

UNIVERSITÉ DE NANTES  
FACULTÉ DE PHARMACIE

---

**Année 2011**

**N°**

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE  
PHARMACIE HOSPITALIÈRE ET DES COLLECTIVITÉS

soutenu devant le Jury interrégional  
le 7 Octobre 2011

**par Melle Pauline ARRIVÉ**  
née le 24 septembre 1983 à Nantes

conformément aux dispositions de l'arrêté du 6 mai 1987 tient lieu de :

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**EVALUATION PROSPECTIVE  
AU CENTRE RENE GAUDUCHEAU DE L'EFFICACITE ET  
DE LA TOLERANCE D'UN EMLATRE DE LIDOCAINE  
DANS LA PRISE EN CHARGE DES DOULEURS**

**Directrice de thèse : Mme Christine BOBIN-DUBIGEON**

**JURY**

Président : M. Alain PINEAU (Professeur - UFR Nantes - Praticien attaché - CHU Nantes)

Membres du Jury :

Mme Christine BOBIN-DUBIGEON (Maître de conférence - UFR Nantes - Praticien biologiste spécialiste - CRG Nantes)

M. Serge ROBARD (Docteur en médecine - Praticien hospitalier - CRG Nantes)

M. Loïc JAVAUDIN (Professeur - UFR Rennes - Chef de service Pharmacie - CHU Rennes)

Mme Geneviève PERROCHEAU (Praticien hospitalier en pharmacie - CRG Nantes)

# SOMMAIRE

<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	4
<b>GLOSSAIRE ET ABREVIATIONS</b> .....	6
<b>LISTE DES FIGURES ET DES SCHEMAS</b> .....	9
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	12
<b>INTRODUCTION</b> .....	13
<b>I - LA DOULEUR ET SA PRISE EN CHARGE</b> .....	15
1 – PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR .....	16
1.1 - Définition .....	16
1.2 - Voies de signalisation de la douleur .....	17
1.2.1 - Physiologie de la douleur .....	17
1.2.2 - Physiopathologie de la douleur .....	22
1.3 - Classification des douleurs .....	25
1.3.1 - Selon la durée .....	25
1.3.1.1 - <i>Douleur aiguë</i> .....	25
1.3.1.2 - <i>Douleur chronique</i> .....	25
1.3.2 - Selon le mécanisme générateur .....	25
1.3.2.1 - <i>Douleur nociceptive</i> .....	25
1.3.2.2 - <i>Douleur neuropathique</i> .....	26
1.3.2.3 - <i>Douleur psychogène</i> .....	26
2 – CADRE LEGISLATIF DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR .....	26
3 – PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR .....	29
3.1 - Diagnostic et évaluation de la douleur .....	29
3.2 - Evaluation de la douleur .....	30
3.3 - Prise en charge pharmacologique de la douleur .....	32
3.4 - Prise en charge non pharmacologique de la douleur .....	37
4 – RECOMMANDATIONS ETABLIES APRES ACCORD PROFESSIONNEL .....	39
<b>II - EMLATRE DE LIDOCAINE 5 % : VERSATIS®</b> .....	41
1 - PRESENTATION PHARMACEUTIQUE .....	42
2 - CONDITIONS D'UTILISATION .....	43
3 - MECANISME D'ACTION .....	44
4 - DONNEES PHARMACOCINETIQUES .....	46

4.1 - Absorption .....	46
4.2 - Distribution .....	47
4.3 - Métabolisation .....	47
4.4 - Elimination .....	47
5 – SECURITE D'UTILISATION .....	47
5.1 - Tolérance .....	47
5.2 - Surdosage .....	48
5.3 - Interaction médicamenteuse et contre-indications .....	48
6 – UTILISATION DE L'EMPLATRE DE VERSATIS® A TRAVERS LA LITTERATURE .....	49
<b>III - EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DE LA LIDOCAINE PATCH (VERSATIS®) AU CRG .....</b>	<b>52</b>
1 - OBJECTIFS .....	53
2 - MATERIEL ET METHODES .....	53
2.1 - Méthodologie générale .....	53
2.2 - Critères d'inclusion .....	55
2.3 - Recueil des données .....	55
2.4 - Analyse des données .....	55
3 - RESULTATS .....	55
3.1 - Description de la population .....	55
3.2 - Evaluation de l'efficacité .....	62
3.3 - Evaluation de la tolérance vis-à-vis du Versatis® .....	64
3.4 - Evaluation des prescriptions médicales résultant de chacune des consultations .....	67
3.5 - Evolution du critère d'évaluation de la douleur, EVA de fond en fonction des différentes caractéristiques de la douleur .....	69
4 - DISCUSSION .....	76
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>82</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>85</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>98</b>

## GLOSSAIRE ET ABREVIATIONS

**AFSSaPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

**AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

**Allodynie** : réponse douloureuse initiée par une stimulation normalement non douloureuse. On distingue deux types d'allodynie : l'allodynie mécanique statique par contact sans déplacement de la stimulation et l'allodynie mécanique dynamique par frottement avec déplacement de la stimulation. L'allodynie thermique peut être provoquée par des stimulations froides ou chaudes modérées

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**Analgesie** : absence de douleur en réponse à une stimulation normalement douloureuse

**Antalgie** : diminution de la douleur perçue en réponse à une stimulation douloureuse

**ASMR** : Amélioration du Service Médical Rendu

**ATU** : Autorisation Temporaire d'Utilisation

**Classification TNM** : classification internationale utilisée pour les tumeurs solides. Elle permet de classer les tumeurs selon trois critères : la taille de la tumeur initiale (classée de 0 à 4), le nombre de ganglions atteints à proximité de la tumeur (classé de 0 à 3) et enfin la présence ou non de métastases (classée de 0 à 1)

**CRG** : Centre René Gauducheau, centre régional de lutte contre le cancer à Nantes

**DN4** : questionnaire d'aide au diagnostic des douleurs neuropathiques en quatre questions. Il se divise en deux grandes parties, la première basée sur l'interrogatoire et la seconde sur l'examen clinique. A chaque question pour laquelle la réponse est positive, une note de 1 est attribuée. La douleur est considérée comme neuropathique dès que le score obtenu est supérieur ou égal à 4/10

**Douleur séquellaire** : douleur causée par une lésion irréversible. Elle peut être aiguë ou chronique, stable ou évolutive. Lors de la prise en charge d'un cancer, ce type de douleur peut être consécutif à la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie...

**Dysesthésie** : sensation anormale et désagréable qui peut être spontanée ou provoquée

**EVA de fond** : Echelle Visuelle Analogique, évaluation de l'intensité de la douleur de fond à l'aide d'une règle graduée de 0 à 10. Un score de 0 correspond à une absence de douleur et un score de 10 à la douleur maximale imaginable

**EVA de pic** : Echelle Visuelle Analogique, évaluation de l'intensité des pics douloureux à l'aide d'une régle graduée de 0 à 10. Un score de 0 correspond à une absence de douleur et un score de 10 à la douleur maximale imaginable

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**Hyperalgésie** : réponse exagérée à un stimulus (mécanique ou thermique) normalement peu douloureux

**Hyperesthésie** : sensibilité exagérée à une stimulation à l'exception des systèmes sensoriels spécifiques

**Hyperpathie** : syndrome douloureux caractérisé par une sensation douloureuse anormale à une stimulation répétée et présentant les caractéristiques suivantes : douleur explosive et prolongée souvent retardée, perçue au-delà du champ de la stimulation. Le seuil est souvent augmenté

**Hypoalgésie** : diminution de la douleur évoquée par un stimulus normalement douloureux

**Hypoesthésie** : réponse diminuée à toute stimulation douloureuse ou non. Le déficit sensitif peut être tactile, thermique, vibratoire...

**IASP** : International Association for the Study of Pain, référence internationale en terme de recherche, de pratique clinique et de formation dans le domaine de la douleur

**ISRNA** : Antidépresseurs Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Noradrénaline

**Niveaux de preuve** : classés selon les recommandations de l'HAS en 3 catégories. Niveau de preuve A : preuve scientifique établie par des essais randomisés ou des méta-analyses. Niveau de preuve B : préemption scientifique basée sur des essais non randomisés. Niveau de preuve C : faible niveau de preuve scientifique basée sur des études cas-témoins ou des séries de cas

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé, institution de l'organisation mondiale des Nations Unies spécialisée pour la santé. Elle dépend du conseil économique et social des nations unies et siège à Genève

**Paresthésie** : sensation anormale mais non désagréable qui peut être spontanée ou provoquée

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**SFETD** : Société Française d'Evaluation des Traitements de la Douleur ayant pour vocation de réunir tous les acteurs de santé pour favoriser l'enseignement, la recherche et les soins en matière de douleur

**TENS** : Neurostimulation Electrique Transcutanée, technique non médicamenteuse et non effractive destinée à soulager la douleur à l'aide d'un courant électrique de faible tension transmis par des électrodes placées sur la peau

## LISTE DES FIGURES ET DES SCHEMAS

- Figure 1 Homoculus sensitif et moteur. Extrait de : Baillet J., Nortier E. Précis de physiologie humaine. Ed. Ellips, tome I
- Figure 2 Schéma simplifié du contrôle des informations douloureuses dans la moelle épinière. Extrait de : Landry Y., Gie J.P. Pharmacologie. Des cibles vers l'indication thérapeutique. Ed. Dunod
- Figure 3 Représentation du cheminement de l'influx nerveux. Extrait de : Baillet J., Nortier E. Précis de physiologie humaine. Ed. Ellips, tome I
- Figure 4 Localisation des aires du cortex. Extrait de : Baillet J., Nortier E. Précis de physiologie humaine. Ed. Ellips, tome I
- Figure 5 Représentation schématique des voies ascendantes et descendantes. Extrait de : Neter Frank H., M.D. Atlas d'anatomie humaine. Traduction et adaptation en langue française de Kamina Pierre – Hansen John T., D. Ph. 3ème éd. Paris : Masson, 2004, planche 158
- Figure 6 Principaux mécanismes des douleurs neuropathiques périphériques. Extrait de : Bouhassira D., Calvino B. Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie. Ed. Arnette, 10 juin 2009
- Figure 7 Mécanismes cellulaires de la sensibilisation centrale. Extrait de : Bouhassira D., Calvino B. Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie. Ed. Arnette, 10 juin 2009
- Figure 8 Echelle de prescription des antalgiques. Extrait de : Classification de l'OMS
- Figure 9 Equivalences de doses en fonction de l'antalgique de palier III choisi et de la voie d'administration. Extrait de : Standard Option et Recommandation, Traitement antalgique médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. mise à jour 2002, rapport intégral
- Figure 10 Présentation d'une compresse de Versatis®. Extrait de : Versatis® lidocaïne 5 %. Brochure scientifique, Grünenthal
- Figure 11 Mode d'emploi du Versatis®. Extrait de : Versatis® lidocaïne 5 %. Brochure scientifique, Grünenthal
- Figure 12 Molécule de lidocaïne. Extrait de : Versatis® lidocaïne 5 %. Brochure scientifique, Grünenthal

- Figure 13 Mécanisme d'action de la lidocaïne. Extrait de : Versatis® lidocaïne 5 %. Brochure scientifique, Grünenthal
- Figure 14 Evolution de la concentration plasmatique de lidocaïne en fonction du temps après application de trois compresses imprégnées de lidocaïne (Etude HP 10004/01). Extrait de : Versatis® lidocaïne 5 %. Brochure scientifique, Grünenthal
- Figure 15 Représentation schématique du déroulement de l'étude
- Figure 16 Répartition du nombre de patients en fonction de leur situation de prise en charge
- Figure 17 Répartition des différentes localisations des cancers de la population incluse (n=93)
- Figure 18 Répartition des patients en fonction des stades de diagnostic des tumeurs (n=93)
- Figure 19 Répartition des différents types de douleurs diagnostiquées (n=93)
- Figure 20 Répartition des patients en fonction des causes de douleurs (n=93)
- Figure 21 Répartition des différentes causes de douleurs non cancéreuses (n=8)
- Figure 22 Répartition des différentes causes de douleurs cancéreuses (n=26)
- Figure 23 Répartition des traitements générateurs de douleur (n=71)
- Figure 24 Nombre de patients ayant recours à chacun des différents traitements antalgiques lors de l'inclusion
- Figure 25 Evolution du score moyen des critères d'évaluation au cours des 6 mois d'observation
- Figure 26 Causes d'arrêt du traitement par Versatis® à l'issue du premier mois de traitement
- Figure 27 Causes d'arrêt du traitement par Versatis® à l'issue du troisième mois de traitement
- Figure 28 Causes d'arrêt du traitement par Versatis® à l'issue du sixième mois de traitement
- Figure 29 Evolution de l'EVA de fond moyen en fonction du type de douleur diagnostiquée

- Figure 30 Evolution de l'EVA de fond moyen en fonction de la situation du patient à l'inclusion
- Figure 31 Evolution de l'EVA de fond moyen en fonction du stade de diagnostic
- Figure 32 Evolution de l'EVA de fond moyen que la douleur soit séquellaire ou non
- Figure 33 Evolution de l'EVA de fond moyen selon qu'une allodynie est ou non présente
- Figure 34 Evolution de l'EVA de fond moyen selon que la douleur est cancéreuse ou non
- Figure 35 Evolution de l'EVA de fond moyen selon que la douleur est liée ou non au traitement du cancer

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	Principaux éléments cliniques orientant vers le diagnostic d'une douleur neuropathique. Extrait de : Douleurs évaluation - diagnostic - traitement. Recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur, Mai 2010
Tableau II	Principales étiologies des douleurs neuropathiques de l'adulte. Extrait de : Douleurs évaluation - diagnostic - traitement. Recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur, Mai 2010
Tableau III	Eléments d'évaluation de la douleur neuropathique au cours de l'entretien dirigé par le médecin. Extrait de : Douleurs évaluation - diagnostic - traitement. Recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur, Mai 2010
Tableau IV	Traitements médicamenteux commercialisés en France pour le traitement des douleurs neuropathiques. Extrait de : Douleurs évaluation - diagnostic - traitement. Recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur, Mai 2010

# **INTRODUCTION**

Au centre René Gauducheau à Nantes, le Versatis® est fréquemment prescrit hors AMM. Les médecins de la douleur l'ont intégré à la prise en charge des douleurs neuropathiques (autres que les douleurs neuropathiques post-zostériennes) en complément ou en alternative aux traitements antalgiques habituels. En effet, le Versatis® entre dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques focales quel que soit le contexte de survenue, sans qu'il existe pour autant de recommandation officielle.

En décembre 2008, nous avons réalisé un bilan interne de l'utilisation du Versatis®. Depuis sa commercialisation en décembre 2007, 159 patients ont été traités par ce traitement topique. Parmi ces patients, seuls 2,5 % présentaient une douleur neuropathique post-zostérienne. Les indications pour lesquelles le traitement par Versatis® fut instauré se répartissaient comme suit : 41,5 % pour des douleurs en post-chirurgie du cancer du sein, 6,9 % pour des douleurs en post-thoracotomie, 3,8 % pour des douleurs neuropathiques post-chirurgie autre que la chirurgie du sein, 11,3 % pour des lombalgies, 4,4 % pour des cervicalgies, 3,8 % pour des douleurs de l'épaule, 1,9 % pour une algodystrophie, 1,3 % pour une névralgie faciale, 1,3 % pour des douleurs en post-amputation rectale, 1,2 % pour une douleur de la zone gachette, 1,2 % pour des douleurs en post-chimiothérapie, 0,6 % pour une allodynie du cuir-chevelu et 17 % pour des douleurs neuropathiques variées autres que celles précédemment citées. Lors de la réalisation de cette analyse rétrospective, nous n'avons relevé aucune manifestation indésirable majeure. L'efficacité du traitement a été jugée excellente pour 67 % des patients, alors que l'emplâtre s'est avéré inefficace pour 7 % d'entre eux.

Dans le but d'objectiver la pertinence de cette prise en charge, nous avons décidé, en collaboration avec les prescripteurs, de mettre en place une étude observationnelle prospective. Après un rappel sur la douleur, sa prise en charge et les recommandations professionnelles existant dans ce domaine, nous présenterons dans un second temps l'emplâtre de lidocaïne utilisé lors de cette étude. Puis dans un troisième temps, nous nous attarderons sur l'étude réalisée, ses objectifs, son déroulement, et ses résultats.

**I**

**LA DOULEUR ET  
SA PRISE EN CHARGE**

Ce premier chapitre consiste en un rappel sur la douleur et sa prise en charge. Après avoir défini la notion de douleur, rappelé sa physiopathologie et présenté les classifications des différentes douleurs, nous nous attacherons à préciser l'importance de sa prise en charge. En effet, avant de décrire les différentes étapes nécessaires à la prise en charge de la douleur, nous réaliserons un rappel sur le cadre législatif français pour la prise en charge de la douleur. Nous concluons cette partie en évoquant les recommandations actuelles concernant la prise en charge de la douleur et plus particulièrement de la douleur neuropathique.

## 1 - PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DOULEUR

### 1.1 Définition

La douleur est un phénomène extrêmement complexe et subjectif. En effet, la perception individuelle de la douleur ainsi que son appréciation intègrent non seulement des phénomènes psychologiques mais également des phénomènes émotionnels. La douleur, est de ce fait, une notion connue de tous mais néanmoins difficile à définir. Pour le grand public, la douleur se définit comme « une sensation anormale et pénible reçue par une partie vivante et perçue par le cerveau ». Cette définition synonyme de souffrance est souvent trop restrictive [1].

En effet, les nombreuses définitions de la douleur recensées dans la littérature soulignent la complexité de ce concept.

La première définition de la douleur fut donnée par Descartes. Selon lui, « la douleur n'est ni plus, ni moins, qu'un système d'alarme dont la seule fonction est de signaler une lésion corporelle ». Cette définition a conduit pendant très longtemps à considérer la douleur comme une sensation témoignant uniquement d'une agression ou d'un traumatisme. En effet, cette dernière ne tient en aucun cas compte de l'ensemble des implications physiopathologiques inhérentes à toute douleur. Or, la perception de la douleur n'est pas proportionnelle à l'étendue de la lésion. Elle résulte d'interactions complexes entre les influx nociceptifs et les influx non nociceptifs [2].

La douleur résulte en effet d'un ensemble d'éléments au sein desquels on distingue trois grandes dimensions : la dimension sensorielle, la dimension affectivo-émotionnelle et la dimension sociologique. La composante sensorielle correspond au mécanisme neurophysiologique de la douleur. Elle englobe la notion de douleur par excès de nociception, de douleur nociceptive, d'intensité douloureuse, de localisation de la douleur, de durée de la douleur, ou encore d'évolution de la douleur. La composante affectivo-émotionnelle, quant à elle, représente la dimension affective de l'expérience douloureuse. Autrement dit, il s'agit de la relation qu'a le patient vis-à-vis de sa douleur. Celle-ci est déterminée non seulement par la cause de la douleur mais également par le contexte dans lequel elle survient. Cette composante affective évolue fréquemment vers des états émotionnels voisins tels que l'anxiété ou la dépression. Enfin, la composante sociale de la douleur englobe non seulement l'ensemble des manifestations verbales et non verbales du patient (plaintes, mimiques, postures antalgiques...) mais également l'interprétation et le ressenti par une tierce personne de la douleur du patient [6].

Ce n'est qu'en 1979 que Merkev propose une nouvelle définition de la douleur. Celle-ci prend en compte les avancées scientifiques et intègre l'ensemble des mécanismes générateurs de la douleur, qu'ils soient d'origine physique ou psychologique, c'est-à-dire les dimensions affectives, sensorielles et / ou émotionnelles. L'intérêt de cette définition est de ne plus réduire la notion de douleur aux seules causes lésionnelles et d'en accepter la réalité même en l'absence de toute étiologie lésionnelle. Autrement dit, cette définition prend en compte le caractère subjectif de la douleur. En effet, Merkev définit la douleur comme « une expérience sensorielle et / ou émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle, potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion ». Cette définition adoptée par l'IASP est aujourd'hui encore la définition utilisée comme référence pour définir une douleur [3].

Cependant, cette définition fut récemment complétée par une nouvelle, spécifique de la douleur neuropathique. Cette dernière n'a été proposée par l'IASP qu'en 1994. Elle définit la douleur neuropathique comme « une douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux » [4]. Cette définition présente l'avantage de clarifier les termes jusque-là utilisés pour décrire une douleur neuropathique. En effet, depuis la publication de cette définition, la dénomination « douleur neuropathique » a remplacé celles de « douleur de désafférenciation » et de « douleur neurogène » ; ces deux termes faisant référence selon l'IASP à une perturbation transitoire du système nerveux, ils sont par conséquent non appropriés pour définir une douleur neuropathique et ne doivent plus être utilisés. Cette définition de la douleur neuropathique fit cependant l'objet de nombreuses critiques, en raison notamment de la notion de « dysfonctionnement » du système nerveux considérée comme une notion trop vague par les sociétés savantes. De ce fait, l'IASP proposa une nouvelle définition de la douleur neuropathique. Celle-ci est alors définie comme une « douleur secondaire à une lésion ou à une maladie affectant le système somato-sensoriel » [5]. Néanmoins, de même que la précédente définition de la douleur neuropathique, cette dernière fut soumise aux critiques des sociétés savantes. Elle l'est encore actuellement. Par conséquent, elle n'est toujours pas officiellement reconnue et acceptée. La définition de la douleur neuropathique de référence reste donc aujourd'hui encore celle de l'IASP de 1994.

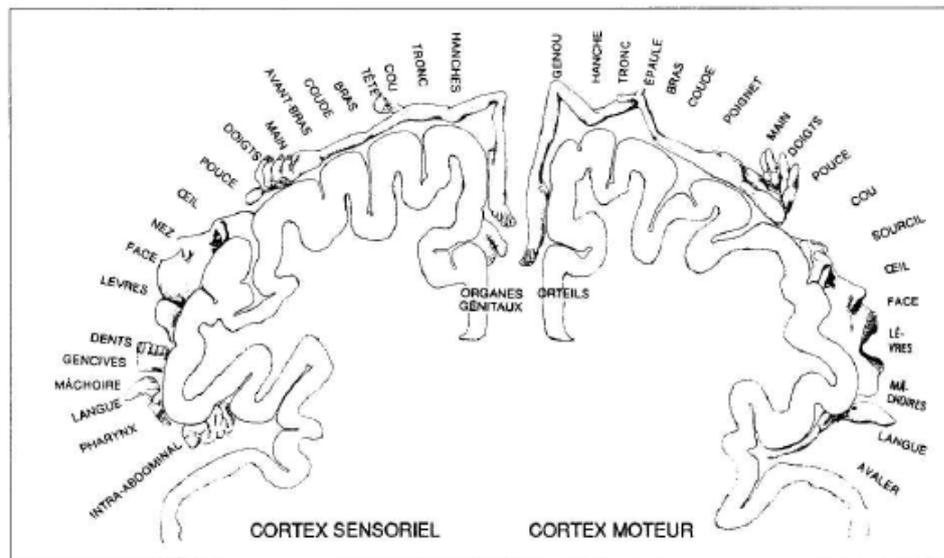
## **1.2 Voies de signalisation de la douleur**

### **1.2.1 Physiologie de la douleur**

Pour appréhender et identifier les différents « types » de douleurs, il faut comprendre les voies de signalisation de la douleur et pour cela se référer à la neurophysiologie de la douleur [6]. D'un point de vue schématique le mécanisme neurophysiologique de la douleur peut être représenté par des stimulations perçues comme douloureuses au niveau périphérique. Cette information est alors transmise, modulée, intégrée et relayée à différents étages du système nerveux c'est-à-dire au niveau des centres médullaires et cérébraux [7].

Les principaux récepteurs de la douleur sont essentiellement constitués par les terminaisons nerveuses libres encore appelées arborisation terminale du

prolongement cellulifuge des neurones en T des ganglions spinaux. Au niveau du derme et de l'épiderme, il existe schématiquement deux types de récepteurs : ceux impliqués dans l'exploration de l'environnement et ceux impliqués dans la sauvegarde de l'organisme ou autrement dit les récepteurs impliqués dans la perception de la douleur. Il existe également des nocicepteurs profonds que l'on retrouve à la périphérie des organes, des muscles, des viscères, des parois vasculaires... Par conséquent, il est possible d'en déduire que les fibres nerveuses chargées de recueillir et de transmettre l'information douloureuse seraient présentes sur tous les tissus, mais que leur densité varie d'un tissu à l'autre [8].



Vue en coupe de l'aire motrice et de l'aire sensorielle du cortex cérébral d'un hémisphère. Chaque segment de ces aires est associé à une partie du corps. Ainsi la majeure partie du corps peut être projetée sur le cortex, donnant ainsi les deux homoculus déformés. Ces distorsions sont dues au fait que certaines régions du corps sont plus innervées que d'autres, car elles nécessitent une plus grande précision de commande. Chez l'homme, les régions sensorielles ou motrices consacrées à la face ou aux mains sont très étendues alors que le dos est, lui, peu représenté.

**Figure 1 :** Homoculus sensitif et moteur.

Extrait de : Baillet J., Nortier E. Précis de physiologie humaine. Ed. Ellips, tome I

La nociception correspond au processus à l'origine de la genèse du message douloureux. Au niveau de la racine postérieure sensitive, cet influx est transmis au système nerveux central par deux systèmes nocicepteurs : les fibres A et les fibres C [6]. Les fibres A sont subdivisées en trois catégories : les fibres A- $\alpha$  et A- $\beta$  myélinisées de gros diamètre (5 à 15  $\mu\text{m}$ ), et les fibres A- $\delta$  peu myélinisées de faible diamètre (2 à 5  $\mu\text{m}$ ). La vitesse de conduction au sein des fibres de gros diamètre est comprise entre 30 et 100 m/s alors que celle au sein des fibres de faible diamètre est comprise entre 12 et 30 m/s. En raison de cette différence, les fibres A- $\alpha$  et A- $\beta$  sont mises en jeu dans la sensation tactile alors que les fibres A- $\delta$  le sont lors de l'induction d'une douleur rapide, brève, localisée, à type de piqûre. Les fibres C, quant à elles, non myélinisées, de très faible diamètre (0,4 et 1,2  $\mu\text{m}$ ), ont une vitesse de conduction lente comprise entre 0,5 et 2 m/s. Ces dernières ainsi que les fibres A- $\delta$  sont impliquées dans la perception de la douleur. Cependant, à la différence de fibres A- $\delta$ , les fibres C sont impliquées dans la transmission d'une douleur lente, intense, diffuse et mal localisée [9].

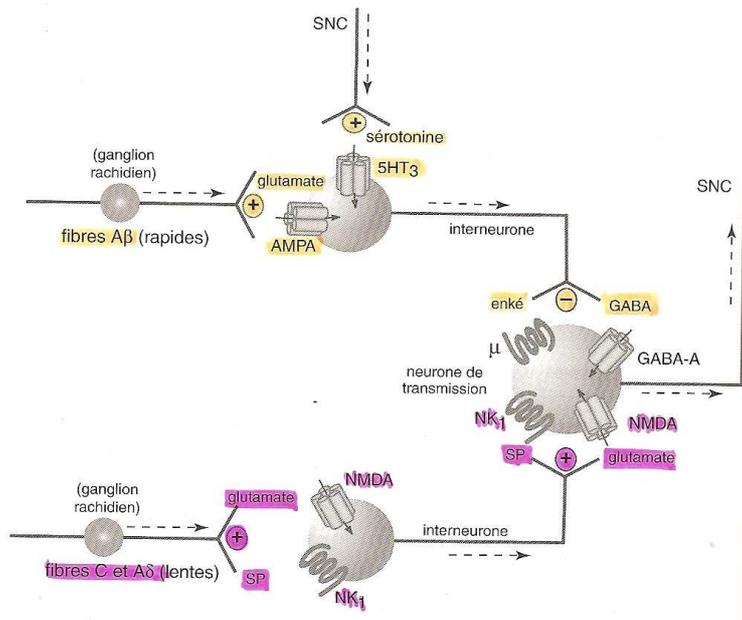
Parmi les récepteurs nociceptifs, on distingue deux grandes catégories : les mécano-nocicepteurs qui stimulent préférentiellement les fibres A- $\delta$  et les récepteurs polynodaux sensibles à des stimuli plus variés (mécaniques, thermiques, chimiques) qui stimulent quant à eux de façon préférentielle les fibres C. Il ne faut, cependant, pas cloisonner ces deux systèmes. En effet, il existe des connections entre eux.

D'une façon générale, il semble que la majorité de ces fibres (A et C) fonctionnent comme des chémorécepteurs. En effet, ces fibres apparaissent sensibles aux variations chimiques de leur micro environnement comme par exemple les variations déclenchées par un flux d'ions (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>), par la libération de sérotonine, d'histamine, de prostaglandines (PGE1, PGE2), de bradykinine, de leucotriènes, de substance P ou encore de catécholamines comme par exemple la noradrénaline. Toutes ces substances jouent un rôle dans la modulation de l'influx douloureux. Certaines sont des substances essentiellement algiques. C'est le cas par exemple de la noradrénaline, de la bradykinine. D'autres jouent un rôle essentiellement de sensibilisation comme par exemple les prostaglandines, la sérotonine. Cependant, parmi toutes les substances pouvant jouer un rôle dans la transmission et / ou la modulation du message douloureux, l'une d'entre elles joue un rôle fondamental. Il s'agit de la substance P (peptide à onze acides aminés) qui intervient dans la transmission et la régulation de ce message aussi bien au niveau central qu'au niveau périphérique. En effet, la stimulation des fibres C favorise l'augmentation de la concentration en substance P au niveau du tissu lésé. Cette dernière joue alors un double rôle : d'une part, elle favorise l'hyperalgésie de la zone entourant la zone lésée et d'autre part, elle agit comme un facteur favorisant l'inflammation.

L'ensemble des substances impliquées dans la transmission du message douloureux modifie la perméabilité membranaire de la cellule en T, ce qui déclenche l'apparition d'un potentiel générateur dont l'amplitude est proportionnelle à la concentration de la ou des substances allogènes libérées. L'influx douloureux circule ensuite le long des fibres sous forme de signaux électriques appelés potentiels d'actions. Ces derniers sont codés en fréquence et répondent à la loi du tout ou rien. Cette fréquence est modulée par l'amplitude du potentiel générateur [8].

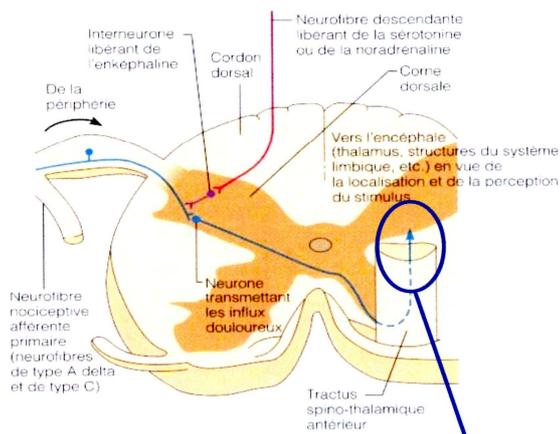
Au niveau de la jonction radicello-médullaire, les fibres A de gros calibres occupent une position médiane alors que les fibres C de petits calibres occupent principalement la portion latérale des racines dorsales des nerfs rachidiens. Les fibres A- $\delta$  et C prennent fin dans la corne postérieure (dorsale) de la moelle épinière où elles font synapses avec les dendrites des neurones nociceptifs spécifiques et non spécifiques [9].

