma excision scar area.

Keywords: melanoma; neuropathic pain; scar pain; capsaicin.

Introduction

Le diagnostic du mélanome est histologique : l'exérèse chirurgicale permet d'affirmer le diagnostic et de définir les facteurs histopronostiques qui conditionnent la suite de la prise en charge. En cas de maladie localisée, le traitement chirurgical seul peut être proposé. Le traitement de la tumeur primitive consiste en une exérèse chirurgicale avec des marges cliniques macroscopiques élargies variant de 5 mm à 2 cm, déterminées en fonction de l'indice de Breslow. En profondeur, l'exérèse doit atteindre le fascia sans l'emporter.

La douleur se définit selon l'International Association for the Study of Pain (IASP) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion ».

La douleur neuropathique, secondaire à une atteinte du système nerveux somato-sensoriel, se caractérise souvent par une composante spontanée continue ou paroxystique associée à des douleurs provoquées par la stimulation. (1)

Le caractère neuropathique de la douleur est un facteur de risque indépendant d'altération de la qualité de vie. (2)

Après chirurgie de mélanome, le taux de douleur sur cicatrice est estimé à 9,7% avec 8,6% de douleur chronique (persistant 2 ans après l'exérèse) (3).

Le patch à haute concentration de capsaïcine (8%), Qutenza[®], est un antalgique utilisé par voie transdermique qui a l'AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez les

adultes, seul ou en association avec d'autres antalgiques. Il représente actuellement un traitement de 2^{ème} intention et plus. (4)

L'efficacité à long terme (3 mois) d'applications uniques de patches de capsaïcine à haute concentration sur la zone douloureuse a été rapportée sur la douleur post-zostérienne et les neuropathies douloureuses du VIH (5–8). De plus, son mode d'administration permet de limiter le passage systémique, et ses effets secondaires systémiques. (9)

Une prise en charge spécialisée au centre d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD) du CHU d'Amiens est proposée aux patients suivis en Dermatologie au CHU d'Amiens atteints de douleur péri-cicatricielle après exérèse de mélanome cutané.

Cette étude rétrospective monocentrique au CHU d'Amiens vise à évaluer l'intérêt du Qutenza[®] dans la prise en charge des douleurs neuropathiques localisées sur cicatrice d'exérèse de mélanome cutané.

Les objectifs secondaires étaient de préciser les caractéristiques des patients, d'évaluer l'impact du traitement sur la surface de la zone allodynique, sur la prise des autres antalgiques, la qualité de vie ainsi que la tolérance et éventuelles rechutes.

Préambule

Qutenza[®]

Présentation

Le Qutenza[®] est un antalgique utilisé par voie transdermique composé de capsaïcine (trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide), protoalcaloïde de la famille des vanilloïdes.

Il est commercialisé en France par le laboratoire GRUNENTHAL[®] (Aix-la-Chapelle).

Son autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée par la Commission Européenne le 15 mai 2009 pour l'Europe. Qutenza[®] est commercialisé en France depuis Juin 2011. Chaque patch mesure 14 x 20 cm (280 cm²) et contient au total 179 mg de capsaïcine, soit 640 microgrammes de capsaïcine par cm² de patch. Il s'agit d'un dispositif à usage unique qui peut être adapté en le découpant aux dimensions et à la forme de la zone à traiter. Le patch présente une face adhésive contenant la substance active et une couche de support constituant la face externe.

Chaque boîte contient un sachet de Qutenza[®] et un tube de gel nettoyant (50 g). (10,11). Le prix d'un patch de Qutenza[®] est de 235€.

Mécanisme d'action (Figure 1)

Le récepteur de la capsaïcine TRPV1A, est un canal cation non sélectif, de la famille TRP, essentiellement impliqué dans la transmission et la modulation des signaux douloureux. Sa distribution tissulaire est diverse, avec une expression élevée dans l'extrémité périphérique des neurones sensitifs de petit calibre (fibres c) de la peau et des muqueuses. (12)

Excitation initiale des récepteurs cutanés exprimant le TRPV1. (Figure 1A)

La capsaïcine active les nocicepteurs cutanés exprimant le TRPV1, à l'origine d'une entrée massive de calcium dans le cytoplasme de la fibre nerveuse, suivie d'une dépolarisation puis d'un potentiel d'action qui se propage le long de la moelle épinière jusqu'au cerveau. Le message est traduit par une sensation de brûlure ou de prurit. L'érythème est dû à la libération locale de neuropeptides vasoactifs.

Effet antalgique du Qutenza®

En cas de concentration élevée de capsaïcine (Qutenza®) ou d'exposition prolongée à de faibles doses de capsaïcine, on obtient un effet antalgique par deux phénomènes distincts dont l'un est précoce, l'autre retardé.

1. Action antalgique précoce du Qutenza®

L'effet antalgique initial du Qutenza® est lié à l'afflux de charges positives dans le cytoplasme qui dépolarise durablement la membrane axonale et empêche la propagation de l'influx électrique.

2. Action antalgique retardée du Qutenza® (Figures 1B et 1C)

En cas de stimulation répétée et prolongée du TRPV1, la capsaïcine entraîne une rétraction de l'extrémité distale des fibres nerveuses de l'épiderme et du derme, conséquence de la destruction des mitochondries par :

- Inhibition directe de la chaîne respiratoire

- Œdème osmotique de l'extrémité nerveuse
- Activation des enzymes protéolytiques comme les protéases (enzymes calcium-dépendantes) qui induisent la dépolymérisation des composants du cytosquelette (microtubules).
 - o La destruction des microtubules empêche le transport axonal et l'acheminement des composants neuronaux à son extrémité.

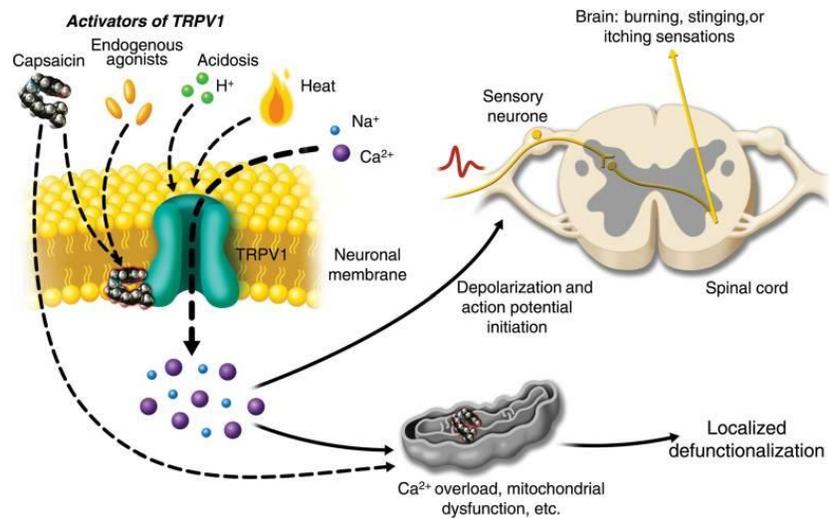


Figure 1A. Mécanismes d'action de la capsaïcine sur les TRPV1 membranaires et du réticulum endoplasmique du neurone sensitif : Activation du TRPV1 par la capsaïcine (13)

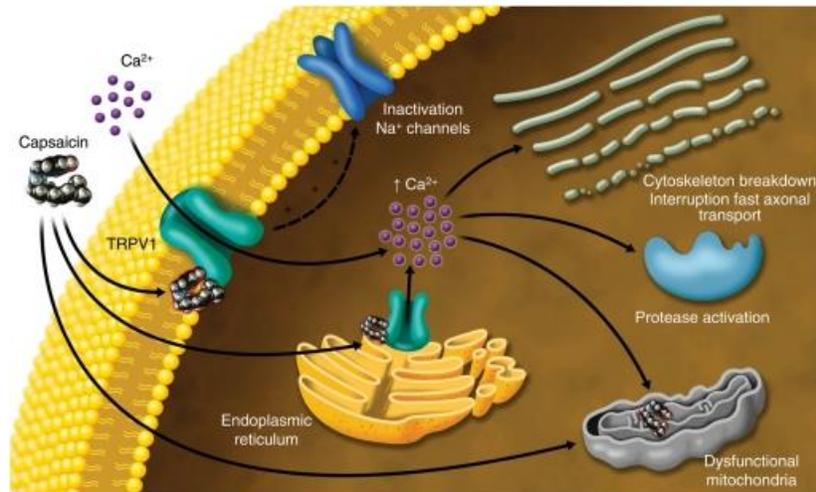


Figure 1B. Mécanismes d'action de la capsaïcine sur les TRPV1 membranaires et du réticulum endoplasmique du neurone sensible : désensibilisation en cas de stimulation répétée et prolongée.

(13)

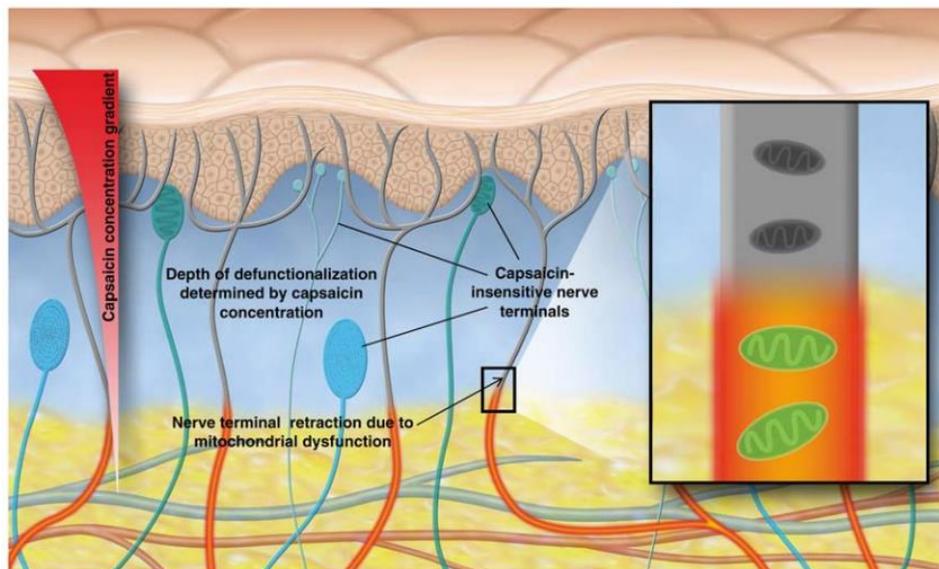


Figure 1C. Mécanisme d'action retardé du Qutenza® : rétraction de l'extrémité distale des fibres nerveuses de l'épiderme et du derme, conséquence de la destruction des mitochondries. (13)

Etudes d'efficacité et de tolérance

Les données d'efficacité et de sécurité du Qutenza[®] sont issues des études précliniques et cliniques détaillées dans les dossiers de la spécialité thérapeutique Qutenza[®] à l'EMA (European Medicines Agency) et à la Commission de Transparence de la HAS (Haute Autorité de Santé). (10,14)

Parmi les 12 études de phase II ou III (résumées dans la **Figure 2**), on retrouve quatre études non comparatives et huit études comparatives randomisées en double aveugle.

Dans ces études, le Qutenza[®] était utilisé dans deux indications :

- Les neuropathies liées au VIH.
- Les neuropathies post-zostériennes.

L'objectif des études comparatives randomisées était de comparer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par patch de Qutenza[®] (capsaïcine 8%) seul ou en association à la prise en charge habituelle, à celles d'un patch de capsaïcine à 0,04%. L'utilisation d'un patch à faible concentration de capsaïcine a été préférée à celle d'un placebo afin de maintenir l'aveugle en raison des effets secondaires locaux de la capsaïcine. (10,14)

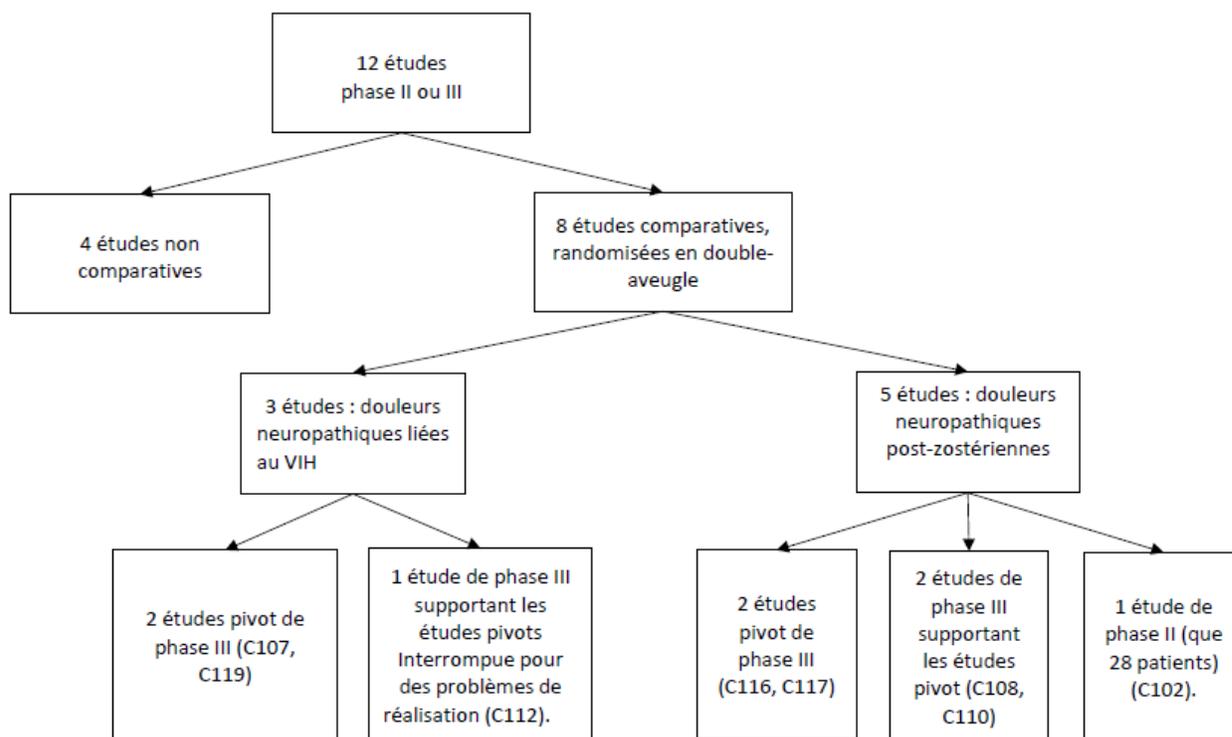


Figure 2 : Etudes de phase II ou III évaluant l’efficacité et/ou la tolérance du Qutenza®. (10,11)

Etudes comparatives randomisées en double aveugle

Douleurs post-zostériennes

Cinq de ces huit études comparatives ont été réalisées dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes : deux études pivot de phase III (C116 et C117), deux études de phase III supportant les études pivot (C108 et C110) et une étude de phase II n’ayant inclus que 28 patients (C102).

Les résultats de ces études sont synthétisés dans le **Tableau 1**. Les résultats significatifs sont notés en gras.

Tableau 1 : Efficacité de Qutenza® dans le traitement des douleurs neuropathiques post-zostériennes (10,14)

Etude	Phase	Type	Méthodologie	Résultats critère principal
C116 (5)	III	Pivot	- Qutenza® versus patch 0,04 % - Application patch : 60' - Changement (%) du score moyen de la douleur (EN) à 8 semaines - n = 402 (8 % : 206 / 0,04 % : 196)	-29,6 (2,0) vs -19,9 (2,1) p = 0,0010
C117 (6)	III	Pivot	- Qutenza® versus patch 0,04 % - Application patch : 60' - Changement (%) du score moyen de la douleur (EN) à 8 semaines - n = 416 (8 % : 212 / 0,04 % : 204)	-32,2 (2,1) vs -24,4 (2,1) p = 0,0108
C108 (15)	III	Support	- Qutenza® versus patch 0,04 % - Application patch : 30', 60' et 90' - Changement (%) du score moyen de la douleur (EN) à 8 semaines - n = 299 (8 % : 222 / 0,04 % : 77)	- 30': -27,7 (3,6) vs. -17,3 (3,6) ns - 60': -25,6 (3,6) vs. -17,3 (3,6) ns
C110	III	Support	- Qutenza® versus patch 0,04 % - Application patch : 60' - Changement (%) du score moyen de la douleur (EN) à 8 semaines - n = 155 (8 % : 102 / 0,04 % : 53)	-36,5 (3,7) vs -29,9 (5,1) ns

ns : non significatif

Douleurs neuropathiques liées au VIH

Les trois autres de ces huit études comparatives ont été réalisées dans les douleurs neuropathiques liées à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : deux études pivot de phase III (C107 et C119) et une étude de phase III supportant les études pivot (C112), interrompue pour des problèmes de réalisation.

