

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018.129

THESE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de MEDECINE GENERALE

par

Antoine SCHMIDT

né le 24 mars 1990 à Paris 14^{ème}

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2018

EVALUATION DE L'EFFICACITE A LONG TERME DU TRAITEMENT DES DOULEURS
NEUROPATHIQUES PAR QUTENZA® : étude rétrospective des patients du Centre
d'Evaluation et de Traitement de la Douleur de Nantes sur 9 ans.

Président : Monsieur le Professeur Julien NIZARD

Directrice de thèse : Docteur Emmanuelle KUHN

COMPOSITION DU JURY

PRESIDENT DU JURY

Professeur Julien NIZARD

Professeur à l'Université de Nantes et Praticien Hospitalier
Chef du Centre Fédératif Douleur, Soins Palliatifs et de Support, Ethique Clinique
Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes
Responsable de l'Unité d'Investigation Clinique Douleur et Neurochirurgie
Coordinateur du centre territorial fédératif
de traitement de la douleur de Loire-Atlantique

DIRECTRICE DE THESE

Docteur Emmanuelle KUHN

Praticien Hospitalier
Centre Fédératif Douleur, Soins Palliatifs et de Support, Ethique Clinique
Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes
Président du comité de lutte contre la douleur
et développement des Soins Palliatifs (CludSP)

MEMBRES DU JURY

Docteur Jean-Pascal FOURNIER

Maître de Conférence à l'Université de Nantes
Département de Médecine Générale
Université de Nantes

Docteur Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Maître de Conférence à l'Université de Nantes et Praticien Hospitalier
Responsable du Centre d'Evaluation et d'Information
sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance
Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes

Remerciements

A Monsieur le Professeur Julien Nizard, je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Je vous remercie également pour tous les enseignements et les savoirs que vous m'avez transmis. J'admire votre travail, car le Centre Fédératif Douleur, Soins Palliatifs et de Support, Ethique Clinique est un service où il plaisait d'exercer, et cela grâce à vous.

A Madame le Docteur Emmanuelle Kuhn, merci d'avoir accepté de diriger et de relire ce travail. Merci pour ce que tu m'as appris en algologie.

A Madame le Docteur Caroline Victorri-Vigneau, merci d'avoir accepté d'assister et d'évaluer ce travail.

A Monsieur le Docteur Jean-Pascal Fournier, merci d'avoir accepté d'évaluer ce travail. J'espère avoir pu tirer profit de l'enseignement de Médecine Générale à Nantes.

Un grand merci aux équipes du CETD de Nantes, qui m'ont accueilli et m'ont montré une médecine humaine, et qui m'ont fait découvrir l'acupuncture médicale. J'attends avec impatience de retravailler avec vous.

Un grand merci également aux équipes de Soins Palliatifs de Nantes, qui m'ont apporté un nouvel éclairage sur ce que signifiait prodiguer des soins.
Merci à Adrien de m'avoir donné goût aux Soins Palliatifs

A Madame le Docteur Laurence Moachon, qui m'a tant apporté en tant qu'externe, et qui a su me soutenir dans une période difficile.

A mes amis, qui m'ont accompagné tout au long de mon parcours. Merci Alexia, Julie, Quentin, Romain.

A Tim, tu es génial et créatif. Ne t'arrête pas.

A ma famille, toujours présente pour me soutenir et me supporter.

A mes parents, qui m'ont soutenu dans la voie que j'ai choisie.

A ma sœur Claire, qui nous a quittés trop tôt.

A Jane, mon étoile.

Table des matières

Abréviations.....	6
Mots clés.....	7
Index des tableaux.....	8
I. Introduction.....	9
II. Contexte et justification.....	11
1) Mécanismes d'action du Qutenza®.....	11
2) Mode d'emploi des patchs de Qutenza.....	11
3) Données d'efficacité du Qutenza® et objectif de l'étude.....	12
III. Méthode.....	14
1) Type de l'étude et population étudiée.....	14
2) Critères de jugement.....	14
3) Recueil des données.....	16
4) Analyse statistique.....	16
IV. Résultats.....	18
1) Données recueillies.....	18
1.1) Caractéristiques des patients.....	18
1.2) Caractéristiques des douleurs.....	19
2) Évolution des échelles numériques à 1, 2 et 3 ans.....	20
2.1) Tableaux d'évaluation de l'efficacité à 1 an, 2 ans et 3 ans.....	21
2.2) Évaluation de l'efficacité à 1 an.....	22
2.3) Évaluation de l'efficacité à 2 ans.....	22
2.4) Évaluation de l'efficacité à 3 ans.....	22
3) Données de tolérance et d'arrêt.....	23
V. Discussion.....	24
1) Interprétation des résultats.....	24
1.1) Caractéristiques des patients.....	24
1.2) Caractéristiques des douleurs.....	24
1.3) Evolution de l'évaluation de la douleur.....	26
1.4) Tolérance et effets indésirables.....	27
2) Forces et faiblesses de l'étude.....	28
3) Hypothèses et implications possibles dans la pratique.....	29
VI. Conclusion.....	31
VII. Bibliographie.....	33
VIII. Annexes.....	37
Annexe 1 : Score NPSI.....	37
Annexe 2 : Medication Quantification Scale.....	39