Les jonctions synaptiques entre les fibres nociceptives périphériques et les cellules de la corne postérieure sont le siège d'une importante plasticité. C'est pour cette raison que l'on appelle cette corne le « portillon ». En effet, c'est à ce niveau que le passage de l'influx douloureux est contrôlé et intégré.



**Figure 2** : Schéma simplifié du contrôle des informations douloureuses dans la moelle épinière.  
 Extrait de : Landry Y., Gie J.P. Pharmacologie. Des cibles vers l'indication thérapeutique. Ed. Dunod

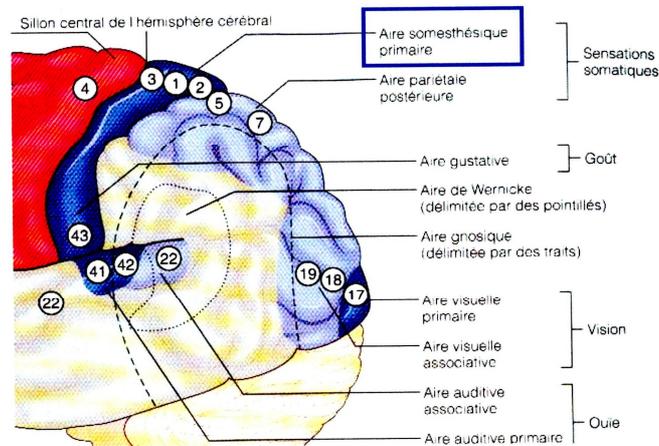
Les neurofibres de la douleur font synapse avec des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière. L'influx nerveux provoque la libération dans la fente synaptique de neurotransmetteur spécifique de la douleur telle la substance P [10]. Cet influx est ensuite conduit par le neurone de deuxième ordre dans la moelle épinière. Les principaux faisceaux ascendants impliqués dans la transmission de la douleur sont les faisceaux spino-réticulaires et spino-talamiques qui cheminent dans le cordon antéro-latéral [6].



L'influx nerveux est conduit par le neurone de second ordre jusqu'au noyau ventral postéro-latéral du thalamus.

**Figure 3** : Représentation du cheminement de l'influx nerveux.  
 Extrait de : Baillet J., Nortier E. Précis de physiologie humaine. Ed. Ellips, tome I

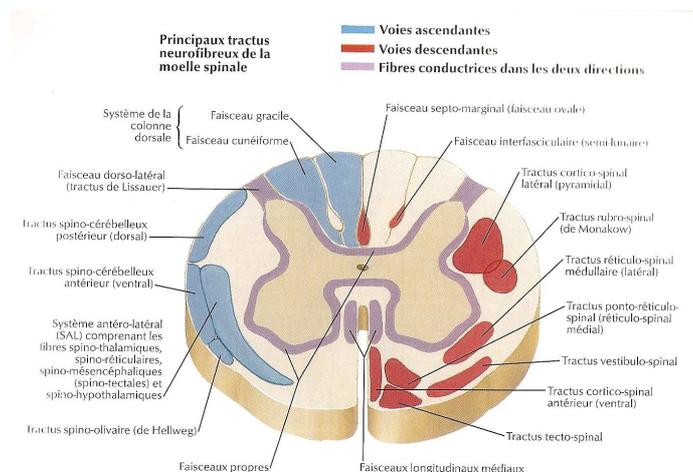
En effet, l'influx chemine par le tractus spino-thalamique jusqu'au noyau ventral postéro-latéral du thalamus avant de rejoindre l'aire somesthésique du cortex où il est perçu comme douleur dans les aires S1 et S2.



**Figure 4** : Localisation des aires du cortex.

Extrait de : Baillet J., Nortier E. Précis de physiologie humaine. Ed. Ellips, tome I

Certaines fibres montent directement au thalamus sans passer par le tractus, ce qui permet à l'aire somesthésique de déterminer la cause et l'intensité de la douleur. D'autres faisceaux sont susceptibles d'intervenir dans la transmission de l'influx douloureux. Il s'agit du faisceau spino-cervico-thalamique qui chemine dans le cordon dorso-latéral et relaie dans le noyau cervico-latéral avant de se projeter au niveau du thalamus. Ces fibres du tractus spino-thalamique projettent un grand nombre de fibres collatérales qui font synapse dans le tronc cérébral, l'hypothalamus et des structures du système limbique avant d'atteindre vraisemblablement le thalamus. Ces fibres transportent l'influx à l'origine des réactions excitatrices et émotionnelles de la douleur [9]. C'est tout cet ensemble qui permet l'acheminement et l'intégration du message douloureux de la périphérie au niveau central que l'on appelle la voie ascendante de la douleur.



**Figure 5** : Représentation schématique des voies ascendantes et descendantes.

Extrait de : Neter Frank H., M.D. Atlas d'anatomie humaine. Traduction et adaptation en langue française de Kamina Pierre – Hansen John T., D. Ph. 3ème éd. Paris : Masson, 2004, planche 158

La modulation du message douloureux est complexe. En effet, elle reste encore à ce jour un phénomène ambigu et soumis à controverse. La modulation de la douleur fait appel essentiellement au faisceau spino-thalamique latéral (paléo-spinothalamique) qui se termine dans la substance gélatineuse de Rolando, au faisceau spino-thalamique antérieur qui se termine dans le noyau latéro-ventral du thalamus, ainsi qu'au faisceau spino-réticulaire qui se termine dans la formation réticulée [8]. Le thalamus n'est pas un simple relais de l'information ; en effet, il en permet également l'intégration. Certains noyaux dits non spécifiques, c'est-à-dire pourvus d'afférences sensorielles mais dépourvus de projections spécifiques dans le cortex, interviennent dans la prise de conscience de la douleur et l'élaboration de la dimension affective attachée aux stimulations nociceptives. Comme nous venons de le voir, la modulation du message douloureux fait intervenir de nombreuses structures au niveau du système nerveux central. L'ensemble de ces structures intervient dans l'élaboration du message réponse à la stimulation douloureuse qui part généralement du cortex vers la périphérie. C'est ce que l'on appelle les voies descendantes de la douleur.

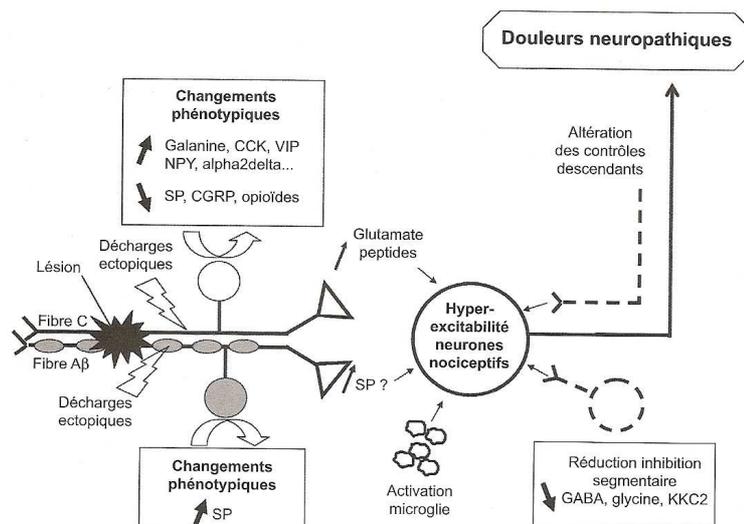
La substance grise péri-aqueducule, en raison de sa richesse en peptides opioïdes et en récepteurs opiacés, apparaît comme un véritable coordinateur des réactions de défense contre la douleur. Le noyau du raphé médian riche en neurones sérotoninergiques représente, quant à lui, le second lieu stratégique de contrôle de l'information douloureuse. Il est probable que la substance grise péri-aqueducule agisse essentiellement par l'intermédiaire des neurones du raphé médian. En effet, la stimulation de ces neurones bloque la transmission du message au niveau de la corne dorsale de la moelle. A ce stade, le cortex joue un rôle fondamental dans le contrôle descendant de la douleur. Il intervient dans la composante discriminative de la sensation douloureuse qui inhiberait l'activité des noyaux thalamiques non spécifiques, soit directement, soit indirectement par des projections cortico-thalamiques. Physiologiquement le cortex inhibe et contrôle le thalamus non spécifique. Par conséquent, la douleur apparaît uniquement lorsque les mécanismes de contrôle se trouvent débordés. Les voies descendantes sérotoninergiques cheminent dans la partie dorsale du cordon latéral et se terminent dans la couche I (neurones nociceptifs spécifiques) et la couche V (neurones nociceptifs non spécifiques ou neurones convergents) de la moelle épinière en modulant le passage des messages nociceptifs. De plus, les inter-neurones de la substance grise médullaire qui utilisent l'enképhaline comme neurotransmetteur sont pourvus de récepteurs à la sérotonine. Ceci met en évidence la complexité des enchevêtrements des voies de transmission de la douleur. En effet, lors de la genèse d'un message douloureux, cohabitent, au niveau central, des substances nociceptives et des substances de contrôle. La sensation ressentie est la résultante de cet ensemble.

### 1.2.2 Physiopathologie de la douleur

La complexité des voies de signalisation de la douleur décrite précédemment, permet de comprendre que dès la survenue d'une lésion nerveuse (au niveau périphérique ou central), il puisse apparaître une activité électrique neuronale anormale. Cette dernière est généralement associée à des manifestations cliniques inappropriées. En effet, il est établi que lorsqu'une fibre nerveuse est lésée, surviennent au niveau de la région lésée des décharges électriques ectopiques,

c'est-à-dire, non générées au niveau des terminaisons nerveuses par un stimulus. Celles-ci témoignent d'une hyperexcitabilité de la fibre résultant le plus souvent d'une surexpression et / ou d'un dysfonctionnement des canaux ioniques régulant l'excitabilité membranaire. Ces décharges peuvent être spontanées ou provoquées au niveau des lésions nerveuses.

De récentes études ont permis de montrer que seules certaines familles de canaux ioniques régulent l'excitabilité des membranes nerveuses [11]. De plus, il semble que seuls, certains sous-types de canaux, notamment canaux sodiques voltage-dépendants sont exprimés de façon sélective au niveau de ces lésions. Outre ces modifications d'expression des canaux au niveau des lésions nerveuses, celles-ci induisent également de nombreuses modifications métaboliques des corps cellulaires des neurones afférents localisés dans les ganglions rachidiens [12]. La présence d'une lésion nerveuse induit d'importantes modifications phénotypiques. En effet, celle-ci est souvent à l'origine de décharges ectopiques qui peuvent prendre naissance non seulement au niveau des fibres C (fibres nociceptives) mais également au niveau des fibres A- $\beta$  qui dans les situations physiologiques véhiculent les messages non nociceptifs (comme par exemple les messages tactiles). Ces fibres de gros calibre peuvent ainsi se comporter comme des fibres nociceptives, synthétiser des peptides pronociceptifs et intervenir au niveau central et ce, en particulier dans le phénomène de sensibilisation. Ces manifestations sont corrélées avec des modifications de concentration des neurotransmetteurs au niveau des fibres nerveuses. En effet, lors de la survenue d'une lésion nerveuse, il est fréquent d'observer une augmentation de la concentration des neurotransmetteurs induisant une hyperexcitabilité neuronale à l'origine de la douleur neuropathique. De plus, ce type de douleur est souvent associé à une altération des systèmes de modulation des messages douloureux. En effet, un dysfonctionnement de l'un de ces mécanismes organisés dans la moelle ou au niveau des structures cérébrales peut générer les phénomènes d'hyperactivité des systèmes nocicepteurs.

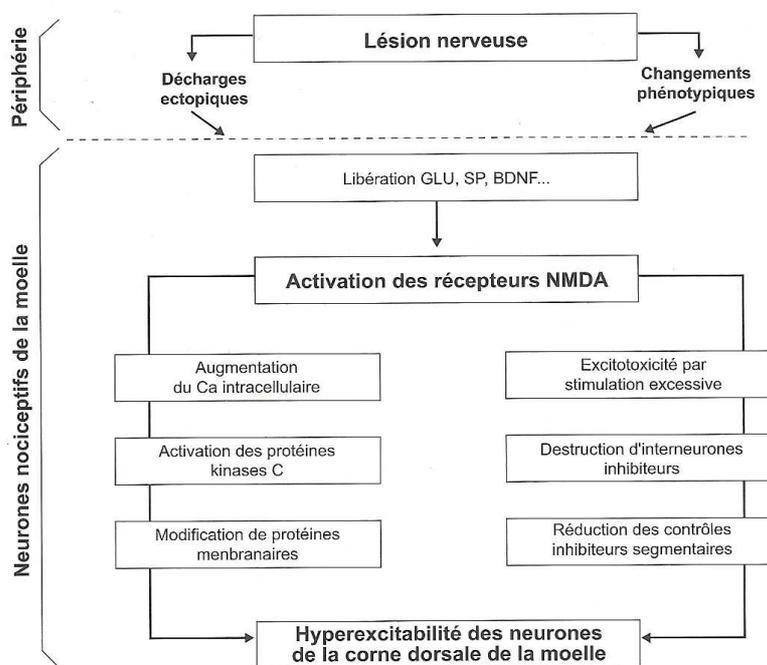


**Figure 6** : Principaux mécanismes des douleurs neuropathiques périphériques.

Extrait de : Bouhassira D., Calvino B. Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie. Ed. Arnette, 10 juin 2009

Il a été démontré que l'allodynie serait la conséquence de modifications pathologiques des fibres nerveuses. En effet, il s'agirait de connections artificielles appelées ephapses liées à l'apposition directe de segments de fibres non myélinisées à l'origine de courts-circuits. Toutes ces modifications périphériques peuvent induire secondairement de nombreuses modifications centrales telles la sensibilisation centrale, la désinhibition segmentaire, l'altération des systèmes de contrôles descendants... La sensibilisation est un phénomène fréquemment rencontré lors de douleur neuropathique. Il s'agit d'un phénomène central qui correspond à un état d'hyperexcitabilité des neurones nocicepteurs. En effet, le phénomène de sensibilisation se caractérise par des réponses accrues à des stimuli normalement non nociceptifs ou à des réponses pathologiques face à des stimuli nociceptifs [12].

La neuroplasticité évoquée au niveau périphérique se retrouve également au niveau central. Elle est généralement associée à des modifications périphériques. En effet, les lésions nerveuses périphériques induisent une libération importante de glutamate dans la corne postérieure de la moelle qui va activer les récepteurs NMDA de la membrane neuronale et ainsi, induire une cascade de réactions intracellulaires susceptibles de modifier durablement l'excitation neuronale. Outre le glutamate, la substance P et les autres neurotransmetteurs peuvent induire des phénomènes de neurotoxicité et contribuer à l'instauration d'une hyperexcitabilité centrale durable. Lorsque cette hyperexcitabilité centrale s'installe, on observe une dégénérescence et parfois une régénération des neurones de second ordre donnant lieu à une modification topographique des terminaisons afférentes primaires et par conséquent à des réponses inappropriées.



**Figure 7** : Mécanismes cellulaires de la sensibilisation centrale.

Extrait de : Bouhassira D., Calvino B. Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie. Ed. Arnette, 10 juin 2009

## 1.3 Classification des douleurs

Comme nous venons de le voir, la douleur est un phénomène complexe. En effet, il n'existe pas une douleur mais des douleurs. C'est pour cette raison et de façon à homogénéiser le vocabulaire utilisé pour évoquer une douleur que des classifications ont été créées. En effet, la douleur peut être classée en fonction de sa durée ou de son mécanisme générateur.

### 1.3.1 Selon la durée

#### 1.3.1.1 *Douleur aiguë*

La douleur aiguë est généralement une douleur vive, immédiate et brève. Elle est causée par une stimulation nociceptive de l'organisme telle une lésion tissulaire, pouvant se produire sous la forme d'un stimulus thermique (contact de la peau avec du feu) ou mécanique (un pincement, un coup). La douleur aiguë doit être considérée comme un symptôme ; il s'agit d'un signal d'alarme dont l'objectif est de protéger l'organisme. Elle entraîne une démarche diagnostique permettant d'en préciser l'origine somatique ou non. Son mécanisme est généralement monofactoriel. De façon générale, cette douleur disparaît rapidement lorsque la cause est traitée [6].

#### 1.3.1.2 *Douleur chronique*

Selon l'IASP, on parle de douleur chronique lorsque la douleur persiste au-delà de 3 mois. En effet, toute douleur de plus de 3 mois, rebelle à un traitement symptomatique et étiologique bien adapté, doit faire évoquer la notion de syndrome douloureux chronique. Contrairement à la douleur aiguë, la douleur chronique n'apporte aucune information à l'organisme. Elle doit être considérée comme une véritable pathologie, indépendante de sa cause initiale et demandant à être traitée comme telle. De plus, elle s'accompagne souvent d'une détresse psychologique (anxiété, dépression) indispensable à évaluer et à prendre en charge de façon concomitante à la prise en charge de la douleur chronique.

### 1.3.2 Selon le mécanisme générateur

#### 1.3.2.1 *Douleur nociceptive*

La douleur par excès de nociception encore appelée douleur nociceptive, est une douleur provoquée par la mise en jeu des voies neurophysiologiques de la douleur. Ce type de douleur résulte de lésions tissulaires, le plus souvent périphériques, provoquant un excès d'influx douloureux transmis par un système nerveux intact. Ces douleurs sont typiquement représentées par les douleurs post-opératoires, les douleurs rhumatologiques, les douleurs viscérales... Elles sont souvent associées à une inflammation des tissus à proximité de la lésion. Par conséquent, elles répondent bien aux anti-inflammatoires et aux antalgiques de paliers I, II et III tels qu'ils sont décrits par l'OMS [13].

### 1.3.2.2 *Douleur neuropathique*

A la différence de la douleur par excès de nociception, il s'agit de « douleur initiée ou causée par une lésion primitive et / ou un dysfonctionnement du système nerveux ». Il s'agit, selon l'IASP, d'une « douleur associée à une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel » [7]. La douleur neuropathique est liée à un défaut majeur de la transmission de l'information douloureuse avec genèse d'un influx douloureux au sein des voies de la douleur sans aucune lésion tissulaire apparente. Elle survient généralement de façon spontanée ou lors de mouvements minimes. Cette douleur est caractérisée par la persistance d'un fond douloureux sur lequel peuvent se surajouter des pics douloureux paroxystiques. Ce type de douleur est généralement décrit par les patients avec des termes spécifiques tels des décharges électriques, des élancements, des sensations de brûlures, des sensations de froid douloureux et des picotements dans le territoire des nerfs atteints [7]. La douleur neuropathique présente un paradoxe caractéristique. En effet, elle associe des symptômes positifs (douleurs ou paresthésie avec ou sans phénomènes d'allodynie ou d'hyperalgésie) et un déficit sensitif qui peut être partiel ou complet dans la zone douloureuse [13].

### 1.3.2.3 *Douleur psychogène*

La douleur psychogène, est également appelée douleur psychosomatique, douleur idiopathique ou plus récemment « douleur dysfonctionnelle ». Ce terme englobe l'ensemble des douleurs dépendantes du psychisme. La douleur psychogène existe en l'absence totale de lésion physique, mais est néanmoins une véritable douleur. Cette douleur est à différencier des douleurs provoquées par une simulation. Les mécanismes physiologiques de ces douleurs ne sont pas clairement définis et l'utilisation d'antalgiques tels qu'ils sont définis par l'OMS semble inefficace. Ces manifestations douloureuses sont liées à la somatisation des problèmes psychologiques, psychiques ou sociaux de l'individu. En effet, la douleur psychogène intègre l'ensemble du vécu du patient et de son entourage. Le traitement du seul symptôme est généralement peu ou pas efficace. C'est en traitant la cause que l'on parvient à traiter ce type de douleur [13].

## 2 – CADRE LEGISLATIF DE LA PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

En France, la douleur a longtemps été considérée comme un problème secondaire dans la prise en charge médicale des patients. En effet, la douleur était considérée comme un phénomène « normal » inhérent à toute maladie. Ce n'est que très récemment que le problème de la douleur des patients, de son diagnostic et de sa prise en charge est apparu dans le quotidien du personnel soignant. Actuellement, la douleur est prise en compte comme une pathologie à part entière avec toutes les dimensions qu'elle implique et en particulier la dimension éthique.

Le nombre croissant de textes de loi encadrant la prise en charge de la douleur témoigne de la volonté des pouvoirs publics d'améliorer cette prise en charge. En effet, ces vingt dernières années, la notion de l'amélioration de la prise en charge de la douleur est apparue comme l'une des priorités de santé publique de notre pays.

L'ensemble de ces textes de loi évoquant la prise en charge de la douleur découle de l'article L. 1110-5 du code de la santé publique selon lequel, « toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur, cette dernière devant être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte et traitée. »

Les prémices de la politique actuelle de lutte contre la douleur apparaissent en 1975 avec la loi n° 75-535 du 30 juin 1975 relative aux institutions sociales et médico-sociales [14]. Néanmoins, ce n'est qu'à partir de 1991 que débute la prolifération législative sur la prise en charge de la douleur avec la parution, au Bulletin Officiel, du texte relatif à la « prise en charge des douleurs chroniques : les structures spécialisées dans son traitement. » (Bulletin Officiel n° 9113 bis) [15]. En 1993 sont publiés deux décrets : le décret n° 93-221 du 16 février 1993 [16] relatif aux règles professionnelles des infirmiers et infirmières et le décret n° 93-345 du 15 mars 1993 [17] relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier. L'ensemble de ces textes aboutit le 7 janvier 1994 à la publication de la circulaire DGS/DH 94 n° 3, relative à l'organisation des soins et de la prise en charge des douleurs chroniques [18]. Ce n'est qu'en 1995 que la loi n° 95-116 introduit l'article L. 710-31 du Code de la Santé Publique. Ce dernier précise que « les établissements de santé doivent mettre en œuvre leurs propres moyens pour prendre en charge la douleur des patients qu'ils accueillent, ces moyens devant être définis par le projet d'établissement » [19] visé par l'article L. 714-11 : « Les Centres Hospitaliers et Universitaires assurent, à cet égard, la formation initiale des médecins et diffusent les connaissances acquises en vue de permettre la réalisation de cet objectif en ville comme dans les établissements de soins ».

L'apogée de cette prolifération législative encadrant la prise en charge de la douleur arrive avec la mise en place des plans de lutte contre la douleur dans les établissements de santé. En effet, c'est en 1998 qu'est publiée la circulaire DGS/DH n° 98/586 du 22 septembre 1998 [20] par laquelle est mis en œuvre le premier plan d'action triennal de lutte contre la douleur dans les établissements de santé publics et privés. Ce plan de lutte contre la douleur 1998 - 2000 [21] initié par M. Bernard Kouchner a pour but d'améliorer la prise en compte et le soulagement de la douleur des patients dans les établissements de santé. Il s'articule autour de trois grands axes principaux : la prise en compte de la douleur du patient, le développement de la lutte contre la douleur dans des structures de santé et des réseaux de soin, et enfin, l'information et la formation des professionnels de santé notamment pour mieux évaluer et traiter la douleur [21]. Ce programme de lutte contre la douleur est complété par la circulaire DGC/DH/DAS n° 99/84 publiée en février 1999, relative à la mise en place de protocoles de prise en charge de la douleur aiguë par les équipes pluridisciplinaires [22].

En octobre 2001, est publié à la demande de la Direction Générale de la Santé, un rapport d'évaluation du plan triennal de lutte contre la douleur 1998 - 2000 [23].

Cette évaluation, bien que globalement positive et encourageante, souligne néanmoins que des progrès restent à faire en matière de prise en charge de la douleur. En effet, ce rapport souligne que l'existence des structures spécialisées de prise en charge des douleurs chroniques reste peu ou pas connue des patients. De plus, le délai de prise en charge au sein de ces structures est souvent très long (plusieurs mois).

Il a également été relevé que l'évaluation de la douleur n'est pas systématique. Certains médecins jugent les méthodes d'auto-évaluation (bien que recommandées) peu fiables, et préfèrent utiliser l'hétéro-évaluation. Ce rapport souligne également que la formation des médecins et infirmières dans le domaine de la douleur est insuffisante. En effet, il apparaît que les antalgiques de palier III sont souvent mal prescrits et réservés aux patients en fin de vie. De plus, il a également été souligné par les professionnels de la santé l'absence de prise en compte de l'aspect psychologique de la douleur.

Face à ce constat, le ministre délégué de la santé, M. Bernard Kouchner, a décidé de poursuivre l'effort engagé par la mise en place d'un nouveau programme triennal de lutte contre la douleur. En effet, le 30 avril 2002 est publiée la circulaire DHOS/E2 n°266 relative à la mise en œuvre du programme national de lutte contre la douleur 2002 - 2005 dans les établissements de santé [24]. Ce nouveau programme de lutte contre la douleur poursuit et développe les objectifs du premier. Il vise notamment à améliorer la prise en charge des douleurs chroniques rebelles ainsi que la souffrance en fin de vie. Pour cela, ce plan centre ses objectifs sur la douleur provoquée par les soins, la chirurgie, la douleur de l'enfant et la migraine. La mise en œuvre de ce plan s'articule autour de cinq objectifs principaux : associer les usagers grâce à une meilleure information, améliorer l'accès du patient souffrant de douleurs chroniques à des structures spécialisées, améliorer la formation et l'information du personnel soignant, amener les établissements de santé à s'engager dans un programme de prise en charge de la douleur et enfin renforcer le rôle infirmier notamment dans la prise en charge des douleurs provoquées.

Dans la continuité de ce second plan de lutte contre la douleur, fut ensuite instauré un troisième plan triennal de lutte contre la douleur : le plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006 - 2010 [25]. Ce dernier s'articule selon quatre grands axes : améliorer la prise en charge des douleurs provoquées en particulier au sein des populations vulnérables (les enfants, les adolescents, les polyhandicapés, les personnes âgées et les personnes en fin de vie), améliorer les formations pratiques initiales et continues des personnels de santé pour mieux prendre en compte la douleur des patients, améliorer les modalités de traitement médicamenteux et l'utilisation de méthodes non pharmacologiques pour une prise en charge antalgique de qualité, et enfin, structurer la filière de soin de la douleur, en particulier pour la prise en charge de la douleur chronique rebelle. En effet, l'un des objectifs de ce plan est de rendre plus efficace le dispositif de prise en charge de la douleur chronique.

## 3 - PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR

La prise en charge de la douleur nécessite, pour être efficace, une grande rigueur. En effet, avant même d'envisager la moindre prise en charge de la douleur d'un patient, celle-ci doit être diagnostiquée puis évaluée avec précision. Ce n'est que dans un troisième temps qu'une prise en charge spécifique peut être proposée au patient. Cette dernière peut nécessiter le recours à des protocoles thérapeutiques pharmacologiques et / ou non pharmacologiques.

### 3.1 - Diagnostic et évaluation de la douleur

Comme nous l'avons vu précédemment, l'une des caractéristiques inhérentes à toute douleur est d'être subjective. Par conséquent, une même douleur, d'intensité identique peut être ressentie de façon totalement différente d'un patient à l'autre. C'est pour cette raison que pour envisager une prise en charge efficiente, il est indispensable de toujours croire le ressenti que décrit le patient. Devant tout diagnostic de douleur, il est fondamental d'étiqueter le « type » de douleur dont souffre le patient et notamment, de faire la distinction entre douleur neuropathique, douleur nociceptive ou encore douleur psychogène [7]. (*Annexe 1 : Tableau 1*). Ce diagnostic se fait au cours d'un interrogatoire permettant de rechercher non seulement la sémiologie de la douleur mais également si cela est possible, son étiologie. Les principaux éléments devant être recherchés sont tout d'abord la localisation de la douleur, son intensité, sa durée, le contexte de survenue, la caractéristique (spontanée ou provoquée), l'existence ou non d'un fond douloureux sans oublier la recherche d'éventuels signes associés.

De façon générale, lorsqu'il s'agit de douleurs par excès de nociception, la sémiologie, l'étiologie lésionnelle ou à défaut l'élément nocicepteur déclenchant sont identifiés facilement. En revanche l'étiologie est souvent beaucoup moins évidente lorsque l'on est en présence d'une douleur neuropathique ou d'une douleur de composante mixte. Néanmoins, dans le cas de douleurs neuropathiques, la sémiologie est généralement caractéristique, avec pour une grande partie de ces douleurs, une composante spontanée (c'est-à-dire sans stimulus douloureux). Cette douleur peut être continue ou paroxystique, associée ou non à des douleurs provoquées par des stimulations (tactiles, thermiques...). Le diagnostic de ce type de douleur peut être compliqué. C'est pour cela que l'examen clinique doit s'appuyer sur le vocabulaire qu'utilise le patient pour décrire sa douleur. En effet, les termes utilisés par le patient sont souvent très évocateurs de ce type de douleur. Il s'agit de qualificatifs tels qu'une brûlure, un picotement, des décharges électriques... Néanmoins, il est recommandé d'utiliser des outils de diagnostic validés comme le DN4 (recommandations HAS 2007) ou le NPSI (Neuropathic pain Symptom Inventory) qui permettent de confirmer le caractère neuropathique de la douleur (*Annexe 2*).

Il est important de comprendre qu'un nombre non négligeable de douleurs présentent un caractère mixte voire complexe, c'est-à-dire qu'elles associent de multiples mécanismes. Par conséquent, lors du diagnostic, la recherche de l'ensemble des signes associés physiques et psychiques est indispensable. Une part psychologique de la douleur est fréquemment retrouvée, et ce, essentiellement dans

le cas de douleurs chroniques. Celle-ci ne doit donc en aucun cas être occultée lors du diagnostic, et doit être prise en charge au même titre que chaque composante de la douleur. Cette prise en charge doit inclure l'objectif fixé avec le patient, et associer si cela est nécessaire un traitement médicamenteux et / ou un traitement non médicamenteux spécifique de la douleur diagnostiquée (Annexe 1 Tableau II) [7].

### **3.2 - Evaluation de la douleur**

L'évaluation de la douleur est une des problématiques majeures rencontrées lors de la prise en charge de la douleur. En effet, elle se doit d'être objective et quantitative alors que la douleur a pour caractéristique d'être subjective. Pour pallier cette difficulté, lors de l'évaluation de la douleur, chaque patient sera son propre témoin. L'objectif principal de cette évaluation est la mesure de la sévérité et du retentissement de la douleur sur le quotidien du patient. Cette évaluation doit être réalisée de façon à permettre le suivi de l'évolution de la douleur au cours du temps. Elle doit pouvoir être utilisée comme un outil d'aide à la décision médicale. Pour cela, il est nécessaire de déterminer un seuil arbitraire à partir duquel sera envisagée la mise en place d'un traitement spécifique. Ce seuil peut cependant varier d'un patient à l'autre. Cette évaluation doit, par la suite, permettre d'évaluer l'efficacité à court et à long terme du traitement instauré [7]. Par conséquent, elle est réalisée lors d'un examen clinique exhaustif devant comprendre non seulement un interrogatoire précis du patient avec recherche des antécédents personnels, des antécédents familiaux et l'appréhension de la capacité cognitive du patient, mais également un examen clinique au cours duquel seront prioritairement recherchés les signes fonctionnels et caractéristiques de la douleur. Cet examen doit permettre d'identifier le siège de la douleur, le type de douleur (neuropathique ou nociceptive), son intensité, sa durée, son mode d'apparition (brutale ou progressive) ainsi que s'ils existent, les facteurs déclenchants, les facteurs apaisants, et les éventuels signes associés. De nombreux tests et échelles ont été mis au point dans le but d'aider, non seulement au diagnostic, mais également à l'évaluation de la douleur. Cependant, la profusion de ces tests peut parfois prêter à confusion. De ce fait, les sociétés savantes ont émis des recommandations quant à leur utilisation. En effet, elles recommandent l'utilisation d'échelles unidimensionnelles validées, faciles d'emploi et pouvant être utilisées pour évaluer les différents aspects de la douleur ainsi que le retentissement sur le quotidien.