Les résultats de ces études sont synthétisés dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Efficacité du Qutenza® dans le traitement des douleurs neuropathiques liées au VIH (10,14)

Etude	Phase	Type	Méthodologie	Résultats critère principal
C107 (7)	III	Pivot	Qutenza® versus Patch 0,04 % - Application patch : 30', 60' ou 90' - Changement (%) du score moyen de la douleur (EN) à 8 semaines - n = 307 (8 % : 225 / 0,04 % : 42)	- 30' : -27,7 (3,6) vs -10,7 (3,4) p = 0,0007 - 60' : -15,8 (3,4) vs -10,7 (3,4) ns - 90' : -24,7 (3,5) vs -10,7 (3,4) p = 0,0046
C119 (8)	III	Pivot	- Qutenza® versus Patch 0,04 % - Application patch : 30' ou 60' ns - Changement (%) du score moyen de la douleur (EN) à 8 semaines - n = 484 (8 % : 322 / 0,04 % : 82)	- 30' : -26,1 (2,4) vs -19,1 (3,6) - 60' : -32,8 (2,4) vs -30,1 (3,3) ns

ns : non significatif

Le Qutenza® a démontré, selon l'EMA, une supériorité statistique au patch de capsaïcine à 0,04% dans deux études concernant les douleurs neuropathiques post-zostériennes (C116 et C117) et dans une des études concernant les douleurs neuropathiques liées au VIH (C107).

L'efficacité était définie comme critère principal comme le changement en pourcentage de l'intensité de la douleur sur une échelle numérique entre la période pré-randomisation et la huitième semaine après l'application du patch.

L'EMA a demandé une méta-analyse post-hoc de l'ensemble des résultats de ces études. (**Tableau 3**).

En effet, dans les résultats en valeur absolue, le Qutenza® avait induit dans ces études, une réduction de l'intensité douloureuse inférieure à 2 points sur l'échelle numérique. Ce seuil de réduction de l'intensité douloureuse est inférieur au seuil jugé cliniquement pertinent (réduction

de 2 points ou de 30%). (16) Les résultats de cette méta-analyse ont permis d'obtenir l'AMM du Qutenza® par la procédure centralisée européenne.

Tableau 3 - Résultats de la méta-analyse demandée par l'EMA des données d'efficacité obtenues lors du développement clinique de Qutenza® (10,14)

DOULEURS NEUROPATHIQUES POST-ZOSTERIENNES Méta-analyse des études C108, C110, C116 et C117
<ul style="list-style-type: none"> • L'application 60' de Qutenza® est efficace pour réduire l'intensité douloureuse de la 2^{ème} à la 12^{ème} semaine et statistiquement supérieure à l'application du patch de capsaïcine à 0,04 % utilisé comme contrôle (p = 0,002). • L'application 60' de Qutenza® induit une réduction de l'intensité douloureuse rapide (dès la 1^{ère} semaine) et qui se maintient durant 12 semaines. • 45 % des patients traités par une application 60' de Qutenza® décrivent une réduction de l'intensité douloureuse supérieure à 30 % de la 2^{ème} à la 12^{ème} semaine qui fait suite à l'application du traitement (statistiquement supérieure au contrôle) et 40 % de ces sujets décrivent une réduction de l'intensité douloureuse d'au moins 2 points sur l'EN de la 2^e à la 12^e semaine qui fait suite à l'application du traitement (statistiquement supérieure au contrôle). • 61 % des patients traités par une application 60' de Qutenza® décrivent une amélioration au travers du questionnaire PGIC contre 48 % des sujets traités par une application du patch de capsaïcine à 0,04 % utilisé comme contrôle.
DOULEURS NEUROPATHIQUES LIEES AU VIH méta-analyse des études C107 et C119
<ul style="list-style-type: none"> • L'application 30' de Qutenza® induit une réduction de l'intensité douloureuse de la 2^{ème} à la 12^{ème} semaine comparable à celle induite par l'application 60' de Qutenza® (-27,0 % et 27,5 % respectivement). • L'application 30' de Qutenza® est statistiquement supérieure à l'application du patch de capsaïcine à 0,04 % utilisé comme contrôle (p = 0,0026). • L'application 30' de Qutenza® induit une réduction de l'intensité douloureuse rapide (dès la 1^{ère} semaine) et qui se maintient durant 12 semaines. • 39 % des patients traités par une application 30' de Qutenza® décrivent une réduction de l'intensité douloureuse supérieure à 30 % de la 2^{ème} à la 12^{ème} semaine qui fait suite à l'application du traitement (statistiquement supérieure au contrôle) et 37 % de ces sujets décrivent une réduction de l'intensité douloureuse d'au moins 2 points sur l'EN de la 2^{ème} à la 12^{ème} semaine qui fait suite à l'application du traitement (statistiquement supérieure au contrôle). • 65 % des patients traités par une application 30' de Qutenza® décrivent une amélioration au travers du questionnaire PGIC contre 42 % des sujets traités par une application du patch de capsaïcine à 0,04 % utilisé comme contrôle

EN : échelle numérique de la douleur ; PGIC (Annexe 1) : Patient Global Impressions of Change.

Pharmacocinétique

La vitesse de libération de la capsaïcine dans le dispositif transdermique Qutenza[®] est linéaire pendant le temps d'application et proportionnelle à la durée d'application. Environ 1% de principe actif est absorbé par l'épiderme et le derme durant une application d'une heure. Ainsi, pour une surface d'application de 1000 cm², la dose totale maximale possible est estimée à environ 7 mg par heure. La concentration plasmatique de capsaïcine la plus élevée détectée chez des patients traités pendant 60 minutes a été de 4,6 ng/ml. Ces taux plasmatiques atteignent un pic à environ 20 minutes après le retrait de Qutenza[®] chez les patients traités pendant 60 et 90 minutes. La plupart des taux quantifiables dans le sang ont été observés au moment du retrait de Qutenza[®], avec une nette tendance à disparaître dans les 3 à 6 heures suivantes. (10)

Indications

Le Qutenza[®] a l'AMM dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques chez l'adulte, seul ou en association avec d'autres antalgiques. Il représente actuellement un traitement de 2^{ème} intention et plus. Sa prescription doit être réalisée après avis d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la douleur. (10,11)

Contre-indications

Le Qutenza[®] est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (macrogol 300, carbomère, eau purifiée, hydroxyde de sodium (E524), édétate disodique et butylhydroxyanisole (E320)).

Effets indésirables

Chez les 1826 patients traités par Qutenza[®] dans des essais randomisés et contrôlés, 1089 (59,6%) ont eu des effets indésirables considérés par l'investigateur comme étant liés au médicament.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une sensation de brûlure, une douleur, un érythème ($\geq 1/10$) ou moins fréquemment, un prurit, des papules, des vésicules, un œdème ou une sècheresse (entre 1/10 et 1/100). (17)

Ces effets indésirables sont d'intensité légère à modérée, localisés à la zone d'application et transitoires (résolutifs dans la semaine suivant la pose).

Une augmentation de la pression artérielle a été observée et a été considérée comme secondaire à la douleur induite au site d'application du Qutenza[®]. Cette augmentation de la pression artérielle a été en moyenne inférieure à 8 mmHg mais elle impose la surveillance pendant et après l'application du patch.

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

Par ailleurs, le tube de gel nettoyant pour Qutenza® contient 0,2 mg/g de butylhydroxyanisole (E320), qui peut provoquer des réactions cutanées locales (dermatite de contact) ou une irritation oculaire et des muqueuses. (10,11)

Données réglementaires et protocole d'utilisation

Données réglementaires

Les applications de Qutenza® peuvent être répétées tous les 90 jours en cas de persistance ou de réapparition de la douleur. Un renouvellement de traitement plus précocement ne peut être envisagé qu'après une évaluation minutieuse par le médecin. Il convient de respecter un intervalle minimum de 60 jours entre les traitements. (11)

Aucune donnée n'est disponible en population pédiatrique. Les données disponibles chez la femme enceinte sont limitées, Qutenza® ne sera prescrit qu'avec prudence chez la femme enceinte. L'allaitement doit être interrompu en cas de traitement par Qutenza®.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique.

En Février 2018, la Commission de Transparence de la HAS a jugé que le Qutenza avait un « intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans les douleurs neuropathiques

périphériques chez les patients diabétiques en raison d'une efficacité faible, non cliniquement pertinente, et démontrée uniquement versus placebo. » (18)

Protocole d'utilisation (Annexe 2)

Le Qutenza[®] est réservé à l'usage hospitalier. Il doit être appliqué par un médecin ou un professionnel de santé sous la supervision d'un médecin. Le port de gants en nitrile lors de chaque manipulation de Qutenza[®] et lors du nettoyage des zones traitées est nécessaire. Le port d'un masque et de lunettes de protection est recommandé, en particulier lors de l'application et du retrait du patch.

Il est conseillé d'administrer Qutenza[®] dans une zone de soin correctement ventilée. La zone d'application peut être prétraitée par un anesthésique topique puis rincée et séchée. Le médecin procède ensuite à la délimitation de la zone douloureuse puis à l'application de Qutenza[®] (4 patches par application au maximum) sur une peau sèche, non lésée. La durée conseillée d'application est de 30 min pour les pieds et 60 minutes pour le reste du corps. Après retrait du patch, le gel nettoyant doit être appliqué puis essuyé. La zone traitée sera ensuite lavée à l'eau et au savon.(10,11)

Douleurs neuropathiques

Définition

La dénomination « douleur neuropathique » a été officiellement introduite en 1994 par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (International Association for the Study of Pain, IASP).

Cette dénomination remplace l'ancienne appellation de « douleur de désafférentation ». La douleur neuropathique est secondaire à une atteinte du système nerveux somato-sensoriel périphérique ou central.

Douleur post-opératoire persistante

La douleur post-opératoire persistante est définie selon l'IASP comme une douleur qui se développe après une intervention chirurgicale, à l'exclusion d'autres causes, durant plus de 2 mois et indépendante à une condition précédant la chirurgie.

Dans leur étude sur la douleur post-opératoire, Beloeil *et al.* rapportent en post-opératoire une douleur aiguë chez la majorité des 593 patients (72,2 % sur le jour de la chirurgie et 71,3% le jour 2), de nature neuropathique chez 5,6 % des patients le jour de la chirurgie (IC à 95 %, 3,6 à 8,3) et 12,9 % le jour 2 (IC à 95 %, 9,7 à 16.7).

Deux mois après la chirurgie, la douleur neuropathique persistante postopératoire est présente chez 33,3% des 333 patients évalués. En analyse multivariée, le score DN4 supérieur ou égal à 4 le jour de la chirurgie ou le jour 2 est un facteur de risque significatif d'être atteint de douleur neuropathique persistante postopératoire [OR 4,22 (IC à 95 %, 2,19 à 8,12)]. (19)

Dans le cadre des douleurs chroniques neuropathiques, une enquête menée par la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) auprès des patients consultant pour la première fois pour douleur neuropathique a retrouvé la chirurgie comme cause unique de douleur neuropathique dans 25 % des cas et la chirurgie était impliquée dans 47 % cas. D'après cette enquête, la chirurgie apparaît comme la deuxième cause de douleur neuropathique après les lomboradiculalgies. (25)

Une des hypothèses physiopathologiques de la douleur post-opératoire persistante met en avant le rôle des médiateurs pro-inflammatoires (ions hydrogène, potassium, bradykinine, prostaglandines, cytokines : IL2, IL6, IL8, TNF-alpha). Ces médiateurs pro-inflammatoires entraînent un phénomène de sensibilisation périphérique avec une diminution du seuil d'excitation des nocicepteurs à la stimulation avec génération spontanée de potentiels d'action au niveau du site lésé et des fibres adjacentes. (20) En cas d'hypersensibilité persistante du nocicepteur périphérique, un phénomène de sensibilisation centrale peut survenir. (21)

Rappel sur les mécanismes de la douleur

La douleur est souvent décrite selon 4 composantes :

- Sensori-discriminative : description en qualité, intensité, durée...
- Affective et émotionnelle : retentissement sur les affects (anxiété, dépression...)
- Cognitive : sens donné à la douleur.
- Comportementale : plainte, cris, prostration...

Parmi les récepteurs nociceptifs, nombreux dans la peau on distingue (**Figure 1**) :

- Les mécano nocicepteurs liés aux fibres A δ (fibres lentes peu myélinisées de moyen calibre) qui répondent à des stimuli intenses de nature mécanique (piqûre, coupure, pincement...). Ils sont à l'origine d'une sensation brève et précise.
- Les nocicepteurs polymodaux, terminaisons libres de fibres nerveuses liés aux fibres c (amyéliniques de petit calibre). Ils répondent à des stimuli mécaniques, thermiques et chimiques et sont à l'origine d'une sensation durable et moins précise.

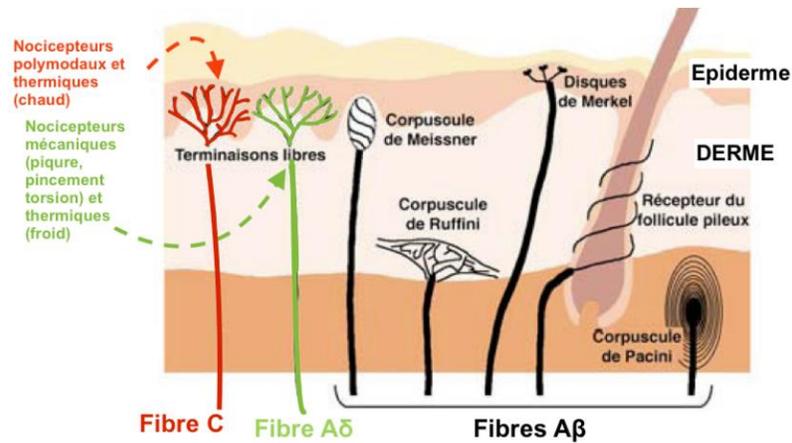


Figure 1. Nocicepteurs cutanés.

La douleur commence avec l'activation d'un récepteur nociceptif après une stimulation directe (lésion tissulaire) ou indirecte (substances algogènes endogènes libérées en cascade suite à la lésion tissulaire).

Le message mécanique, thermique, ou chimique nociceptif est converti en message nerveux (transduction). Celui-ci est ensuite acheminé par les fibres périphériques vers la corne postérieure de la moelle (conduction) puis l'information nerveuse est transmise d'une synapse à une autre (transmission).

Les messages nerveux nociceptifs sont modulés par des réseaux d'interneurones et par des voies descendantes, qui facilitent ou inhibent l'information nociceptive (modulation).

La perception résulte de l'expérience consciente de la douleur sensorielle et affective. (22) (**Figure 2**).