La méthode actuellement reconnue comme méthode de référence est l'auto-évaluation. Elle consiste à demander directement au patient de décrire son ressenti vis-à-vis de sa douleur. Cependant, pour pouvoir être utilisée et exploitée de façon la plus objective possible, cette méthode nécessite une grande neutralité, de la part du personnel soignant, dans la formulation des questions ainsi qu'une bonne coopération et une bonne compréhension du patient. Lorsque le patient est dans l'incapacité de s'exprimer (jeune enfant, personne âgée, personne inconsciente...) ou lorsqu'il est dans l'incapacité de comprendre les sollicitations du personnel soignant, ces échelles d'auto-évaluation sont inutilisables. Dans ce cas, le recours aux échelles d'hétéro-évaluation, autrement appelées échelles comportementales, peut être envisagé. Ces échelles sont basées sur l'observation comportementale du patient par une tierce personne (personnel soignant, personne de l'entourage du patient), et ne nécessitent pas l'intervention du patient. Cependant, pour être le plus

fiable possible, ces observations doivent toujours être réalisées par la même personne. Quelle que soit l'échelle utilisée, l'objectif reste identique, à savoir : évaluer l'intensité et l'impact de la douleur chez le patient. Pour une bonne interprétation des résultats, il est important de toujours utiliser la même échelle lors des évaluations successives, la première servant de référence. La répétition dans le temps des évaluations, à l'aide d'une échelle, présente un intérêt dans le suivi de l'évolution de la douleur et en particulier de la réponse au traitement instauré. En effet, lors de la mise en place d'un traitement antalgique, une évaluation régulière est recommandée. Elle permet d'adapter rapidement le traitement afin d'être le plus efficace dans la prise en charge antalgique du patient [7].

Dans la suite de cet exposé, nous présenterons uniquement les principales échelles d'évaluation actuellement disponibles et validées chez l'adulte. Les échelles unidimensionnelles évaluent une seule dimension de la douleur. Elles permettent à partir de l'auto-évaluation du patient, d'apprécier globalement l'intensité de la douleur et de son soulagement. Parmi celles-ci, nous pouvons citer :

✓ Echelle Verbale Simple (EVS)

Elle consiste à proposer au patient une série d'adjectifs ordonnés qualifiant la douleur : absente > faible > modérée > intense > extrêmement intense > maximale imaginable. A chaque mot correspond un score permettant une conversion en une valeur numérique (de 0 pour absente à 5 pour la douleur maximale).

✓ Echelle Numérique (EN)

Elle consiste à demander au patient de noter sa douleur entre 0 et 10. La note de 0 étant arbitrairement définie comme l'absence de douleur et la note de 10 comme la douleur maximale imaginable. Une estimation supérieure ou égale à 5 étant généralement considérée comme un état douloureux important nécessitant une prise en charge spécifique.

✓ Echelle Visuelle Analogique (EVA)

Elle consiste à présenter au patient une réglette sur laquelle est représentée une ligne et de lui demander de positionner le curseur en fonction de l'intensité de sa douleur, sachant que la position gauche est définie comme l'absence de douleur et la position droite comme une douleur insupportable. Cette réglette, graduée du côté du praticien, lui permet de réaliser une conversion en valeur numérique objectivable et interprétable. Cette échelle mise en place par Huskisson en 1974 pour la cotation de la douleur reste encore à ce jour la plus fiable et la plus utilisée pour l'évaluation et le suivi de la douleur. En effet, cette échelle est fréquemment utilisée pour coter la douleur de fond et / ou la douleur paroxystique encore appelée pic douloureux. Une estimation supérieure ou égale à 5 étant généralement considérée comme un état douloureux important nécessitant une prise en charge spécifique.

✓ Echelle Verbale Relative (EVR)

Son principe est similaire à l'EVS, mais l'échelle verbale relative, permet de distinguer et quantifier séparément les différents types de douleurs et leurs répercussions : fourmillements, décharges électriques, élancements, coups de poignard, douleur énervante, douleur épuisante...

A ces échelles se sont ajoutées des échelles d'évaluation du retentissement émotionnel de la douleur comme par exemple l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression) qui présente l'avantage d'évaluer à la fois l'intensité des symptômes anxieux et dépressifs. Cependant, il ne s'agit pas d'un outil de diagnostic du trouble anxieux mais d'un test complémentaire, ce qui en limite son utilisation [7]. Nous pouvons également citer le questionnaire douleur de Saint-Antoine qui présente l'avantage de réaliser une évaluation qualitative et quantitative de la douleur. Cependant ce test a comme inconvénient majeur d'être complexe d'utilisation. Il est par conséquent très peu utilisé en pratique.

De nombreux autres tests ont été développés pour permettre une évaluation plus fine de la douleur. Il s'agit le plus souvent de tests spécifiques comme par exemple le DN4 ou le NPSI, questionnaires spécialement validés pour les douleurs neuropathiques.

Le DN4 est un test simple et rapide permettant de dépister une douleur neuropathique avec une sensibilité (82,9%) et une spécificité (89,9 %) excellente [7]. Ce test comporte une partie basée sur l'interrogatoire visant à rechercher certains symptômes spécifiques et une partie basée sur l'examen clinique. Lorsque la note obtenue est supérieure ou égale à 4/10, la douleur peut être qualifiée de neuropathique (Annexe 2 : Questionnaire 1).

Le NPSI permet d'évaluer de façon quantifiée les différents symptômes douloureux. Le score total est noté sur 100 puisque chacune des dix questions est notée de 0 à 10. Les sous-scores concernent chacune des cinq grandes dimensions de la douleur neuropathique : douleur spontanée superficielle, douleur spontanée profonde, douleur paroxystique, douleur évoquée, paresthésie et dysesthésie [13]. Bien que très précis, le NPSI est dans la pratique moins utilisé que le DN4 car sa mise en œuvre est plus complexe (Annexe 2 : Questionnaire 2).

En plus de ces tests destinés à évaluer la douleur, sont apparus de nombreux questionnaires de qualité de vie validés comme par exemple le questionnaire général de qualité de vie SF36 ou sa version abrégée le SF12, le questionnaire EruoQol, le questionnaire concis sur la douleur ou encore, l'échelle du retentissement de la douleur sur le comportement quotidien du patient. Ces tests ne sont pas des tests de diagnostic de la douleur mais ils permettent d'évaluer avec précision l'aspect comportemental et l'impact de cette dernière sur le quotidien du patient. Ils présentent un intérêt majeur chez certains patients comme les patients âgés et / ou dépressifs car ils évaluent notamment l'impact psychologique de la douleur sur les patients ainsi que leur autonomie. Récemment une échelle de qualité de vie : NeuPiQol (Neuropathic pain impact on quality of life) a été spécifiquement validée pour l'évaluation de la qualité de vie des patients souffrant de douleurs neuropathiques [7]. Cependant cette dernière est complexe d'utilisation. Par conséquent, elle est à ce jour, très peu utilisée (Annexe 1, Tableau III).

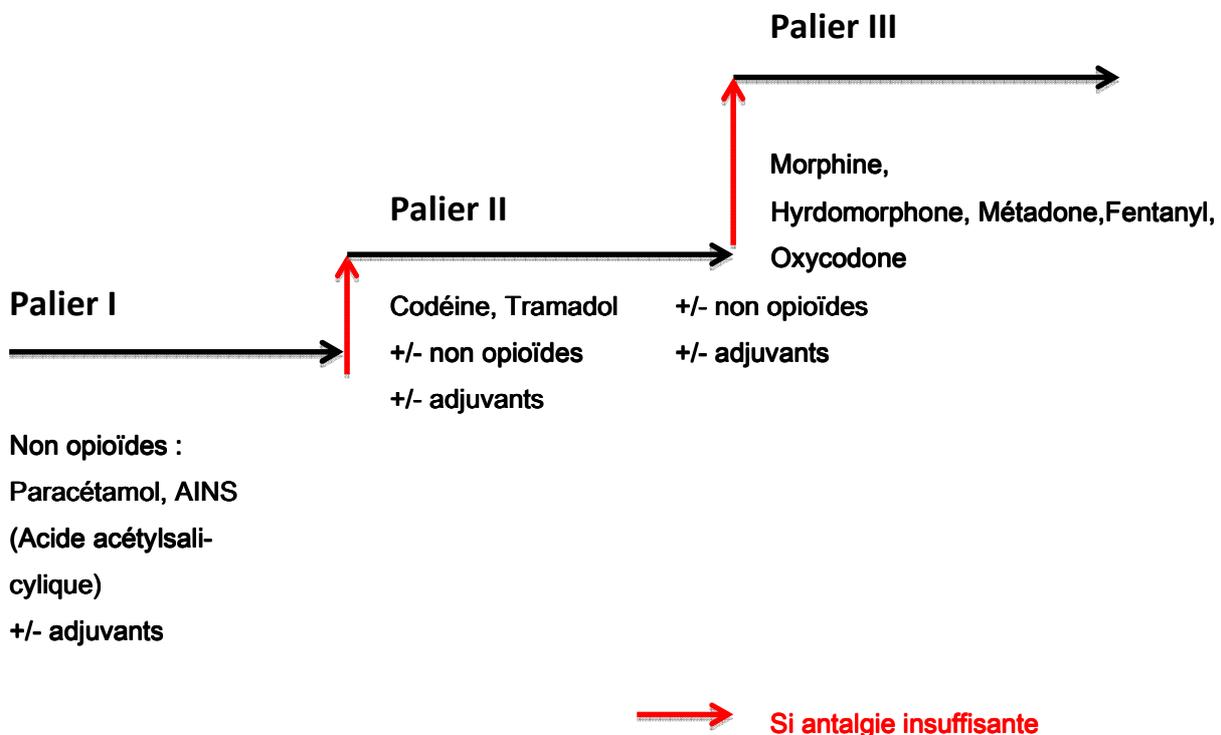
### **3.3 - Prise en charge pharmacologique de la douleur**

Comme tout traitement, les antalgiques doivent être adaptés à la situation clinique du patient [26]. En effet, une des difficultés majeures rencontrées lors de la prise en charge de la douleur réside dans le choix du traitement médicamenteux. Celui-ci dépend d'une part du mécanisme impliqué dans la douleur diagnostiquée, de

l'impact de cette douleur sur la qualité de vie du patient, (ce qui revient généralement à prendre en compte l'intensité de la douleur) et d'autre part des éventuelles contre-indications à certains traitements que peut présenter le patient.

Le choix de la classe thérapeutique à utiliser est crucial. C'est, en effet, de ce choix que va dépendre en grande partie l'efficacité du traitement. Ce dernier doit se faire en s'appuyant sur le mécanisme d'action des spécialités disponibles, tout en prenant en compte le terrain, les éventuelles contre-indications et les recommandations professionnelles. Pour être efficace, la prescription médicamenteuse doit être personnalisée c'est-à-dire qu'elle doit tenir compte des souhaits du patient. De plus, lors de la prescription de traitements médicamenteux, la voie orale doit être favorisée par rapport à la voie parentérale. Pour l'obtention des résultats souhaités lors de la mise en place d'un traitement de fond, il est fondamental de souligner auprès du patient l'importance de l'observance du traitement avec des prises à intervalles réguliers. En revanche lorsqu'est mis en place un traitement pour la prise en charge de la crise douloureuse, celui-ci ne doit être pris que lorsque la crise se déclenche ou en prévention de la crise lorsqu'un acte douloureux va être réalisé. Il a été remarqué que lorsque le patient est observant sur son traitement de fond, il a moins recours aux traitements de la crise douloureuse.

Pour la prise en charge des douleurs par excès de nociception, les spécialités pharmaceutiques disponibles sont classées, selon l'échelle de l'OMS, en trois paliers. Ces paliers ont été initialement définis pour une douleur cancéreuse. Ils représentent un outil très utile pour hiérarchiser les antalgiques en fonction de l'intensité de la douleur.



**Figure 8** : Echelle de prescription des antalgiques.  
Extrait de : Classification de l'OMS, collaboration avec IASP 1999

Le palier I rassemble les antalgiques non opioïdes indiqués dans les douleurs d'intensité modérée. Il comprend le paracétamol, les AINS et le nefopam.

Le paracétamol est recommandé en première intention dans la prise en charge des douleurs nociceptives d'intensité faible à modérée. La posologie usuelle est de 500 mg à 1 g par prise toutes les quatre à six heures sans dépasser 4 g par jour. Le mécanisme d'action du paracétamol reste actuellement toujours flou. Il s'agirait d'un inhibiteur de l'iso forme 3 de la cyclo-oxygénase présent essentiellement au niveau cérébral.

Les AINS sont, quant à eux, recommandés dans le traitement des douleurs nociceptives et plus particulièrement des douleurs inflammatoires (osseuses ou rhumatismales). Ces molécules sont des inhibiteurs des isoformes 1 et 2 de la cyclo-oxygénase. Certains d'entre eux inhibent préférentiellement la cyclo-oxygénase 2 responsable de l'inflammation limitant ainsi les effets indésirables digestifs. Les AINS présentent une activité pharmacologique anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire dont l'importance relative dépend de la spécialité et de la posologie utilisée. Bien que très utilisée, la prescription d'un AINS nécessite d'évaluer (notamment chez le sujet âgé) le rapport bénéfice / risque.

Parmi les autres molécules de ce palier thérapeutique, nous pouvons citer le nefopam dont le mécanisme d'action antalgique est à ce jour mal connu. Ce médicament doit être utilisé avec précaution. En effet, cet antalgique non morphinique n'ayant aucune activité anti-inflammatoire ou anti-pyrétique possède une activité inhibitrice de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine. Indépendamment de son action antalgique, il présente une action anticholinergique qui implique une manipulation difficile notamment avec les antidépresseurs. Il n'est par conséquent pas recommandé en première intention.

Le palier II, quant à lui, rassemble les opioïdes dits faibles, indiqués dans les douleurs d'intensités modérées à fortes. Parmi les molécules disponibles nous pouvons citer la codéine, le tramadol (et anciennement le dextropropoxyfène). Ils peuvent être utilisés seuls ou en association au paracétamol. Lors de l'utilisation des spécialités associant une dose fixe de paracétamol avec l'une de ces deux molécules, la posologie maximale est conditionnée par la dose de paracétamol. Lorsque le recours à des posologies supérieures en antalgique de palier II est nécessaire, ces associations fixes ne peuvent pas être utilisées. Il n'existe pas de critères de choix entre les différentes molécules.

Les antalgiques de paliers II sont des opioïdes faibles, par conséquent, ils induisent les mêmes effets indésirables que les opioïdes forts. Lors de la mise en route d'un traitement par antalgiques de palier II, il est donc indispensable de surveiller et prévenir la survenue de certains effets indésirables comme par exemple la constipation.

Les molécules du palier III sont des opioïdes forts. Ils sont indiqués dans les douleurs très intenses. La molécule chef de file de ce palier est la morphine. Son utilisation ou celle de ses dérivés doit être rapidement envisagée lors de douleur très intense ou lors de douleur résistante aux antalgiques de palier I ou II. En effet, en post-opératoire ou lors d'un soin responsable d'une douleur intense connue, une analgésie de palier III est instaurée en première intention. De plus, si le patient a déjà été traité par des opioïdes faibles, la dose d'équianalgésie doit être calculée pour optimiser le choix de la dose.

Dénomination commune	Facteur de conversion *	Equivalence de la dose de morphine orale
Codéine	1/6	60 mg de codéine = 10 mg morphine
Dextropropoxyphène	1/6	60 mg de dextropropoxyphène = 10 mg de morphine
Tramadol oral	1/5	50 mg de tramadol = 10 mg de morphine
Dihydrocodéine	1/3	60 mg de dihydrocodéine = 20 mg de morphine
Morphine orale	1	
Morphine sous-cutanée	2	5 mg de morphine SC = 10 mg de morphine orale
Morphine intraveineuse	3	3,33 mg de morphine IV = 10 mg de morphine orale
Nalbuphine sous-cutanée	2	5 mg de nalbuphine SC = 10 mg de morphine orale
Oxycodone orale	1,5 à 2	5 mg d'oxycodone orale => 7,5 mg de morphine 10 mg de morphine => 5 mg d'oxycodone orale
Oxycodone sous-cutanée et intraveineuse	1,5 à 2	1 mg d'oxycodone SC ou IV = 2 mg de morphine orale
Hydromorphone	7,5	4 mg d'hydromorphone = 30 mg de morphine
Buprénorphine sublingual	30	0,2 mg de buprénorphine = 6 mg de morphine
Fentanyl transdermique	100 (Donner)	25µg/h de fentanyl transdermique = 600 µg/j = 60 mg de morphine orale/j

**Figure 9** : Equivalences de doses en fonction de l'antalgique de palier III choisi et de la voie d'administration.

Extrait de : Standard Option et Recommandation, Traitement antalgique médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. Mise à jour 2002, rapport intégral.

La morphine et ses dérivés de palier III, à la différence des autres molécules, ne possèdent pas de dose maximale. Il est important de souligner qu'un traitement par opioïde ne doit jamais être interrompu brutalement. La décroissance de dose doit se faire par palier de dose de 30 à 50 %.

Actuellement, l'arsenal thérapeutique dispose de nombreux dérivés tels l'hydromorphone, le fentanyl ou l'oxycodone indiqués dans le traitement des douleurs intenses lors de résistance ou d'intolérance à la morphine [26]. Ces trois molécules sont, comme la morphine, des agonistes totaux des récepteurs  $\mu$ . La buprénorphine, quant à elle est un agoniste partiel des récepteurs  $\mu$ . Elle est également indiquée dans les douleurs de forte intensité mais ne doit pas être associée aux agonistes totaux. En effet, la buprénorphine agirait alors comme un antagoniste des récepteurs  $\mu$ , ce qui diminuerait l'efficacité antalgique des agonistes totaux.

Les molécules opioïdes, qu'elles appartiennent au palier II ou III, ont toutes une action centrale sur les récepteurs  $\mu$ . L'ajout du paracétamol permet de potentialiser l'action antalgique des opioïdes et donc de diminuer les posologies nécessaires pour obtenir l'effet antalgique souhaité.

En ce qui concerne la prise en charge des douleurs neuropathiques à la différence des douleurs par excès de nociception, le choix du traitement ne dépend pas de l'intensité de la douleur. Ces douleurs ne répondent pas ou peu aux antalgiques de palier I. Par conséquent, le recours à d'autres classes médicamenteuses doit être envisagé. La difficulté de prise en charge réside dans le fait que les recommandations thérapeutiques sont fondées sur des études utilisant pour la plupart une monothérapie. Or, en pratique, la majorité des patients reçoivent des associations médicamenteuses (Annexe 1 : Tableau IV) [7].

Actuellement, l'arsenal thérapeutique offre de nombreux traitements pour lesquels un haut niveau de preuve de leur efficacité a été prouvé. Leur utilisation est donc recommandée en première intention. Il s'agit des antidépresseurs tricycliques (amitriptiline, imipramine, clomipramine), des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (duloxétine) ou encore des antiépileptiques (gabapentine, prégabaline).

Les posologies des tricycliques varient considérablement en fonction des études (de 10 à 100 mg/j pour l'amitriptiline, de 75 à 150 mg/j pour l'imipramine, de 25 à 150 mg/j pour la clomipramine). En raison de la large variation interindividuelle aucune relation effet-dose n'a pu être mise en évidence. En revanche il existe une efficacité dose-dépendante établie pour la gabapentine. La posologie est initiée à 300 mg/j (100 mg/j chez le sujet âgé) et augmentée par palier de 100 mg jusqu'à obtention d'une posologie efficace généralement comprise entre 1200 et 3600 mg/j.

Les antidépresseurs tricycliques ont démontré une efficacité dans la douleur paroxystique et la douleur continue, alors que les antiépileptiques n'ont une efficacité que sur les douleurs continues. Ces derniers (prégabaline et gabapentine) seraient quant à eux, également efficaces sur les troubles du sommeil liés à la douleur. Selon les deux études de Gilron I. : « Morphine, gabapentin, or their combinaisons for neuropathic pain. N Engl J Med 2005 ; 352 » et « Nortripyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain : a double blind randomised controlled crossover trial. Lancet 2009 », l'association des antiépileptiques (gabapentine) avec des tricycliques ou des morphiniques est plus efficace que chacun de ces traitements prescrit seul. Cette association permet de diminuer les posologies de chacune des molécules [7]. Cependant, lors de la prescription d'une association médicamenteuse, il est fondamental de se référer aux recommandations professionnelles car toutes n'ont pas le même degré de recommandation.

Lorsque les molécules recommandées en première intention ne peuvent être prescrites, ou lorsqu'elles s'avèrent inefficaces, des antidépresseurs n'ayant pas l'AMM dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, peuvent être prescrits en seconde intention. C'est le cas de certains antidépresseurs tricycliques ou d'antidépresseurs ISRNA pour lesquels il existe des accords professionnels dans la prise en charge de la douleur neuropathique.

Les opioïdes forts (morphine, oxycodone, méthadone) ont une efficacité sur les douleurs neuropathiques périphériques mais nécessitent l'utilisation de doses élevées et d'un titrage individuel. La prescription d'opioïdes forts est recommandée dans le traitement des douleurs neuropathiques chroniques non cancéreuses qu'après échec des traitements de première intention.

Certaines molécules sont recommandées selon la Société Française d'Etude des Traitements de la Douleur en première intention dans des indications beaucoup plus restreintes que les précédentes. Il s'agit de la duloxétine qui est recommandée dans la polyneuropathie douloureuse du diabétique, du tramadol dans les douleurs mixtes et en cas d'accès douloureux (accords professionnels). Les patchs de lidocaïne, quant à eux, ne sont recommandés que dans la prise en charge des douleurs post-zostériennes lorsqu'il existe une allodynie.

Un certain nombre d'autres molécules ne sont pas recommandées en première intention mais peuvent être utilisées par des spécialistes en première ou seconde intention dans des situations particulières notamment en l'absence d'alternative thérapeutique compte tenu des effets indésirables et interactions des autres traitements disponibles. Il s'agit en particulier des antidépresseurs sérotoninergiques, des antiépileptiques bloqueurs des canaux sodiques et potassiques (lamotrigine, topiramate, oxcarbazépine, lacosamibe, lévétiracetam, zonisamide).

La carbamazépine n'est actuellement plus recommandée en première intention dans la prise en charge des douleurs neuropathiques bien qu'elle dispose d'une AMM en France dans cette indication. En effet, des traitements plus efficaces et mieux tolérés sont désormais disponibles. Elle reste cependant utilisée dans une seule indication : la névralgie de la face.

Enfin, certains traitements ne doivent pas être utilisés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Il s'agit des neuroleptiques, benzodiazépines (le lorazépam, le diazépam) et de certains antagonistes glutaminergiques (le mémantine, le riluzole). Le clonazépam n'est pas recommandé dans le traitement des douleurs neuropathiques en raison de l'absence de preuve scientifique suffisante de son efficacité et d'un risque de dépendance lorsqu'il est utilisé au long cours. Les patchs de capsaïcine à 8 % viennent d'obtenir une AMM européenne mais ne sont pas encore disponibles en France. Des études sont actuellement en cours concernant notamment la toxine botulinique A, les cannabinoïdes par voie sublinguale ou encore une nouvelle formulation de la gabapentine [7].

### **3.4 - Prise en charge non pharmacologique de la douleur**

Bien que très développée dans le traitement de la douleur, la prise en charge médicamenteuse ne représente pas à elle seule l'ensemble de l'arsenal thérapeutique disponible. En effet, il existe de nombreuses méthodes non médicamenteuses ayant fait la preuve de leur efficacité. Cependant, ces dernières sont encore très souvent considérées comme des méthodes secondaires dans la prise en charge de la douleur. De même que pour un traitement médicamenteux, le choix d'une méthode de prise en charge non médicamenteuse doit être adapté à la situation clinique du patient et au type de douleur diagnostiquée.

La kinésithérapie est une technique de prise en charge fondamentale dans de nombreuses douleurs chroniques touchant l'appareil locomoteur. Grâce à l'approche musculaire, la kinésithérapie permet de faciliter la reprise progressive de l'activité physique. Pour cela, elle a recours à des exercices physiques adaptés et / ou des massages. Lors des séances de kinésithérapie, le praticien peut en effet avoir recours à ce que l'on appelle le toucher thérapeutique. Il s'agit de massages doux, relaxants et englobants dont le but est d'augmenter la sensation de bien-être et permettre, non seulement un réinvestissement du corps et du vécu, mais aussi un apaisement de la douleur. Il peut également utiliser la réflexologie et en particulier la réflexologie plantaire. Il s'agit de protocole de massage détente, de remise en circulation des fonctions principales, de maintien en équilibre du corps (physique et émotionnel) suivi d'une stimulation des espaces correspondant aux zones

douloureuses du corps et permettant un soulagement. Pour une plus grande efficacité, il est souhaitable que le kinésithérapeute soit intégré à l'équipe soignante et ce, dès le diagnostic.

La neurostimulation transcutanée encore appelée TENS est une méthode efficace de prise en charge de la douleur neuropathique périphérique focale comme par exemple la neuropathie du diabétique ou encore la lésion nerveuse post traumatique [7]. Cette technique agit en renforçant les contrôles naturels de la douleur. La neurostimulation transcutanée nécessite l'utilisation d'un dispositif médical dont l'action consiste, par l'intermédiaire d'électrodes posées sur la peau et reliées à un appareil électrique, à stimuler certains nerfs grâce à un faible courant électrique. La sensation de fourmillement qui peut être ressentie, permet d'atténuer le signal nerveux de l'agression transmis au cerveau. C'est ce que l'on appelle l'effet « gate control ». Cette stimulation, lorsqu'elle génère des vibrations, peut être utilisée pour favoriser la libération des endorphines. Contrairement à la méthode précédente, les effets sont plus retardés dans le temps mais ils sont plus durables. L'apprentissage de l'utilisation de l'appareil de neurostimulation transcutanée peut se faire au cours de séances de kinésithérapies puis le patient peut l'utiliser de façon ambulatoire et autonome à son domicile [28]. Cette technique est avantageuse chez les patients présentant une intolérance au traitement médicamenteux ou lorsque l'arsenal thérapeutique s'est révélé inefficace ou insuffisant. Il est à noter qu'une étude comparative récente des différents appareils sur le marché, n'a mis en évidence aucune différence significative entre eux [29].

La psychothérapie, et en particulier la thérapie cognitivo-comportementale, peut être proposée dans la prise en charge de la douleur neuropathique en cas de comorbidité anxieuse et de difficulté d'ajustement à la douleur. En effet, ces techniques consistent à apporter au patient une représentation la plus rassurante possible de la douleur pour l'aider à éliminer les distorsions cognitives qui favorisent les comportements mal adaptés. Cette approche a souvent recours à la relaxation préventive face aux situations stressantes susceptibles de majorer la douleur. L'objectif principal de cette méthode est d'accroître la tolérance à la douleur afin de permettre au patient de mieux l'accepter et de mener des activités aussi normales que possible [7].

Parmi les méthodes non pharmacologiques de prise en charge de la douleur ayant fait la preuve de leur efficacité, nous pouvons également citer l'hypnose. Cette technique permet d'induire un état de conscience modifié rendant l'individu sensible aux suggestions. Le mécanisme de l'hypnose est assez mal connu, il agirait sur le système limbique et permettrait de « shunter » la circulation du message douloureux. L'hypnose présente l'avantage de pouvoir être pratiquée après un bref délai d'apprentissage par le patient à domicile lorsqu'il en ressent le besoin. On parle alors d'auto-hypnose. Cependant, bien qu'ayant fait la preuve de son efficacité, l'hypnose est souvent refusée par le patient. En effet, cette technique reste à ce jour peu connue et se heurte aux craintes du grand public.

Enfin, le recours à des techniques plus invasives est parfois envisagé. Il ne s'agit jamais de traitements de première intention. Parmi ces traitements, nous pouvons citer la stimulation magnétique transcrânienne. Il s'agit d'une technique neurochirurgicale qui consiste à placer une électrode au niveau central de façon à

court-circuiter le message douloureux. Cette technique, bien que présentant un fort risque de lésion, semble néanmoins efficace, tout au moins à court terme, dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales [13].

L'acupuncture est une technique issue de la médecine traditionnelle chinoise qui élabore son raisonnement diagnostique et thérapeutique selon le principe de circulation de l'énergie le long de lignes appelées méridiens. La mise en place d'aiguilles au niveau de points spécifiques permettrait de rétablir la circulation des énergies et ainsi induire un effet antalgique. Cependant, cette technique n'a pas fait la preuve scientifique de son efficacité. Elle n'est, par conséquent, pas recommandée par les sociétés savantes.

#### 4 - RECOMMANDATIONS ETABLIES APRES ACCORD PROFESSIONNEL

Lors de l'évaluation de la douleur, la SFETD recommande l'utilisation d'une échelle catégorielle numérique ou visuelle analogique pouvant être complétée par des questionnaires spécifiques tels que le NPSI ou le DN4. En 2010, elle a émis des recommandations concernant la prise en charge des douleurs neuropathiques.

Lors de la prescription de traitement systémique, en raison de la grande variabilité inter-individuelle, un titrage est recommandé. Le traitement est initié à faible dose puis la posologie est augmentée par palier selon la tolérance et l'efficacité. Le titrage permet de mieux contrôler les effets indésirables et de s'assurer que la posologie prescrite soit la plus faible posologie efficace.

Quelque soit le traitement prescrit (systémique, topique ou non pharmacologique) il est recommandé de revoir le patient au cours du premier mois de traitement pour évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement. Le titrage doit se poursuivre en fonction de la tolérance jusqu'aux doses maximales reconnues comme efficaces avant de parler d'échec. La réévaluation de l'efficacité du traitement doit se faire régulièrement dès la fin du titrage. Une réduction progressive des doses doit être envisagée dès lors que le traitement reste stable avec un bon contrôle pendant plusieurs mois.

En cas d'échec complet ou d'effet indésirable du médicament de première intention, il est légitime de le substituer par une molécule d'une autre classe thérapeutique dont l'efficacité est démontrée. En cas d'efficacité partielle du traitement de première intention utilisé en monothérapie, une association médicamenteuse peut être proposée.

Les associations recommandées doivent respecter les règles suivantes : antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitriptyline, clomipramine) et antiépileptique (gabapentine, prégabaline) ou, antidépresseurs inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (duloxétine) et antiépileptique (gabapentine, prégabaline) ou opiacé (tramadol) et antiépileptique (gabapentine,

prégabaline) ou encore traitement topique (emplâtre de lidocaïne) et traitement systémique (antidépresseur, antiépileptique, opiacé).

Dans ses recommandations, la SFETD rappelle que bien qu'étant fondamental, le traitement de la douleur ne doit pas se substituer à la prise en charge des autres symptômes (trouble de l'humeur, trouble du sommeil, pathologie cancéreuse...). De même, si cela est possible, le traitement de la cause est à préférer au traitement du seul symptôme.

Lors de la mise en place d'un traitement, qu'il soit pharmacologique ou non, de nombreuses informations doivent être données au patient. Dans un premier temps, l'objectif du traitement doit lui être expliqué. En effet, l'objectif n'est pas systématiquement la disparition totale de la douleur. Dans un certain nombre de situations, il s'agit uniquement de diminuer l'intensité douloureuse de façon à permettre au patient de reprendre une certaine activité quotidienne et / ou d'améliorer la qualité de son sommeil. Cette nuance est fondamentale pour s'assurer d'une bonne adhésion du patient au traitement. Puis dans un second temps, l'information doit s'attarder sur le traitement. En effet, il est important d'expliquer au patient la raison de la prescription de certaines molécules. Par exemple, dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, des antiépileptiques et antidépresseurs sont fréquemment utilisés comme antalgiques. Si cette information n'est pas fournie au patient lors de la consultation, celui-ci risque de ne pas prendre son traitement et de ne plus avoir confiance en son médecin. De plus, le patient doit être prévenu du délai nécessaire à l'apparition des effets thérapeutiques et des éventuels effets indésirables [7].

En juin 2010, l'AFSSaPS recommande l'utilisation dans le cadre des soins palliatifs des patchs de lidocaïne dans la prise en charge des douleurs neuropathiques focales [39]. Cette nouvelle recommandation découle de l'excellent profil de tolérance de l'emplâtre de Versatis® par rapport aux traitements systémiques disponibles pour la prise en charge des douleurs neuropathiques focales.

Au Centre René Gauducheau, l'utilisation du Versatis® n'est pas aussi restrictive que ce que recommande l'AMM ou l'AFSSaPS. Dans la suite de cet exposé, nous présenterons dans un premier temps le Versatis®, emplâtre de lidocaïne 5 %, médicament dont nous avons cherché à évaluer l'efficacité et la tolérance dans la pratique quotidienne. Puis dans un second temps, nous présenterons l'étude réalisée entre mars 2009 et décembre 2010.

**II**

**EMPLATRE DE LIDOCAINE 5 % :  
VERSATIS®**

# 1 - PRESENTATION PHARMACEUTIQUE

Le Versatis<sup>®</sup> est un emplâtre médicamenteux imprégné d'un anesthésique local : la lidocaïne. Il se présente sous forme d'une compresse rectangulaire de 14 cm X 10 cm composée d'une double couche auto-adhésive appelée hydrogel, au sein de laquelle se trouve la lidocaïne. L'hydrogel est collé à un support non tissé et recouvert d'un film protecteur. L'emplâtre de Versatis<sup>®</sup> forme une compresse occlusive auto-adhésive au contact de la peau.



**Figure 10** : Présentation d'une compresse de Versatis<sup>®</sup>.

Extrait de : Versatis<sup>®</sup> lidocaïne 5 %. Brochure scientifique. Grünenthal

Le principe actif (à savoir les 700 milligrammes de lidocaïne) est contenu dans la couche hydro-adhésive de la compresse. En effet, l'hydrogel est constitué de 50 milligrammes de lidocaïne par gramme de base adhésive, des excipients (glycérol, sorbitol liquide cristallisable, carmellose sodique, propylène glycol, urée, kaolin lourd, acide tartrique, gélatine, alcool polyvinylique, glycinat d'aluminium, édétate disodique) et des conservateurs (parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, et propylène glycol). Les excipients permettent de donner à l'hydrogel ses caractéristiques auto-adhésives tout en garantissant une solubilité satisfaisante de la lidocaïne.

Le Versatis<sup>®</sup> est conditionné en sachets refermables de cinq compresses. Cette possibilité de refermer le conditionnement après ouverture permet d'améliorer les conditions de conservation du patch. Les sachets sont constitués (de l'extérieur vers l'intérieur) de papier, polyéthylène, aluminium et copolymère d'acide métacrylique. Les études de stabilité réalisées montrent que l'emplâtre de Versatis<sup>®</sup> reste conforme à ses spécificités pendant trois ans avant ouverture des sachets et deux semaines après ouverture lorsque ceux-ci sont conservés à 25°C. Le conditionnement secondaire peut contenir un ou plusieurs sachets [30].

## 2 - CONDITIONS D'UTILISATION

Le Versatis<sup>®</sup> est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs neuropathiques post-zostériennes. Ce traitement topique a pu être prescrit sous le régime de l'ATU nominative entre février 2007 et décembre 2007, date à laquelle il a obtenu l'AMM. Jusqu'en janvier 2011, le Versatis<sup>®</sup> n'était disponible que dans les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé.

Le rapport de la commission de transparence de l'HAS publié en octobre 2010 met en évidence un rapport efficacité / effets indésirables important. Il recommande l'utilisation du Versatis<sup>®</sup> en première intention dans la prise en charge des douleurs post-zostériennes. Néanmoins, il est important de souligner que l'ASMR apporté par le Versatis<sup>®</sup> est mineur[31]. En effet, bien que le Versatis<sup>®</sup> ait prouvé une bonne efficacité dans la prise en charge des douleurs neuropathiques post-zostériennes, il n'a pas fait la preuve d'une efficacité supérieure par rapport aux traitements disponibles dans cette indication. Cependant, le Versatis<sup>®</sup> présente l'avantage d'être mieux toléré.

Les études réalisées chez l'adulte et le sujet âgé ont permis de mettre en évidence une efficacité et une sécurité d'utilisation dans cette indication [32]. Ces études recommandent d'appliquer de un à trois emplâtres sur la zone douloureuse une fois par jour, pendant 12 heures consécutives en respectant une fenêtre thérapeutique pendant les 12 heures suivantes.

Dans le but d'assurer une efficacité maximale du Versatis<sup>®</sup>, il est recommandé de n'appliquer que le nombre minimum d'emplâtres nécessaires à l'efficacité.

De plus, nous pouvons souligner que pour des localisations douloureuses particulières (visage, doigts,...) le patch de Versatis<sup>®</sup> peut être découpé à la taille souhaitée, ce qui facilite sa mise en place. Le ou les emplâtres doivent être appliqués sur une peau sèche et non irritée. De plus, pour assurer une bonne diffusion de la lidocaïne, les poils doivent être coupés aux ciseaux et non rasés.

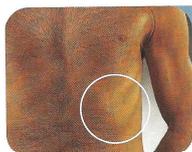
L'efficacité doit être évaluée dans les quatre semaines suivant le début du traitement. L'arrêt du traitement devra être envisagé dès lors que sera observée une inefficacité du traitement ou lorsque cette dernière sera due au seul effet protecteur de l'emplâtre sur la peau. Chez les patients pour lesquels le traitement se révèle efficace lors de l'évaluation du premier mois, des réévaluations périodiques doivent être envisagées pour permettre l'adaptation posologique (augmentation ou diminution du nombre d'emplâtres et / ou de la durée de pose) [33].

## VERSATIS® EN PRATIQUE

L'originalité de Versatis® 5% réside dans les caractéristiques suivantes :

- Son mode d'adhérence permet un retrait facile de la compresse, sans lésion de la peau. La compresse adhère à la peau par l'intermédiaire de la surface d'hydrogel auto-adhésive.
- Sa taille modulable : la compresse peut être découpée et s'adapte ainsi à la taille de la zone douloureuse.

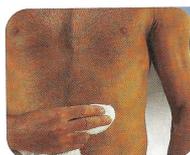
### MODE D'EMPLOI DE VERSATIS®



- 1 Délimitez la zone douloureuse atteinte de douleur post-zostérienne. Appliquez la compresse sur une peau sèche et non irritée.



- 2 En cas de présence de poils douloureux, coupez-les à l'aide de ciseaux. Ne les rasez pas.



- 3 La peau doit être propre et sèche avant l'application de la compresse afin que celle-ci puisse adhérer correctement à la peau.



- 4 Déchirez ou découpez le sachet en suivant la ligne pointillée. Si vous utilisez des ciseaux, faites attention à ne pas endommager les compresses et le système de fermeture.



- 5 Sortez une ou plusieurs compresses selon la taille de la zone douloureuse sur la peau. Refermez le sachet correctement après utilisation en exerçant une pression sur le système de fermeture. Les compresses contiennent de l'eau et pourraient sécher si le sachet n'était pas fermé correctement.



- 6 Retirez le film protecteur de la compresse. Essayez de ne pas toucher la partie collante de la compresse.



- 7 Appliquez 3 compresses au maximum sur la zone douloureuse de votre peau. Pressez la compresse sur la peau au moins 10 secondes afin d'être sûr qu'elle adhère fermement. Assurez-vous que la totalité de la compresse colle à la peau ainsi que les côtés.



- 8 Gardez la compresse pour une durée maximale de 12 heures.

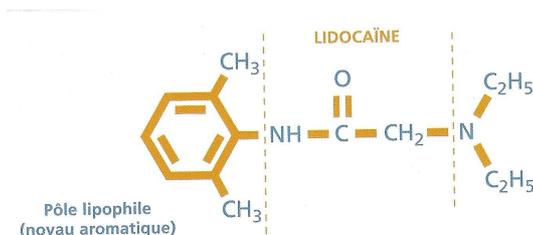
- 9 Enlevez lentement la compresse usagée. Respectez un intervalle de 12 heures avant d'appliquer la compresse suivante.

**Figure 11 :** Mode d'emploi du Versatis®.

Extrait de : Versatis® lidocaïne 5%. Brochure scientifique. Grünenthal

## 3 - MECANISME D'ACTION

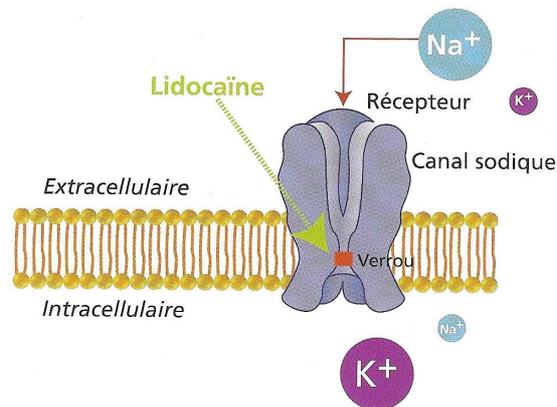
La lidocaïne, anesthésique local, est une base faible dont la diffusion est conditionnée par le pH.



**Figure 12:** Molécule de lidocaïne.

Extrait de : Versatis® lidocaïne 5%. Brochure scientifique. Grünenthal

La lidocaïne agit en se liant aux canaux sodiques voltage et fréquence dépendants. La fixation de la lidocaïne sur ces canaux empêche leur activation et par conséquent, le cheminement de l'influx nerveux le long de la membrane neuronale. L'action anesthésiante de la lidocaïne est donc liée à sa propriété stabilisatrice des membranes inhibant la propagation de l'influx nerveux.



**Figure 13:** Mécanisme d'action de la lidocaïne.

Extrait de : Versatis® lidocaïne 5 %. Brochure scientifique. Grünenthal

L'action pharmacologique de la lidocaïne sur les canaux sodiques voltage dépendants a diverses conséquences telles que des actions antalgiques, anesthésiques, mais également une action antiarythmique. Par conséquent la lidocaïne a un impact sur le système nerveux central et cardiaque.

La liaison de la lidocaïne n'est pas totalement spécifique des canaux sodiques. En effet, elle peut également se fixer au niveau de canaux potassiques et autres récepteurs canaux, ce qui peut expliquer les effets indésirables (vomissements, vertiges, troubles cardiaques...) observés notamment lors de l'administration systémique de la lidocaïne.

Le Versatis®, traitement topique, n'entraîne aucune inhibition de la conduction électrique intracardiaque par inhibition des canaux sodiques cardiaques, comme cela est observé lors de l'administration intraveineuse de la lidocaïne. En effet, selon les études réalisées, la concentration plasmatique obtenue ne permettrait pas d'observer de tels effets. L'application de l'emplâtre de lidocaïne 5 % n'entraînerait qu'une analgésie locale cutanée [27].

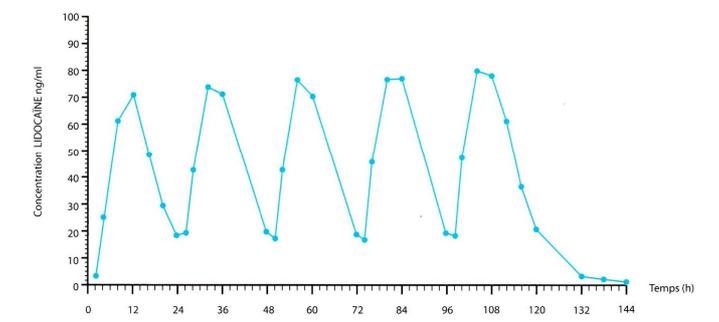
L'emplâtre de lidocaïne agit localement au niveau de son site d'application par un triple effet : sensation de fraîcheur immédiate grâce à la base adhésive d'hydrogel, action mécanique protectrice de la compresse sur la peau allodynique vis-à-vis de toute agression extérieure en particulier le contact cutané, et enfin l'effet pharmacologique de la lidocaïne sur les canaux sodiques qui est responsable de l'anesthésie locale. Dans l'étude de Michael C. Rowbotham « Lidocaine patch : double blind controlled study of new treatment method for postherpetic neuralgia », il a été mis en évidence une efficacité supérieure sur la douleur et l'allodynie, de l'emplâtre de lidocaïne par rapport à l'emplâtre sans principe actif qui présente lui-même une certaine efficacité par rapport au groupe témoin [34].

Au cours de cette dernière étude [34] ainsi que dans celles de Ralf Baron [35], l'emplâtre de lidocaïne 5 % s'est avéré avoir un effet uniquement local sans aucun effet systémique. Il est possible d'expliquer l'efficacité observée selon deux mécanismes d'action : le mécanisme pharmacologique lié à l'action stabilisatrice de la lidocaïne sur les membranes neuronales responsables de l'action antalgique et l'action mécanique protectrice de l'emplâtre agissant essentiellement sur l'allodynie.

## 4 - DONNEES PHARMACOCINETIQUES

### 4.1 - Absorption

La concentration plasmatique de lidocaïne augmente de manière régulière pendant les douze heures d'application de l'emplâtre puis diminue rapidement pendant les douze heures suivant le retrait de la compresse. Il n'y a pas d'accumulation plasmatique de la lidocaïne lors de l'utilisation du Versatis® selon les recommandations du RCP (application de une à trois compresses pendant douze heures suivies d'un intervalle libre de douze heures). D'après les études réalisées (HP10004/01, HP10004/02, et HP10004/H32) [30] lors d'une application unique à la posologie maximale recommandée (trois compresses pendant douze heures) la dose maximale absorbée est  $63,8 \text{ mg} \pm 32,5 \text{ mg}$  de lidocaïne. Seuls  $3 \% \pm 2 \%$  de la dose appliquée sont retrouvés au niveau plasmatique après des applications répétées.



**Figure 14:** Evolution de la concentration plasmatique de lidocaïne en fonction du temps après application de trois compresses imprégnées de lidocaïne (Etude HP 10004/01).

Extrait de : Versatis® lidocaïne 5 %. Brochure scientifique. Grünenthal

L'état d'équilibre plasmatique est atteint dans les quatre premiers jours de traitement. Lors de l'augmentation du nombre d'emplâtres de un à trois emplâtres simultanés, le passage systémique de la lidocaïne augmente proportionnellement moins que le nombre d'emplâtres. Les pics plasmatiques obtenus à la posologie maximale sont environ dix à vingt fois inférieurs à la concentration minimum ayant entraîné des arythmies cardiaques et environ soixante fois inférieurs aux concentrations potentiellement toxiques [33].

## 4.2 - Distribution

Chez le volontaire sain, après administration intraveineuse, la lidocaïne est largement distribuée à tous les tissus avec un volume de distribution de  $1,3 \pm 0,4$  L/Kg, et ce, indépendamment de l'âge du patient. Ce volume est diminué chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive et augmenté chez ceux souffrants d'une affection hépatique. Lors de l'utilisation des emplâtres de Versatis<sup>®</sup>, la lidocaïne plasmatique est liée à 70 % aux protéines plasmatiques. La lidocaïne franchit probablement de manière passive les barrières hémato-encéphalique et placentaire. Elle est également excrétée dans le lait maternel [33].

## 4.3 - Métabolisation

La lidocaïne est métabolisée rapidement par le foie en un certain nombre de métabolites. En effet, elle est métabolisée par N-déalkylation en mono-ethylglycinoxylide et en glycinoxylide moins actif que la lidocaïne. Celles-ci sont hydroxylées en 2,6-xylidine, elle-même transformée en 4-hydroxy-2,6-xylidine conjuguée. La 2,6-xylidine a une activité pharmacologique mal connue mais elle présente une activité carcinogène chez le rat. Une analyse pharmacocinétique a montré une concentration en 2,6-xylidines de 9 ng/ml après une application quotidienne répétée pendant un an. Cependant, bien que le Versatis<sup>®</sup> soit un topique, aucune donnée n'est disponible concernant le métabolisme de la lidocaïne dans la peau [33].

## 4.4 - Elimination

La lidocaïne et ses métabolites sont excrétés par les reins. En effet, plus de 85 % de la dose administrée se retrouve dans les urines dont moins de 10 % est sous forme inchangée. Le principal métabolite excrété est le 4-hydroxy-2,6-xylidine ; il représente 70 à 80 % de la dose excrétée dans les urines. La demi-vie d'élimination de la lidocaïne après application de l'emplâtre chez des volontaires sains est de 7,6 heures. L'élimination de la lidocaïne peut être retardée en cas d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale [33].

# 5 - SECURITE D'UTILISATION

## 5.1 - Tolérance

Les études cliniques réalisées ont montré une très bonne tolérance de l'emplâtre. En effet, les études comparatives ont mis en évidence une excellente tolérance et une sécurité d'utilisation optimale [35]. La formulation particulière de l'emplâtre de Versatis<sup>®</sup> permet une utilisation aisée chez des patients âgés et polymédiqués. Cependant, des effets indésirables ont néanmoins été observés chez environ 16 % des patients.

Il s'agit essentiellement de réactions locales dues à la forme pharmaceutique. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions locales au niveau du site d'application de l'emplâtre : érythème, rash, prurit, sensation de brûlure, dermatite, vésicules, irritation de la peau. Certains effets, relativement peu fréquents à types de blessures au niveau du site d'application pouvant être associés à des troubles de l'état général ont également été rapportés. En raison de la pharmacocinétique du Versatis<sup>®</sup> les réactions centrales et systémiques telles que les réactions anaphylactiques, les réactions d'hypersensibilité, ou encore les troubles du système immunitaire sont extrêmement rares. Les effets indésirables recensés lors de l'application du Versatis<sup>®</sup> se sont manifestés selon une intensité légère à modérée. En effet, seuls 5 % des effets indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement [33].

En raison de la présence de parahydroxybenzoate de méthyle, et de parahydroxybenzoate de propyle, il y a un risque exceptionnel d'eczéma de contact, réaction immédiate avec urticaire et bronchospasme.

## 5.2 - Surdosage

Un surdosage lors de l'utilisation du Versatis<sup>®</sup> est peu probable mais ne peut être exclu notamment en cas de mésusage comme par exemple lors de l'application d'un nombre élevé de compresses (plus de trois compresses simultanées) sur une longue période (supérieure à douze heures consécutives), ou lors de l'application sur une peau lésée.

Une telle utilisation pourrait être responsable d'une concentration plasmatique majorée par rapport à celle attendue (soit 63,8 mg  $\pm$  32,5 mg par compresse appliquée). Dans ce cas, des signes d'intoxications systémiques peuvent survenir. Il s'agirait de manifestations à type de vertige, vomissement, somnolence, convulsion, mydriase, bradycardie, arythmie voire de choc anaphylactique.

Des interactions médicamenteuses connues lors de l'utilisation de la lidocaïne par voie systémique avec les bêta-blocants, ou les inhibiteurs des CYP3A4 pourraient être observées lors de surdosage. Il n'existe pas d'antidote à la lidocaïne, par conséquent lors de surdosage, les compresses de Versatis<sup>®</sup> devront être rapidement enlevées et des mesures adaptées aux manifestations cliniques devront être prises.

## 5.3 - Interaction médicamenteuse et contre-indications

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée pour le Versatis<sup>®</sup>. Cependant en raison des faibles concentrations plasmatiques (63,8 mg  $\pm$  32,5 mg par compresse appliquée) observées lors des études cliniques (HP10004/01, HP10004/02, et HP10004/H32), une interaction médicamenteuse clairement significative est peu probable.

L'utilisation du Versatis<sup>®</sup> est contre-indiquée lors d'hypersensibilité connue à l'un des composants (substance active ou excipient) de l'emplâtre, ou à un autre anesthésique local type amide (bupivacaine, mepivacaine, prilocaïne...). Le

Versatis® est également contre-indiqué sur une peau lésée telles : lésions actives de zona, dermatites ou plaies.

## 6 - UTILISATION DE L'EMPLATRE DE VERSATIS® A TRAVERS LA LITTERATURE

Une revue de la littérature met en évidence, d'une part l'intérêt qu'a suscité cette nouvelle présentation galénique et d'autre part sa fréquente utilisation hors AMM.

Les premiers articles publiés avant l'obtention de l'AMM sont essentiellement centrés sur l'utilisation de Versatis® dans le cadre de la prise en charge des douleurs neuropathiques post-zostériennes (seule indication ayant obtenue l'AMM).

Parmi ces études nous pouvons notamment citer celle de Michael C. Rowbosthon publiée en 1995. Cette dernière étudie en double aveugle *versus* placebo l'efficacité du gel de lidocaïne en application locale sur des douleurs neuropathiques post-zostériennes [44]. Cette étude réalisée sur 39 patients met en évidence un effet significatif du gel de lidocaïne, sur la douleur post-zostérienne, notamment lorsque celui-ci est appliqué de façon occlusive. De plus, selon cette étude, l'application occlusive du gel de lidocaïne aurait un effet bénéfique sur l'allodynie des patients.

Cette étude fut ensuite complétée par une seconde du même auteur, dans laquelle il évalue cette fois l'efficacité, en double aveugle, des patchs de lidocaïne *versus* placebo dans la douleur neuropathique post-zostérienne [34]. Cette étude fut réalisée sur 35 patients. Elle a mis en évidence une efficacité significativement supérieure dans le bras où les patients recevaient des patchs de lidocaïne. Néanmoins dans le bras dans lequel les patients recevaient les patchs placebo, il a été observé, une efficacité significativement supérieure par rapport aux résultats obtenus dans le bras « observation », c'est-à-dire le bras dans lequel les patients ne recevaient aucun traitement.

Ces études ont par la suite été complétées par des études multicentriques de phase III réalisées avec le soutien du laboratoire Grünenthal dans le but de souligner l'efficacité et la tolérance de l'emplâtre de lidocaïne 5 % utilisé à long terme sur les douleurs neuropathiques post-zostériennes. Parmi ces études, nous pouvons citer celle de Guy Hans de septembre 2006 [32]. Cette dernière, réalisée dans les conditions d'utilisation décrites par l'AMM, sur une période de douze mois, incluant 259 patients, a permis de confirmer l'objectif précédemment cité.

D'autres études furent publiées avec le soutien du laboratoire Grünenthal. Parmi ces études, nous pouvons évoquer l'étude de non infériorité de Ralf Baron réalisée en double aveugle [41]. Cette dernière évalue l'efficacité de l'emplâtre de lidocaïne 5 % *versus* la prégabaline dans la prise en charge des douleurs neuropathiques post-zostériennes et des douleurs neuropathiques du diabétique. Les résultats obtenus sur les 204 patients inclus, montrent une efficacité supérieure

de l'emplâtre par rapport à la prégabaline sur la douleur post-zostérienne mais ne montrent pas de différence d'efficacité significative sur la douleur neuropathique du diabétique. Cette étude souligne également la meilleure tolérance de l'emplâtre de lidocaïne 5 % *versus* la prégabaline. Une seconde étude fut ensuite publiée par le même auteur. Cette dernière évalue l'efficacité et la sécurité d'utilisation du Versatis® et de la prégabaline utilisée en monothérapie ou en association. Cette étude multicentrique ayant inclus 229 patients dans 14 pays européens a permis de montrer que chez les patients présentant une douleur résistant à l'un des deux traitements (Versatis® ou prégabaline) utilisés en monothérapie, l'association semblerait apporter un bénéfice supplémentaire et ce, quelque soit le traitement utilisé en première intention [35].

De nombreux travaux évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi du Versatis® dans des indications dépassant le cadre décrit par l'AMM ont également été publiés. Comme le souligne l'article L-162 du Code de la Sécurité Sociale, une prescription médicale hors AMM peut être parfaitement envisageable, voire souhaitable, lorsqu'il n'existe pas de meilleure alternative pour le patient. Cependant, ces prescriptions doivent être en accord avec les données de la littérature et notamment avec les recommandations des sociétés savantes.

Parmi ces publications, nous pouvons citer des études de cas dans lesquelles les emplâtres lidocaïne 5 % ont été utilisés avec succès. C'est le cas notamment de l'article de G.H. Hans publié en 2008 [37]. Cet article relate l'efficacité de l'emplâtre de lidocaïne appliqué chez l'adulte en post-chirurgie dans le but de potentialiser les actions des antalgiques systémiques.

En ce qui concerne la prise en charge chez l'enfant, nous pouvons nous référer à l'article de Sandeep Nayak [40] selon lequel le Versatis® fut utilisé avec succès chez des enfants de 11 à 18 ans après échec des traitements classiques (médicaments non opioïdes, opioïdes, anti-dépresseurs, anti-épileptiques) sur des douleurs neuropathiques chroniques de diverses origines : post-chimiothérapie, post-chirurgie (néphrectomie, colostomie...) post-traumatique, cancéreuse... Cependant, il ne s'agit pas d'étude randomisée mais d'analyse de quelques cas cliniques.

Outre ces observations cliniques nous pouvons également citer l'étude publiée par Torsten Meier en 2003. Cette dernière évalue en double aveugle *versus* placebo, l'efficacité du patch de lidocaïne 5 % dans les douleurs neuropathiques périphériques focales. Au cours de cette étude prospective, 58 patients ont été randomisés selon un schéma en cross-over. Les résultats ont permis de confirmer ce qui avait déjà été observé dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes, à savoir, une efficacité supérieure de la lidocaïne par rapport au placebo [42]. Les résultats de cet article ont été confirmés par une étude publiée par Bradley S. Galer en 2004. Cette dernière a permis de mettre en évidence une efficacité significativement supérieure du patch lidocaïne 5 % par rapport au placebo sur des douleurs neuropathiques superficielles. Les effets semblent apparaître entre deux et six semaines après le début du traitement [43].

Nous pouvons également citer deux autres articles publiés en 2009. Le premier, publié par Giannapia Affaitati, évalue selon une étude randomisée et

contrôlée, l'utilisation du patch de lidocaïne 5 % *versus* un patch placebo et des injections d'un anesthésique local la bupivacaïne, dans la prise en charge de la douleur de la zone gachette et de l'algie faciale. Le patch de lidocaïne apparaît comme significativement efficace dans le traitement de la zone gachette de l'algie faciale par rapport au patch placebo, quels que soient le nombre de crises ou l'intensité de la douleur lors de la crise. En revanche, l'efficacité de l'emplâtre de lidocaïne est similaire à celle observée lors des injections de bupivacaïne. Cette étude souligne néanmoins l'inconfort ressenti par les patients lors de ces injections, inconfort qui n'est pas ressenti lors de l'application des patches [44].

La seconde étude publiée par Andrea L. Cheville évalue en double aveugle et en cross-over l'efficacité du Versatis® sur des douleurs neuropathiques en post-chirurgie. De même que dans les études précédentes, le patch de lidocaïne 5 % est significativement plus efficace que le placebo [38].

Outre ces études, ont également été publiées deux études de coût / efficacité. L'une publiée par Helen Dakin compare l'utilisation de l'emplâtre lidocaïne 5 % *versus* la gabapentine dans les douleurs neuropathiques post-zostériennes au Royaume-Uni. Cette étude souligne l'intérêt de l'utilisation de l'emplâtre lidocaïne 5 % comme alternative chez les patients résistants au traitement de première intention [45].

La seconde étude publiée par Hiltrud Liedgens compare le rapport coût / efficacité du patch de lidocaïne *versus* la préabaline et la gabapentine en Allemagne. Cette dernière montre sur les douleurs neuropathiques un meilleur rapport coût / efficacité du Versatis® par rapport à la gabapentine et à la pregabaline. Ce résultat s'explique notamment en raison de l'absence d'effets indésirables de l'emplâtre lidocaïne 5 % contrairement aux deux autres médicaments de l'étude [46]. Bien que très intéressantes, ces études ne sont pas totalement transposables à la situation française en raison notamment de différence de protocoles thérapeutiques mais aussi en raison d'une différence de coût des traitements.

Enfin, en juin 2010, l'AFSSaPS publie ses recommandations de bonne pratique de prise en charge de la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. Le recours au Versatis® pour la prise en charge des douleurs neuropathiques focales y est évoqué. En effet, suite à cette recommandation est paru un accord professionnel selon lequel, le Versatis® peut être recommandé en première intention dans cette situation particulière, et ce, dans la mesure où les précautions d'utilisation décrites dans l'AMM sont respectées [39].

Cette recommandation conforte les prescripteurs dans leurs prescriptions de Versatis®. En effet, au CRG, les prescriptions de Versatis® ne se limitent pas aux seules indications de l'AMM. L'étude que nous allons présenter dans la suite de cet exposé a débuté avant ces recommandations de juin 2010. Elle découle de l'observation d'un nombre important de prescriptions de Versatis® hors AMM et hors recommandations professionnelles.

### **III**

# **EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DE LA LIDOCAINE PATCH (VERSATIS®) AU CENTRE RENE GAUDUCHEAU**

# 1 - OBJECTIFS

Au Centre René Gauducheau à Nantes, le Versatis<sup>®</sup> est fréquemment prescrit hors AMM. De même que ce qui est décrit dans la littérature, les médecins de la douleur ont intégré le Versatis<sup>®</sup> à la prise en charge des douleurs neuropathiques (autres que les douleurs neuropathiques post-zostériennes) en complément ou en alternative aux traitements antalgiques habituels. En effet, le Versatis<sup>®</sup> entre dans la prise en charge des douleurs neuropathiques périphériques focales quelque soit le contexte sans qu'il existe pour autant des recommandations officielle.

Les objectifs principaux de cette étude sont d'une part d'évaluer l'efficacité antalgique du traitement mis en place sur la douleur de fond. Cette évaluation se fait en ayant recours à l'échelle d'évaluation EVA appliquée à la douleur de fond (EVA de fond). D'autre part, cette étude a pour objectif d'évaluer la tolérance générale et locale de l'emplâtre.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'efficacité à travers des critères secondaires tels l'évaluation de la douleur de pic via l'EVA (EVA de pic) et des critères de qualité de vie comme la gêne fonctionnelle, la qualité du sommeil ou encore l'irritabilité. Puis dans un second temps nous souhaiterions identifier les sous-groupes de patients pour lesquels l'efficacité est significativement supérieure à l'ensemble de la population de façon à pouvoir définir des critères de prescription.

## 2 - MATERIEL ET METHODES

### 2.1 - Méthodologie générale

L'étude prospective observationnelle réalisée au CRG entre mars 2009 et décembre 2010 a pu être menée à terme grâce à une étroite collaboration et une participation active des médecins référents dans la prise en charge de la douleur au sein de l'établissement.