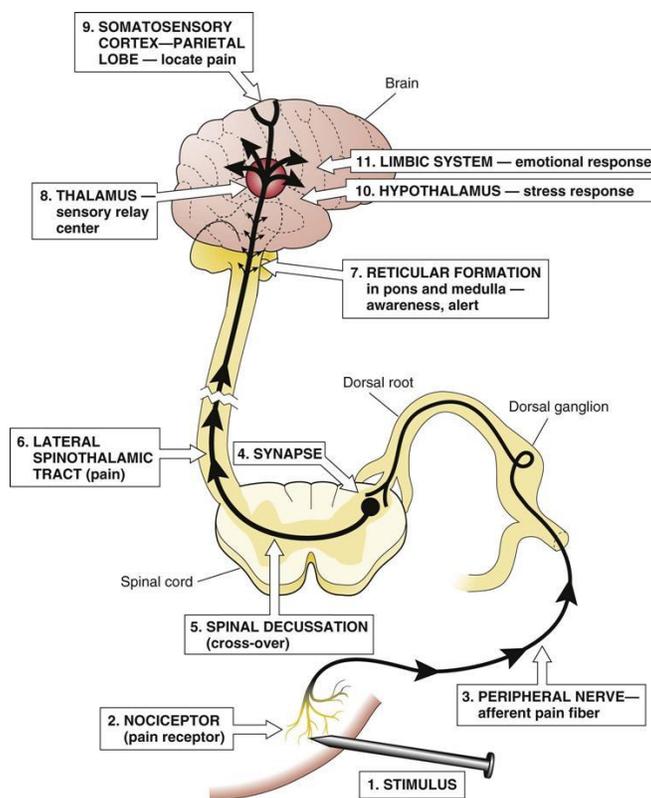


Figure 2. Représentation schématique des voies de la douleur. (22)

Douleurs neuropathiques et cancer

En 2010, une enquête a été conduite sur l'ensemble du territoire métropolitain par l'Institut BVA, sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa) auprès d'adultes suivis en cancérologie. Parmi eux, 53% des patients souffrent de douleurs, avec un caractère chronique (évoluant depuis plus de 3 mois) pour 56% d'entre eux. (23)

Selon une étude prospective multicentrique réalisée en 2017, la douleur chronique avec des caractéristiques neuropathiques ($DN4 \geq 4$) est présente chez un patient sur cinq suivi pour un cancer. (24)

Ces douleurs neuropathiques peuvent résulter de plusieurs mécanismes étiologiques : être dues au cancer lui-même (compression, infiltration tumorale, neuropathie paranéoplasique, neuropathie carencielle), être induites par les thérapies anticancéreuses (neurotoxicité des chimiothérapies, neuropathie radio-induite, post-chirurgicale) ou associées au cancer (douleurs neuropathiques post-zostériennes). (25–27)

Douleur et mélanome

Après chirurgie de mélanome, dans une étude menée chez 350 patients suivis pour un mélanome au Département de Chirurgie Plastique d'Aalborg (Danemark), 31,5% décrivaient des perturbations sensitives péri cicatricielles (21,8% hypoesthésie, 12,5% hyperesthésie). Une gêne quotidienne induite par ces troubles sensitifs était rapportée par 60,2% des patients souffrant d'une hypoesthésie et 95,3% des patients souffrant d'une hyperesthésie. Le taux de douleur sur cicatrice était estimé à 9,7% avec 8,6% de douleur chronique (persistant 2 ans après l'exérèse) (3)

Par ailleurs, 82% des patients souffraient de perturbations sensitives après curage ganglionnaire et 32% après technique du ganglion sentinelle. Une douleur persistante a été rapportée chez 34% des patients ayant eu un curage ganglionnaire et 14% des patients ayant bénéficié de la technique du ganglion sentinelle. (28)

Diagnostic

La douleur neuropathique se caractérise souvent par une composante spontanée continue ou paroxystique associée à des douleurs provoquées par la stimulation. (29)

Certains signes cliniques et les données de l'interrogatoire permettent d'orienter vers une origine neuropathique de la douleur: allodynie, hyperalgie, hypoesthésie, anesthésie, paresthésie, dysesthésie. (**Annexe 3**)

Le diagnostic de douleur neuropathique est facilité par l'utilisation de questionnaires comme le questionnaire DN4. (**Annexe 4**) Ce score validé en pratique clinique permet d'estimer la probabilité d'une douleur neuropathique avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 90%. (4 questions réparties en 10 items, positif en cas de score supérieur ou égal à 4) (30)

Traitement de la douleur neuropathique périphérique focale

La Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) a élaboré des recommandations professionnelles concernant les douleurs neuropathiques chroniques (de durée au moins égale à trois mois) prenant en compte l'ensemble des approches thérapeutiques validées des douleurs neuropathiques. (31)

- *Première ligne de traitement*

Dans la douleur neuropathique périphérique focale, en particulier si la zone douloureuse est peu étendue avec une sensibilité résiduelle (sans anesthésie totale thermique ou mécanique) les patches de lidocaïne sont préconisés en première intention. Ils ont l'AMM dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes de l'adulte. Les effets indésirables principaux sont l'irritation cutanée ou l'allergie.

On peut également recourir à la stimulation électrique transcutanée (TENS) avec les mêmes effets indésirables principaux (irritation cutanée, allergie).

Les patches de lidocaïne et la TENS peuvent être utilisés seuls ou en association avec des traitements systémiques.(31)

- *Deuxième ligne de traitement*

Les patches de capsaïcine à haute concentration (8%) interviennent en deuxième ligne de traitement dans la douleur neuropathique périphérique focale. (31)

Les psychothérapies de type thérapie cognitivo-comportementale et thérapie pleine conscience sont recommandées en association avec les traitements pharmacologiques. (31)

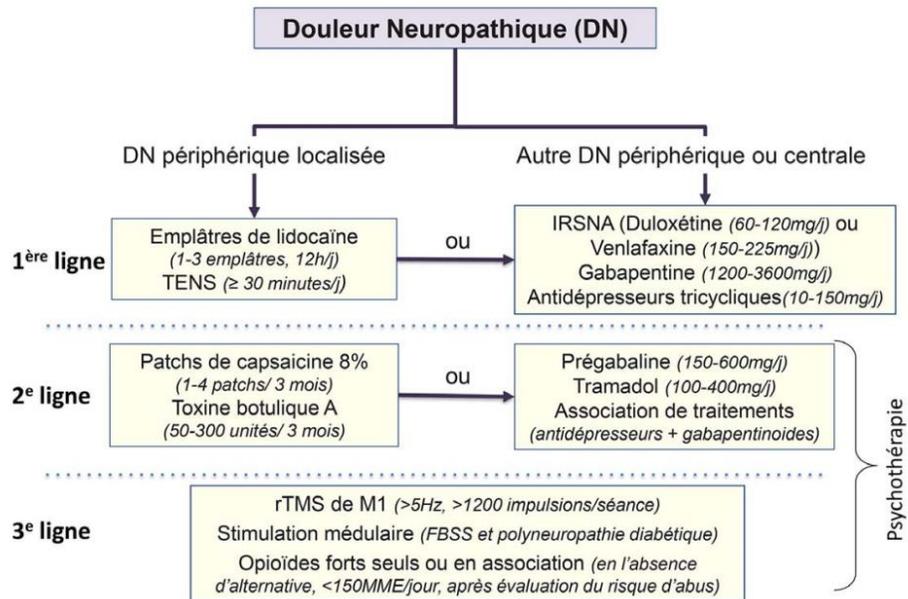


Figure 3 : Algorithme thérapeutique proposé pour la prise en charge de la douleur neuropathique de l'adulte.

TENS : transcutaneous electrical nerve stimulation ; *IRSNA* : antidépresseur inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; *rTMS* : repetitive transcranial magnetic stimulation. (31)

Mélanome

Le mélanome est une tumeur maligne développée à partir des mélanocytes.

Le diagnostic du mélanome est histologique : l'exérèse chirurgicale permet d'affirmer le diagnostic et de définir les facteurs histopronostiques qui conditionnent la suite de la prise en charge. (32)

Traitement

La classification du mélanome actuellement utilisée est la 8^{ème} édition de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2017. (33) **Annexe 5.**

Principes de la chirurgie

Le traitement de la tumeur primitive consiste en une exérèse chirurgicale.

La première exérèse doit être macroscopiquement complète pour établir le diagnostic histologique et définir l'indice de Breslow. Les plasties de rotation ou de transposition doivent être évitées car elles modifient les repères anatomiques.

Une reprise sera ensuite réalisée avec des marges cliniques macroscopiques élargies variant de 5 mm à 2 cm, déterminées en fonction de l'indice de Breslow (**Tableau 1.**). En profondeur, l'exérèse doit atteindre le fascia musculaire sans l'emporter.

- Indice de Breslow

L'indice de Breslow est la mesure à l'oculaire micrométrique sur coupe histologique standard de l'épaisseur maximale comprise entre les cellules superficielles de la couche granuleuse épidermique et la base de la tumeur (cellule maligne la plus profonde). L'épaisseur est vraisemblablement une appréciation de la masse tumorale et il existe une corrélation presque linéaire entre épaisseur et mortalité. (34)

Selon la classification AJCC 2017 actuellement en vigueur, la mesure doit être précisée au dixième de millimètre près et non plus au centième de millimètre comme le précisaient les

recommandations antérieures. L'arrondi se fera au dixième inférieur entre 1 et 4 et au dixième supérieur entre 5 et 9. De ce fait, pour un mélanome mesurant 0,75 mm d'épaisseur selon Breslow la mesure sera arrondie à 0,8 mm (T1b). Pour un mélanome mesurant 0,95 à 1,04 mm, la mesure sera arrondie à 1,0 mm (T1b). (35)

- Marges d'exérèse

Des marges d'exérèses sont préconisées dans le but théorique d'obtenir une « clairance microscopique des cellules tumorales », c'est-à-dire d'éliminer d'éventuelles micrométastases locales et de diminuer le risque de récurrence locale et à distance. (36)

Le calcul des marges est donc basé sur un équilibre entre un taux de récurrence locale suffisamment bas (environ 2% selon les normes actuelles) et l'étendue de la chirurgie avec ses risques fonctionnels et esthétiques. En cas d'atteinte d'un des bords de la pièce d'exérèse par le mélanome, une reprise d'exérèse est préconisée.

La mesure des marges d'exérèse doit se faire cliniquement avant la chirurgie pour garantir des mesures reproductibles et fiables. En effet, les marges mesurées sur l'échantillon en anatomopathologie ne sont pas reproductibles à cause d'un phénomène de rétraction de la peau, variable.

Il existe une zone d'incertitude concernant la marge d'exérèse à réaliser pour les mélanomes dont l'indice de Breslow est compris entre 1,01 et 2 mm car il n'y a pas d'étude de grande envergure comparant ces deux options. (36) Un essai contrôlé randomisé comparant l'exérèse avec une marge

de 1 cm et de 2 cm est en cours pour déterminer le taux de survie et le risque de récurrence locale dans ces deux groupes. (37)

Au niveau de la face, la marge de 1 cm pour ces mélanomes avec un indice de Breslow entre 1,01 et 2 mm est souvent proposée en raison des potentielles conséquences esthétiques et fonctionnelles de la chirurgie. La marge de 1 cm semble alors associée à un surrisque de récurrence locale acceptable, sans différence sur la survie à 5 ans. (38)

Tableau 1. Recommandation des marges cliniques d'exérèse selon l'indice de Breslow (33)

Indice de Breslow	Marge clinique recommandée
In situ	0.5 cm
< 1 mm	1 cm
1.01–2 mm	1–2 cm
2.01–4 mm	2 cm
> 4 mm	2 cm

La greffe de peau mince, prélevée à distance est parfois utilisée en cas de fermeture directe impossible. Elle est réalisée lors de l'exérèse ou de manière différée. La greffe de peau mince a l'avantage de ne pas modifier les repères anatomiques pour la surveillance et la détection des récurrences locales.

La réalisation d'un lambeau (simple ou pédiculé) est souvent privilégiée au niveau de la face. Cette technique rend plus difficile la surveillance de l'évolution par modification des repères anatomiques mais n'augmente pas le taux de récurrence locale et ne diminue pas la survie. (39,40)

Curage ganglionnaire

- Indication

En cas d'invasion du ganglion sentinelle ou en cas d'adénopathie clinique, un curage ganglionnaire est discuté après réalisation d'un bilan d'extension. (41)

Dans une méta-analyse, Lens *et al.* analysent quatre essais randomisés évaluant le bénéfice du curage ganglionnaire prophylactique chez des patients NOM0 avec comme critère de jugement principal la survie globale. Aucun des essais n'a démontré de bénéfice en faveur du curage prophylactique. Dans cette méta-analyse aucune différence de survie à cinq ans entre le curage prophylactique et l'absence de curage n'a été mise en évidence. (42)

Matériel et méthode

Design de l'étude

Une étude rétrospective, monocentrique, a été menée de Mars à Juin 2021 sur les données des dossiers informatisés des patients du Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (CETD) et du service de Dermatologie du CHU Amiens - Picardie ayant consulté dans ces services entre Janvier 2018 et Juin 2021.

L'étude a reçu un avis favorable et a été enregistrée auprès de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU d'Amiens (PI2021_843_0043).

Population de l'étude

Les critères d'inclusion étaient : patient majeur avec un antécédent de mélanome cutané prouvé histologiquement atteint de douleur neuropathique selon le score DN4 (score supérieur ou égal à 4/10) cartographiée au filament de Von Frey et ayant bénéficié d'au moins une application de Qutenza[®] au CETD.

Les critères de non inclusion étaient : autre cause de douleur neuropathique, une contre-indication au Qutenza[®] (hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, hypertension artérielle instable), l'opposition du patient à ce que ses données soient réutilisées dans le cadre de la recherche (consentement recueilli lors d'une consultation de suivi en dermatologie ou au CETD).

Le patient avait la possibilité de retirer son consentement à tout moment de l'étude.

Organisation de la consultation au centre d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD)

Description de la consultation

Les patients suivis pour un mélanome cutané dans le service de Dermatologie du CHU d'Amiens souffrant de douleur péri-cicatricielle dans les suites d'une exérèse de mélanome cutané sont inscrits dans une filière dédiée et bénéficient rapidement d'une consultation au CETD durant laquelle a lieu une évaluation spécialisée de la douleur, une évaluation du traitement antalgique et la proposition d'un traitement transdermique par Qutenza[®].

Dans notre étude, chaque patient était interrogé et examiné par un même médecin du CETD pour confirmer le caractère neuropathique de la douleur par l'interrogatoire et l'examen clinique. Le questionnaire DN4 était utilisé pour repérer le caractère neuropathique (30)

Des examens complémentaires étaient réalisés sur point d'appel.

Prise en charge des patients

En cas de confirmation d'une douleur neuropathique localisée, un traitement médicamenteux pouvait être proposé : antidépresseur, antiépileptique, patch à la lidocaïne, antalgiques de palier 2 à 3.

Certaines thérapies adjuvantes pouvaient également être proposées comme la psychothérapie, l'utilisation d'huiles essentielles, l'auriculothérapie.

Les patients acceptant de bénéficier d'un traitement par patch à haute concentration de capsaïcine (Qutenza®) étaient ensuite convoqués en Hôpital de jour (HDJ).

Durant cette hospitalisation de jour étaient réalisés :

- Une évaluation de l'évolution des douleurs chroniques du patient et de son traitement
- Une cartographie au filament de Von Frey de sa douleur neuropathique localisée
- Une analgésie locale
- Une évaluation de ses douleurs, avant, pendant et après la pose avec une échelle numérique (EN) et le score DN4.
- Une adaptation du traitement antalgique pendant le protocole Qutenza® et pour le retour au domicile.

En l'absence d'évènement particulier le contre-indiquant, le retour au domicile était autorisé. Le patient était recontacté dans les 24h par une IDE afin de faire le point sur la douleur et les éventuels effets secondaires. Le patient était revu en consultation de contrôle au CETD 6 semaines après l'HDJ.

Recueil des données et critères de jugement

Recueil des données

L'ensemble des données était recueilli rétrospectivement par un investigateur unique via le dossier médical informatisé des patients (DxCare®). Les données recueillies concernaient :

- **Les caractéristiques des patients** : âge, sexe, statut professionnel, statut familial, antécédents médicaux : HTA, diabète, consommation de tabac et d'alcool, antécédent de dépression ; date de chirurgie d'exérèse du mélanome, localisation, réalisation ou non d'un curage ganglionnaire, stade du mélanome.

- **Les caractéristiques de la douleur** : cartographie de la zone allodymique sur calque, ancienneté de la douleur par rapport à la chirurgie d'exérèse, durée d'évolution avant la première pose de Qutenza®, douleur de fond et douleur paroxystique selon l'échelle numérique (EN), score DN4, traitement antalgique et anxiolytique en cours (médicamenteux et thérapies associées), impact professionnel, impact sur les loisirs et le sommeil, retentissement sur la qualité de vie évalué par le questionnaire EUROQOL EQ-5D-5L (**Annexe 6 - Registration ID 38457**).

- **Les données relatives au traitement par Qutenza®**: nombre d'application(s), nombre de patch(es) par application, éventuels effets secondaires immédiats (douleur, brûlure, HTA) durée des effets indésirables et nécessité ou non d'un traitement, type de traitement de recours et durée d'utilisation, évolution après traitement par Qutenza® évalué en pourcentage de réduction de la douleur.

Critères de jugement

- **Le critère de jugement principal** pour évaluer l'intérêt du Qutenza® dans les douleurs neuropathiques péri-cicatricielles de mélanome cutané était le changement en pourcentage de l'intensité de la douleur, évaluée par le patient à 6 semaines de la pose: <30% (considéré inefficace), 30-50% (efficacité légère), 50-70% (efficacité modérée), >70% (efficacité majeure), 100% correspondant à une rémission complète.

- **Les critères de jugement secondaires** concernaient l'évolution de la douleur sur l'Echelle Numérique (EN), l'évolution de la surface de la zone allodynique, l'impact du Qutenza® sur la prise des autres antalgiques (palier 1,2,3, antiépileptiques, anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs), l'impact sur la qualité de vie évalué par le questionnaire EUROQOL EQ-5D-5L, la tolérance au traitement et les éventuelles rechutes.

L'évaluation était faite à partir des données médicales disponibles dans le dossier informatisé.

Analyse des données

Des statistiques descriptives classiques étaient effectuées pour tous les paramètres.

Pour les variables catégorielles, les nombres et fréquences sont calculés.

Pour les variables numériques continues, les moyennes, médianes, minimum, maximum sont calculés.

Pour la mesure de la surface de la zone allodynique, nous avons utilisé le logiciel libre ImageJ[®]. Les mesures étaient réalisées sur les calques représentant la zone allodynique cartographiée au filament de Von Frey avant chaque pose de Qutenza[®]. L'échelle était définie par la largeur connue de la feuille de papier sur laquelle était calquée la surface allodynique (21 cm). La surface a été délimitée manuellement sur ce logiciel par l'investigateur. La surface de la zone allodynique est exprimée en cm².