Dans le but de caractériser la population cible et d'évaluer l'efficacité et la tolérance du patch de Versatis<sup>®</sup>, il a été nécessaire de réaliser dans un premier temps un questionnaire de recueil de données. La réalisation de ce questionnaire (Annexe 3) nécessita la concertation de l'ensemble des prescripteurs susceptibles de prescrire le Versatis<sup>®</sup> au sein de l'établissement. En effet, dans le but de garantir une utilisation optimale de ce dernier pendant toute la durée de l'étude, il se devait d'être simple et compréhensible. Lors de la rédaction de ce questionnaire, nous avons donc pris en compte les souhaits de chacun pour s'adapter au mieux à la population particulière prise en charge et ce, tout en respectant les recommandations d'évaluation et de prise en charge de la douleur. Pour cela, nous avons notamment eu recours à des échelles validées.

Ce questionnaire a été élaboré de façon à être complété à chaque visite du patient. Le calendrier des visites a été prédéfini et validé lors des réunions de

concertation avec les prescripteurs de façon à respecter au maximum leur calendrier de suivi habituel et simplifier ainsi la gestion de l'étude.

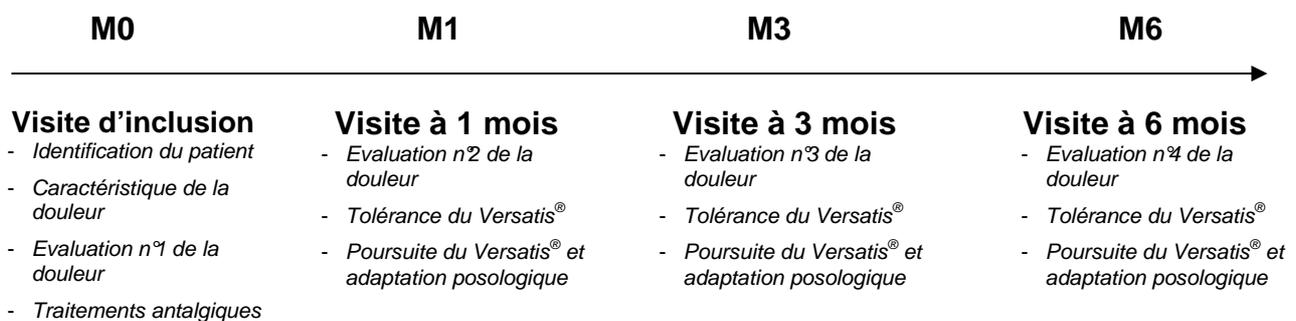
Le questionnaire validé se décompose en quatre parties correspondant chacune à une visite (Annexe 3).

La première partie de ce questionnaire est à compléter lors de la visite d'inclusion du patient. Elle se divise en quatre points principaux :

- Identification (nom, prénom, âge) et situation du patient par rapport à sa maladie principale (curative, rémission, palliative),
- Caractéristiques de la douleur (neuropathique, nociceptive, séquellaire, liée à l'évolution, cancéreuse, non cancéreuse, allodynique...),
- Evaluation de la douleur (EVA de la douleur de pic, EVA de la douleur de fond, DN4, gêne fonctionnelle, sommeil, irritabilité),
- Traitements antalgiques associés (traitements médicamenteux et non médicamenteux associés, posologie du Versatis®).

Les deuxième, troisième, et quatrième parties sont à compléter respectivement lors des visites au cours des premier, troisième et sixième mois de traitement. Ces trois parties sont identiques. Elles se divisent en trois points principaux :

- Evaluation de la douleur selon les mêmes échelles que celles utilisées lors de la visite d'inclusion,
- Tolérance vis-à-vis du traitement instauré,
- Notion de poursuite du Versatis® et d'adaptation de la posologie du Versatis® et des traitements antalgiques associés pharmacologiques et non pharmacologiques.



**Figure 15** : Représentation schématique du déroulement de l'étude.

## 2.2 - Critères d'inclusion

Ont été inclus prospectivement dans cette étude, tous les patients pris en charge au Centre René Gauducheau pour lesquels un traitement par Versatis® a été instauré selon les pratiques habituelles des prescripteurs.

Ont été exclus de cette étude, l'ensemble des patients pour lesquels la mise en place d'un traitement par Versatis® était antérieure au début de l'étude ainsi que les patients ayant reconnu ne pas avoir appliqué le patch pendant la durée de l'observation.

### **2.3 - Recueil de données**

Pour chaque patient inclus, un dossier complet du questionnaire a été imprimé. Il a été convenu, lors de l'élaboration du questionnaire de recueil, que chaque patient complèterait lui-même les items relatives à l'évaluation de sa douleur et ce, de façon à limiter toute influence du prescripteur sur l'évaluation. Le médecin complèterait ensuite les items relatives à la maladie, la prise en charge et l'examen médical réalisé lors de la consultation. Pour éviter tout risque de perte, les dossiers restaient en possession du médecin entre chaque visite.

### **2.4 - Analyse des données**

Chaque patient étant son propre témoin, les données recueillies ont été analysées au risque 5 % selon le test de Student pour séries appariées. Les résultats ont été présentés en moyenne, médiane et écart-type pour les variables quantitatives et en pourcentages pour les variables qualitatives.

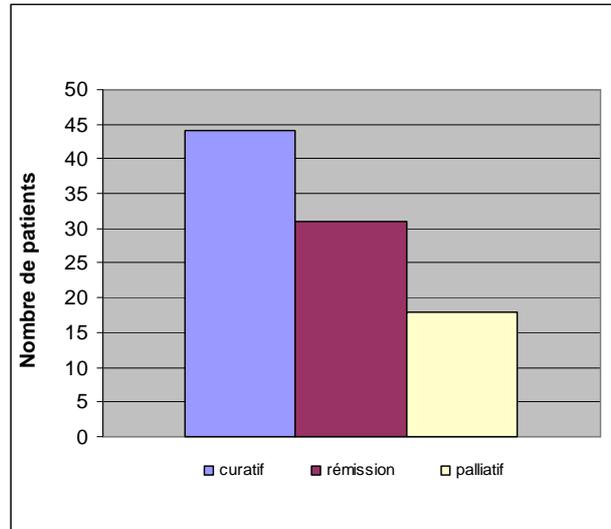
## **3 - RESULTATS**

### **3.1 - Description de la population**

A l'issue des 21 mois d'inclusion de l'étude, ont été inclus prospectivement 93 patients d'âge moyen  $58 \pm 12$  ans. Le plus jeune patient était âgé de 29 ans, le plus âgé de 86 ans et l'âge médian de cette population était de 59 ans.

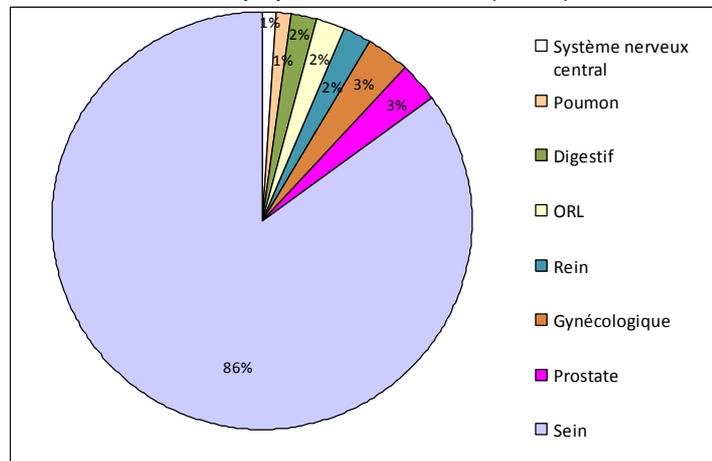
Pendant la période de l'étude, tous les patients inclus étaient pris en charge au Centre René Gauducheau dans le cadre du traitement ou du suivi de leur cancer. En effet, 44 patients (soit 47,3 % de la population) étaient en situation curative, 18 patients (soit 19,4 %) en situation palliative et 31 patients (soit 33,3 %) en rémission de leur cancer.

**Figure 16** :Représentation graphique du nombre de patients en fonction de leur situation de prise en charge.



Le CRG prend essentiellement en charge des patients atteints de tumeurs solides. Par conséquent, cela explique qu'aucun patient inclue dans l'étude n'était atteint d'une hémopathie maligne. En effet, les différents types de cancers recensés au sein de la population inclue se répartissent comme suit :

**Figure 17** :Répartition des différentes localisations des cancers de la population inclue (n=93).

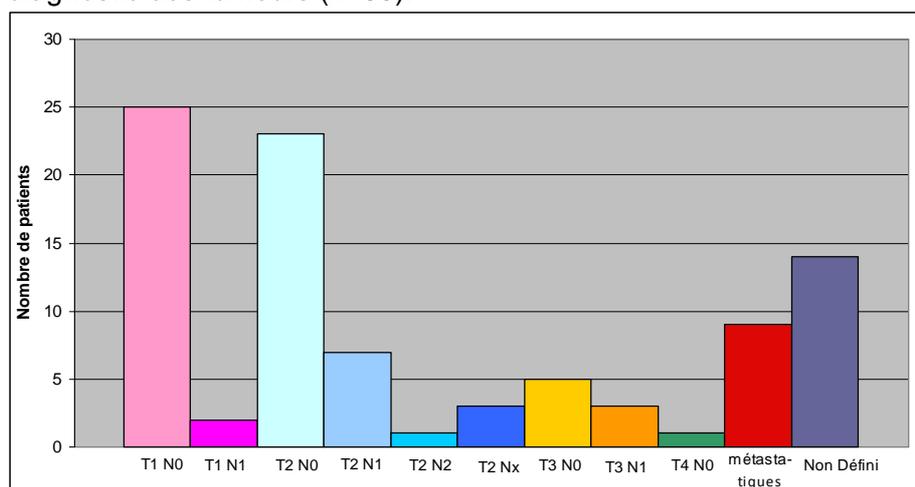


- 1 patient (soit 1,1 %) était atteint d'un cancer du système nerveux central,
- 1 patient (soit 1,1 %) était atteint d'un cancer du poumon,
- 2 patients (soit 2,2 %) étaient atteints d'un adénocarcinome du sigmoïde,
- 2 patients (soit 2,2 %) étaient atteints d'un cancer ORL,
- 2 patients (soit 2,2 %) étaient atteints d'un cancer du rein,
- 3 patients (soit 3,2 %) étaient atteints d'un cancer gynécologique,
- 3 patients (soit 3,2 %) étaient atteints d'un cancer de la prostate,

- 79 patients (soit 84,9 %) étaient atteints d'un cancer du sein.

Dans la mesure où l'ensemble des patients inclus était atteint d'une tumeur solide, il nous a été possible de rechercher pour chacun d'entre eux le stade de diagnostic initial selon la classification TNM.

**Figure 18 :** Répartition des patients en fonction des stades de diagnostic des tumeurs (n=93).

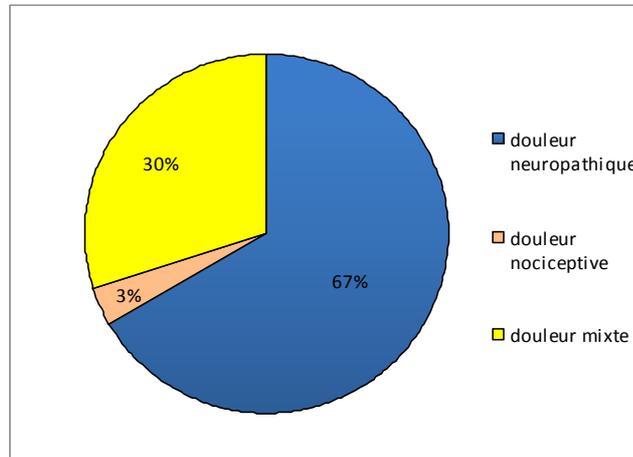


- Sur les 27 patients (soit 29 %) présentant une tumeur classée en T1 au moment du diagnostic, 25 présentaient une tumeur classée T1 N0 et 2 une tumeur classée T1 N1,
- Sur les 37 patients (soit 39,9 %) présentant une tumeur classée en T2 au moment du diagnostic, 23 présentaient une tumeur classée T2 N0, 7 une tumeur classée T2 N1, 1 une tumeur classée T2 N2 et 3 une tumeur classée T2 Nx,
- Sur les 9 patients (soit 9,9 %) présentant une tumeur classée en T3, 5 présentaient une tumeur classée T3 N0, 3 une tumeur classée T3 N1,
- 1 patient (soit 1,1 %) présentait une tumeur classée en T4 au moment du diagnostic,
- 9 patients (soit 9,7 %) présentaient un cancer d'emblée métastatique lors du diagnostic,
- Le stade de la tumeur au moment du diagnostic n'a pas été renseigné dans le dossier clinique pour 10 patients (soit 9,3 %). Pour ces 10 patients, le diagnostic initial du cancer a été posé dans un autre centre que le CRG. Les résultats des examens n'étant pas joints au dossier clinique, il nous est impossible de savoir si ces examens ont bien été réalisés lors du diagnostic.

Le parcours personnalisé de soin des patients inclus dans l'étude les a conduits à consulter au niveau de la structure spécialisée de lutte contre la douleur du CRG. Chaque patient arrivait en consultation avec son vécu et sa douleur. Pour la réalisation de cette étude la douleur du patient a été classée en trois catégories en fonction du mécanisme générateur : douleur neuropathique, douleur nociceptive et douleur mixte. Ces douleurs se répartissent au sein de la population comme suit :

62 patients (soit 66,6 %) présentaient une douleur étiquetée neuropathique, 3 patients (soit 3,2 %) une douleur nociceptive et 28 patients (soit 30,1 %) présentaient une douleur mixte.

**Figure 19** : Répartition des différents types de douleurs diagnostiquées (n=93).



Dans le but d'objectiver le caractère neuropathique de la douleur identifiée par le médecin, il a été demandé de réaliser le test d'évaluation DN4 à chacune des consultations médicales.

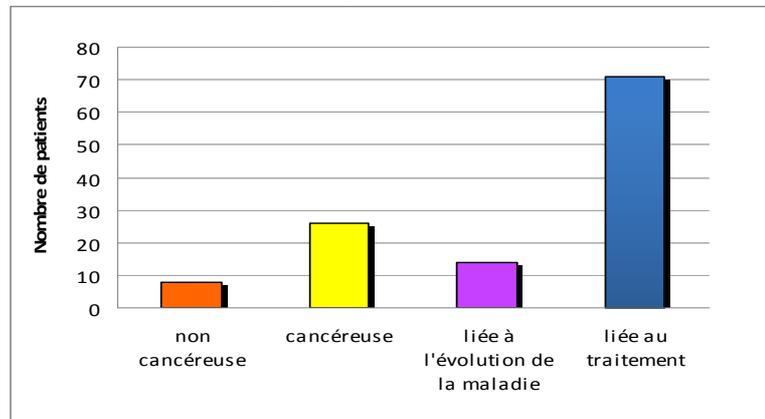
Ce test s'est révélé positif pour 59 patients (soit 63,5 %) et négatif pour 34 patients (soit 36,5 %). Le résultat positif du DN4 confirme la nature neuropathique de la douleur pour 44 patients. De même le résultat négatif confirme la nature nociceptive de la douleur pour les 3 patients. Lorsque la douleur diagnostiquée est mixte, le test DN4 ne semble pas être contributif. En effet, dans ce cas, le test est positif pour 17 patients et négatif pour 11 patients. De plus, nous pouvons souligner que pour 16 patients la douleur a été étiquetée neuropathique alors que le test DN4 s'est révélé négatif. Ne s'agirait-il pas plutôt de douleur mixte ?

Le DN4 moyen à l'inclusion pour l'ensemble de la population était de  $4,6 \pm 2,5$  avec une médiane de 5. Pour les patients atteints d'une douleur neuropathique, le DN4 moyen à l'inclusion était de  $4,9 \pm 2,4$  avec une médiane à 5. Pour les patients atteints d'une douleur nociceptive, ce dernier était de  $1,3 \pm 1,5$  avec une médiane 1. Pour les patients atteints d'une douleur mixte il était de  $4,2 \pm 2,6$  avec une médiane à 4. Le DN4 moyen observé lors de douleur neuropathique n'est pas significativement supérieur à celui observé pour les douleurs mixtes. Le faible nombre de patients présentant une douleur nociceptive ne permet pas de conclure à la significativité des résultats par rapport aux autres groupes.

Outre l'identification du mécanisme générateur de la douleur, il a été possible d'identifier différentes causes de douleur. En effet, la douleur ayant une composante psychologique, la nature de cette dernière et son mode de survenue peuvent influencer son impact sur le quotidien du patient ainsi que la qualité de la réponse au traitement. Parmi l'ensemble des causes de douleur possible, nous avons réparti les patients en 4 grandes catégories : 8 patients ont une douleur d'origine non

cancéreuse, 26 patients une douleur d'origine cancéreuse, 14 patients une douleur liée à l'évolution de la pathologie cancéreuse et 71 patients une douleur liée au traitement.

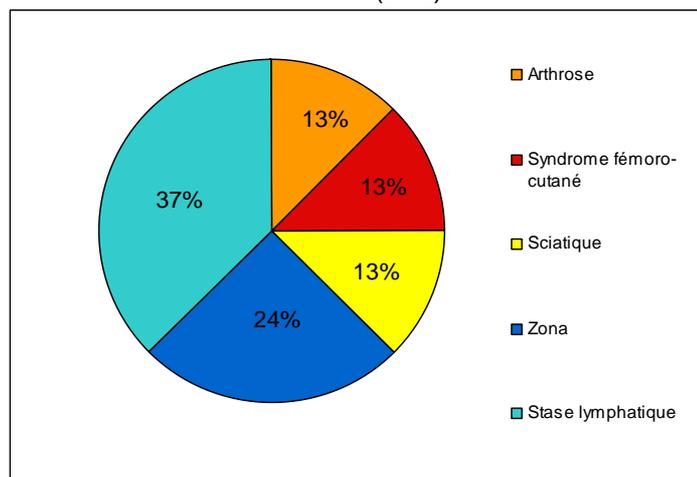
**Figure 20** : Répartition des patients en fonction des causes de douleurs (n=93).



Lorsque la douleur est d'origine non cancéreuse, les différentes causes se répartissent comme suit :

- Arthrose pour 1 patient (soit 13 % des causes non cancéreuses),
- Syndrome fémoro-cutané pour 1 patient (soit 13% des causes non cancéreuses),
- Sciatique pour 1 patient (soit 13 % des causes non cancéreuses),
- Zona pour 2 patients (soit 24 % des causes non cancéreuses),
- Stase lymphatique pour 3 patients (soit 37 % des causes non cancéreuses).

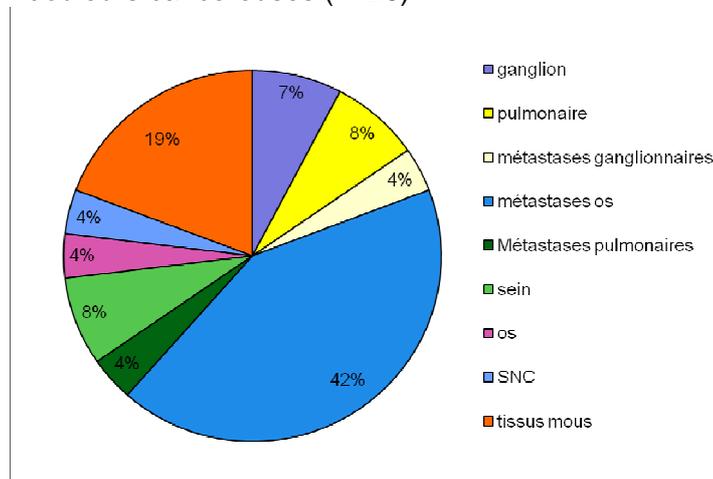
**Figure 21** : Répartition des différentes causes de douleurs non cancéreuses (n=8).



Lorsque la douleur est d'origine cancéreuse, les différentes causes de cancer impliquées se répartissent comme suit :

- Tumeur primitive du SNC pour 1 patient (soit 4 %),
- Tumeur primitive osseuse pour 1 patient (soit 4 %),
- Métastases pulmonaires pour 1 patient (soit 4 %),
- Métastases ganglionnaires pour 1 patient (soit 4 %),
- Ganglion pour 2 patients (soit 8 %),
- Tumeur primitive du poumon pour 2 patients (soit 8 %),
- Tumeur primitive du sein pour 2 patients (soit 8 %),
- Tumeur primitive des tissus mous pour 5 patients (soit 19 %),
- Métastases osseuses pour 11 patients (soit 41 %).

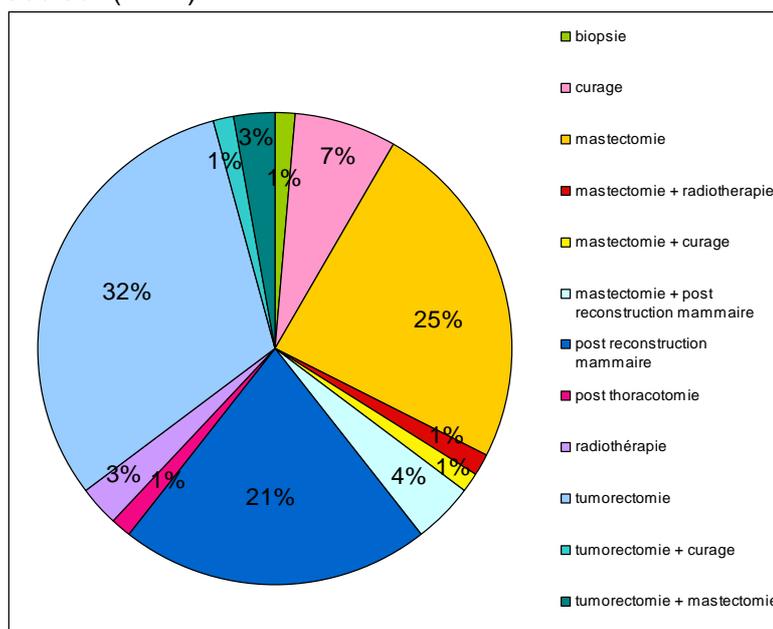
**Figure 22** : Répartition des différentes causes de douleurs cancéreuses (n=26).



Lorsque la douleur est liée au traitement du cancer, les différents traitements impliqués se répartissent comme suit :

- Biopsie pour 1 patient (soit 1 %),
- Mastectomie et une radiothérapie pour 1 patient (soit 1 %),
- Mastectomie et un curage pour 1 patient (soit 1 %),
- Thoracotomie pour 1 patient (soit 1 %),
- Tumorectomie et un curage pour 1 patient (soit 1 %),
- Tumorectomie et une mastectomie pour 2 patients (soit 3 %),
- Radiothérapie pour 2 patients (soit 3 %),
- Mastectomie et reconstruction mammaire pour 3 patients (soit 4 %),
- Curage pour 5 patients (soit 7 %),
- Reconstruction mammaire pour 15 patients (soit 21 %),
- Mastectomie seule pour 17 patients (soit 25 %),
- Tumorectomie seule pour 22 patients (soit 32 %).

**Figure 23** : Répartition des traitements générateurs de douleur (n=71).



Les douleurs de certains patients présentaient des caractéristiques particulières. En effet, 49 patients (soit 52,7 %) présentaient une douleur séquellaire, et 29 (soit 31,2 %) une allodynie.

Le traitement par Versatis® fut instauré lors de cette première visite à la posologie moyenne de  $1,45 \pm 0,63$  emplâtre par jour sur une durée de 12 heures consécutives. Néanmoins, la posologie du Versatis® varie entre 0,5 et 3 emplâtres par jour avec une médiane à un emplâtre par jour. De plus nous avons constaté que 54 patients (soit 58,1 %) l'appliquent pendant la période d'activité diurne alors que 39 patients (soit 41,9 %) l'appliquent la nuit.

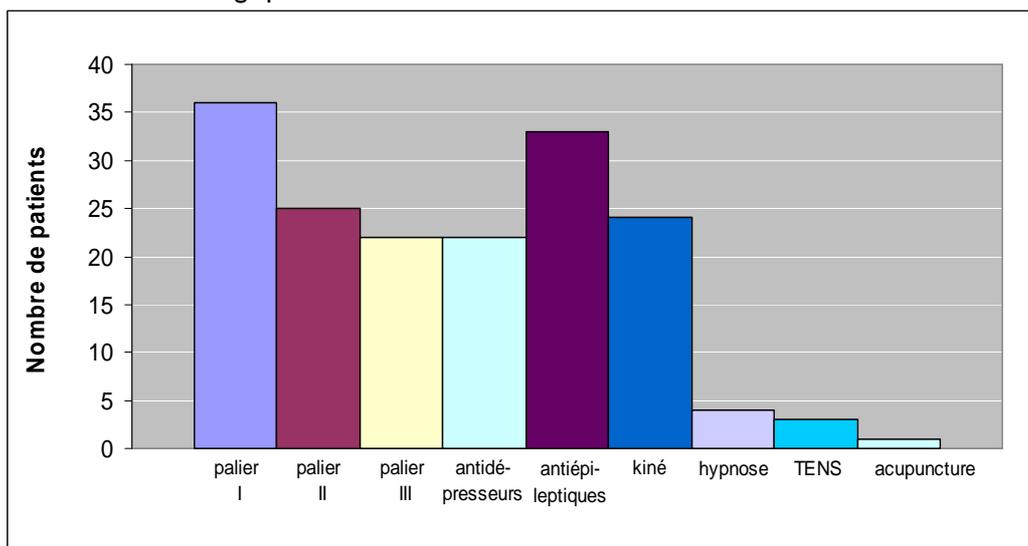
L'étude réalisée étant une étude observationnelle, elle n'a en aucun cas la prétention d'influencer les prescriptions médicales ou les habitudes des prescripteurs. En effet, dans le cas présent, le Versatis® est considéré comme une spécialité supplémentaire disponible dans l'arsenal thérapeutique du prescripteur pour la prise en charge antalgique des patients. Par conséquent, dans la grande majorité des cas, la prise en charge antalgique inclut une association médicamenteuse (parmi laquelle le Versatis®) ainsi que le recours aux méthodes alternatives reconnues.

Chaque patient pouvait avoir recours comme il est décrit par la suite, à un ou plusieurs médicaments à visée antalgique ainsi qu'à des techniques non pharmacologiques

- 35 patients (soit 38 %) avaient recours à des antalgiques de palier I,
- 25 patients (soit 27 %) avaient recours à des antalgiques de palier II,
- 22 patients (soit 24 %) avaient recours à des antalgiques de palier III,
- 22 patients (soit 24 %) avaient recours à des antidépresseurs,

- 31 patients (soit 33 %) avaient recours à des antiépileptiques,
- 25 patients (soit 25 %) avaient recours à de la kinésithérapie,
- 4 patients (soit 4 %) avaient recours à de l'hypnose,
- 1 patient (soit 1 %) avait recours à de l'acupuncture,
- 12 patients (soit 13 %) n'avaient recours à aucun autre traitement à visée antalgique.

**Figure 24** : Nombre de patients ayant recours à chacun des différents traitements antalgiques lors de l'inclusion.



### 3.2 - Evaluation de l'efficacité

L'efficacité de l'utilisation de l'emplâtre de Versatis® dans la prise en charge des douleurs au sein de la cohorte de patients a été évaluée selon cinq critères : l'EVA de la douleur de fond, l'EVA de la douleur de pic, la gêne fonctionnelle, le sommeil et l'impact sur l'humeur du patient.

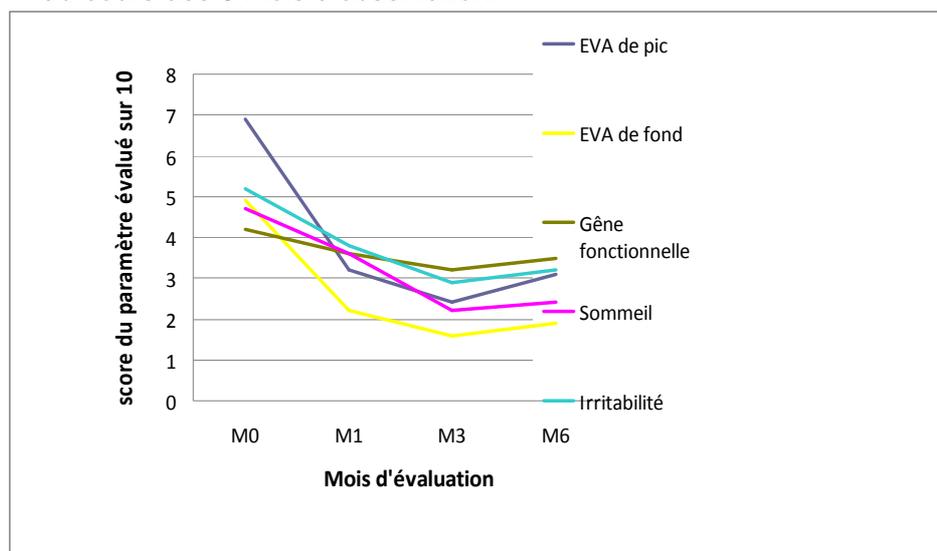
Grâce à sa pharmacologie particulière, l'emplâtre de Versatis® permet une libération constante de lidocaïne pendant toute la durée d'application. Par conséquent, l'EVA de fond a été définie comme critère d'évaluation principal. Pour l'ensemble de la population incluse, à la visite d'inclusion, l'EVA de fond moyen était de  $4,97 \pm 2,56$  avec une médiane à 5/10. A l'issue du premier mois de traitement, la valeur moyenne passe à  $2,23 \pm 1,83$  avec une médiane à 2/10. Pour les patients ayant poursuivi l'application de l'emplâtre, l'EVA de fond moyen passe à  $1,63 \pm 1,99$  avec une médiane à 1/10 à trois mois de traitement et à  $1,97 \pm 2,36$  avec une médiane à 1 au bout des 6 mois d'observation.

L'objectif de la prise en charge de la douleur n'est pas systématiquement une disparition complète de cette dernière. En effet, il s'agit le plus souvent, d'une diminution de son intensité. Si l'on considère que l'efficacité du traitement mis en place peut être appréciée par une baisse d'au moins un point du critère évalué, cette observation de l'EVA de fond peut laisser supposer que l'efficacité de l'emplâtre est importante lors du premier mois d'utilisation. La courbe représentant l'évolution de l'EVA de fond sur les six mois d'observation montre une diminution de ce score et

donc de l'intensité de la douleur de fond essentiellement lors du premier mois d'utilisation puis une stabilisation dans le temps.

Néanmoins, la comparaison des moyennes pour séries appariées ne met en évidence au risque 5 % aucune différence significative de l'EVA de fond entre la visite d'inclusion et celle des visites M1, M3 et M6.

**Figure 25** : Evolution du score moyen des critères d'évaluation au cours des 6 mois d'observation.



Les autres critères d'évaluation de la douleur renseignés dans le questionnaire à chacune des visites du patient sont définis comme des critères d'évaluation secondaire. De même que pour l'EVA de fond, nous avons, pour chacun d'eux, étudié l'évolution du score attribué par le patient aux visites M1, M3 et M6 par rapport à celui renseigné lors de l'inclusion.

En ce qui concerne l'EVA de pic, la valeur moyenne à l'inclusion est de  $6,9 \pm 2,36$  avec une médiane à 7/10. A l'issue de chacune des visites programmées M1, M3 et M6, l'EVA de pic moyen est passé respectivement à  $3,92 \pm 2,98$ , puis à  $2,84 \pm 2,62$  et enfin à  $3,39 \pm 2,44$  avec une médiane à 4/10 à M1 et à 3/10 à M3 et M6. De même que pour les résultats obtenus avec l'EVA de fond, la courbe représentant l'évolution de l'EVA de pic au cours de six mois d'observation laisse suspecter une efficacité du traitement mis en place, et ce, essentiellement au cours du premier mois de traitement. Néanmoins, au risque 5 % il n'existe aucune différence significative de l'EVA de pic entre la visite d'inclusion et les visites à M1, M3 et M6.