Résultats

Description de la population

Caractéristiques des patients (Tableau 1)

Entre le 1^{er} janvier 2018 et le 1^{er} Juin 2021, 14 patients ont bénéficié d'au moins une application de Qutenza[®] au CETD du CHU d'Amiens-Picardie pour des douleurs neuropathiques péri-cicatricielles après exérèse de mélanome cutané, représentant au total 34 poses de Qutenza[®] dans cette indication (minimum 1 pose/patient, maximum 5 poses/patient).

Une patiente a été perdue de vue en raison d'un changement de centre de suivi sans rapport avec le traitement par Qutenza[®].

Après exclusion de cette patiente, l'analyse concernait 13 patients. (**Figure 1**)

Tous les patients étaient suivis conjointement avec le service de Dermatologie du CHU d'Amiens-Picardie. Un seul patient avait été adressé au CETD par son médecin traitant (7,6%), les autres étaient adressés par leur dermatologue (92,3%).

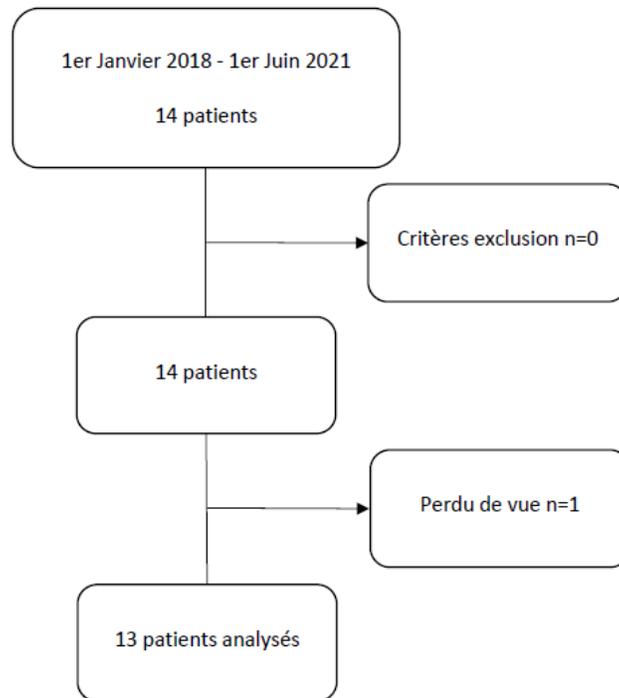


Figure 1. Diagramme de flux

Sex-ratio

Parmi les 13 patients analysés on dénombrait 6 femmes (46,2%) et 7 hommes (53,8%).

Age

L'âge moyen lors de la première pose de Qutenza® était de 54,9 ans (minimum 33 ans – maximum 72 ans). L'âge médian était de 59 ans.

Comorbidités

Aucun des patients n'était diabétique, 3 patients (23,1%) étaient suivis pour une hypertension artérielle, équilibrée sous traitement. Une patiente avait des antécédents d'épisode dépressif caractérisé (7,7%).

Six patients (46,2%), avaient un tabagisme actif, aucun n'avait une consommation d'alcool à risque selon les critères de la HAS (plus de 2 verres par jours ou plus de 10 verres par semaine ou moins de 2 jours d'abstinence par semaine).

Mélanome

Les patients avaient tous un mélanome confirmé histologiquement, diagnostiqué entre Juillet 2000 et Novembre 2019.

La marge d'exérèse chirurgicale était de 1 cm pour 3 patients (23,1%) et de 2 cm pour 9 patients (69,2%). Une patiente n'a pas bénéficié de la reprise d'exérèse en raison d'une dermohypodermite aigue nécrosante traitée par parage chirurgical.

Parmi les 13 patients, 7 (53,8%) ont bénéficié d'un curage ganglionnaire.

A la pose du premier patch de Qutenza[®], 6 patients avaient un mélanome de stade I (46,1%), 1 patient un stade II (7,7%), 4 patients un stade III (30,8) et 2 patients un stade IV (15,4%).

Situation socio-professionnelle

Dix patients (76,9%) vivaient en couple.

Cinq patients (38%) étaient retraités, 3 patients (23,1%) ont poursuivi leur activité professionnelle habituelle, 2 patients (15,4%) étaient au chômage, 1 patient (7,7%) a bénéficié de la

Reconnaissance en Qualité de Travailleur Handicapé (RQTH), 1 patient (7,7%) était en arrêt de travail prolongé en raison des douleurs, 1 patient (7,7%) a bénéficié d'un aménagement de poste.

Un patient a pu être adressé par le médecin du CETD à un médecin spécialiste en Santé au Travail pour l'aider dans ses démarches administratives professionnelles.

Tableau 1. Caractéristiques des patients de l'étude

Caractéristiques	N = 13
Age, moyenne	54,9
Sexe n/N (%)	
homme	7/13 (53,8)
femme	6/13 (46,2)
Antécédents n/N (%)	
HTA	3/13 (23,1)
Diabète	0/13 (0)
Dépression	1/13 (7,7)
Tabagisme actif	6/13 (46,2)
Alcool (usage à risque selon HAS)	0/13 (0)
Mélanome n/N (%)	
Marge exérèse	
1cm	3/13 (23,1)
2cm	9/13 (69,2)
Curage ganglionnaire	7/13 (53,8)
Stade	
I	6/13 (46,2)
II	1/13 (7,7)
III	4/13 (30,8)
IV	2/13 (15,4)
Situation socio-professionnelle n/N (%)	
En couple	10/13 (76,9)
Retraite	5/13 (38,5)
En activité sans adaptation	3/13 (23,1)
Chômage	2/13 (15,4)
Arrêt de travail	1/13 (7,7)
RQTH	1/13 (7,7)
Adaptation de poste	1/13 (7,7)

Caractéristiques de la douleur neuropathique (Tableau 2)

Topographie

La douleur était localisée à un membre inférieur pour la plupart des patients : 6 à la jambe (46,2%), 1 à la cuisse (7,7%), 2 au pied (15,4%), 2 au bras (15,4%), 1 à l'omoplate (7,7%) et 1 au niveau pectoral (7,7%). La topographie correspondait au site d'exérèse du mélanome pour tous les patients.

Parmi les 7 patients ayant eu un curage ganglionnaire, 3 avaient en plus de la douleur au site d'exérèse, une douleur neuropathique localisée dans la zone anatomique du curage.

Intensité

La douleur moyenne sur le dernier mois avant la première pose de Qutenza[®] était évaluée par le patient sur une échelle numérique (0 correspondant à l'absence de douleur, 10 à la pire douleur imaginable).

- La douleur de fond moyenne déclarée était de 4,8/10. La douleur de fond médiane était de 5/10.
- La douleur paroxystique moyenne (pics douloureux) était de 6,8/10. La douleur paroxystique médiane de 8/10.

Tous les patients avaient un score DN4 \geq 4/10.

Durée d'évolution

La douleur était apparue immédiatement après la chirurgie pour huit patients soit pour 61,5% des patients. Le délai d'apparition de la douleur par rapport à la chirurgie s'étendait jusqu'à 9 ans.

Cet intervalle libre de 9 ans n'était pas en lien avec un défaut de dépistage préalable de la douleur.

Le délai moyen d'apparition de la douleur par rapport à la chirurgie était de 18,6 mois (délai médian = 0).

Délai de prise en charge

La durée entre l'apparition de la douleur et le premier patch de Qutenza[®] était d'en moyenne 33,2 mois (minimum 5 mois, maximum 12 ans) : moins d'un an pour 4 patients (30,8%), entre 1 et 3 ans pour 7 patients (53,8%) et de plus de 3 ans pour 2 patients (15,4%).

Actuellement le dépistage systématique de la douleur neuropathique dans les suites d'une exérèse de mélanome en Dermatologie permet de réduire le délai de prise en charge à quelques semaines.

Retentissement

Activité professionnelle

En excluant les 5 patients à la retraite et les 2 patients au chômage, la totalité des patients en activité professionnelle (soit 6 patients) décrivait un retentissement de la douleur sur leur activité. Seuls 3 de ces 6 patients ont poursuivi leur activité sans adaptation.

Loisirs et sommeil

Douze patients parmi les 13 (92,3%) décrivait un retentissement de la douleur sur leurs loisirs.

Douze patients (92,3%) décrivait un retentissement de la douleur sur leur sommeil.

Deux patients (15,4%) ont été adressés à un psychologue durant le suivi.

Posture

Trois patients (23,1%) souffraient d'un déséquilibre postural secondaire à la chirurgie de mélanome, aux douleurs et à l'adaptation du squelette. L'évaluation spécialisée au CETD a permis une prise en charge spécifique spécialisée des troubles posturaux.

Mesure du retentissement sur la qualité de vie - Questionnaire Euroqol EQ-5D-5L [avant traitement par Qutenza®](#).

Le retentissement global de la douleur a été mesuré sur l'échelle de qualité de vie Euroqol EQ-5D-5L chez les patients avant la première pose de Qutenza®.

Ce questionnaire était manquant pour 2 des patients. Nous décrivons de ce fait les résultats de ce questionnaire avant traitement par Qutenza® chez 11 des 13 patients.

- **Mobilité : 9 patients sur 11 (81,8%) ont déclaré avoir des problèmes de mobilité en lien avec la douleur** : légers pour 1 patient (9,1%), modérés pour 5 patients (45,4%), sévères pour 3 patients (27,3%).
- **Autonomie (*se laver, s'habiller*): 10 patients sur 11 (90,9%) ont déclaré avoir des problèmes d'autonomie en lien avec la douleur** : légers pour 5 patients (45,4%), modérés pour 3 patients (27,3%), sévères pour 2 patients (18,2%).
- **Activités courantes (*travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*) :** **9 patients sur 11 (81,8%) ont déclaré avoir une limitation dans leurs activités courantes** : légère pour 2 patients (18,2%), modérée pour 3 patients (27,3%), sévère pour 4 patients (36,4%).

- **Douleur/gêne** : 1 patient (9,1%) a décrit une douleur/gêne légère, 2 patients une douleur/gêne modérée (18,2%), 7 patients une gêne/douleur sévère (63,6%) et 1 patient (9,1%) une gêne/douleur extrême.
- **Anxiété/dépression** : **la totalité des patients a déclaré souffrir d'anxiété et/ou dépression** : 4 patients parmi les 11 (36,4%) ont déclaré avoir un niveau d'anxiété/dépression léger, 1 patient (9,1%) un niveau modéré, 5 patients (45,4%) un niveau sévère et 1 patient (9,1%) un niveau extrême.

La mesure globale de l'état de santé, évaluée par le patient sur une échelle graduée de 0 à 100 (0 correspondant à la pire santé imaginable, 100 à la meilleure santé imaginable) a également été recueillie avant le traitement par Qutenza® chez 11 patients sur 13 (2 données manquantes).

L'état de santé moyen avant traitement par Qutenza® était de 55,9/100, l'état de santé médian de 50/100. (Minimum 30 – maximum 100)

Traitements antalgiques antérieurs

Tous les patients avaient bénéficié d'un traitement antalgique antérieur au Qutenza®. Aucun des patients n'avait eu de nouvelle introduction médicamenteuse dans le mois précédant la première pose de Qutenza®.

Traitements antalgiques antérieurs au Qutenza® suspendus pour inefficacité

Concernant les thérapeutiques antérieures au Qutenza®, suspendues depuis au moins 3 mois pour inefficacité:

- 13 patients (100%) avaient été traités par antalgique de palier 1.
- 3 patients (23,1%) avaient été traités par antalgiques de palier 2.

- 3 patients (23,1%) avaient été traités par Versatis®
- 1 patient (7,7%) avait été traité par antiépileptique.

Introduits au CETD avant Qutenza

Lors de la première consultation au CETD, 5 patients parmi les 13 (38,5%) ont bénéficié de l'introduction d'une **thérapeutique médicamenteuse** avant la première pose de Qutenza®:

- 4 patients (30,8%) de l'introduction d'un antidépresseur (Laroxyl®) dont 2 patients (15,4%) en association à un antiépileptique (Lyrica®).
- 1 patient (7,7%) de l'introduction de Versatis®.
- 1 patient (7,7%) de l'introduction d'un antalgique de palier 2 (Tramadol).

Lors de la première consultation au CETD, 6 patients parmi les 13 (46,1%) ont bénéficié de l'introduction d'une **thérapeutique non médicamenteuse** :

- 3 patients (23,1%) de l'introduction de kinésithérapie avec massages ou balnéothérapie.
- 2 patients (15,4%) de l'introduction d'huiles essentielles.
- 1 patient (7,7%) de séances d'auriculothérapie.

Au CETD du CHU d'Amiens-Picardie, le Qutenza® semble avoir été progressivement privilégié en 1^{ère} ligne de traitement :

- **En 2018**, les 3 patients ont bénéficié de l'introduction d'un traitement médicamenteux avant la première pose de Qutenza®.
- **En 2019**, parmi les 3 patients, 1 patient a bénéficié de l'introduction d'un traitement médicamenteux avant la première pose de Qutenza®.

- **En 2020**, parmi les 6 patients, 3 ont bénéficié de l'introduction d'un traitement médicamenteux avant la première pose de Qutenza®.
- **En 2021**, le patient n'a pas eu d'introduction médicamenteuse avant la première pose de Qutenza®.

Au total, avant Qutenza®, les patients avaient été traités par 1 à 9 traitements antalgiques médicamenteux, en moyenne 3,2 (médiane 3).

Traitements antalgiques concomitants au Qutenza®:

Les antalgiques pris de manière concomitante au Qutenza® étaient pris depuis plus d'un mois et maintenus à dose stable pendant tout le suivi.

- 6 patients (46,1%) n'avaient pas de traitement concomitant au Qutenza®.
- 7 patients (53,8%) étaient traités par antidépresseur.
- 3 patients (23,1%) appliquaient des huiles essentielles sur la zone douloureuse.
- 2 patients (15,4%) étaient traités d'antalgiques de palier 2.
- 2 patients (15,4%) étaient traités par antiépileptiques.
- 2 patients (15,4%) étaient traités par benzodiazépines.
- 2 patients (15,4%) étaient traités par hypnotiques.
- 1 patient (7,7%) bénéficiait de séances d'auriculothérapie.
- 1 patient (7,7%) appliquait du VERSATIS®.

Les patients avaient en moyenne 1,2 traitements concomitants **médicamenteux**: 5 patients aucun (38,5%), 4 patients un traitement (30,8%), 1 patient deux traitements (7,7%), 2 patients trois traitements (15,4%), 1 patient quatre traitements (7,7%).

Tableau 2. Caractéristiques de la douleur, retentissement et traitement antalgique concomitant au Qutenza®.

	Nombre total de patients N = 13
Intensité n/N (%)	
EN fond	
Moyenne	4,8
<3	3/13 (23,1)
3-4	1/13 (7,7)
5-6	5/13 (38,5)
7-8	3/13 (23,1)
9-10	1/13 (7,7)
EN paroxystique	
Moyenne	6,8
<3	1/13 (7,7)
3-4	1/13 (7,7)
5-6	1/13 (7,7)
7-8	9/13 (69,2)
9-10	1/13 (7,7)
Durée d'évolution (mois) n/N (%)	
Par rapport à la chirurgie d'exérèse de mélanome	
0-6	
6-12	8/13 (61,5)
12-24	1/13 (7,7)
24-36	1/13 (7,7)
60-72	1/13 (7,7)
>72	1/13 (7,7)
Par rapport à la 1 ^{ière} pose de Qutenza®	
0-6	1/13 (7,7)
6-12	2/13 (15,4)
12-24	2/13 (15,4)
24-36	5/13 (38,5)
36-48	1/13 (7,7)
60-72	1/13 (7,7)
>72	0/13 (0)
	2/13 (15,4)
Retentissement n/N (%)	
- Loisirs	12/13 (92,3)
- Profession	6/6 (100)
- Sommeil	12/13 (92,3)

Euroqol EQ-5D-5L n/N (%)	N=11
Problème de mobilité	
Aucun	2/11 (18,2)
Légers	1/11 (9,1)
Modérés	5/11 (41,7)
Sévères	3/11 (27,3)
Incapacité	0/11 (0)
Problème d'autonomie	
Aucun	1/11 (9,1)
Légers	5/11 (41,7)
Modérés	3/11 (27,3)
Sévères	2/11 (18,2)
Incapacité	0/11 (0)
Limitation activités courantes	
Aucune	2/11 (18,2)
Légère	2/11 (18,2)
Modérée	3/11 (27,3)
Sévère	4/11 (36,4)
Incapacité	0/11 (0)
Douleur / gêne	
Légers	1/11 (9,1)
Modérés	2/11 (18,2)
Sévères	7/11 (63,6)
Extrême	1/11 (9,1)
Anxiété / dépression	
Légers	4/11 (36,4)
Modérés	1/11 (9,1)
Sévères	5/11 (41,7)
Extrême	1/11 (9,1)
Traitement concomitant au Qutenza[®], n/N (%)	
Oui	7/13 (53,8)
Antidépresseur	7/13 (53,8)
Huiles Essentielles	3/13 (23,1)
Palier 2	2/13 (15,4)
Antiépileptique	2/13 (15,4)
Benzodiazépine	2/13 (15,4)
Hypnotique	2/13 (15,4)
Versatis [®]	1/13 (7,7)
Auriculothérapie	1 /13 (7,7)
Palier 1	0/13 (0)
Palier 3	0/13 (0)

HAS : Haute Autorité de Santé / HTA : hypertension artérielle / RQTH : reconnu en qualité de travailleur handicapé

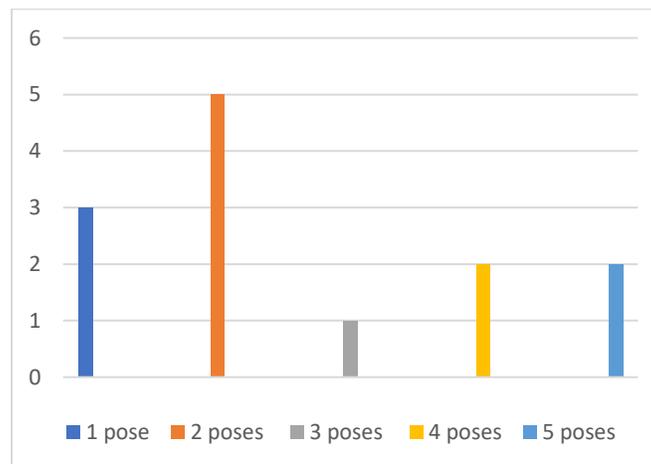
Traitement par Qutenza®

Dans notre étude, les patients ont bénéficié d'une à cinq poses de Qutenza® avec en moyenne 2,6 poses (médiane : 2 poses).