La qualité du sommeil, quant à elle, est évaluée lors de l'inclusion en moyenne à  $4,74 \pm 3,10$  avec une médiane à 5/10. A l'occasion de chacune des visites de suivi, cette évaluation du score moyen passe à  $3,62 \pm 2,95$  avec une médiane à 4/10 à M1, à  $2,16 \pm 2,50$  avec une médiane à 1/10 à M3 et à  $2,50 \pm 2,51$  avec une médiane à 3/10 à M6. Ce critère d'évaluation évolue de façon similaire aux deux précédents. En effet la courbe représentant son évolution au cours des six mois d'observation montre une tendance à l'amélioration de ce symptôme bien qu'au risque 5 %, la

comparaison des moyennes de séries appariées ne montre aucune différence significative.

La gêne fonctionnelle est évaluée par le patient lors de l'inclusion en moyenne à  $4,23 \pm 3,10$  avec une médiane à 5/10. Cette valeur passe respectivement lors des évaluations à M1, M3 et M6 à  $3,64 \pm 3,20$  ;  $3,32 \pm 3,28$  et  $3,65 \pm 3$  avec une médiane à 4/10. L'aspect de la courbe d'évolution de ce paramètre est similaire à celui des critères précédents. De même, au risque 5 % il n'y a aucune différence significative entre la valeur relevée à l'inclusion est celle relevée à M1. En revanche, au risque 5%, lors de la visite M3, le patient semble significativement plus mobile qu'à l'inclusion. Cependant, cette amélioration disparaît à M6.

Enfin, l'impact de la douleur sur l'humeur est évalué selon le degré d'irritabilité du patient. La valeur moyenne à l'inclusion est  $5,17 \pm 3,31$  avec une médiane à 6/10. Cette valeur passe à  $3,84 \pm 3,27$  lors de la visite à M1, à  $2,90 \pm 3,24$  lors de la visite à M3 et à  $3,40 \pm 3,33$  lors de la visite à M6. Les médianes pour chacune de ces visites étant respectivement 3/10, 2/10 et 2/10. L'évolution de ce dernier critère est similaire au précédent. En effet, la courbe d'évolution de ce dernier montre également une amélioration du symptôme. Cependant, au risque 5 % il n'y a aucune différence significative entre la valeur observée à l'inclusion et celle observée à M1 et à M6. En revanche, les patients s'estiment significativement moins irrités lors de la visite à 3 mois.

### **3.3 - Evaluation de la tolérance vis-à-vis du Versatis®**

Le second élément défini comme critère principal d'évaluation de l'étude est la tolérance au traitement. En effet, la majorité des patients inclus dans l'étude sont des patients fragiles et déjà poly-médiqués. De façon à s'assurer de la meilleure observance possible il est fondamental de pouvoir évaluer la tolérance générale et locale du traitement mis en place.

La tolérance au traitement a été jugée excellente par une grande majorité des patients. En effet, parmi les 93 patients inclus, l'application de l'emplâtre de Versatis® n'a été responsable d'aucune manifestation générale pendant la période d'observation. Néanmoins, certains patients ont présenté des manifestations locales au niveau du site d'application du patch.

A l'issue du premier mois de traitement, 8 patients (soit 8,6 % de la cohorte) ont présenté une réaction locale au niveau du site d'application. Ces réactions se répartissent comme suit :

- 4 irritations locales au niveau du site d'application
- 2 douleurs au retrait
- 1 allergie
- 1 picotement autour de la plaque

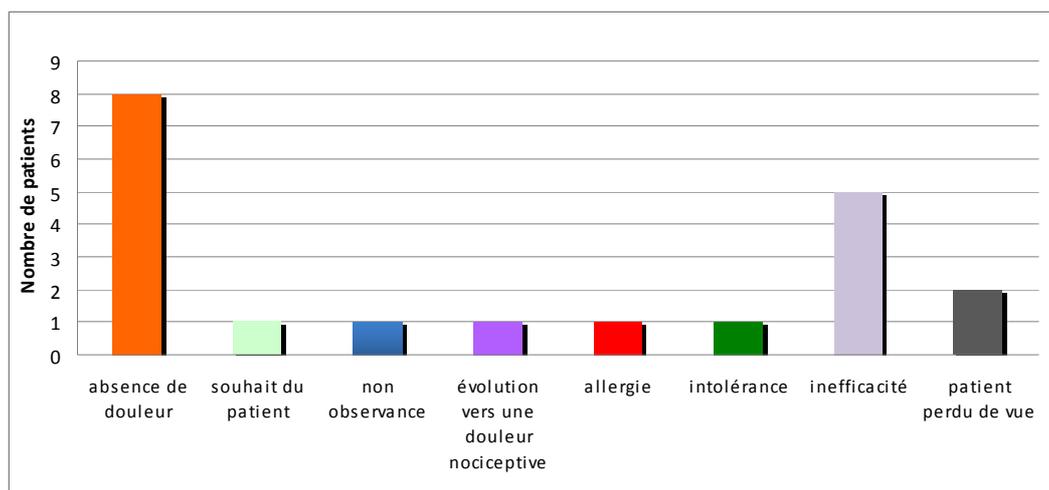
Il semble cependant important de souligner que ces manifestations ne sont pas toujours responsables de l'arrêt du traitement. En effet, seuls 2 patients ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'effets indésirables : l'un pour allergie et l'autre

pour irritation locale. De plus, au cours de cette période, 4 patients se sont plaints d'un décollement de la plaque au cours de la période d'application.

Sur l'ensemble de la population, à un mois du début du traitement par Versatis<sup>®</sup>, 20 patients (soit 21.5%) ont arrêté l'application de l'emplâtre. Les causes d'arrêt se répartissent comme suit :

- 8 patients (soit 40 % des arrêts) pour absence de douleur,
- 1 patient (soit 5 % des arrêts) par souhait du patient,
- 1 patient (soit 5 % des arrêts) pour non observance,
- 1 patient (soit 5 % des arrêts) pour évolution de la douleur vers une douleur nociceptive (disparition de l'indication de prescription),
- 1 patient (soit 5 % des arrêts) pour allergie,
- 1 patient (soit 5 % des arrêts) pour intolérance,
- 5 patients (soit 25 % des arrêts) pour inefficacité,
- 2 patients (soit 10 % des arrêts) sont perdus de vue.

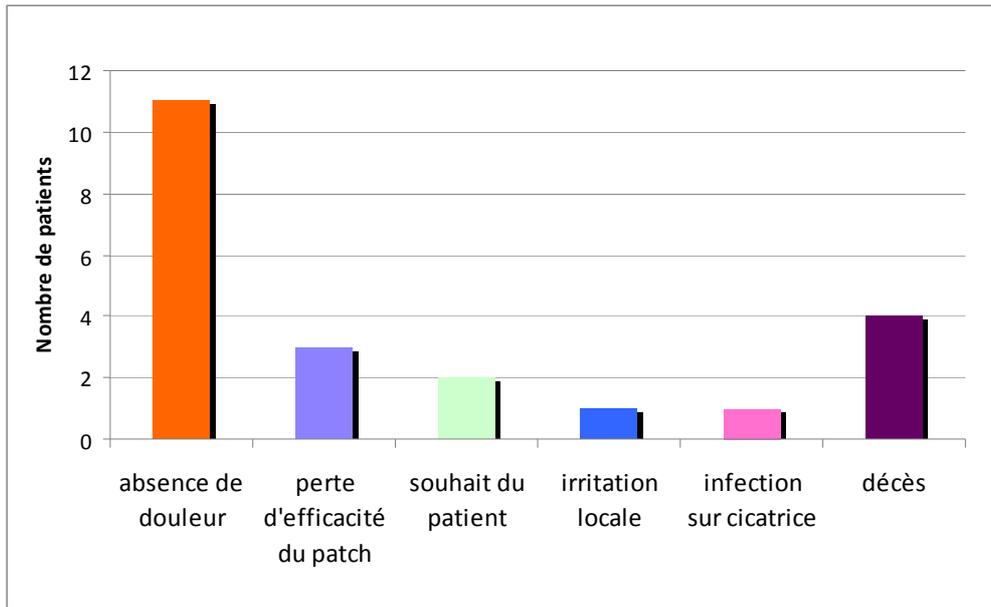
**Figure 26** : Causes d'arrêt du traitement par Versatis<sup>®</sup> à l'issue du premier mois de traitement



Suite à l'évaluation du premier mois, 73 patients poursuivaient le traitement jusqu'au troisième mois d'évaluation parmi lesquels 4 patients (soit 6 %) ont présenté une manifestation locale au niveau du site d'application du patch : 3 irritations locales et 1 infection sur la cicatrice. Ces manifestations ont été la cause d'arrêt de traitement pour 2 patients : 1 pour irritation locale et 1 pour infection sur la cicatrice.

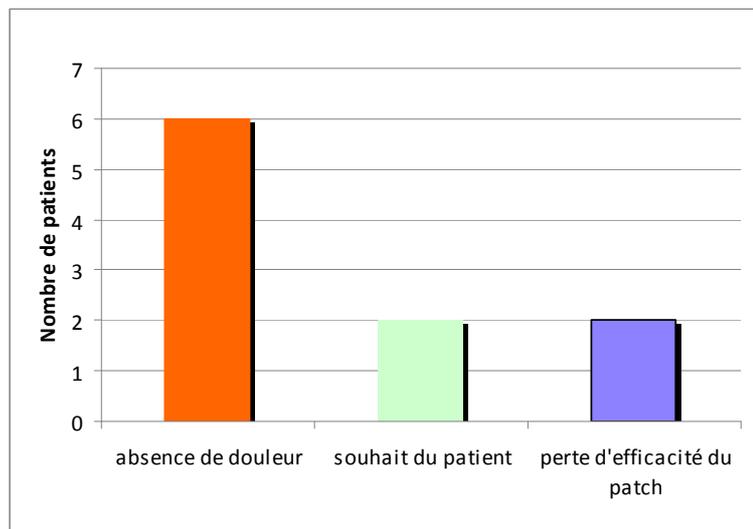
Parmi les patients évalués lors de cette visite à M3, 26 d'entre eux (soit 37 %) ont arrêté le traitement : 11 pour absence de douleur, 3 pour perte d'efficacité, 2 par souhait du patient, 1 pour irritation locale, 1 pour infection sur cicatrice et 4 pour décès.

**Figure 27** : Causes d'arrêt du traitement par Versatis® à l'issue du troisième mois de traitement.



Lors de la visite à six mois, seul 1 patient présentait une irritation locale, mais elle n'a pas été responsable de l'arrêt de traitement. Lors de cette visite, 10 patients ont arrêté le traitement : 6 pour absence de douleur, 2 par souhait du patient, et 2 pour perte d'efficacité.

**Figure 28** : Causes d'arrêt du traitement par Versatis® à l'issue du sixième mois de traitement.



Sur l'ensemble des patients inclus, 6 sont décédés, 4 alors que le suivi était en cours et 2 après arrêt du traitement (l'un pour majoration des douleurs nociceptives et l'autre pour progression de la maladie).

De plus, sur l'ensemble de la période d'observation, 12 patients ont été perdus de vue : 2 lors de la visite à M1, 7 lors de la visite à M3 et 3 lors de la visite à M6.

### **3.4 - Evaluation des prescriptions médicales résultant de chacune des consultations**

A l'inclusion, la posologie de l'emplâtre de Versatis® varie entre 0,5 et 3 emplâtres par jour. La posologie moyenne est de  $1,5 \pm 0,6$  emplâtres par jour avec une médiane à un patch par jour. A l'issue du premier mois de traitement, cette posologie moyenne est alors de  $1,6 \pm 0,7$  emplâtre par jour. Cette dernière est ensuite estimée à  $1,6 \pm 0,7$  lors de la visite à M3 puis à  $1,5 \pm 0,8$  lors de la visite à M6. La posologie moyenne apparaît stable dans le temps. En effet, au risque 5%, il n'existe aucune différence significative quant à l'évolution de la posologie moyenne, quelle que soit la visite considérée.

Le Versatis® n'est pas le seul traitement antalgique prescrit pour prendre en charge les douleurs dont souffrent les patients. En effet, à l'inclusion, seuls 12 patients (soit 12,9 %) n'avaient recours à aucun autre traitement antalgique, 6 patients (soit 6,5 %) avaient uniquement recours à des méthodes non pharmacologiques, les autres patients avaient tous recours à un ou plusieurs médicaments à visée antalgique. Le nombre de patients n'ayant recours à aucun autre traitement que le Versatis® est passé à 18 (soit 19 %) lors de la visite à M1, à 9 patients (soit 13 %) à M3 et enfin à 7 patients (17 %) à M6.

Si l'on s'intéresse de plus près à chacune des classes médicamenteuses pouvant être prescrites dans le cadre de la prise en charge antalgique, nous obtenons la répartition suivante :

- En ce qui concerne le recours à des antalgiques de palier I, 35 patients y avaient recours à l'inclusion. Ce nombre est resté stable lors de la visite M1 bien que 12 patients aient arrêté la prise d'antalgique à ce palier. Lors des visites M3 et M6, le nombre de patients ayant recours aux antalgiques de palier I est passé respectivement à 26 patients (avec 4 début de traitement et 1 arrêt) et 19 patients (avec 2 début de traitement et 3 arrêts). L'analyse statistique ne met en évidence aucune différence significative quant à l'évolution de la consommation d'antalgiques de palier I entre la visite d'inclusion et les visites à un et trois mois. En revanche au risque 5 % la consommation d'antalgiques de palier I est significativement inférieure lors du sixième mois d'observation qu'à l'inclusion alors que la posologie du Versatis® est restée stable.

- En ce qui concerne le recours aux antalgiques de paliers II, à l'inclusion, 26 patients ont recours à cette classe d'antalgique. Ce nombre passe respectivement lors des visites M1, M3 et M6 à 21 patients (avec 4 débuts de traitement et 9 arrêts), 20 patients (avec 4 débuts de traitement et 5 arrêts) et 8 patients (avec 1 début de traitement et 5 arrêts). L'analyse statistique au risque 5 % ne met en évidence aucune différence significative quant à l'évolution de la consommation d'antalgiques de paliers II entre les visites M1, M3, M6 et la visite d'inclusion.

- En ce qui concerne les antalgiques de palier III, à l'inclusion, 22 patients ont recours à cette classe. Ce nombre passe respectivement, lors des visites M1, M3 et M6, à 26 patients (avec 7 débuts de traitement et 3 arrêts), 14 patients (avec 4 arrêts parmi les patients ayant poursuivi l'application des emplâtres de Versatis®) et 11 patients (avec un début de traitement et 2 arrêts). De même que pour les antalgiques de paliers II, l'analyse statistique au risque 5 % ne met en évidence aucune différence significative quant à la consommation d'antalgiques de palier III entre les visites M1, M3, M6 et la visite d'inclusion.

- En ce qui concerne les antidépresseurs, à l'inclusion, 22 patients ont recours à cette classe médicamenteuse pour la prise en charge de leurs douleurs. Ce nombre passe à 25 patients (avec 11 débuts de traitement et 8 arrêts) lors de la visite à un mois. Puis pour les patients ayant poursuivi le suivi, ce nombre passe respectivement pour les visites M3 et M6 à 21 patients (avec 8 débuts de traitement et 5 arrêts), et 14 patients (avec 2 débuts de traitement et 3 arrêts). L'analyse statistique au risque 5 % ne met en évidence aucune différence significative quant à la consommation d'antidépresseurs entre les visites M1, M3, M6 et la visite d'inclusion.

- En ce qui concerne les antiépileptiques, à l'inclusion 31 patients ont recours à cette classe médicamenteuse pour la prise en charge de leurs douleurs. Ce nombre passe à 35 patients (avec 10 débuts de traitement et 6 arrêts) lors de la visite à un mois. Puis, ce nombre passe respectivement pour les visites M3 et M6, pour les patients ayant poursuivi le traitement, à 29 patients (avec 3 débuts de traitement et 1 arrêt), et 18 patients (avec 2 débuts de traitement et 5 arrêts). L'analyse statistique au risque 5 % ne met en évidence aucune différence significative quant à la consommation d'antiépileptiques entre les visites M1, M3, M6 et la visite d'inclusion.

Certains patients ont également recours à une prise en charge de leur douleur non médicamenteuse. Parmi les techniques disponibles, nous nous sommes intéressés à la kinésithérapie, l'hypnose, la stimulation trans-cutanée ou TENS et l'acupuncture.

- En ce qui concerne la kinésithérapie, 24 patients y ont recours lors de l'inclusion. Pour les patients chez lesquels le Versatis® est maintenu, ce nombre passe respectivement lors des visites M1, M3, M6 à 7 patients (avec 2 débuts et 19 arrêts), 8 patients (avec 6 débuts et 2 arrêts), et 3 patients (avec 2 débuts de prise en charge et 1 arrêt). L'analyse statistique au risque 5 % ne met en évidence aucune différence significative quant à l'évolution du nombre de patients ayant recours à la kinésithérapie entre les visites à un, trois et six mois et la visite d'inclusion.

- En ce qui concerne l'hypnose, 4 patients y ont recours lors de l'inclusion. Pour les patients chez lesquels le Versatis® est maintenu, ce nombre passe respectivement lors des visites M1, M3, M6 à 6 patients (avec 4 débuts de prises en charge et 2 arrêts), 2 patients (avec 1 début de prise en charge et 2 arrêts), et 1 patient (avec 1 début de prise en charge et 1 arrêt).

- En ce qui concerne la stimulation trans-cutanée, 3 patients y ont recours lors de l'inclusion. Pour les patients chez lesquels le Versatis<sup>®</sup> est maintenu, ce nombre passe respectivement lors des visites M1, M3, M6 à 1 patient (avec 2 arrêts), 2 patients (avec 2 débuts de prise en charge et 1 arrêt), et 1 patient (avec 1 arrêt de prise en charge).

- En ce qui concerne l'acupuncture, 1 patient y a recours lors de l'inclusion. Ce dernier arrête cette prise en charge lors de la visite à un mois. Aucun autre patient n'aura recours à de l'acupuncture dans la prise en charge de la douleur au cours des six mois d'observation.

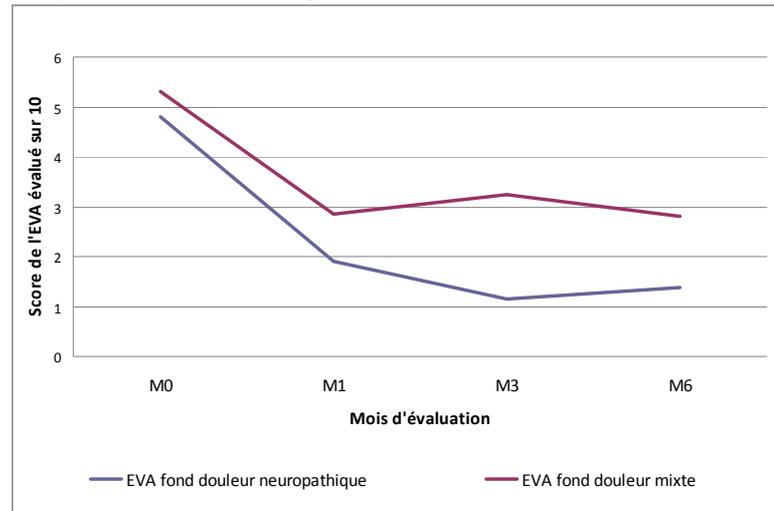
### **3.5 - Evolution du critère d'évaluation principal de la douleur, EVA de fond en fonction des différentes caractéristiques de la douleur**

- **Type de douleur**

La douleur dont souffre chacun des patients inclus dans l'étude a été classée comme précédemment défini selon trois catégories en fonction du mécanisme générateur de la douleur. Sur l'ensemble de la population incluse, 62 patients présentaient une douleur neuropathique, 28 une douleur mixte et 3 une douleur nociceptive. Nous avons cherché à évaluer la qualité de la réponse au traitement en nous basant uniquement sur le critère d'évaluation principal à savoir l'EVA de la douleur de fond et ce, en fonction du mécanisme de la douleur. Le nombre insuffisant de patients souffrant d'une douleur nociceptive au sein de la cohorte ne nous a pas permis de réaliser une analyse statistique de la réponse pour ce groupe. De plus, sur ces 3 patients, 2 ont été perdus de vue et 1 est décédé avant la visite au troisième mois de traitement.

L'EVA de fond moyen à l'inclusion était de  $4,8 \pm 2,7$  pour les patients présentant une douleur neuropathique et de  $5,1 \pm 3,4$  pour ceux présentant une douleur mixte. Au risque 5 %, à l'inclusion il n'existe aucune différence significative sur l'évaluation de la douleur de fond, que la douleur soit neuropathique ou mixte. Au cours de six mois d'observation, la courbe représentant l'évolution de l'EVA de fond en fonction du mécanisme de la douleur laisse apparaître une diminution de l'EVA de fond essentiellement lors du premier mois de traitement, et ce de façon similaire pour les deux groupes de patients. Au-delà de ce premier mois de traitement, la baisse semble moindre. En effet, la douleur semble se stabiliser à partir de M3, en particulier lorsque le mécanisme de la douleur est de type mixte.

**Figure 29 :** Evolution de l'EVA de fond moyen en fonction du type de douleur diagnostiquée.



Lorsque la douleur est de type neuropathique, l'EVA de fond moyen passe de  $4,80 \pm 2,67$  à l'inclusion à  $1,83 \pm 1,77$  à la visite à un mois,  $1,10 \pm 1,59$  à la visite à trois mois,  $1,38 \pm 1,64$  à la visite à six mois. Néanmoins, au risque 5 % il n'y a aucune différence significative quant à l'évolution de la douleur de fond sur six mois.

Lorsque la douleur présente un mécanisme nociceptif mixte, l'EVA de fond moyen passe de  $5,31 \pm 2,35$  lors de l'inclusion à  $2,86 \pm 1,87$  lors de la visite à un mois, puis à  $3,24 \pm 2,16$  lors de la visite à trois mois et à  $2,80 \pm 3,10$  lors de la visite à six mois alors que l'analyse statistique au risque 5 % ne met en évidence aucune différence significative.

De plus, à chacune des visites (M0, M1, M3 et M6), au risque 5 % il n'existe aucune différence significative des scores moyens des EVA de fond et ce, quelque soit le mécanisme de la douleur (neuropathique confirmé ou non par le DN4, mixte).

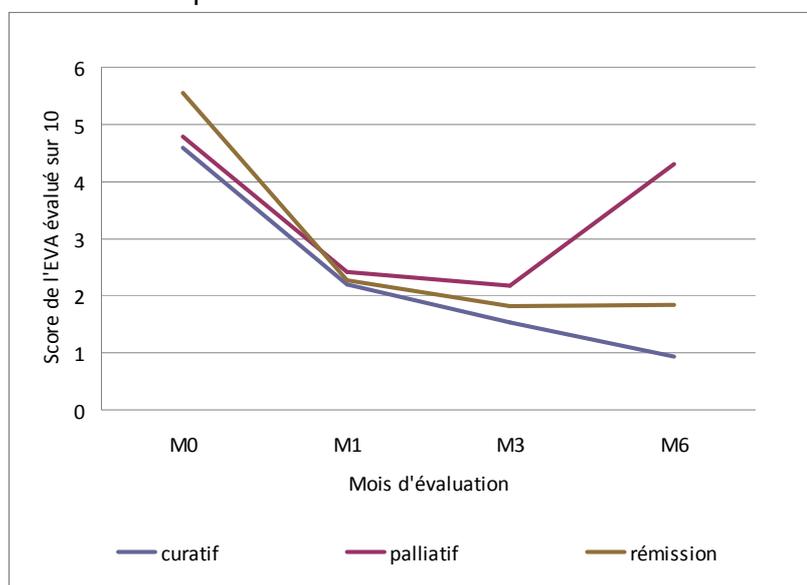
- **Situation du patient lors de l'inclusion**

Les patients ont été classés en trois catégories selon le statut de leur prise en charge au moment de l'inclusion. En effet, à l'inclusion, 44 patients étaient en situation curative, 31 en rémission et 18 en situation palliative avec une EVA de fond moyen respectivement pour chacune de ces trois catégories de  $4,53 \pm 2,20$ , de  $5,55 \pm 2,46$  et de  $4,78 \pm 2,97$ . Au risque 5 % il n'existe aucune différence significative de l'EVA de fond moyen de chacune de ces trois catégories.

La figure suivante représentant l'évolution de la douleur de fond au cours des six mois d'observation montre une diminution de la valeur de l'EVA de fond lors du premier mois d'utilisation quelle que soit la situation initiale du patient. Cette diminution de la douleur de fond ressentie par le patient semble se poursuivre jusqu'au sixième mois d'observation lorsque le patient est en situation curative. En revanche lorsque le patient est en rémission, la douleur semble se stabiliser à partir

du troisième mois d'observation. Lorsque le patient est en situation palliative, la douleur semble se stabiliser brièvement avant de progresser à nouveau.

**Figure 30** : Evolution de l'EVA de fond moyen en fonction de la situation du patient à l'inclusion.



En ce qui concerne les patients en situation curative, l'EVA de fond moyen de  $4,53 \pm 2,20$  à l'inclusion, passe à  $2,19 \pm 1,94$  lors de la visite à un mois, puis à  $1,53 \pm 1,70$  lors de la visite à 3 mois et à  $0,94 \pm 1,34$  lors de la visite à six mois. Néanmoins, au risque 5 % il n'existe aucune différence significative quant à l'évolution de ce paramètre.

En ce que concerne les patients en rémission, l'EVA de fond moyen de  $5,55 \pm 2,97$  lors de l'inclusion, passe à  $2,28 \pm 1,87$  lors de la visite à un mois, puis à  $1,82 \pm 2,01$  lors de la visite à trois mois et enfin à  $1,85 \pm 1,70$  lors de la visite à six mois. De même que pour les patients en situation curative et ceux en rémission, l'analyse de l'évolution de l'EVA sur une période de six mois ne montre aucune différence significative au risque 5 %.

En ce qui concerne les patients en situation palliative, l'EVA de fond moyen passe de  $5,55 \pm 2,46$  lors de la visite d'inclusion à  $2,41 \pm 2,35$  lors de la visite à un mois, à  $2,18 \pm 3,43$  lors de la visite à trois mois et enfin à  $5,65 \pm 3,11$  lors de la visite à six mois. De même que dans les deux situations précédentes, au risque 5 % il n'y a aucune différence significative quant à l'évolution de l'EVA de fond sur les six mois d'observation.

La comparaison des douleurs de fond moyennes à chacune des visites montre que lors de la visite M1, au risque 5 %, l'EVA de fond est significativement inférieure pour les patients en situation curative par rapport à l'EVA de fond des patients en situation palliative. En revanche lors de cette même visite, au risque 5 %, il n'y a aucune différence significative sur l'évolution de la douleur de fond que le patient est en rémission ou en situation palliative. A partir de la visite M3, l'EVA de

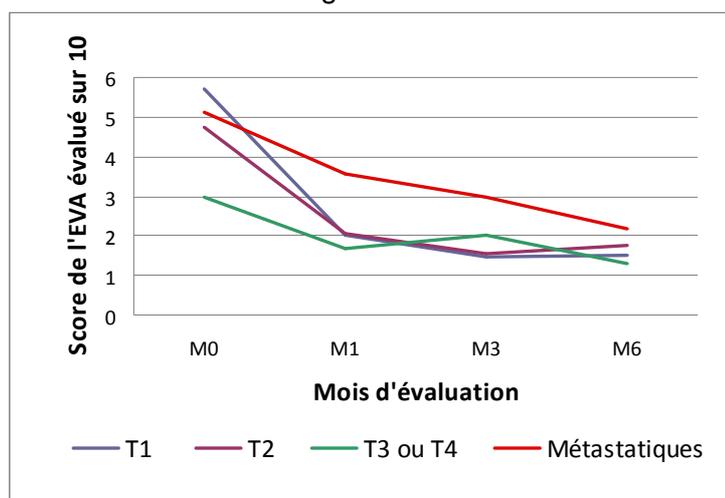
fond moyen est significativement inférieure, d'une part lorsque les patients sont en situation curative par rapport aux patients en situation palliative et d'autre part lorsque les patients sont en rémission par rapport aux patients en situation palliative. Cependant, au risque 5 %, quelle que soit la visite il n'y a aucune différence significative de l'EVA de fond lorsque le patient est en rémission ou en situation curative.

- **Stade initial de diagnostic**

De même que dans la population générale, dans la population observée, les stades initiaux de diagnostic du cancer ne sont pas identiques d'un patient à l'autre. Pour la réalisation de cette analyse, nous avons arbitrairement exclu les patients pour lesquels le stade initial de diagnostic n'était pas renseigné dans le dossier clinique. C'est pour cette raison que seuls 79 patients ont été pris en compte. De plus, pour simplifier l'analyse et obtenir des groupes de patients suffisants, nous avons classé les patients selon le stade principal « T » de la classification TNM. Par conséquent, les patients se répartissent comme suit : 27 ont été diagnostiqués avec une tumeur classée T1, 34 avec une tumeur classée T2, 9 avec une tumeur classée T3 ou T4 et enfin 9 patients étaient déjà au stade métastatique lors du diagnostic.

La figure représentant l'évolution de l'EVA de fond au cours des six mois d'observation, en fonction de chacune des classes ci-dessus, semble montrer une diminution de la douleur de fond lors du premier mois de traitement, suivie d'une stabilité de la douleur les mois suivants lorsque le patient a été diagnostiqué à T1, T2, T3 ou T4. En revanche, lorsque le patient a été diagnostiqué au stade métastatique, bien que la douleur de fond semble également diminuer, l'efficacité du traitement instauré semble moins importante que dans les cas précédents.

**Figure 31** : Evolution de l'EVA de fond moyen en fonction du stade de diagnostic.



En effet, pour les patients diagnostiqués en T1, l'EVA de fond moyen passe de  $5,7 \pm 3,1$  à l'inclusion à  $2 \pm 2,1$  lors de la visite à un mois, puis à  $1,5 \pm 1,3$  lors de

la visite à trois mois et enfin à  $2,1 \pm 3$  lors de la visite à six mois. Pour les patients diagnostiqués au stade T2, l'EVA de fond moyen passe de  $4,8 \pm 2,3$  à l'inclusion à  $2,1 \pm 1,8$  puis à  $1,6 \pm 2,2$  et à  $1,8 \pm 2,5$  à chacune des trois visites de suivi. Pour les patients diagnostiqués au stade T3 ou T4, l'EVA de fond moyen passe de  $3,0 \pm 2,3$  lors de l'inclusion à  $1,6 \pm 1,6$  puis à  $2 \pm 1,8$  et enfin à  $1,3 \pm 1,8$  lors de chacune des trois visites. Enfin, lorsque le patient est diagnostiqué au stade métastatique, l'EVA de fond moyen passe de  $5,1 \pm 2,1$  lors de l'inclusion à  $3,5 \pm 1,4$  puis à  $3 \pm 2,9$  et à  $1,2 \pm 1,3$ . Néanmoins quelque soit le stade de diagnostic, au risque 5 %, l'évolution de l'EVA pour chaque catégorie ne met en évidence aucune différence significative.