Trois patients (23,1%) ont reçu une seule application (patients en cours de suivi), 5 patients (38,4%) ont reçu deux applications et 5 patients (38,4%) des applications répétées de Qutenza® (**Figure 2**).

Le nombre de patches par application était de 1 ou 2 patches pour couvrir la zone cartographiée au filament de Von Frey.

Figure 2 : Nombre d'applications de Qutenza® par patient.



Critère de jugement principal.

L'efficacité du Qutenza[®], était évaluée par le patient en pourcentage d'amélioration de la douleur, six semaines après chaque pose.

Le traitement était considéré efficace lorsque l'amélioration était supérieure ou égale à 30% : efficacité légère 30-50%, modérée 50-70%, majeure >70%, rémission complète 100%.

Après 1^{er} patch de Qutenza[®] (Figure 3)

Après le premier patch, 10 patients (76,9%) ont décrit une efficacité du traitement.

Les patients ont décrit en moyenne une réduction de leur douleur de **55 %** (médiane 50%, minimum 20% - maximum 90%). Aucun patient n'a rapporté de majoration de douleur.

- Trois patients (23,1%) ont rapporté une diminution de leur douleur après 1^{er} patch de Qutenza[®] **inférieure à 30%**.
- Un patient (7,7%) a rapporté une diminution de leur douleur après 1^{er} patch de Qutenza[®] comprise **entre 30 et 50%, (efficacité minime)**.
- Cinq patients (38,5%) ont rapporté une diminution de leur douleur après 1^{er} patch de Qutenza[®] comprise **entre 50% et 70% (efficacité modérée)**.
- Quatre patients (30,8%) ont rapporté une diminution de leur douleur après 1^{er} patch de Qutenza[®] **supérieure à 70% (efficacité majeure)**.

Après leur dernier patch de Qutenza® (Figure 3)

Les patients ont décrit en moyenne une réduction de leur douleur de **73,8%** (médiane 90%, minimum 20% (après une pose) – maximum 100%).

- Deux patients (15,4%) ont rapporté une diminution de leur douleur après le dernier patch de Qutenza® **inférieure à 30%. Il s'agit de 2 patients qui sont en cours de suivi et n'ont reçu qu'une seule pose.**
- Deux patients (15,4%) ont rapporté une diminution de leur douleur après le dernier patch de Qutenza® comprise **entre 30 et 50% (efficacité minime).**
- Neuf patients (69,2%) ont rapporté une diminution de leur douleur après le dernier patch de Qutenza® **supérieure à 70%. (efficacité majeure).**
 - o Parmi eux, **6 patients ont obtenu une rémission complète.** Les patients en rémission complète avaient eu en moyenne 2,7 poses de Qutenza® (minimum 2 – maximum 5).

Trois des patients étaient encore en cours de prise en charge et vont bénéficier d'une ou plusieurs nouvelle(s) application(s) de Qutenza®.

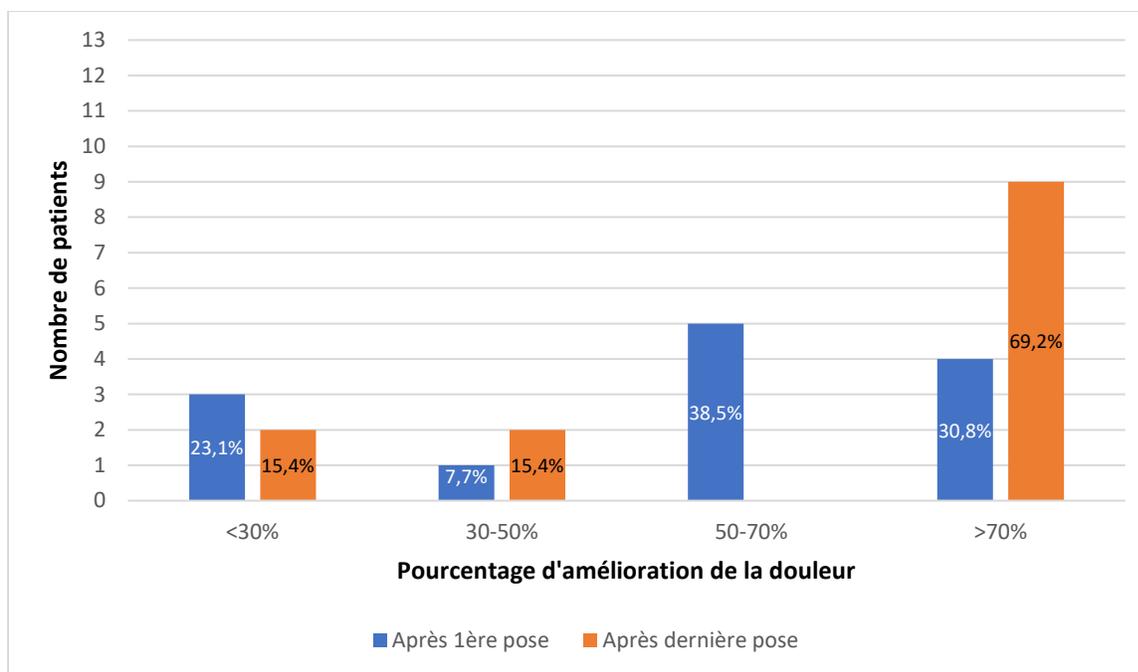


Figure 3. Critère de jugement principal : changement en pourcentage de l'intensité de la douleur après première pose de Qutenza® et après dernière pose.

Critères de jugement secondaires

Douleur sur l'échelle numérique (EN) après le dernier patch.

Concernant la douleur, évaluée à 6 semaines de la dernière pose de Qutenza® par le patient sur l'échelle numérique:

La douleur de fond moyenne était de 2/10, soit une **diminution de 58,3%**. La douleur de fond médiane était de 1/10. Neuf patients (69,2%) ont eu une diminution de leur douleur de fond d'au moins deux points sur l'échelle numérique (seuil jugé cliniquement pertinent). (16)

La douleur paroxystique moyenne (pics douloureux) était de 2,2/10, soit une **diminution de 67,6%**. La douleur paroxystique médiane était de 0/10. Dix patients (76,9%) ont eu une diminution de leur douleur paroxystique d'au moins deux points sur l'échelle numérique.

Evolution de la zone allodynique (Tableau 4)

Les mesures ont été réalisées sur la zone allodynique cartographiée sur calque. (**Annexe 7**)

Chez les patients avec une douleur sur la cicatrice de curage ganglionnaire, la mesure totale de la zone allodynique comprenant la mesure sur cicatrice d'exérèse et sur cicatrice de curage a été réalisée. Ces données sont résumées dans la **Tableau 3**.

Avant traitement par Qutenza[®], la surface moyenne de la zone allodynique était de 205 cm² (médiane 218 cm²).

En excluant les deux patients qui n'ont pas bénéficié de l'évaluation de la surface d'allodynie après traitement (patient 2 et patient 12 dans le tableau 4), la surface moyenne initiale était de 175 cm², (médiane de 214 cm²).

Avant le dernier patch chez ces 11 patients la surface moyenne de la zone allodynique était de 120 cm², (médiane de 126 cm²).

Chez ces 11 patients, on note une diminution de la surface de la zone allodynique de 38% en moyenne.

Chez une patiente, la surface de la zone allodynique cartographiée a augmenté de 21%. Néanmoins, cette patiente qui a bénéficié de 4 poses de Qutenza[®] a déclaré une réduction de 70% de sa douleur après son dernier patch.

Tableau 3 : Surface de la zone allodynique cartographiée au filament de Von Frey avant la première et avant la dernière pose de Qutenza®.

Patient	Zone allodynique avant Q1 (cm ²)	Zone allodynique avant dernier patch (cm ²)	Nombre de poses de Qutenza®	Evolution de zone allodynique avant Q1 et avant dernier patch (%)
1	237	126	3	-47%
2	245	Donnée manquante	1	
3	218	126	5	-42%
4	41	35	2	-15%
5	60	44	4	-27%
6	297	140	5	-53%
7	250	302	4	+21%
8	214	202	2	-6%
9	49	21	2	-57%
10	197	51	2	-74%
11	334	214	2	-36%
12	502	Suivi en cours	1	
13	24	5	1	-79%

Prise des autres antalgiques (Figure 4)

A l'issue du traitement par Qutenza®, seuls 2 patients (15,4%) contre 7 patients (46,1%) en début de traitement, bénéficiaient d'un traitement antalgique médicamenteux.

- 1 patient (7,7%) était traité par antidépresseur (contre 7 patients en début de traitement) et par antiépileptique (2 patients en début de traitement).
- 1 patient (7,7%) était traité par antalgiques de palier 2 (2 patients en début de traitement).
- Aucun patient n'était traité par des anxiolytiques de la famille des benzodiazépines (2 patients en début de traitement).
- Aucun patient n'était traité par hypnotiques (2 patients en début de traitement).
- Aucun patient n'était traité par VERSATIS® (1 patient en début de traitement)

- Aucun patient n'était traité par antalgique de palier I.
- Aucun n'était traité par antalgique de palier III.

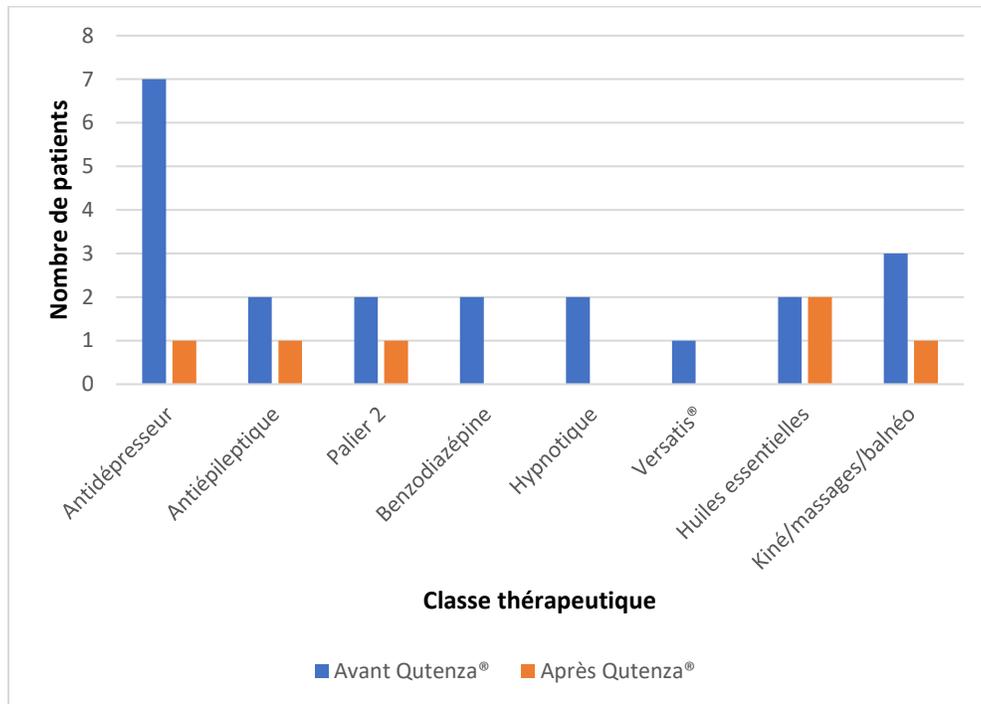


Figure 4. Traitement antalgique avant/après Qutenza®

Mesure du retentissement sur la qualité de vie - Questionnaire Euroqol EQ-5D-5L [après traitement par Qutenza®](#).

Le retentissement global de la douleur a été de nouveau mesuré sur l'échelle de qualité de vie Euroqol EQ-5D-5L six semaines après la dernière pose de Qutenza®. **(Figure 5)**

Nous décrivons les résultats chez les 11 patients dont nous disposons des questionnaires avant le début du traitement par Qutenza®.

- **Mobilité : 4 patients sur 11 (36,4%) ont déclaré avoir des problèmes de mobilité en lien avec la douleur (contre 9 avant traitement) : légers pour 1 patient (9,1%), sévères pour 3 patients (27,3%).**
- **Autonomie (*se laver, s'habiller*): 4 patients sur 11 (36,4%) ont déclaré avoir des problèmes d'autonomie en lien avec la douleur (contre 10 avant traitement) : légers pour 2 patients (18,2%), modérés pour 2 patients (18,2%).**
- **Activités courantes (*travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*) : 4 patients sur 11 (36,4%) ont déclaré avoir une limitation dans leurs activités courantes (contre 9 avant traitement): légère pour 1 patient (9,1%), modérée pour 2 patients (18,2%), sévère pour 1 patient (9,1%).**
- **Douleur/gêne : 8 patients (72,7%) avaient une douleur ou une gêne : légère pour 2 patients (18,2%), modérée pour 3 patients (27,3%), sévère pour 3 patients. Aucun n'a rapporté une gêne/douleur extrême.**
- **Anxiété/dépression : 7 patients (63,6%) ont déclaré souffrir d'anxiété/dépression (contre 11 en début de traitement): 4 patients parmi les 11 (36,4%) ont déclaré avoir un niveau d'anxiété/dépression léger, 2 patients (18,2%) un niveau modéré, 1 patients (9,1%) un niveau sévère et aucun un niveau extrême.**

L'état de santé moyen après traitement par Qutenza® était de 71,8/100 soit une amélioration de 28,4%. L'état de santé médian de 70/100 (minimum 30 – maximum 100).

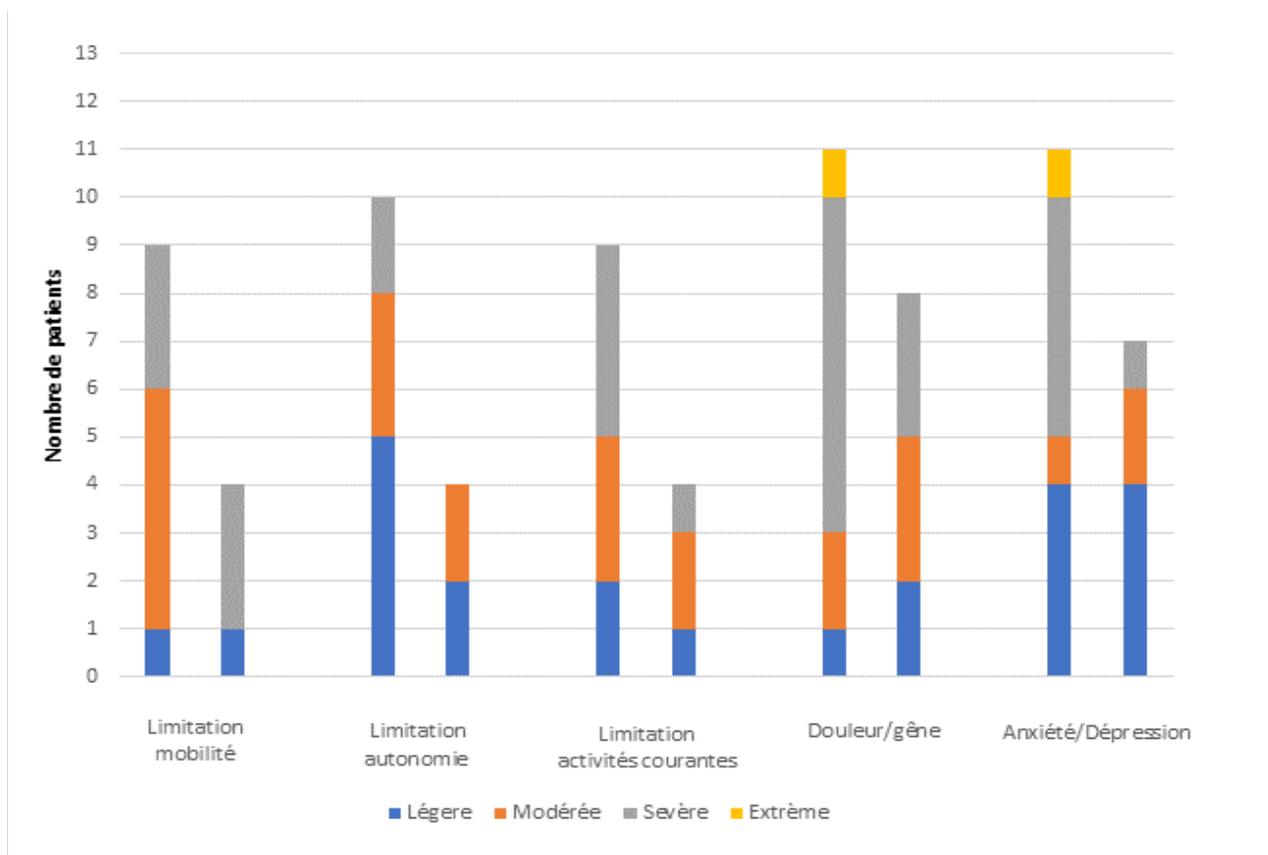


Figure 5. Questionnaire Euroqol EQ-5D-5L avant Qutenza® (1^{ère} colonne dans chaque catégorie) et après Qutenza® (2^{ème} colonne).

Au total après leur dernier patch:

- **Cinq patients sur les 9** qui déclaraient une limitation de mobilité n'en souffraient plus.
- **Six patients sur les 10** qui déclaraient une limitation d'autonomie n'en souffraient plus.
- **Cinq patients sur les 9** qui déclaraient une limitation dans leurs activités courantes n'en souffraient plus.
- **Trois patients n'avaient plus aucune gêne ni douleur.**
- **Quatre patients sur les 11** qui déclaraient une anxiété/dépression n'en souffraient plus.

Sommeil, Loisirs, Profession

Parmi les 12 patients dont la douleur avait un impact sur le sommeil, 7 patients (58,3%) ont rapporté une amélioration de leur qualité de sommeil après traitement par Qutenza[®].

Parmi les 12 patients dont la douleur avait un impact sur les loisirs, 9 patients (75%) ont rapporté une reprise des loisirs à l'issue du traitement.

Le patient qui était en arrêt de travail prolongé en raison des douleurs a pu reprendre son activité habituelle 4 mois après le début du traitement.

Tolérance (Tableau 4)

Effets secondaires immédiats (Figure 6)

Le patch à haute concentration de capsaïcine était appliqué pendant 60 minutes.

Il n'y a eu aucun retrait prématuré du patch parmi le panel étudié, le temps total d'application à chaque pose était de 60 minutes pour les 13 patients

Des sensations de brûlures ont été rapportées par 10 patients (76,9%). Leur durée était en moyenne de 2,3 jours (minimum 30 min, maximum 7 jours) avec une durée médiane de 2 jours.

Une douleur a été rapportée par 2 patients (15,4%) résolutive en 2 jours pour ces patients.

Un érythème localisé à la zone d'application a été noté chez la totalité de patients.

Aucune autre lésion dermatologique n'a été constatée.

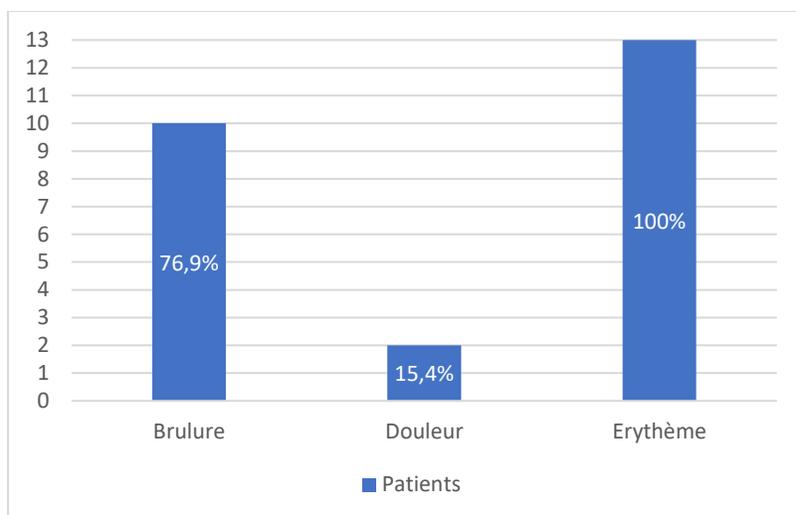


Figure 6 - Effets secondaires du Qutenza[®]

Pression artérielle

La pression artérielle a été mesurée avant, pendant (environ 20 min après la pose) et 20 minutes après le retrait du Qutenza[®]. A noter que l'hypertension artérielle sévère (grade 3) est définie par une TA \geq 180/110.

- Lors de leur première pose de Qutenza[®], 2 patients sur les 13 (15,4%) ont manifesté une HTA, non sévère et sans retentissement viscéral. Cette HTA préexistait avant la pose du patch.
- Lors de leur deuxième pose de Qutenza[®], 2 patients sur les 10 ayant eu au moins 2 poses de Qutenza[®] ont manifesté une HTA. Cette HTA était également présente avant la pose du patch et non sévère.
- Lors de leur troisième pose de Qutenza[®], 2 patients sur les 5 ayant eu au moins 3 poses de Qutenza[®] ont manifesté une HTA. Pour un des patients celle-ci était absente avant la pose

du patch avec augmentation de 20 mmHg de la pression artérielle systolique au cours de la pose (PAS 130 mmHg avant le patch, 150 mmHg à 20 min de pose). On notait une normalisation de la pression artérielle 20 min après le retrait du patch de Qutenza®.

- *Lors de leur quatrième pose de Qutenza®*, 1 patiente sur les 4 ayant eu au moins 4 poses de Qutenza® a manifesté une HTA (TA 151/73), uniquement après le retrait du patch et rapidement résolutive.
- *Lors de leur cinquième pose de Qutenza®*, aucun des deux patients n'a manifesté d'HTA.

Traitement de recours des effets secondaires immédiats au domicile

Au total après l'application de Qutenza®, 5 patients (38,5%) ont eu recours à une application locale de glace, 1 patient (7,7%) a eu recours à un antalgique de palier 1, 1 patient (7,7%) à un antalgique de palier 2. (**Figure 7**)

Ces traitements antalgiques d'appoint ont été pris au maximum pendant 72h.

Aucun patient n'a eu recours aux antalgiques de palier 3.

Trois des patients ayant eu au moins deux poses de Qutenza® ont déclaré que les effets indésirables locaux s'atténaient avec le nombre de poses.

Aucun effet secondaire grave lié au traitement n'a été recensé.

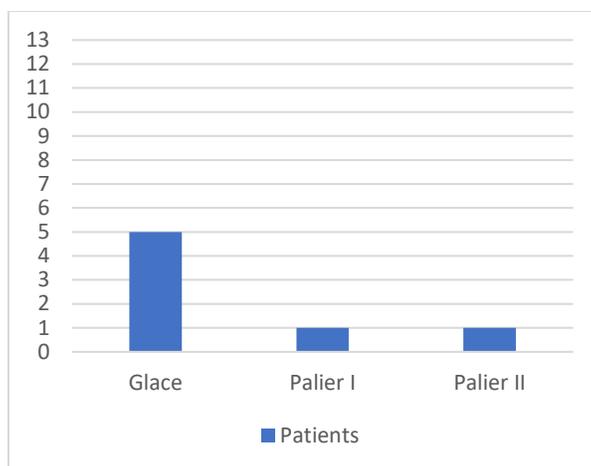


Figure 7 – Traitements de recours après 1^{er} patch de Qutenza[®]

Effets secondaires retardés (survenus au-delà de 48h)

Aucun effet secondaire tardif n'a été rapporté.

Tableau 4. Effets secondaires du Qutenza[®]

Nombre total de patients n=13	
Effet indésirable local n/N (%)	
Brûlure	10/13 (76,9)
Douleur	2/13 (15,4)
Erythème	13/13 (100)
Traitement des effets indésirables locaux n/N (%)	
Palier 1	1/13 (7,7)
Palier 2	1/13 (7,7)
Palier 3	0/13 (0)
Glaçage	5/13 (38,5)
HTA n/N	
Qutenza [®] 1	2/13
Qutenza [®] 2	2/10
Qutenza [®] 3	2/5
Qutenza [®] 4	1/4
Qutenza [®] 5	0/2

Rechutes

Douleur

Une rechute a été mise en évidence durant le suivi, avec réapparition de douleurs neuropathiques sur la zone antérieurement traitée par Qutenza®.

Cette rechute est survenue 16 mois après le 4^{ème} patch de Qutenza® qui avait permis une rémission complète.

Ce patient a bénéficié d'une réintroduction de Qutenza® et a obtenu une rémission complète après un seul patch.

Mélanome

Un patient présentant un mélanome de stade I a évolué vers un stade III durant le suivi.

Par ailleurs, un des patients a eu un deuxième mélanome pendant le suivi. Celui-ci n'a pas souffert de douleur neuropathique après reprise d'exérèse du deuxième mélanome.

Discussion

Nous rapportons une cohorte de 13 patients traités par Qutenza® pour des douleurs neuropathiques péri-cicatricielles après exérèse de mélanome cutané avec une bonne efficacité et une bonne tolérance. Neuf patients (69,2%) ont rapportés une diminution supérieure à 70% de leur douleur après leur dernière pose de Qutenza® dont 6 patients ayant obtenu une rémission complète.

Nous avons observé parallèlement une diminution de la surface de la zone allodynique après traitement, une diminution des autres antalgiques utilisés et une amélioration globale de la qualité de vie des patients.

Population : caractéristiques des patients et de la douleur

Caractéristiques des patients

Dans la seule étude évaluant les douleurs après exérèse de mélanome cutané, seul l'âge jeune était significativement associé à la survenue de douleur post-opératoire. (3)

Parmi les facteurs de risque de douleur chronique sur cicatrice dans d'autres chirurgies (hernie inguinale, chirurgie thoracique, chirurgie de sein, pontage coronaire, amputation) on retrouve : l'âge jeune (<50 ans), le sexe féminin, le tabagisme, l'anxiété, la douleur préopératoire et la douleur aigue post-opératoire, des facteurs en lien avec la chirurgie (longue durée, technique à risque de lésion nerveuse).(43,44)

Sex-ratio

Dans notre étude, le sex-ratio est équilibré avec 7 hommes et 6 femmes soit 53,8% d'hommes et 46,2% de femmes ce qui correspond à la répartition du mélanome qui touche 53% d'hommes et 47% de femmes d'après les données de l'Institut National du Cancer (INCa). (45)

Dans l'étude de Høimyr *et al*, le sexe n'a pas d'incidence sur la survenue de douleurs persistantes sur cicatrice après chirurgie de mélanome cutané. (28)

Age

L'âge médian au diagnostic du mélanome en France est de 64 ans chez l'homme et de 61 ans chez la femme. (45)

Dans notre étude, les patients étaient globalement plus jeunes avec un âge moyen de 54,9 ans (57,5 ans chez les femmes et 52,7 ans chez les hommes).

L'âge jeune est considéré comme un facteur prédictif de douleur post-chirurgicale dans le mélanome. (3)

Il ne s'agit pas d'un facteur de risque dans toutes les douleurs neuropathiques, par exemple dans les douleurs post-zostériennes qui surviennent préférentiellement chez des patients âgés.(46)

Comorbidités

Aucun patient n'était diabétique. L'indication du Qutenza® dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques chez les adultes non-diabétiques a donc été respectée dans notre étude.

Deux patients (15,8%) ont bénéficié d'une prise en charge par un psychologue durant le suivi.

La dépression affecte en effet jusqu'à 10% des patients suivis pour un cancer. (46) De plus, la douleur chronique peut se compliquer d'un syndrome anxiodépressif.

Cette association peut également être expliquée par des phénomènes de neuroplasticité communs.

(47) Un dépistage systématique est nécessaire.

Tabagisme

En région Hauts-de-France, la proportion de fumeurs chez les 18-75 ans est de 26,9% chez les femmes et de 34,2% chez les hommes (2017). (59)

La proportion de fumeurs dans notre étude est supérieure avec 6 patients sur 13 soit 46,1%.

Dans une étude prospective menée chez 848 patients en post-opératoire, les fumeurs ont nécessité plus de morphine dans les 72h après la chirurgie que les non-fumeurs ou fumeurs sevrés. (60)

Dans une étude multicentrique menée aux Etats-Unis chez 2157 adultes ayant eu une chirurgie ambulatoire sous anesthésie générale, Jim Kling *et al.* rapportent également plus de douleur chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Le tabac était un facteur de risque indépendant d'apparition d'une douleur post-opératoire sévère. (61)

Caractéristiques de la douleur

Tous les patients de l'étude étaient atteints de douleur neuropathique péri-cicatricielle dans les suites d'une exérèse de mélanome cutané, associée à une douleur sur la zone de curage chez 3 patients parmi les 7 ayant eu un curage.

Les patients n'avaient aucune autre cause pouvant expliquer la douleur neuropathique. D'après une étude observationnelle de la SFETD, on estime que le traumatisme chirurgical serait impliqué dans environ la moitié des douleurs neuropathiques périphériques. (48)

Localisation

Dans l'étude STOPNET (« Study of the Prévalence of Neuropathic Pain »), les localisations le plus souvent retrouvées sont le dos et les membres inférieurs (49)

Dans notre étude la douleur était le plus souvent localisée à un membre inférieur (6 à la jambe soit 46,2%, 1 à la cuisse soit 7,7% et 2 au pied soit 15,4%.) La deuxième localisation la plus fréquente concernait les membres supérieurs (2 patients soit 15,4%).

La répartition anatomique des mélanomes varie en fonction du sexe. Il existe une prédominance des mélanomes au niveau du thorax pour l'homme, des membres inférieurs pour la femme. (50,51)

Intensité

La douleur moyenne dans les études pivots est de 5,9/10. (5–8) Celle-ci est comparable à la douleur moyenne dans notre étude (douleur de fond moyenne de 4,8/10, douleur paroxystique moyenne de 6,8/10).

Délai d'apparition et de prise en charge

Le délai d'apparition de la douleur par rapport à la chirurgie était très variable dans notre étude avec une moyenne de 18,6 mois. Ce délai parfois prolongé n'est pas systématiquement attribuable à un défaut de dépistage préalable de la douleur. Dans certains cas il existait un véritable intervalle libre avant l'apparition des douleurs.

Høimyr H *et al.* dans une étude sur les douleurs après chirurgie de mélanome décrivent un délai d'apparition de la douleur par rapport à la chirurgie d'en moyenne 23 mois (3 mois chez 22 patient, entre 3 et 12 mois pour 8 patients, après 1 an pour 2 patients et 2 patients qui ne se souvenaient pas du délai d'apparition). (3)

Le délai entre l'apparition de la douleur et la première pose de Qutenza[®] est plus court dans notre étude (2,8 ans) que dans les études pivot (durée moyenne d'évolution de 4,4ans). (5–8)

L'information des soignants a été corrélée à une augmentation progressive du nombre de patients adressés au CETD pour une prise en charge spécialisée entre 2018 et 2021, avec un impact positif sur la qualité de vie des patients. La sensibilisation des soignants au dépistage systématique de douleurs neuropathiques post-chirurgicales est une étape essentielle pour réduire le délai de prise en charge.

Qutenza® : efficacité et effets secondaires

Efficacité

Dans l'étude prospective multicentrique QAPSA, réalisée à la demande de la Haute Autorité de Santé (HAS) portant sur la pratique courante six mois après la dernière application de Qutenza®, le critère de jugement évaluant la réponse clinique au traitement était un critère composite comprenant :

- le score « Patient Global Impression of Change » (PGIC). Ce score permet au patient de donner une évaluation subjective globale de l'évolution de son état.