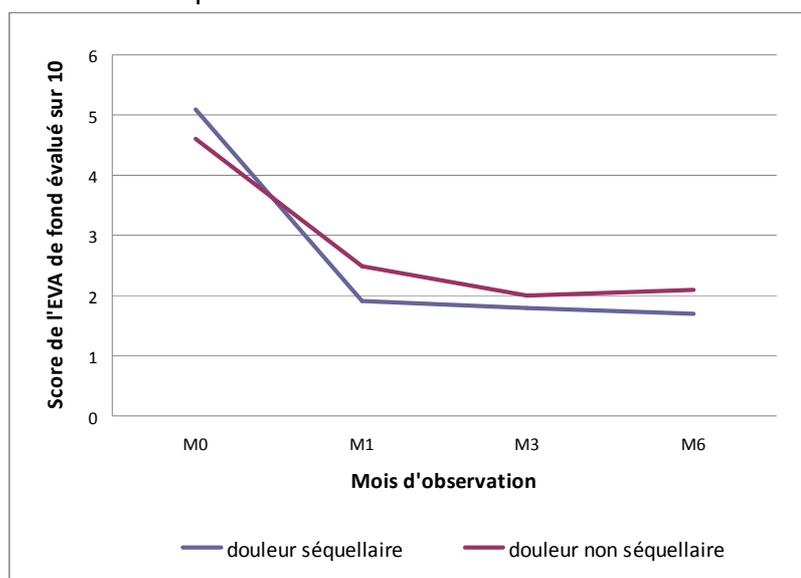
Au risque 5 %, au moment de l'inclusion, il n'y a aucune différence significative des EVA de fond que le patient ait été diagnostiqué à T1, T2, T3, T4, ou au stade métastatique. En revanche, lors de la visite au cours du premier mois de traitement, l'EVA de fond des patients diagnostiqués en T1 est significativement inférieure à celle des patients diagnostiqués en T2. Lors de la visite à trois mois de traitement, l'EVA de fond des patients diagnostiqués en T1, est d'une part toujours significativement inférieure à celle des patients diagnostiqués en T2, et d'autre part, significativement inférieure à celle des patients diagnostiqués en T3 ou T4. Néanmoins, ces différences deviennent non significatives lors de la visite à six mois.

- **Séquellaire**

Lors de la consultation initiale, certaines caractéristiques de la douleur ont été identifiées. Parmi celles-ci nous pouvons citer le caractère séquellaire ou non de la douleur.

La courbe représentant l'évolution de l'EVA de fond sur les six mois d'observation montre une décroissance de ce paramètre que la douleur soit séquellaire ou non.

**Figure 32** : Evolution de l'EVA de fond moyen selon que la douleur est séquellaire ou non.



Lorsque la douleur est séquellaire, l'EVA de fond moyen passe de  $5,1 \pm 2,5$  lors de l'inclusion à  $1,9 \pm 1,6$  lors de la visite à un mois du début de traitement, puis à  $1,8 \pm 1,9$  lors de la visite M3 et à  $1,7 \pm 2$  lors de la visite M6. Lorsque la douleur n'est pas séquellaire, l'EVA de fond moyen passe de  $4,6 \pm 2,5$  lors de l'inclusion à  $2,5 \pm 2$  lors de la visite à un mois,  $1,9 \pm 2,1$  lors de la visite M3 et  $2,4 \pm 2,8$  lors de la visite M6. Quelle que soit la situation, séquellaire ou non, au risque 5 % il n'existe pas de différence significative quant à l'évolution de l'EVA de fond sur les six mois d'observation.

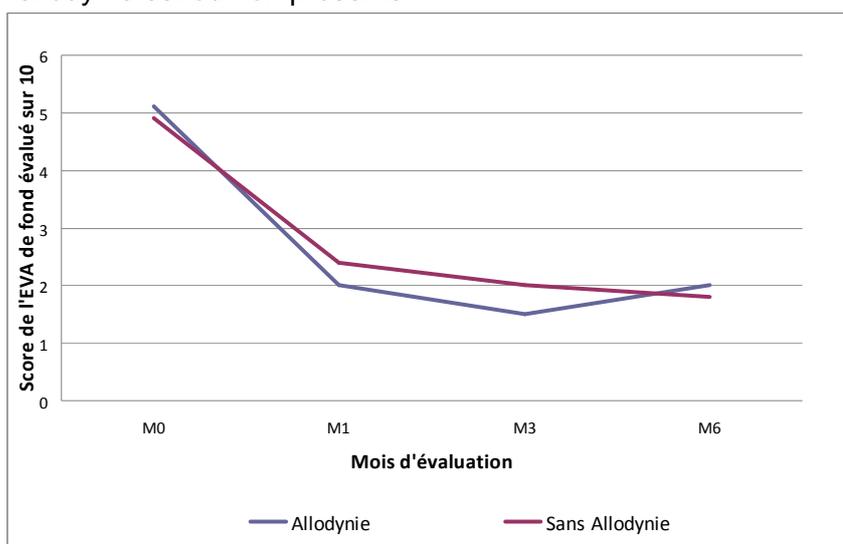
La comparaison de la douleur de fond, pour chacun des groupes de patients lors des visites M0, M1, M3, et M6, ne montre aucune différence significative entre les valeurs de l'EVA de fond à l'inclusion, à M1 ou à M6. En revanche, lors de la visite M3, la douleur de fond est significativement plus faible lorsque la douleur est non séquellaire.

- **Allodynie**

Lors de la consultation initiale, les médecins ont également recherché la présence d'une allodynie. En effet, 29 patients présentaient une allodynie lors de l'inclusion alors que 64 patients avaient une douleur sans allodynie.

La figure représentant l'évolution de l'EVA de fond au cours des six mois de traitement illustre une diminution de la douleur de fond essentiellement au cours du premier mois d'observation puis une stabilité de cette douleur que les patients aient ou non une douleur avec allodynie.

**Figure 33** : Evolution de l'EVA de fond moyen selon qu'une allodynie est ou non présente.



En ce qui concerne les patients ayant une allodynie, l'EVA de fond moyen passe de  $5,1 \pm 2,6$  lors de l'inclusion à  $2 \pm 1,6$  lors de la visite M1, à  $1,5 \pm 1,1$  lors de

la visite M3 et enfin à  $2,1 \pm 2,2$  lors de la visite M6. Pour les mêmes temps observatoires, l'EVA de fond moyen des patients ne présentant pas d'allodynie lors de l'inclusion passe de  $4,9 \pm 2,5$  à  $2,2 \pm 1,9$  à  $2,1 \pm 2,1$  et à  $1,9 \pm 2,4$ . Au risque 5 % l'analyse de l'évolution de l'EVA de fond sur les six mois d'observation ne met en évidence aucune différence significative.

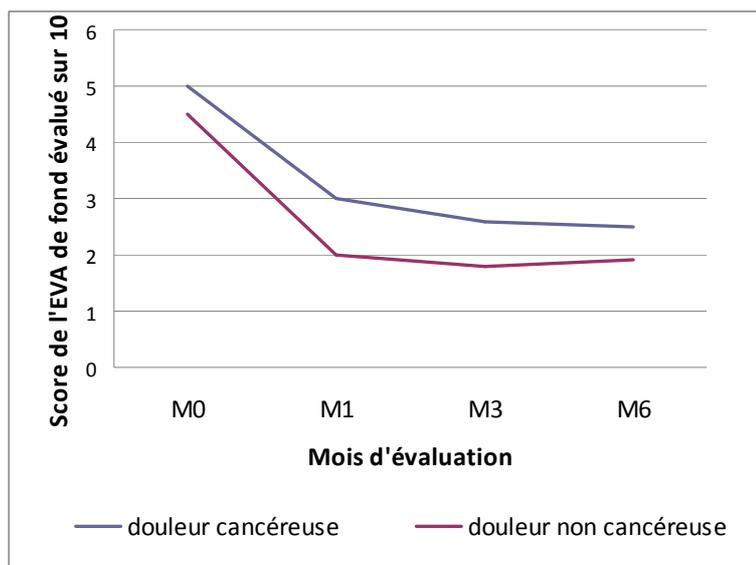
Lors de l'inclusion, au risque 5 %, l'EVA de fond moyen est significativement inférieure chez les patients ne présentant pas d'allodynie. En revanche à M1 l'EVA de fond moyen est significativement inférieure chez les patients présentant une allodynie. Cette différence devient non significative lors de visites suivantes.

- **Origine de la douleur**

Les douleurs dont souffraient les patients ont été classées en fonction de leur origine en deux grands critères. En effet, lors de la consultation initiale, le médecin classe la douleur diagnostiquée selon que cette dernière soit d'origine cancéreuse, c'est-à-dire induite par la masse tumorale elle-même, ou qu'elle soit induite par le traitement du cancer.

En ce qui concerne l'origine cancéreuse ou non de la douleur, la courbe représentant l'évolution de l'EVA de fond montre une diminution de la douleur de fond au cours du premier mois de traitement puis une relative stabilité de cette douleur. En effet, lorsque la douleur est d'origine cancéreuse, le score moyen de l'EVA de fond passe de  $5 \pm 2,4$  à l'inclusion,  $3 \pm 1,9$  à la visite M1,  $2,6 \pm 2,5$  à la visite M3 et  $2,5 \pm 2,4$  à la visite M6. De même, lorsque cette dernière est d'origine non cancéreuse, le score de l'EVA de fond passe respectivement pour chacune des visites de  $4,9 \pm 2,6$  à  $2 \pm 1,7$  à  $1,8 \pm 1,8$  et enfin à  $1,9 \pm 2,4$ .

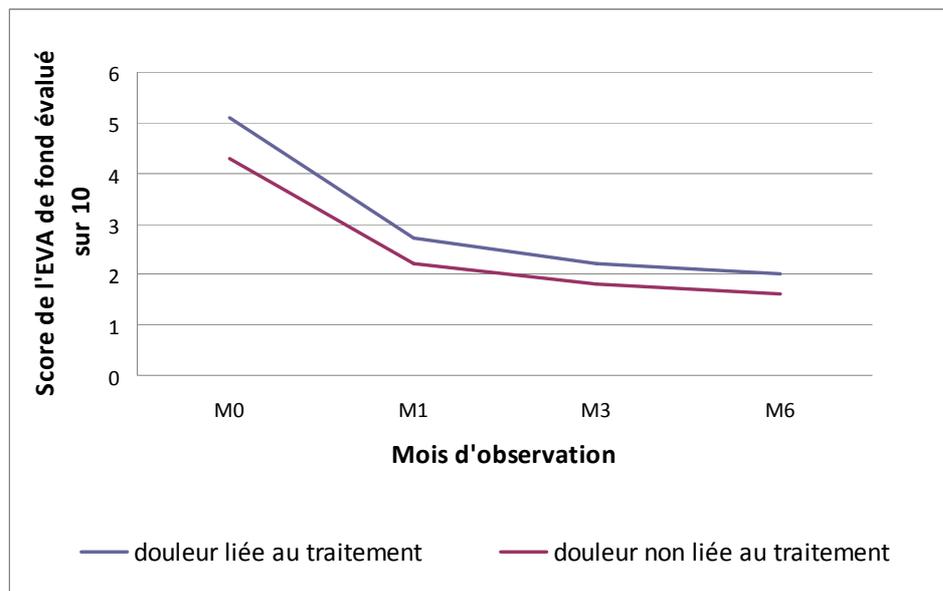
**Figure 34 :** Evolution de l'EVA de fond moyen selon que la douleur est cancéreuse ou non.



Au risque 5 % il n'existe aucune différence significative relative à l'évolution de l'EVA de fond en fonction de l'une ou l'autre des deux catégories précédemment citées. En revanche, nous pouvons souligner que la douleur est significativement plus faible au moment de l'inclusion lorsque la douleur est d'origine non cancéreuse. Cependant, cette différence qui devient non significative lors des visites suivantes.

En ce qui concerne les douleurs induites ou non par le traitement du cancer, la courbe représentant l'évolution de l'EVA de fond au cours des six mois d'observation montre une diminution de l'intensité de la douleur de fond essentiellement lors du premier mois. Puis cette amélioration semble moins importante, la douleur semblant même s'intensifier au sixième mois lorsqu'elle n'est pas provoquée par le traitement. Le score moyen de l'EVA de fond passe de  $5,1 \pm 2,6$  à l'inclusion à  $2,7 \pm 1,9$  à M1, puis à  $2,2 \pm 2,4$  à M3 et à  $1,8 \pm 1,9$  à M6 lorsque la douleur est induite par le traitement. Lorsque cette dernière n'est pas induite par le traitement du cancer, ce score passe respectivement de  $4,3 \pm 2,9$ , puis à  $2,2 \pm 2$  à  $1,5 \pm 1,3$  et enfin à  $1,2 \pm 3,3$ . Au risque 5 % quelle que soit la situation considérée, il n'y a aucune différence significative quant à l'évolution de l'EVA de fond sur les six mois d'observation. Néanmoins, à l'inclusion, contrairement à ce qui est observé lors de visites suivantes, l'EVA est significativement plus importante lorsque la douleur est induite par le traitement que lorsqu'elle ne l'est pas.

**Figure 35** : Evolution de l'EVA de fond moyen selon que la douleur est liée ou non au traitement du cancer.



## 4 - DISCUSSION

Les différentes figures représentant l'évolution des critères d'évaluation au cours des six mois d'observation ont un aspect similaire, quelque soit le paramètre considéré. En effet, que ce soit pour la douleur de fond, la douleur de pic, la gêne

fonctionnelle, l'impact sur le sommeil ou sur l'humeur, l'amélioration du paramètre évalué semble majeure au cours du premier mois de traitement puis se stabilise les mois suivants. Cette observation est en corrélation avec le ressenti globalement positif des prescripteurs et des patients. En revanche, l'analyse statistique réalisée n'a mis en évidence aucune différence significative, aussi bien sur l'évolution du paramètre principal d'évaluation de l'efficacité que sur l'évolution des paramètres secondaires. Par conséquent, lors de cette étude, nous n'avons mis en évidence qu'une simple tendance.

Cette absence de significativité soulève plusieurs questions. Tout d'abord, le nombre de patients inclus est-il suffisant pour évaluer l'ensemble des objectifs de l'étude ? Pour calculer le nombre minimum de patients à inclure, nous avons considéré qu'une diminution d'un point sur l'échelle d'évaluation par rapport à la valeur renseignée à la visite d'inclusion témoignait d'une efficacité du traitement sur le critère considéré. Par conséquent, pour réaliser une étude statistique fiable, le calcul révèle un nombre minimum de 84 patients. De façon à palier aux arrêts de traitements au cours de la réalisation de l'étude, nous nous étions fixés comme objectif d'inclure 100 patients. Or en janvier 2011, en raison de la disponibilité du Versatis® en officine, bien que n'ayant inclus que 93 patients, nous avons été contraints d'arrêter les inclusions. En effet, le suivi des patients mis sous Versatis® est alors devenu très compliqué, ces derniers ne revenant plus au centre pour le renouvellement de leur prescription et la dispensation des patchs. Bien que ce nombre puisse sembler suffisant au premier abord, en raison des arrêts de traitement (décision médicale, décès du patient ou encore patients perdus de vue), ce nombre n'a cessé de diminuer au cours des visites successives pour n'atteindre que 39 patients lors de la visite M6. A la fin de l'observation, le nombre de patients encore en cours de traitement était donc insuffisant pour assurer la réalisation d'une analyse statistique de qualité.

Le nombre insuffisant de patients en fin d'étude ne nous permet pas d'affirmer avec certitude que l'absence de significativité des résultats soit liée à un faible effet des patchs. De façon à obtenir un nombre de patients suffisant tout au long de l'étude, il aurait fallu augmenter la durée des inclusions ou réaliser l'étude en multicentrique. Cependant ces deux propositions n'ont pu être envisagées, la première en raison de la difficulté de suivre les patients en ville et la seconde en raison, d'une part, de la conception initiale de l'étude et d'autre part, de l'absence de moyens mis à notre disposition pour mener à bien cette étude.

La seconde question que soulève la non significativité de ces résultats concerne l'importance des biais de l'étude. N'y en a-t-il pas trop ce qui influencerait l'objectivité et la qualité des résultats obtenus ? En effet, de nombreux biais existent dans cette étude, ce qui influence l'évaluation que fait le patient de sa douleur, sans pour autant être pris en compte dans l'analyse.

Parmi ces biais, nous pouvons d'une part citer l'influençabilité du patient. Bien que le médecin se doive d'être neutre lors de l'auto-évaluation, son attitude peut influencer le patient. En effet, beaucoup de patients ont tendance à sous estimer leur douleur face au médecin.

D'autre part, il faut garder en mémoire que les patients inclus sont tous pris en charge au CRG dans le cadre du traitement ou du suivi de leur cancer et en conséquence, l'évolution de la maladie ou la mise en place d'un traitement

(chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie...) peut accentuer la douleur initialement ressentie par le patient. Il peut en être de même en raison de la survenue d'éléments imprévus difficilement gérables par le patient dans sa vie personnelle. La douleur évaluée n'est donc plus la même que celle évaluée lors de la visite d'inclusion. L'intensité de la douleur de base évaluée lors de la visite d'inclusion peut donc varier au cours des six mois d'observation en raison de la survenue d'éléments extérieurs non pris en considération. La majoration de la douleur et donc des traitements n'est donc pas systématiquement liée à une inefficacité des traitements.

Ces biais sont des éléments à garder en mémoire. En effet, il s'agit de facteurs incompressibles mais difficilement évaluables. Pour tenter de minimiser leur importance lors de l'évaluation, plusieurs options s'offriraient à nous. Tout d'abord, nous aurions pu limiter dans le temps la durée de l'observation. Cependant, cette alternative n'a pas été retenue car elle réduisait également la pertinence de l'observation. La seconde alternative qui aurait pu être envisagée lors de la conception de l'étude consistait à réaliser un suivi plus rapproché des patients. Or cela impliquait de modifier les pratiques des prescripteurs en jouant sur le calendrier des visites. Par conséquent, sans un soutien notamment financier permettant de couvrir en particulier les frais engendrés par ces visites supplémentaires (consultation, transport...) cette alternative n'a pu être retenue. La troisième option que nous aurions pu envisager était la cotation de chacun de ces biais de façon à les intégrer aux résultats.

La troisième question que soulèvent ces résultats est celle de « la population inclue suffisamment homogène ou pas pour permettre la réalisation d'une telle observation ? » En effet, à travers cette étude, nous cherchions à évaluer la pertinence des prescriptions de Versatis® dans la pratique quotidienne. Par conséquent, nous avons inclus prospectivement tout nouveau patient adulte, atteint d'un cancer pour lequel a été mis en place un traitement par Versatis® sans définir d'autres critères d'exclusion. Or dans la deuxième partie de l'analyse nous avons pu distinguer plusieurs sous-groupes de patients en fonction de certaines caractéristiques. Nous avons, en effet, distingué :

- les patients présentant une douleur neuropathique *versus* ceux présentant une douleur mixte,
- les patients en situation curative *versus* ceux en situation palliative ou en rémission,
- les patients présentant une douleur séquellaire *versus* ceux présentant une douleur non séquellaire,
- les patients présentant une allodynie *versus* ceux n'en ayant pas,
- les patients présentant une douleur d'origine cancéreuse *versus* ceux présentant une douleur non cancéreuse.

Dans le but d'approfondir l'évaluation, nous avons alors cherché à évaluer l'évolution de l'EVA de la douleur de fond au cours des six mois d'observation pour chacun des sous-groupes cités ci-dessus. De même que pour la population générale, quelque soit le sous-groupe de patients étudié, sur les six mois d'observation, au risque 5 % il n'y a aucune différence significative quant à l'évolution du score de l'EVA de fond. Cependant, ces résultats sont à prendre avec précaution puisque le nombre de patients par sous-groupe est trop faible pour que l'analyse statistique soit fiable.

Puis, nous avons cherché à comparer les scores de l'EVA de la douleur de fond de chacun des sous-groupes de patients et ce, à chaque temps d'évaluation.

Pour ce qui est de l'évaluation par rapport au type de douleur, il n'y a aucune différence significative du score de l'EVA de la douleur de fond, que celle-ci ait un mécanisme neuropathique ou mixte aussi bien lors de la visite d'inclusion que lors des visites M1, M3, ou M6. Le patch de Versatis® ayant une indication sur les douleurs neuropathiques, ces résultats peuvent s'expliquer par le fait qu'il existe une composante neuropathique lorsque le mécanisme de la douleur est mixte. Lorsque le patient souffre d'une douleur mixte, nous avons pu constater que le caractère neuropathique n'était pas systématiquement objectivé par un test DN4 positif. De façon à confirmer l'efficacité de l'emplâtre sur la composante neuropathique de la douleur, il serait intéressant de comparer les résultats obtenus avec ceux de patients souffrant de douleur nociceptive. Or, les prescripteurs n'ayant pas l'habitude de proposer ce traitement aux patients souffrant de douleur nociceptive, les résultats obtenus ne nous permettent pas de réaliser une telle analyse.

Concernant l'évaluation de la douleur de fond en fonction de la situation (curative, palliative ou rémission) du patient, il n'y a aucune différence significative lors de la visite d'inclusion. En revanche, lors de la visite à un mois, l'EVA de fond est significativement inférieure lorsque le patient est en situation curative par rapport à celle observée chez les patients en situation palliative. Ces résultats mettent en évidence le fait que plus la prise en charge de la douleur est précoce, meilleure est la réponse au traitement. En effet, en situation curative ou en rémission, nous pouvons suspecter une douleur moins ancienne que lorsque le patient est en situation palliative. Cette meilleure efficacité du traitement lors d'une prise en charge précoce a été observée au cours de cette étude de façon spectaculaire pour 3 patients pris en charge à la phase aiguë de la douleur. En effet, la douleur a totalement disparu, et ce, de façon rapide et durable, puisque l'ensemble des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques a été arrêté à l'issue du premier mois de traitement. Cette observation met en évidence le fait qu'une prise en charge rapide et efficace évite l'installation de la douleur et avec elle, la mémoire de la douleur que l'on retrouve à la phase chronique. Néanmoins, le faible nombre de patients dans cette situation n'a pas permis de réaliser une analyse statistique de cette observation.

Les résultats obtenus ici soulignent une question éthique fondamentale à laquelle il est difficile de répondre : à quels patients est-il légitime de proposer la mise en place d'un traitement par Versatis® et inversement quels sont les patients à exclure. En effet, le patch de Versatis® étant facturé à 3,50 €, le coût d'un mois de traitement varie entre 105 € et 315 €. Par conséquent, si l'on prend en compte l'impact économique de cette prise en charge, il est compréhensible de vouloir limiter les prescriptions aux seuls patients susceptibles d'y répondre. Or est-il envisageable de ne pas proposer un traitement antalgique aux patients en situation palliative sur le seul critère qu'ils répondent moins bien que les patients en situation curative ?

En ce qui concerne l'évaluation de la douleur de fond en fonction du stade de diagnostic initial, il n'y a aucune différence significative entre les différents groupes au moment de l'inclusion. En revanche, lors des visites M1 et M3, la douleur de fond

est significativement inférieure lorsque le patient est diagnostiqué en T1. Ces résultats vont dans le même sens que ceux obtenus précédemment à savoir : plus le patient est pris en charge précocement, meilleure est la réponse au traitement.

Pour l'évaluation de la douleur de fond en fonction de la caractéristique séquellaire ou non de la douleur il n'y a aucune différence significative et ce, quelque soit le moment de l'évaluation. Ce résultat peut sembler surprenant au premier abord or son explication est très simple. En effet, il suffit de comprendre que l'on parle aussi de douleur séquellaire lorsque celle-ci est causée par une lésion irréversible, cette dernière n'étant pas synonyme de douleur chronique. Il est donc tout à fait envisageable de prendre en charge une douleur séquellaire à un stade précoce. De plus, il faut garder en mémoire le faible nombre de patients et les arrêts en cours d'évaluation. Contrairement aux critères précédents, nous pouvons affirmer avec les données dont nous disposons que ce critère ne doit pas influencer les prescripteurs dans leur choix de mise ou non du patient sous Versatis®.

En ce qui concerne l'évaluation de la douleur de fond en fonction de la présence ou non d'une allodynie, il n'y a aucune différence significative lors de l'inclusion. En revanche, lors de la visite M1, l'EVA de la douleur de fond est significativement inférieure chez les patients présentant une allodynie. Lors de la mise en place du traitement, la présence d'une allodynie améliorerait la qualité de la réponse. Cependant, cette meilleure réponse des patients allodyniques par rapport aux patients non allodyniques semble s'estomper dans le temps. La présence d'une allodynie apparaît néanmoins comme un critère de choix devant être recherché pour la mise en place d'un traitement par Versatis®.

Enfin, pour l'évaluation de la douleur de fond en fonction de la cause de la douleur, nous avons remarqué que le score de l'EVA de fond est significativement plus important lors de la visite M0, quand la douleur est induite par le traitement, cette différence devenant non significative lors des visites suivantes. La cause de la douleur ne semble pas être un critère fondamental dans l'importance de la réponse au traitement. En effet, bien que la diminution de la douleur apparaisse plus importante lorsque la cause douloureuse est liée au traitement, il ne faut pas oublier que dans ce cas la cause de la douleur est connue et acceptée par le patient lors de la mise en place du traitement générateur de la douleur. Cette douleur est donc perçue comme un paramètre maîtrisable. En effet, la suppression de la cause (radiothérapie,...) peut permettre de réduire la douleur.

L'évaluation de la tolérance au patch de Versatis® réalisée dans cette étude révèle une très bonne tolérance des patients. En effet, 9 % des patients inclus ont présenté des effets indésirables : 4 % ont eu des irritations, 2 % une douleur au retrait du patch, 1 % un picotement autour du patch et 1% une allergie. De plus, seuls 2 % des patients ont été amenés à arrêter l'application du patch en raison de la survenue d'effets indésirables. Ces résultats sont inférieurs aux données officielles selon lesquels 16 % des patients présentent des effets indésirables [33]. Néanmoins, le type de manifestations observées est comparable à ce qui est décrit dans le résumé des caractéristiques du Versatis®. L'un des points importants à souligner est que le Versatis® est beaucoup mieux toléré que les antidépresseurs ou les antiépileptiques. En effet, la littérature relève pour ces deux classes des manifestations indésirables générales. Ces manifestations survenant de manière

systematique en raison de leur mécanisme d'action pour les antidépresseurs et chez plus de 30 % pour les antiépileptiques. C'est notamment en raison de sa très bonne tolérance que les prescripteurs sont tentés d'utiliser le Versatis® en première intention et ce, malgré une efficacité non démontrée et en l'absence de recommandation des sociétés savantes.

Outre l'évaluation de l'efficacité de l'emplâtre de Versatis®, nous avons cherché lors de la réalisation de cette étude à déterminer si l'application du patch de Versatis® a permis de diminuer les consommations des autres antalgiques prescrits. Cependant, au risque 5 %, il n'y a aucune différence significative quant à la prescription des antalgiques de palier II et III, des antiépileptiques et des antidépresseurs et ce, quelle que soit la visite considérée. En revanche, la prescription d'antalgiques de palier I est significativement inférieure lors de la visite M6. Le recours fréquent à la prescription d'antalgiques de cette classe soulève la question de la pertinence de la prescription. En effet, les antalgiques de palier I sont peu, voire pas efficaces sur les douleurs neuropathiques. Or, ces dernières représentent la majorité des douleurs recensées. Après discussion avec les prescripteurs à ce sujet, le recours à cette classe pharmacologique est d'une part liée à la présence au sein de la cohorte de douleurs mixtes et d'autre part au fait que les antalgiques de palier I permettent de réduire les posologies des antalgiques de palier II et III. La diminution observée de leur prescription au cours du sixième mois peut être en lien avec une diminution de la part nociceptive de la douleur au sein des douleurs mixtes, ou une majoration des douleurs nécessitant le recours aux autres classes pharmacologiques. Cette évaluation de la consommation des antalgiques associés au Versatis® présentait un intérêt en raison du coût élevé du patch et donc de l'impact économique que génère sa prescription. Or comme nous venons de l'illustrer, le Versatis® ne permet pas de réduire la prescription des traitements antalgiques associés. Il s'agit en réalité d'une nouvelle spécialité pharmaceutique utilisée le plus souvent en association. Bien qu'au CRG, les prescripteurs aient tendance à le prescrire en première intention lorsque les patients présentent des douleurs neuropathiques ou mixtes, le Versatis® ne se substitue pas à la prise en charge définie par les recommandations officielles mais il s'y rajoute. Par conséquent, il faut donc intégrer dans les dépenses de santé, le surcoût généré par la prescription hors AMM du Versatis®.

# **CONCLUSION**

L'étude réalisée est une étude prospective, observationnelle. Son objectif n'est donc pas de modifier les habitudes des prescripteurs, mais uniquement d'évaluer à un temps donné la pertinence de la prescription du Versatis®. Cette étude n'a donc pas influencé la conduite de la consultation médicale. Néanmoins, elle a permis aux prescripteurs d'être plus rigoureux dans leurs interrogatoires et la rédaction de leurs comptes rendus de consultations. En effet, nous avons pu remarquer, au fur et à mesure, de l'avancée de l'étude une homogénéisation des informations présentes dans ceux-ci.

Cette étude ne nous a pas permis d'objectiver les tendances mises en évidence pour chacun des paramètres évalués. Dans le but de confirmer leur amélioration, il serait intéressant de réaliser une nouvelle étude multicentrique, de façon à obtenir un nombre de patients suffisant tout au long de l'étude.

La tendance mise en évidence par les résultats de cette observation a permis néanmoins d'améliorer le suivi des patients. En effet, nous avons constaté au cours de cette étude que lorsqu'un patient répond au traitement, cette réponse est objectivée dès la visite d'évaluation du premier mois. Par conséquent, depuis la réalisation de cette étude, lorsque la réponse est inexistante ou insuffisante à la visite d'évaluation du premier mois, la prescription de Versatis® est arrêtée. Le patient est considéré comme non répondeur. Cette nouvelle habitude prise par les prescripteurs permet de limiter les prescriptions inutiles de Versatis®. Cependant, nous n'avons pas observé de modifications fondamentales des habitudes de prescriptions suite à cette étude. En effet, le nombre de nouveaux patients mis sous Versatis® est resté stable, soit environ dix par mois.

L'un des objectifs de l'étude réalisée était d'identifier une ou plusieurs caractéristiques de la douleur devant être recherchées avant la mise en place du traitement par Versatis®, dans le but d'améliorer la qualité de la réponse par rapport à une population non sélectionnée.

Les patients inclus présentaient tous une douleur avec une composante neuropathique, il n'a donc pas été possible d'identifier une amélioration significativement supérieure de la douleur de fond en fonction du mécanisme de la douleur. En effet, la présence d'une composante neuropathique se révèle être la caractéristique que doit présenter *a minima* la douleur diagnostiquée avant d'envisager la prescription du patch de Versatis®.

Parmi les autres caractéristiques de la douleur qui doivent être recherchées par le prescripteur pour espérer une bonne réponse au traitement par Versatis®, nous pouvons citer d'une part, les patients en début de prise en charge (*versus* les patients en situation palliative), les patients diagnostiqués à un stade précoce (*versus* ceux diagnostiqués à un stade avancé de leur cancer). Or ce critère d'exclusion soulève une question éthique que tout prescripteur doit se poser. En effet, est-il éthique d'exclure les patients en situation palliative en raison d'une réponse moins importante ? D'autre part, le second critère objectivé par cette étude, comme élément devant être recherché par le prescripteur lors de la mise en place du traitement par Versatis® est la présence d'une allodynie au moment du diagnostic. En effet, lorsque la douleur présente une allodynie, la réponse à la mise en place du Versatis® est souvent meilleure que lorsqu'il n'y a pas d'allodynie. La recherche de ce critère semble d'autant plus fondamentale avant d'instaurer un traitement par

Versatis® que sa recherche est aisément réalisable dans la pratique quotidienne sans pour autant soulever de problème éthique majeur.

La confirmation de ces résultats par une étude randomisée multicentrique de façon à obtenir un nombre de patients suffisant permettrait d'établir de réelles recommandations pour la prescription de ces patchs et ainsi d'encadrer les prescriptions actuelles. Cependant, malgré l'absence de cadre, la très bonne tolérance, d'une part ressentie par les prescripteurs et les patients et d'autre part objectivée par les résultats de cette observation, est en faveur de la prescription du Versatis® et ce, en particulier chez les patients souvent âgés, polymédiqués. Par conséquent, le Versatis® est toujours utilisé en première intention au CGR dans la prise en charge des douleurs neuropathiques ou mixtes.

L'une des interrogations à laquelle souhaiteraient également pouvoir répondre les prescripteurs est la suivante : « quelle est la durée optimale de traitement ? » Cependant, cette question n'ayant pas été évoquée lors de la conception de l'étude, les résultats obtenus ne permettent pas d'y répondre.

## ANNEXE 1

<b>Tableau I : Principaux éléments cliniques orientant vers le diagnostic d'une douleur neuropathique</b>	
Contexte de survenue	Lésion ou maladie connue ou suspectée du système nerveux Contexte particulier (postopératoire, traumatique) pouvant s'accompagner d'une lésion nerveuse Décours temporel plausible entre la lésion et l'apparition de la douleur. Il peut exister un intervalle libre de plusieurs semaines ou mois (généralement pas plus d'un an) entre la lésion et l'apparition des douleurs
Description des douleurs	Caractéristiques particulières de douleurs spontanées continues (brûlure, froid douloureux) ou paroxystiques (décharges électriques) Association à des douleurs provoquées (par le frottement, la pression, le froid ou le chaud) – l'allodynie au frottement et au froid étant plus caractéristique de ces douleurs
Sensations positives non douloureuses associées	Engourdissements, fourmillements, picotements, démangeaisons
Signes neurologiques négatifs dans la zone douloureuse	Déficit thermo-algique (piqûre, chaud, froid) Autre déficit sensitif (tact, proprioception) Déficit moteur Autres (anomalies de réflexes...)
Signes neurologiques positifs	Allodynie au frottement, à la pression, au froid, au chaud
Aire douloureuse	La douleur siège dans un territoire déficitaire systématisé compatible avec une lésion neurologique périphérique ou centrale.

*Extrait de : Douleurs évaluation-diagnostic-traitement. Recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur, Mai 2010.*

<b>Tableau II : Principales étiologies des douleurs neuropathiques chez l'adulte en population générale</b>	
<i>Causes fréquentes</i>	
Etiologies périphériques	<b>Radiculopathies</b> Radiculopathies (hernie discale, canal lombaire étroit, post-chirurgie du rachis...) <b>Mononeuropathies / plexopathies</b> Mononeuropathies post-chirurgicales ou post-traumatiques Syndromes canaux (canal carpien notamment) Douleurs post-zostériennes Douleurs neuropathiques associées au cancer (par compression ou envahissement nerveux) Plexopathies post-radiales <b>Polyneuropathies</b> Neuropathies du diabète Polyneuropathies idiopathiques à petites fibres Neuropathies alcooliques Neuropathies toxiques et chimio-induites
Etiologies centrales	Accident vasculaire cérébral Lésions médullaires traumatiques Sclérose en plaques
<i>Causes plus rares</i>	
Etiologies périphériques	Neuropathies du VIH Neuropathies des maladies de système (lupus, PAN, Gougerot Sjögren, amylose) Neuropathies carencielles ou métaboliques (autre que l'alcool) Neuropathies médicamenteuses Neuropathies génétiques (maladie de Fabry...)
Etiologies centrales	Syringomyélie Autres lésions médullaires (tumeurs, lésions vasculaires...) Lésions cérébrales (autres que les AVC)

*Extrait de : Douleurs évaluation-diagnostic-traitement. Recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur, Mai 2010.*

<b>Tableau III : Eléments d'évaluation de la douleur neuropathique au cours de l'entretien dirigé par le médecin</b>	
<i>Contexte familial et social, antécédents, mode d'apparition de la douleur, traitement, attente du patient</i>	Interrogatoire
<i>Localisation de la douleur</i>	Interrogatoire Schéma
<i>Douleur continue (intensité) au cours des dernières 24 heures</i>	EN/EVS/EVA ou Questionnaire concis sur les douleurs
<i>Symptômes neuropathiques</i>	EN/EVS/EVA
Douleur paroxystique au cours des dernières 24 heures (intensité, fréquence des décharges électriques) Douleurs provoquée (intensité, mode de déclenchement)	Nombre de paroxysmes par jour  Mode de déclenchement des douleurs provoquées (frottement, pression, froid)
Paresthésies / dysesthésis (intensité)	Questionnaires spécifiques de symptômes (NPSI) (pour le spécialiste)
<i>Impact fonctionnel sur l'activité générale, sur la marche, sur le travail habituel, le sommeil</i>	EN/EVS/EVA Périmètre de marche Questionnaire concis sur les douleurs
<i>Impact de la douleur sur l'humeur / anxiété</i>	Questions ouvertes ou Questionnaire concis sur les douleurs Autoquestionnaire HAD (pour le spécialiste)
<i>Soulagement apporté par le traitement</i>	EN ou EVS de soulagement Echelle d'impression clinique globale (catégorielle)
EN : Echelle Numérique entre 0 et 10, les extrémités correspondant à l'absence de douleur et la douleur maximale imaginable, ou 0% absence de soulagement, 100% soulagement maximal ; EVA : Echelle Visuelle Analogique, réglette de 100 mm de long, le patient indique le niveau de sa douleur en déplaçant un curseur le long de cette ligne. La valeur des extrémités est notifiée aux patients de façon écrite et verbale lors de son utilisation « pas de douleur » « douleur maximale imaginable » ; EVS : Echelle Verbale Simple utilisant des catégories ordonnées (absente, faible, modérée, forte, extrêmement forte) ; HAD : questionnaire Hospital Anxiety and Depression ; NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory.	

*Extrait de : Douleurs évaluation-diagnostic-traitement. Recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur, Mai 2010.*

<b>Tableau IV - Synthèse des traitements médicamenteux de niveau de preuve A ou B commercialisés en France pour le traitement des douleurs neuropathiques et libellé des autorisations de mise sur le marché (AMM).</b>				
Traitements	Ndp	Grade de recommandation	AMM en analgésie chez l'adulte	Recommandations
<i>Antidépresseurs tricycliques</i>				
Amitriptyline	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies, études négatives dans la douleur neuropathique du VIH)	AMM douleur neuropathique périphérique de l'adulte	Recommandé en 1 <sup>ère</sup> intention
Imipramine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleur neuropathique	
Clomipramine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleur neuropathique	Recommandé en 1 <sup>ère</sup> intention
Maprotiline	2	B (présomption d'efficacité)	Pas d'AMM	Recommandé en 2 <sup>nde</sup> intention
Antidépresseurs ISRNA Duloxetine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie diabétique)	AMM douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte	Recommandé en 1 <sup>ère</sup> intention (polyneuropathie douloureuse du diabète)
Venlafaxine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie sensitive)	Pas d'AMM	Recommandé en 2 <sup>nde</sup> intention
Antiépileptiques Gabapentine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies mais études négatives dans les neuropathies douloureuses du diabète)	AMM douleur neuropathique périphérique de l'adulte	Recommandé en 1 <sup>ère</sup> intention
Prégabaline	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies mais études négatives dans la radiculopathie lombo-sacrée et la douleur après AVC)	AMM douleur neuropathique périphérique et centrale de l'adulte	Recommandé en 1 <sup>ère</sup> intention
<i>Opiacés</i>				
Tramadol	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la polyneuropathie diabétique y compris pour l'association avec le paracétamol)	AMM douleur modérée à intense	Recommandé en 2 <sup>nde</sup> intention ou en 1 <sup>ère</sup> intention si crises douloureuses ou douleur inflammatoire associée
Sulfate de morphine	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en particulier douleur d'origine cancéreuse	Recommandé en cas d'échec des traitements précédents
Oxycodone	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans plusieurs étiologies)	AMM douleur chronique d'origine cancéreuse intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible	Recommandé en cas d'échec des traitements précédents*
Emplâtres de lidocaïne	1	A (preuve scientifique d'efficacité dans la douleur post-zostérienne mais une étude multicentrique négative)	AMM douleur neuropathique post-zostérienne	Recommandé en 1 <sup>ère</sup> intention dans la DPZ chez le sujet âgé présentant une allodynie chez qui les traitements systémiques sont déconseillés ou contre-indiqués
Ndp : niveau de preuve *Les opiacés forts ne constituent pas un traitement de première intention de la douleur chronique non cancéreuse.				

Extrait de : *Douleurs évaluation-diagnostic-traitement. Recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur, Mai 2010.*

## ANNEXE 2



### Questionnaire DN4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

#### INTERROGATOIRE DU PATIENT

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 - Engourdissement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 - Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### EXAMEN DU PATIENT

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"/>

Score du Patient :

/10

Questionnaire 1 : DN4



## Questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques

*Madame, Monsieur*

*Vous souffrez de douleurs liées à une lésion du système nerveux. Ces douleurs peuvent être de plusieurs types. Il existe des douleurs spontanées, c'est-à-dire des douleurs présentes en l'absence de toute stimulation, qui peuvent être durables ou apparaître sous forme de crises douloureuses brèves. Il existe également des douleurs provoquées par diverses stimulations (frottement, pression, contact avec le froid).*

*Vous pouvez ressentir un ou plusieurs de ces types de douleur. Le questionnaire que vous allez remplir a été conçu pour permettre à votre médecin de mieux connaître les différents types de douleurs dont vous souffrez afin de mieux adapter votre traitement.*

*Merci*

*Nous voudrions savoir si vous avez des douleurs spontanées, c'est-à-dire des douleurs en l'absence de toute stimulation. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos douleurs spontanées en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas senti ce type de douleur. Veillez n'entourer qu'un seul chiffre.*

Q1. Votre douleur est-elle ressentie comme une **brûlure** ?

Aucune brûlure 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Brûlure maximale imaginable

Q2. Votre douleur est-elle ressentie comme un **étau** ?

Aucun étau 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Étau maximal imaginable

Q3. Votre douleur est-elle ressentie comme une **compression** ?

Aucune compression 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Compression maximale imaginable

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

*Veillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état :*

- En permanence
- Entre 8 et 12 heures
- Entre 4 et 7 heures
- Entre 1 et 3 heures
- Moins d' 1 heure

*Nous voudrions savoir si vous avez des crises douloureuses brèves. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos crises douloureuses en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur. Veillez n'entourer qu'un seul chiffre.*

Q5. Avez-vous des crises douloureuses ressenties comme des **décharges électriques** ?

Aucune décharge électrique 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Décharge électrique maximale imaginable

Q6. Avez-vous des crises douloureuses ressenties comme des **coups de couteau** ?

Aucun coup de couteau 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Coup de couteau maximal imaginable

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

*Veillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état :*

- Plus de 20
- Entre 11 et 20
- Entre 6 et 10
- Entre 1 et 5
- Pas de crise douloureuse

*Nous voudrions savoir si vous avez des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement, la pression, le contact d'objets froids sur la zone douloureuse. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos douleurs provoquées en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur. Veillez n'entourer qu'un seul chiffre.*

Q8. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse ?

Aucune douleur 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Douleur maximale imaginable

Q9. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ?

Aucune douleur 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Douleur maximale imaginable

Q10. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le contact avec un objet froid sur la zone douloureuse ?

Aucune douleur 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Douleur maximale imaginable

*Nous voudrions savoir si vous avez des sensations anormales dans la zone douloureuse. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos sensations anormales en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de sensation. Veillez n'entourer qu'un seul chiffre.*

Q11. Avez-vous des picotements ?

Aucun picotement 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Picotement maximal imaginable

Q12. Avez-vous des fourmillements ?

Aucun fourmillement 

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Fourmillement maximal imaginable

## CALCUL des Scores

### Score total sur 100

1 .....Q1 =

2 .....(Q2+Q3) =

3 .....(Q5+ Q6) =

4 .....(Q8+Q9+Q10) =

5 .....(Q11+Q12) =

1+2+3+4+5 = /100

---

### Sous-scores

Brûlures (douleurs spontanées superficielles) .....Q1 = /10

Constriction (douleurs spontanées profondes) .....(Q2+Q3) / 2 = /10

Douleurs paroxystiques .....(Q5+Q6) / 2 = /10

Douleurs évoquées .....(Q8+Q9+Q10) / 3 = /10

Paresthésies / Dysesthésies .....(Q11+Q12) / 2 = /10

*Questionnaire 2 : NPSI*

*Extrait de La Douleur Neuropathique et ses frontières*

## ANNEXE 3

Etiquette patient

Etude VERSATIS®

### I- INDICATION

#### 1. Situation du patient

- Traitement curatif
- Traitement palliatif
- Patient en rémission

#### 2. Type de douleur

- Douleur séquellaire**
- Douleur liée à l'évolution de la maladie**
- Douleur neuropathique**
- Douleur non cancéreuse
- Douleur neurologique post zostérienne
- Névralgie
- Autre : .....
- Douleur cancéreuse

<input type="checkbox"/> Tumeur primitive	<input type="checkbox"/> Métastases	<input type="checkbox"/> Autre
<input type="checkbox"/> Osseuse	<input type="checkbox"/> Osseuse	
<input type="checkbox"/> Cutanée	<input type="checkbox"/> Cutanée	
<input type="checkbox"/> SNC	<input type="checkbox"/> SNC	
<input type="checkbox"/> Tissus mous	<input type="checkbox"/> Tissus mous	
<input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Autre	

- Douleur liée au traitement du cancer
- Douleur post tumorectomie, curage
- Douleur post mastectomie
- Douleur après reconstruction mammaire
- Douleur post thoracotomie
- Autre : .....

- Douleur nociceptive**

- Douleur non cancéreuse
- Arthrose
- Lombalgie
- Autre : .....
- Douleur cancéreuse

<input type="checkbox"/> Tumeur primitive	<input type="checkbox"/> Métastases	<input type="checkbox"/> Autre
<input type="checkbox"/> Osseuse	<input type="checkbox"/> Osseuse	
<input type="checkbox"/> Cutanée	<input type="checkbox"/> Cutanée	
<input type="checkbox"/> SNC	<input type="checkbox"/> SNC	
<input type="checkbox"/> Tissus mous	<input type="checkbox"/> Tissus mous	
<input type="checkbox"/> Autre	<input type="checkbox"/> Autre	

- Douleur liée au traitement du cancer
- Brûlure post radiothérapie
- Douleur post Chirurgie
- Autre : .....
- Douleur mixte**
- Syndrome douloureux complexe**
- Allodynie**

## II- EVALUATION INITIALE DE LA DOULEUR

1. EVA pic  
Douleur Minimale 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale

2. EVA fond  
Douleur Minimale 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale

3. DN4 (positif si >4)  
La douleur présente dans les caractéristiques suivantes  
 Brûlure  
 Sensation de froid douloureux  
 Décharges électriques  
  
La douleur est associée dans la même région aux symptômes suivants  
 Fourmillements  
 Picotements  
 Engourdissements  
 Démangeaisons  
 La douleur est augmentée ou provoquée par le frottement

4. Gêne fonctionnelle  
Mouvement impossible 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 amplitude maximale

5. Sommeil  
Nuit complète 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pas de sommeil

6. Humeur, irritabilité  
Pas de gêne 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 irritabilité maximale

## III- EVALUATION DE LA DOULEUR (suite)

La douleur est localisée dans un territoire où l'examen met en évidence  
 Hypoesthésie au tact  
 Hypoesthésie à la piquûre  
DN4 = .../10

## IV- TRAITEMENTS ASSOCIES

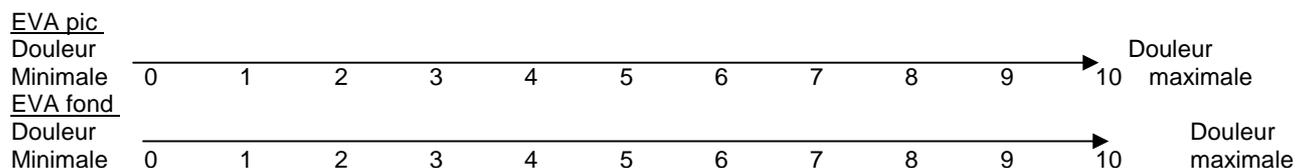
- |                                                   |                                                       |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Traitement médicamenteux | <input type="checkbox"/> Traitement non médicamenteux |
| <input type="checkbox"/> Antalgiques palier I     | <input type="checkbox"/> Kiné                         |
| <input type="checkbox"/> Antalgiques palier II    | <input type="checkbox"/> Acupuncture                  |
| <input type="checkbox"/> Morphiniques             | <input type="checkbox"/> TENS                         |
| <input type="checkbox"/> Antidépresseurs          | <input type="checkbox"/> Autres : .....               |
| <input type="checkbox"/> Antiépileptiques         |                                                       |
| <input type="checkbox"/> Autres : .....           |                                                       |

## V- DATE D'INSTAURATION DU VERSATIS®

Posologie 1/2  1  2  3  plus de 3   
Période d'application : jour  nuit

## VI- EVALUATION AU COURS DU PREMIER MOIS DE TRAITEMENT

### 1. Evaluation de la douleur à faire remplir par le patient.



#### DN4 (positif si >4)

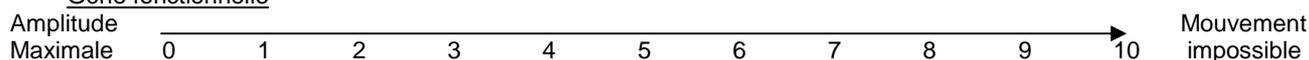
La douleur présente dans les caractéristiques suivantes

- Brûlure
- Sensation de froid douloureux
- Décharges électriques

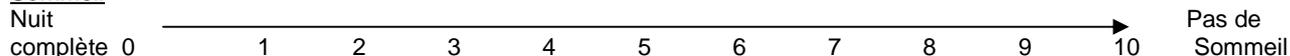
La douleur est associée dans la même région aux symptômes suivants

- Fourmillements
- Picotements
- Engourdissements
- Démangeaisons
- La douleur est augmentée ou provoquée par le frottement

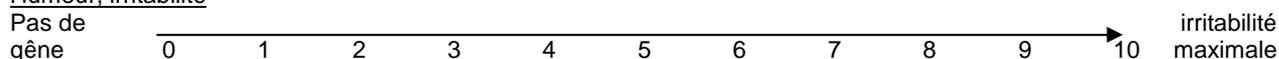
#### Gêne fonctionnelle



#### Sommeil



#### Humeur, irritabilité



### 2. Evaluation de la douleur (Suite)

La douleur est localisée dans un territoire où l'examen met en évidence

- Hypoesthésie au tact
  - Hypoesthésie à la piqûre
- DN4 =.../10

### 3. Poursuite du traitement                      oui                      non

Cause d'arrêt : .....

### 4. Tolérance

- Allergie
- Irritation locale
- Tolérance générale
- Autre : .....

### 5. Adaptation du traitement

- VERSATIS®
- Antalgiques palier I
- Antalgiques palier II
- Morphiniques
- Antidépresseurs
- Antiépileptiques
- Autres traitements médicamenteux
- Kiné
- Acupuncture
- Autre traitement non médicamenteux.....

## VII- Evaluation à 3 mois de traitement

### 1. Evaluation de la douleur à faire remplir par le patient.

EVA pic  
Douleur Minimale 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale

EVA fond  
Douleur Minimale 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale

#### DN4 (positif si >4)

La douleur présente dans les caractéristiques suivantes

- Brûlure
- Sensation de froid douloureux
- Décharges électriques

La douleur est associée dans la même région aux symptômes suivants

- Fourmillements
- Picotements
- Engourdissements
- Démangeaisons
- La douleur est augmentée ou provoquée par le frottement

#### Gêne fonctionnelle

Mouvement impossible 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 amplitude maximale

Sommeil  
Pas de sommeil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nuit complète

Humeur, irritabilité  
Pas de gêne 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 irritabilité maximale

### 2. Evaluation de la douleur (Suite)

La douleur est localisée dans un territoire où l'examen met en évidence

- Hypoesthésie au tact
  - Hypoesthésie à la piqûre
- DN4 =.../10

### 3. Poursuite du traitement oui non

Cause d'arrêt : .....

### 4. Tolérance

- Allergie
- Irritation locale
- Tolérance générale
- Autre : .....

### 5. Adaptation du traitement

- VERSATIS®
- Antalgiques palier I
- Antalgiques palier II
- Morphiniques
- Antidépresseurs
- Antiépileptiques
- Autres traitements médicamenteux
- Kiné
- Acupuncture
- Autre traitement non médicamenteux : .....

## VIII- EVALUATION A 6 MOIS DE TRAITEMENT

### 1. Evaluation de la douleur à faire remplir par le patient.

EVA pic  
Douleur Minimale 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale

EVA fond  
Douleur Minimale 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale

#### DN4 (positif si >4)

La douleur présente dans les caractéristiques suivantes

- Brûlure
- Sensation de froid douloureux
- Décharges électriques

La douleur est associée dans la même région aux symptômes suivants

- Fourmillements
- Picotements
- Engourdissements
- Démangeaisons
- La douleur est augmentée ou provoquée par le frottement

#### Gêne fonctionnelle

Mouvement impossible 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 amplitude maximale

#### Sommeil

Pas de sommeil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Nuit complète

#### Humeur, irritabilité

Pas de gêne 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 irritabilité maximale

### 2. Evaluation de la douleur (Suite)

La douleur est localisée dans un territoire où l'examen met en évidence

- Hypoesthésie au tact
- Hypoesthésie à la piqûre

DN4 = .../10

### 3. Poursuite du traitement oui non

Cause d'arrêt : .....

### 4. Tolérance

- Allergie
- Irritation locale
- Tolérance générale
- Autre : .....

### 5. Adaptation du traitement

- VERSATIS®
- Antalgiques palier I
- Antalgiques palier II
- Morphiniques
- Antidépresseurs
- Antiépileptiques
- Autres traitements médicamenteux
- Kiné
- Acupuncture
- Autre traitement non médicamenteux : .....

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Dictionnaire illustré des termes de médecine, 29<sup>ème</sup> éd. : Garnier Delamare
- [2] Standard option et recommandations. Traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour 2003, éd. John Liberty Eurotext
- [3] Merskey H, Bogduk N., Classification of chronic pain, Descriptions of chronic pain syndromes and definition for terms Seattle, IASP Press, 1994
- [4] Backonja MM., Defining neuropathic pain, Anesth Analg 2003 ; 97 : 785-790
- [5] Treede RT Pain and hyperalgesia : definitions and theories. In Handbook of clinical neurology Vol 83, 3th series, Aminoff MJ, Boller F, Swaab DS Series editor, Elsevier 2006, pp 3-10
- [6] Neurophysiologie de la douleur. Application thérapeutique, la douleur est au cœur de la pratique quotidienne des médecins et des soignants. MT GATT, 04 2007
- [7] Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Douleur évaluation diagnostic traitement, Recommandations pratiques : les douleurs neuropathiques chroniques évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandation pour la pratique clinique de la société française d'étude et de traitement de la douleur
- [8] Baillet J, Nortier E, Précis de physiologie humaine, Tome I, ed Ellips ; Ch 53 Afferences affectives, pp 654-663
- [9] William F. Ganong, Physiologie Médicale, 2<sup>ème</sup> édition traduction de la 21<sup>ème</sup> édition américaine par Michel Jobin, Sciences Médicales, série Claude Bernard, Ch7 pp 134-139
- [10] Baillet J, Nortier E, Précis de physiologie humaine, microcomposants du système nerveux central, Tome I ed Ellips ch 48, pp574-592
- [11] Devor M., Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain, J Pain 2006 ; 7
- [12] Bouhassira D., Colline B., Douleur : physiologie, physiopathologie et pharmacologie
- [13] Bouhassira D, La douleur neuropathique et ses frontières MED-LINE définition et classification des douleurs neuropathiques
- [14] Loi n°75-535 du 30 juin 1975

- [15] Bulletin officiel n°9113
- [16] Décret n°93-221 du 16 février 1993
- [17] Décret n°93-345 du 15 mars 1993
- [18] Circulaire DGS/DH 94 n°3 du 7 janvier 1994
- [19] Article L710-3-1 du code de la santé publique
- [20] DGS/DH n°98/586 du 22 septembre 1998
- [21] Programme de lutte contre la douleur 1998 2000
- [22] Circulaire DGC/DH/DAS n°99/84
- [23] Evaluation du plan triennal de lutte contre la douleur. Résultats préliminaires réalisés à la demande de la direction générale de la santé, Ministère délégué de la santé, Ministère de l'emploi et de la solidarité, Octobre 2001
- [24] Programme national de lutte contre la douleur 2002-2005
- [25] Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010
- [26] Standards, options et recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. Rapport abrégé mis à jour : septembre 2002
- [27] Landry Y., Gie J.P. Pharmacologie, Des cibles vers l'indication thérapeutique. Ed. Dunod
- [28] Référentiel, prise en charge de la douleur chez l'adulte. Réseau Oncolor et Rhône Alpes. Juin 2010, disponible sur : [http://www.oncolor.org/referentiels/support/doul\\_print.pdf](http://www.oncolor.org/referentiels/support/doul_print.pdf)
- [29] Evaluation des appareils de neurostimulation électrique transcutanée. Evaluation des descriptions génériques de la liste des produits et prestations remboursables (LPPR) : « appareils de neurostimulation électrique transcutanée pour le traitement des douleurs rebelles et consommables » HAS, Septembre 2009
- [30] Versatis® lidocaïne 5 %. Brochure scientifique. Grünenthal
- [31] HAS, Rapport de la commission de transparence. Octobre 2010
- [32] Hans Guy, Sabatowski Rainer, Binder Andreas, *et al*, Efficacy and tolerability of 5 % lidocaine medical plaster for the topical treatment of

post herpetic neuralgia : results of au long-term study. Current medial research and opinion, Vol 25 No 5, 2009

- [33] Versatis® : Résumé des caractéristiques du produit
- [34] Rowbotham Michael C., Davies Pamela S., Verkempinck Christina, *et al.* Lidocaine patch : double blind controlled study of a new treatment method for postherpetic neuralgia
- [35] Baron Ralf, Mayora Victor I, Leijon Göran, *et al.* Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabolic polyneuropathy. Current medial research and opinion, Vol 25, N°7, 2 009
- [36] Standards Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte. Rapport abrégé validé en septembre 2002 (disponible sur : [www.fnclcc.fr/sor.htm](http://www.fnclcc.fr/sor.htm))
- [37] Hans GH, Robert DN, Van Maldeghem KN. Case report : treatment of an acute severe central neuropathic pain syndrome by topical application of lidocaine 5 % patch ; spinal cord 2008, n°46
- [38] Cheville Andrea L, Sloan Jeff A, Northfelt Donald W, *et al.* Use of a lidocaïne patch in the management of postsurgical neuropathic pain in patient with cancer : a phase III double blind crossover study.Springer-verlag, 2009
- [39] Recommandation de bonnes pratiques de prise en charge de la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. AFSSaPS juin 2010
- [40] Nayak Sandeep, Cunliffi Mary, Departmentny of anaesthesia, Alder Hey Hospital, Liverpool, UK. Case report. Lidocaine 5% patch for Localized chronic neutopathic pain in adolescents : report of five cases
- [41] Baron Ralf, Mayoral Victor, Leijon Göran, *et al.*, 5 % lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post herpetic neuralgia and diabetic poly neuropathy : an open-label, non-inferiority tow-stage RCT study Current medial research and opinion, Vol 25, n°7, 2009
- [42] Dakin Helen, Nuijten Mark, Liedgen Hiltrud, *et al.*, Cost-efficienss of a lidocaïne 5 % medicated plaster relative to gabapentin for postherpetic neuralgia in the United Kingdom
- [43] Liedgen Hiltrud, Hertel Nadine, Gabriel Anja, *et al.*, Cost-efficients analysis of a lidocaïne 5 % medicated plaster compared with gabapentin and pregabalin for treating postherpetic neuralgia

- [44] Rowbotham Michael C., Davies Pamela S., Field Howard L. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol* 1995 ; 37: 246-253

**UNIVERSITÉ DE NANTES  
FACULTÉ DE PHARMACIE**

---

**Vu, le Président du jury,**

Alain PINEAU

**Vu, la Directrice de thèse,**

Christine BOBIN-DUBIGEON

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

**ARRIVE Pauline**

**EVALUATION PROSPECTIVE AU CENTRE RENE GAUDUCHEAU DE  
L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE D'UN EMLATRE DE LIDOCAINE  
DANS LA PRISE EN CHARGE DES DOULEURS**

---

**Résumé :**

La douleur est un concept complexe et subjectif. Selon l'IASP, elle se définit comme : « une expérience sensorielle et/ou émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire réelle, potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion. » En fonction du mécanisme générateur, elle peut être classée selon 3 catégories : nociceptive, neuropathique ou psychogène. Néanmoins, quel que soit le type de douleur diagnostiquée, sa prise en charge doit respecter la réglementation en vigueur et les recommandations professionnelles. Au cours de cette étude, nous avons évalué l'efficacité et la tolérance du Versatis<sup>®</sup> (emplâtre de lidocaïne) selon les habitudes des prescripteurs du CRG. En effet, bien que le Versatis<sup>®</sup> ne soit indiqué que dans la prise en charge des douleurs neuropathiques post zostériennes, il est souvent prescrit hors AMM. Pour la réalisation de cette étude menée entre mars 2009 et décembre 2010, nous avons élaboré un questionnaire d'évaluation pour les 6 premiers mois de traitement. Lors de la mise en place du traitement par Versatis<sup>®</sup>, l'évaluation de référence de la douleur est réalisée. Puis lors des visites à 1, 3 et 6 mois, la douleur est réévaluée ainsi que la tolérance au traitement et la notion de poursuite et d'adaptation posologique. Les résultats obtenus concernant d'une part la reprise antalgique au traitement et d'autre part la tolérance et les causes d'arrêt sont analysés en comparaison avec ceux des visites précédentes notamment ceux de la visite d'inclusion.

---

**MOTS CLES**

DN4  
DOULEUR NEUROPATHIQUE  
EVA  
LIDOCAINE  
VERSATIS<sup>®</sup>

---

**JURY**

**Président :** M. Alain PINEAU (Professeur – UFR Nantes - Praticien attaché - CHU Nantes)

**Asseseurs :** Mme BOBIN-DUBIGEON (Maître de conférence - UFR Nantes – Praticien biologiste spécialiste – CRG Nantes)

M. Serge ROBARD (Docteur en médecine - Praticien hospitalier - CRG Nantes)

M. Loïc JAVAUDIN (Professeur - UFR Rennes - Chef de service pharmacie - CHU Rennes)

Mme Geneviève PERROCHEAU (Praticien hospitalier en pharmacie - CRG Nantes)