- L'échelle numérique (0-10).

Les notions d'échec, de succès modéré et de succès étaient définies ainsi :

- Echec :

- Diminution de l'intensité de la douleur sur l'échelle numérique de moins de 30 % et score PGIC aggravé

- Succès modéré :

- Diminution de l'intensité de la douleur sur l'échelle numérique de moins de 30 % et score PGIC inchangé ou amélioré.

Ou

- Diminution de l'intensité de la douleur sur l'échelle numérique de plus de 30 % et score PGIC inchangé ou aggravé

- Succès :

- Diminution de l'intensité de la douleur sur l'échelle numérique de plus de 30 % et score PGIC amélioré.

Dans cette étude, 21,8 % des patients sont soulagés avec succès et 40,3 % avec succès modéré.

Dans le sous-groupe douleur post-chirurgicale/post-traumatique, les taux de succès/succès modéré étaient de 20,7 %/39,1%. (52)

Efficacité des applications multiples

Chez les patients ayant eu plus d'une application de Qutenza[®] dans notre étude (10 patients soit 76,9%), tous ont eu une amélioration de la douleur avec la répétition des poses.

Dans l'étude française prospective observationnelle QAPSA, dans laquelle la douleur neuropathique était d'origine post-traumatique ou post-chirurgicale dans 76,3% (522 patients sur 684), le taux de réussite augmentait également avec le nombre de patches.

Ces résultats sont discordants avec l'étude multicentrique STRIDE, réalisée dans le cadre de gestion du plan de risque du Qutenza[®] qui évalue la tolérance lors d'une administration répétée de capsaïcine dans le traitement des douleurs neuropathiques d'origine non diabétique chez 306 patients. En effet, dans cette étude, la répétition des poses ne permettait pas d'améliorer la douleur. Cette étude concernait des douleurs neuropathiques d'étiologies diverses: environ un tiers des patients souffrait de douleurs neuropathiques consécutive au zona (35%) ou à une chirurgie / traumatisme (32%). Les autres souffraient de douleurs neuropathiques associées au VIH (25%) ou à une cause non précisée (7%).

Impact sur la consommation d'antalgiques

Dans notre étude, 84,6% des patients n'avaient pas de traitement antalgique médicamenteux à l'issue du traitement par Qutenza® : 5 patients parmi les 7 ayant eu un traitement concomitant au Qutenza® ont pu le suspendre.

Dans l'étude QAPSA analysant 684 patients, le traitement par patch de Qutenza® ne permettait pas de réduire le recours aux traitements antalgiques habituels pour plus de 70 % des cas. (dans 43% traitement inchangé, dans 15% ajout d'au moins un traitement antalgique ou majoration de posologie, dans 14% fluctuation de dose et/ou de traitement) (52)

Le Qutenza® semble donc particulièrement approprié dans notre indication.

Effets secondaires

Dans notre étude, 3 patients (23,1%) ont reçu une seule application, 5 patients (45,4%) ont reçu deux applications et 5 patients (45,4%) des applications répétées.

L'effet secondaire le plus fréquent était l'érythème noté chez la totalité des patients, suivi de la sensation de brûlure chez 76,9%. 15,4% des patients ont eu une douleur induite par la pose. Nous n'avons eu aucun cas d'inefficacité du traitement et aucun arrêt prématuré n'a été nécessaire.

Dans, l'étude QAPSA, 35 % des patients ont reçu une seule application, 25% ont reçu deux applications et 40% ont reçu des applications répétées.

Parmi ces 684 patients analysés, 137 (soit 20 %) ont déclaré au moins un effet indésirable : douleur au site d'application (6 % des patients), érythème au niveau du site d'application (6 % des patients), inefficacité (chez 5 % des patients). 25 patients (4 %) ont dû arrêter le traitement de manière

prématurée à cause de douleurs induites par le patch. 96 patients ont signalé une douleur induite par le traitement soit 14 % des patients. (52)

Dans notre étude le nombre de patients chez lesquels un érythème au site d'application s'est manifesté est plus important que dans la littérature. Cette différence peut résulter d'une plus grande sensibilité dans notre détection de l'érythème.

Traitement de recours

Dans notre étude, 7 patients (53,8%) ont pris un traitement de recours le jour du traitement ce qui est comparable avec les résultats des études pivot dans lesquelles 50% des patients y ont eu recours. (5-8)

Un seul cas d'hypertension artérielle est survenu au cours de la pose de Qutenza[®] dans notre étude, résolutive au retrait du patch.

Rapport bénéfice-risque

Le rapport bénéfice risque semble favorable, associant une efficacité et une sécurité à long terme. Dans l'Etude ELEVATE, on retrouve une différence significative sur l'efficacité, les effets indésirables, et la satisfaction globale de Qutenza[®] par rapport à la Prégabaline. Plus particulièrement, pour les patients souffrant de douleurs post chirurgicales ou post-traumatiques, la proportion de répondeurs est significativement plus importante dans le groupe traité par Qutenza[®] par rapport au groupe traité par Prégabaline. (53)

De plus, le passage systémique de la capsaïcine est faible et transitoire. Ainsi, aucune interaction médicamenteuse n'est retenue et aucune adaptation de dose n'est requise en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

Forces et limites

A ce jour, il n'y a pas de travaux évaluant le traitement par Qutenza® dans les douleurs neuropathiques sur cicatrice d'exérèse du mélanome cutané.

La plupart des études évaluant le Qutenza® sur la réduction des douleurs neuropathiques évaluent les patients entre 8 semaines et 12 semaines. Dans notre étude, la durée de suivi prolongée a permis de montrer l'absence d'effets secondaires tardifs. En effet les patients ont été suivis en moyenne 17,8 mois (minimum 2 mois pour le dernier patient inclus, maximum 3 ans et 7 mois).

Une rechute a été observée durant le suivi (réapparition de douleurs neuropathiques sur la zone antérieurement traitée par Qutenza® après avoir obtenu une rémission complète). La mise en évidence précoce de cette rechute a permis une prise en charge rapide avec la reprise d'un traitement par Qutenza®. Le patient a obtenu une rémission complète après un seul patch contre 4 patches nécessaires lors du premier traitement par Qutenza®.

La réintroduction du Qutenza® après rechute semble donc envisageable sans perte d'efficacité.

Une autre force de notre étude est l'évaluation globale du retentissement de la douleur notamment sur la qualité de vie à travers le questionnaire EUROQOL EQ-5D-5L, qui évalue la qualité de vie par 5 niveaux de sévérité dans 5 domaines (mobilité, autonomie, activités courantes, douleur ou gêne, anxiété ou dépression). Dans l'étude QAPSA, une amélioration cliniquement pertinente de la qualité de vie évaluée par l'index EQ-5D a aussi été observée par rapport à l'inclusion. (52)

De plus, une évaluation précise de la zone douloureuse et allodymique a été réalisée par cartographie au filament de Von Frey. L'exploitation des calques utilisés au moment de l'application de Qutenza® a permis de montrer une réduction de la surface allodymique chez la quasi-totalité des patients. Dans l'étude STRIDE, entre la première semaine d'application et la cinquième, il existe également une diminution de la surface moyenne de la zone douloureuse et de la zone d'allodynie.

Notre travail possède néanmoins des limites.

La première est la qualité rétrospective de ce travail. Les données étaient recueillies a posteriori et limitées aux dossiers informatisés des patients. Néanmoins l'association des données des consultations de dermatologie comprenant les comptes-rendus de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) et des données des consultations du CETD a permis de limiter les données manquantes.

La faible taille de l'effectif et la méthode limitent la puissance et la reproductibilité de l'étude.

Les différences observées sont à interpréter prudemment en raison de notre faible effectif de patients.

Chez les 3 patients ayant bénéficié de Qutenza® sur cicatrice d'exérèse du primitif et sur cicatrice de curage, les données disponibles dans les dossiers médicaux ne permettaient pas de distinguer son efficacité sur la cicatrice d'exérèse de son efficacité sur la cicatrice de curage. Une nouvelle étude est nécessaire pour distinguer l'efficacité dans ces deux indications.

Il existe un éventuel biais lié à l'utilisation antérieure ou concomitante d'autres thérapeutiques antalgiques. Néanmoins, les traitements concomitants étaient introduits depuis plus d'un mois, maintenus à posologie stable et ceux-ci ont pu être suspendus après Qutenza dans 71% des cas. Une étude prospective évaluant le Qutenza en 1^{ère} ligne de traitement est nécessaire.

Pour l'évaluation de la douleur chronique, l'utilisation d'un questionnaire NPSI, associé au pourcentage de soulagement, permettrait d'améliorer le recueil et la précision des données en incluant l'évaluation de l'intensité et de la fréquence.

Limites actuelles

Coût

Une étude coût-traitement permettrait de mettre en avant l'intérêt du Qutenza® en 1^{ère} ligne de traitement en tenant compte de la réduction de consommation des autres antalgiques, de la durée d'efficacité rapide avec une bonne tolérance, de la reprise de l'activité professionnelle et de l'impact global positif sur le confort et la qualité de vie du patient.

Accessibilité

Une limite au recours au Qutenza® en première ligne de traitement réside dans son accessibilité limitée, relevant d'une prise en charge spécialisée.

Il convient d'informer les praticiens sur les services dédiés à l'étude et au traitement de la douleur pour favoriser leur accessibilité au patient.

Perspectives

Le pronostic du mélanome a été révolutionné par les avancées thérapeutiques permettant un bénéfice significatif sur la survie des patients en faisant pour certains une maladie chronique. Le

traitement des douleurs iatrogènes doit donc s'inscrire dans la prise en charge globale des patients suivis pour un mélanome.

Une prise en charge précoce des douleurs neuropathiques doit être privilégiée. En effet, un des facteurs de chronicisation de la douleur est l'intensité et la durée du syndrome douloureux initial. Maihöfner *et al.* rapportent une meilleure efficacité du Qutenza® chez les patients avec une douleur évoluant depuis moins de six mois. (54)

Cette notion n'a pas pu être confirmée dans notre étude en raison d'un trop faible effectif.

Une étude complémentaire semble nécessaire pour tenter de montrer une association entre la précocité de prise en charge et l'efficacité.

Technique chirurgicale

En dermatologie, la chirurgie micrographique de Mohs est associée à moins de douleurs post-opératoires. (55–57)

Ainsi, favoriser des techniques chirurgicales comme la chirurgie de Mohs pourrait permettre de diminuer les douleurs neuropathiques chroniques sur cicatrice de mélanome.

Actuellement, cette chirurgie n'est pas validée dans la prise en charge du mélanome. (55,58)

Dans l'étude de Høimyr *et al.*, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la douleur post-opératoire persistante selon la marge d'exérèse ($\leq 0,5$ cm, 1 cm, 2 cm, ≥ 4 cm).

En France, les marges d'exérèse recommandées sont limitées à 2 cm. (36)

Conclusion

La population sujette aux douleurs neuropathiques sur cicatrice d'exérèse de mélanome dans notre étude est constituée de patients plus jeunes que la moyenne nationale des patients atteints de mélanome, sans autre antécédent notable, avec un sex-ratio équilibré, souvent fumeurs, dont le primitif siégeait préférentiellement sur les membres inférieurs.

En comparaison aux autres douleurs neuropathiques dans lesquelles le Qutenza[®] a été étudié, son utilisation dans notre indication semble plus efficace. En effet il associe une bonne efficacité (plus de 2/3 d'efficacité majeure dont 6 rémissions complètes) avec un impact positif sur la qualité de vie, le sommeil et les loisirs et avec une bonne tolérance. Contrairement à d'autres indications, la répétition des poses de Qutenza[®] réalisée chez 10 patients sur 13 (76,9%) permettait chez tous ces patients d'améliorer l'efficacité. De plus, la reprise du Qutenza[®] en cas de rechute s'est avérée rapidement efficace.

Le traitement par Qutenza[®] a permis de diminuer la consommation des autres antalgiques. En fin de traitement, 84,6% des patients n'avaient pas de traitement antalgique.

Sur notre faible effectif, nous n'avons pas pu montrer de relation entre la précocité de mise en place du traitement par Qutenza[®] et son efficacité.

Les recommandations actuelles présentent un algorithme pour le traitement des douleurs neuropathiques indépendamment des divers mécanismes physiopathologiques et de l'étiologie de la neuropathie (traumatique, toxique, héréditaire, métabolique, infectieuse).

Un repositionnement des patchs de Qutenza[®], actuellement en 2^{ème} ligne dans les recommandations actuelles, dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques en particulier post chirurgicales du mélanome pourrait être envisagé.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts

Références bibliographiques

1. Beiteke U, Bigge S, Reichenberger C, Gralow I. Pain and pain management in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(10):967-87.
2. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. *PAIN.* 2011;152(12):2836-43.
3. Høimyr H, von Sperling ML, Rokkones KA, Stubhaug A, Finnerup K, Jensen TS, et al. Persistent Pain After Surgery for Cutaneous Melanoma. *Clin J Pain.* 2012;28(2):149-56.
4. QUTENZA (capsaïcine), antalgique local en patch [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 30 juin 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2682076/fr/qutenza-capsaicine-antalgique-local-en-patch
5. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P, Rauck R, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1106-12.
6. Irving GA, Backonja MM, Duntzman E, Blonsky ER, Vanhove GF, Lu S-P, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Study of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, for the Treatment of Postherpetic Neuralgia. *Pain Medicine* 2011;12(1):99-109.
7. Simpson DM, Gazda S, Brown S, Webster LR, Lu S-P, Tobias JK, et al. Long-Term Safety of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, in Patients with Peripheral Neuropathic Pain. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(6):1053-64.
8. Clifford DB, Simpson DM, Brown S, Moyle G, Brew BJ, Conway B, et al. A randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2012;59(2):126-33.
9. Peppin J, Majors, Webster L, Simpson, Tobias, Vanhove. Tolerability of NGX-4010, a capsaicin 8% patch for peripheral neuropathic pain. *J Pain Res.* 2011;4:385-92.
10. qutenza-epar-public-assessment-report_en.pdf [Internet]. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/qutenza-epar-public-assessment-report_en.pdf
11. Fiche info - QUTENZA 179 mg, patch cutané - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66525842#>
12. Pingle SC, Matta JA, Ahern GP. Capsaicin receptor: TRPV1 a promiscuous TRP channel. *Handb Exp Pharmacol.* 2007;(179):155-71.
13. Bley K. Topical capsaicin for pain management: Therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8 patch. *Br J Anaesth.* 2011;107:490-502.

14. CT-13442_QUTENZA_PIC_REEV_Avis3_CT13442.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13442_QUTENZA_PIC_REEV_Avis3_CT13442.pdf
15. Webster LR, Malan TP, Tuchman MM, Mollen MD, Tobias JK, Vanhove GF. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Dose Finding Study of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, for the Treatment of Postherpetic Neuralgia. *J Pain*. 2010;11(10):972-82.
16. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole MR. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*. 2001;94(2):149-58.
17. QUTENZA 179 mg patch cutané + gel nettoyant [Internet]. VIDAL. [cité 22 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/qutenza-179-mg-patch-cutane-gel-nettoyant-93564.html>
18. qutenza_synthese_ct15989.pdf [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-04/qutenza_synthese_ct15989.pdf
19. Beloeil H, Sion B, Rousseau C, Albaladejo P, Raux M, Aubrun F, et al. Early postoperative neuropathic pain assessed by the DN4 score predicts an increased risk of persistent postsurgical neuropathic pain. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(10):652-7.
20. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-15.
21. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 2000;288(5472):1765-9.
22. Themes UFO. Pain [Internet]. Basicmedical Key. 2016 [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://basicmedicalkey.com/pain-4/>
23. Synthèse de l'enquête nationale 2010 sur la prise en charge de la douleur chez des patients adultes atteints de cancer [Internet]. studylibfr.com. [cité 7 avr 2021]. Disponible sur: <https://studylibfr.com/doc/3791030/synthese-de-l-enquete-nationale-2010-sur-la-prise-en-char...>
24. Bouhassira D, Luporsi E, Krakowski I. Prevalence and incidence of chronic pain with or without neuropathic characteristics in patients with cancer. *PAIN*. 2017;158(6):1118-25.
25. Neuropathie périphérique et cancer - AFSOS [Internet]. Association Francophone des Soins Oncologiques de Support. [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.afsos.org/fiche-referentiel/neuropathie-peripherique-cancer/>
26. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med*. 2018;33(6):1058-69.
27. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):105-11.

28. Høimyr H, Rokkones KA, von Sperling ML, Finnerup K, Jensen TS, Finnerup NB. Persistent pain after lymph node excision in patients with malignant melanoma is neuropathic. *PAIN*. 2011;152(12):2721-8.
29. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-9.
30. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *PAIN*. 2005;114(1):29-36.
31. Moisset X, Bouhassira D, Couturier JA, Alchaar H, Conradi S. Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. *Douleur Analg*. 2020;33(2):101-12.
32. Schadendorf D, Akkooi ACJ van, Berking C, Griewank KG, Gutzmer R, Hauschild A, et al. Melanoma. *The Lancet*. 2018;392(10151):971-84.
33. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(8):775-84.
34. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6199-206.
35. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472-92.
36. Pavri SN, Clune J, Ariyan S, Narayan D. Malignant Melanoma: Beyond the Basics. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(2):330e-40e.
37. Melanoma and Skin Cancer Trials Limited. A Phase III, Multi-centre, Multi-national Randomised Control Trial Investigating 1cm v 2cm Wide Excision Margins for Primary Cutaneous Melanoma [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 janv [cité 27 avr 2021]. Report No.: NCT02385214. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02385214>
38. Hudson DA, Krige JE, Grobbelaar AO, Morgan B, Grover R. Melanoma of the face: the safety of narrow excision margins. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1998 ;32(1):97-104.
39. Sekido M, Yamamoto Y, Tsutsumida A, Yoshida T, Minakawa H, Nohira K, et al. Reconstructive considerations after resection of malignant melanoma in the head and neck. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2005;39(4):222-6.
40. Bogle M, Kelly P, Shenaq J, Friedman J, Evans GR. The role of soft tissue reconstruction after melanoma resection in the head and neck. *Head Neck*. 2001;23(1):8-15.

41. Wright FC, Souter LH, Kellett S, Easson A, Murray C, Toye J, et al. Primary excision margins, sentinel lymph node biopsy, and completion lymph node dissection in cutaneous melanoma: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2019;26(4):e541-50.
42. Lens MB, Dawes M, Goodacre T, Newton-Bishop JA. Elective lymph node dissection in patients with melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2002;137(4):458-61.
43. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The Lancet*. 2006;367(9522):1618-25.
44. Thapa P, Euasobhon P. Chronic postsurgical pain: current evidence for prevention and management. *Korean J Pain*. 2018;31(3):155-73.
45. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/
46. Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer. *BMJ*. 2018;361
47. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain : Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast*. 2017; 9724371:1-10.
48. Masson E. O13 Épidémiologie des douleurs neuropathiques. Résultats de l'étude observationnelle de la SFETD [Internet]. EM-Consulte. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/140038/o13-epidemiologie-des-douleurs-neuropathiques-resu>
49. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *PAIN*. 2008;136(3):380-387.
50. rapport_strategie_de_diagnostic_precoce_du_melanome.pdf [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/rapport_strategie_de_diagnostic_precoce_du_melanome.pdf
51. Wee E, Wolfe R, Mclean C, Kelly JW, Pan Y. The anatomic distribution of cutaneous melanoma: A detailed study of 5141 lesions. *Australas J Dermatol*. 2020;61(2):125-33.
52. Defawe C, Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Perrot S, Mistretta F. Patch de capsaïcine 8 % (Qutenza®) en pratique courante : résultats de l'étude post-inscription QAPSA demandée par la Haute Autorité de santé. *Rev Épidémiologie Santé Publique*. 2016;64:S312.
53. Haanpää M, Cruccu G, Nurmikko TJ, McBride WT, Docu Axelarad A, Bosilkov A, et al. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain Lond Engl*. 2016;20(2):316-28.
54. Maihöfner CG, Heskamp M-LS. Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study. *Eur J Pain Lond Engl*. 2014;18(5):671-9.

55. Saco M, Golda N. Postoperative Pain Management in Dermatologic Surgery: A Systematic Review. *Dermatol Clin*. 2019;37(3):341-8.
56. Merritt BG, Lee NY, Brodland DG, Zitelli JA, Cook J. The safety of Mohs surgery: A prospective multicenter cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(6):1302-9.
57. Tschoeke N, Fisk S, Pellino T, Gordon D. Patients' pain experience during and following the Mohs' procedure. *Dermatology Nursing*. 2010;22(6):11.
58. Bijlard E, Uiterwaal L, Kouwenberg CA, Mureau MA, Hovius SE, Huygen FJ. A Systematic Review on the Prevalence, Etiology, and Pathophysiology of Intrinsic Pain in Dermal Scar Tissue. *Pain Physician*. 2017;20(2):1-13.
59. bsp_tabac_hauts_de_france_janvier_2019.pdf [Internet]. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/system/files/2019-01/bsp_tabac_hauts_de_france_janvier_2019.pdf
60. John U, Hanke M, Meyer C, Völzke H, Baumeister SE, Alte D. Tobacco smoking in relation to pain in a national general population survey. *Prev Med*. 2006;43(6):477-481
61. Smokers Experience More Postoperative Pain Than Nonsmokers [Internet]. Medscape. [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.medscape.com/viewarticle/730937>

Annexes

Annexe 1 – Score PGIC Patient’s global impression of change.....	1
Annexe 2 - Protocole de traitement par Qutenza®	2
Annexe 3 - Terminologie de la douleur selon l'IASP	6
Annexe 4 - Questionnaire DN4.....	7
Annexe 5 - Classification TNM du mélanome (AJCC 2017) (35)	8
Annexe 6 - EQ-5D-5L Questionnaire sur la santé (French version for France).....	9
Annexe 7 - Exemple de mesure de surface de la zone allodynique sur calque, Patient 11 (logiciel libre ImageJ®).	12

Annexe 1 – Score PGIC Patient’s global impression of change

Since beginning treatment at this facility, how would you describe the change (if any) in ACTIVITY LIMITATIONS, SYMPTOMS, EMOTIONS and OVERALL QUALITY OF LIFE, related to your post-concussive condition?

Choose ONE.

No change (or condition has gotten worse) (1)

Almost the same, hardly any change at all (2)

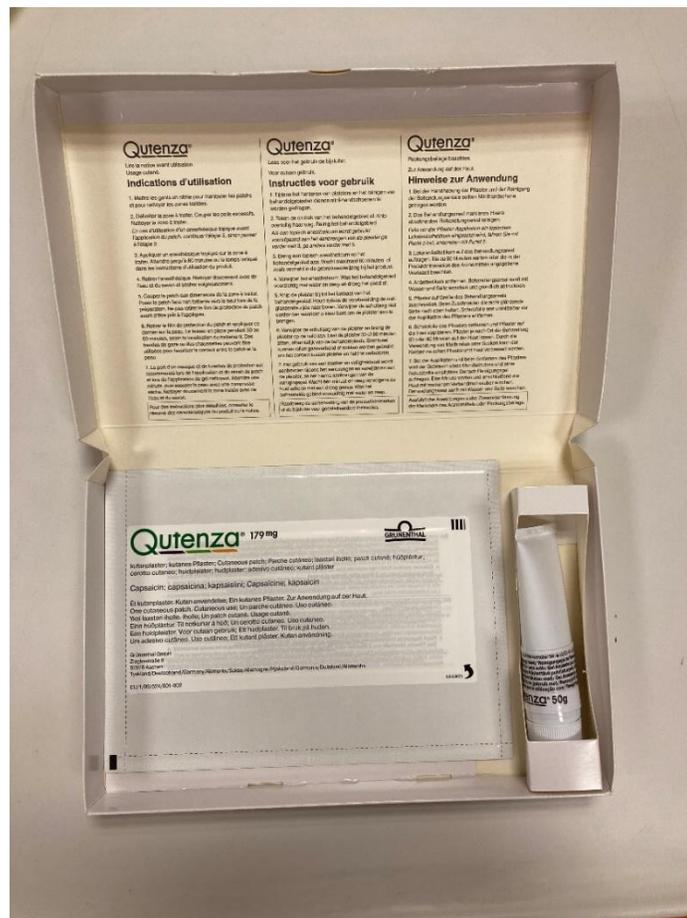
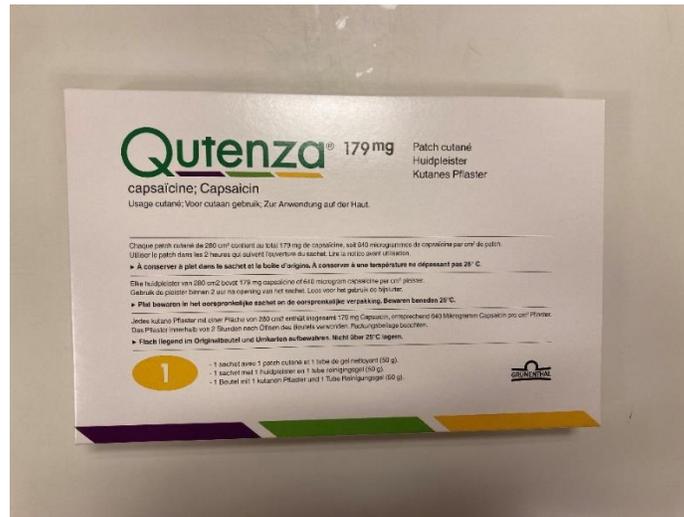
A little better, but no noticeable change (3)

Somewhat better, but the change has not made any real difference (4)

Moderately better, and a slight but noticeable change (5)

Better and a definite improvement that has made a real and worthwhile difference (6)

Annexe 2 - Protocole de traitement par Qutenza®



Contenu d'une boîte de Qutenza®



Etape 1 - Cartographie de la zone allodynique au filament de Von Frey.



Zone allodynique cartographiée



Etape 2 - Réalisation du calque de la surface allodynique correspondant à la zone à traiter



Etape 3 - Anesthésie locale à la lidocaïne (60 min)



Etape 4 - Application du Qutenza® (60 min)

Etape 5 – Retrait du patch, application du gel nettoyant.

Annexe 3 - Terminologie de la douleur selon l'IASP

Allodynie : Douleur provoquée par un stimulus qui ne cause habituellement pas de douleur.

Analgesie : Absence de douleur en réaction à une stimulation qui serait normalement douloureuse.

Dysesthésie : Une sensation anormale désagréable, spontanée ou provoquée.

Hyperalgésie : Réaction accrue à un stimulus qui est habituellement douloureux.

Hyperesthésie : Sensibilité accrue à une stimulation, à l'exclusion des sens spéciaux.

Hypoesthésie : Sensibilité réduite à la stimulation, hormis les sens particuliers.

Paresthésie : Sensation anormale, spontanée ou provoquée. Il est recommandé que le terme de paresthésie soit utilisé pour décrire une sensation anormale considérée comme non désagréable, alors que le terme de dysesthésie est de préférence utilisé pour décrire une sensation anormale et considérée comme désagréable.

Annexe 4 - Questionnaire DN4

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par « oui » ou « non ».

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

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

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

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

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

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

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

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

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : / 10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non »
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10

Si le Score du Patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif

(sensibilité à 82,9% ; spécificité à 89,9%)

D'après Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaud E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005 ; 114 :29-36

Annexe 5 - Classification TNM du mélanome (AJCC 2017) (35)

T	Epaisseur de la tumeur
pTX	Pas de tumeur mise en évidence
pT0	Pas de preuve de tumeur primitive
pTis	Mélanome in situ (Clark niveau I) (hyperlasie mélanocytaire atypique, sévère dysplasie mélanocytaire, pas de lésion invasive maligne)
pT1	Tumeur <1 mm d'épaisseur
pT1a	tumeur <0,8 mm d'épaisseur sans ulcération
pT1b	tumeur <0,8 mm d'épaisseur avec ulcération ou tumeur de 0,8 mm à 1 mm d'épaisseur avec ou sans ulcération
pT2	Tumeur de 1 à 2 mm d'épaisseur
pT2a	sans ulcération
pT2b	avec ulcération
pT3	Tumeur de 2 à 4 mm d'épaisseur
T3a	sans ulcération
T3b	avec ulcération
pT4	Tumeur de plus de 4 mm d'épaisseur
T4a	sans ulcération
T4b	avec ulcération
N	Nombre de ganglions locorégionaux envahis
NX	Pas d'évaluation des ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Métastase dans un ganglion ou embolus lymphatiques sans métastase ganglionnaire
N1a	Atteinte microscopique (pas de détection clinique)
N1b	Métastase macroscopique (cliniquement perceptible)
N1c	Nodule satellite ou métastase en transit sans atteinte ganglionnaire
N2	Métastase dans 2 ou 3 ganglions ou embolus lymphatiques avec métastases ganglionnaires
N2a	Atteinte uniquement microscopique
N2b	Atteinte macroscopique
N2c	Nodule(s) satellite(s) ou métastase(s) en transit avec seulement 1 ganglion atteint
N3	4 métastases ganglionnaires ou plus, ou conglomérat ganglionnaire métastatique ou nodules satellites ou métastases en transit avec 2 métastases ganglionnaires ou plus
N3a	Atteinte uniquement microscopique
N3b	Atteinte macroscopique
N3c	Nodules satellites ou métastases en transit avec 2 métastases ganglionnaires ou plus
M	Site
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases à distance
M1a	Métastases cutanées, du tissu sous-cutané ou ganglionnaires au-delà de l'aire de drainage
M1b	Métastases pulmonaires
M1c	Toute autre atteinte viscérale autre que le système nerveux central
M1d	Métastases au niveau du système nerveux central

Annexe 6 - EQ-5D-5L Questionnaire sur la santé (French version for France)

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

MOBILITÉ

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied
- Je suis incapable de me déplacer à pied

AUTONOMIE DE LA PERSONNE

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

ACTIVITES COURANTES (*p. ex., travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs*)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

DOULEURS / GÊNE

- Je n'ai ni douleur ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne légère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne sévère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

ANXIÉTÉ / DÉPRESSION

Je ne suis ni anxieux(se) ni déprimé(e)

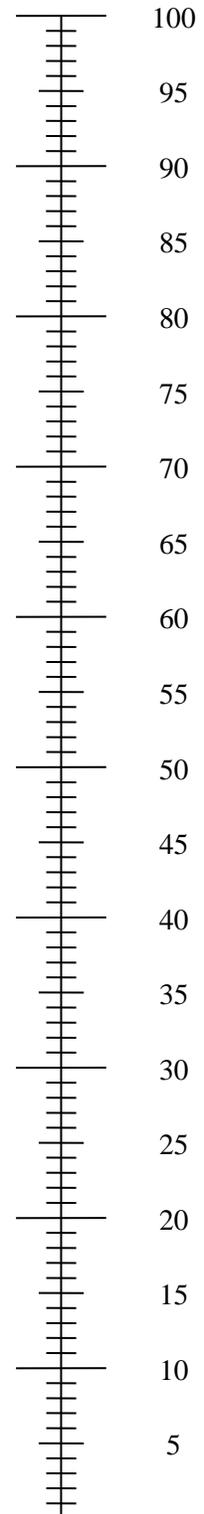
Je suis légèrement anxieux(se) ou déprimé(e)

Je suis modérément anxieux(se) ou déprimé(e)

Je suis sévèrement anxieux(se) ou déprimé(e)

Je suis extrêmement anxieux(se) ou déprimé(e)

La meilleure santé
que vous puissiez
imaginer



VOTRE SANTÉ AUJOURD'HUI =

- Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.
- Cette échelle est numérotée de 0 à 100.
- 100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer. 0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.
- Veuillez faire une croix (X) sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.
- Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle.

La pire santé que
vous puissiez
imaginer

Annexe 7 - Exemple de mesure de surface de la zone allodynique sur calque, Patient 11 (logiciel libre ImageJ®).

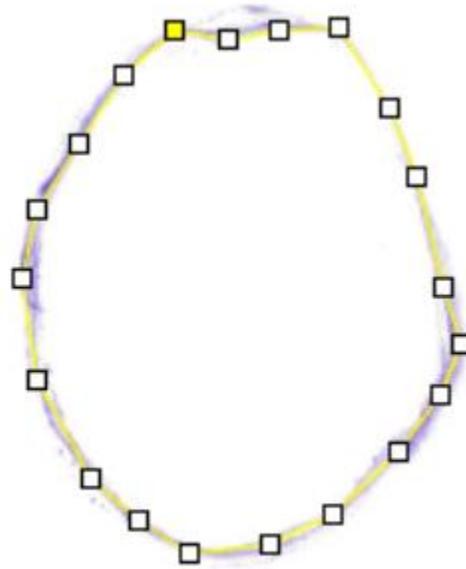


Figure 1 : Zone allodynique avant 1^{er} patch de Qutenza® - Surface mesurée : 197cm²

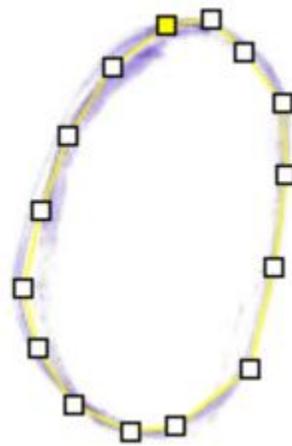


Figure 2 : Zone allodynique avant dernier patch de Qutenza® (2^{ème} patch) - Surface mesurée : 51cm²