Annexe 3 : Technique d'application du Qutenza®.....	40
Annexe 4 : Données des patients.....	41
Étiologies des douleurs neuropathiques.....	41
NPSI.....	42
Soulagement.....	43
Durée de l'effet.....	44
MQS.....	45
Annexe 5 : Analyses statistiques.....	46
Échelles Numériques Moyennes.....	46
NPSI.....	47
Soulagement.....	48
Durée de l'effet.....	49
MQS.....	50

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CETD : Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur

EN : Échelle Numérique

HDJ : Hôpital De Jour

MQS : Medication Quantification Scale

NPRS : Numerical Pain Rating Scale

NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory

PGIC : Patient Global Impression of Change

RTMS : Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

SDRC : Syndrome Douloureux Régional Complexe

TRPV1 : Transient Receptor Potential Vanilloid 1

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Mots clés

Amélioration de la douleur

Douleurs neuropathiques

Efficacité

Long terme

Patch de Qutenza®

Index des tableaux

Tableau 1 : Données d'inclusion.....	18
Tableau 2 : Caractéristiques des patients inclus.....	18
Tableau 3 : Etiologies des douleurs.....	19
Tableau 4 : Echelle numérique moyenne des patients.....	20
Tableau 5 : Evaluation à 1 an.....	21
Tableau 6 : Différences entre 1 et 2 ans.....	21
Tableau 7 : Différences entre 2 et 3 ans.....	21
Tableau 8 : Evaluation à 3 ans.....	21
Tableau 9 : Motifs d'arrêt et événements indésirables rapportés et tracés.....	23

I. Introduction

La douleur est un symptôme extrêmement fréquent, présente dans de nombreuses pathologies. Elle représente 36 % des motifs de consultations en médecine générale selon une étude réalisée entre 2011 et 2012 (1). Sur la population française, on note une prévalence des douleurs chroniques de l'ordre de 32 % (2). Elle est parfois envahissante, et retentit sur la qualité de vie des patients. Elle peut être parfois difficile à soulager, car les médicaments à visée antalgique sont pourvoyeurs d'effets secondaires invalidants.

Il s'agit d'un symptôme dont l'évaluation est subjective, variant d'un individu à un autre. Différents scores d'hétéro ou d'auto évaluation de la douleur existent pour permettre de retranscrire de façon reproductible entre les patients l'aspect complexe et pluridimensionnel du symptôme douleur.

Il convient de distinguer les différents types de douleurs : les douleurs nociceptives et inflammatoires, les douleurs neuropathiques, et les douleurs dysfonctionnelles. Pour chaque type, on définit différents mécanismes neurologiques d'activation du signal douloureux. Il est alors possible de proposer un traitement adapté au type de douleur.

La douleur neuropathique est définie en 1994 par l'International Association for the Study of Pain comme étant « une douleur initiée ou causée par une lésion primitive ou un dysfonctionnement du système nerveux ». Il s'agit d'une douleur fréquente, 6.9 % de la population française présentent des douleurs chroniques (plus de 3 mois) avec des caractéristiques neuropathiques (2). Ces douleurs neuropathiques sont d'intensité modérée à intense pour 5,1 % de la population générale. Le retentissement est majeur puisque les douleurs chroniques sont responsables d'une altération des activités de la vie dans 50 % des cas avec des problèmes d'emplois (changement ou perte), parfois un syndrome dépressif, des troubles du sommeil ou un trouble anxieux associé (3). L'impact économique est également important puisqu'on estime qu'un patient avec une douleur neuropathique chronique consomme environ 7000€ de soins par an pour cette douleur.

Du fait de cette complexité, à la fois d'évaluation et de prise en charge de certaines douleurs, des consultations et des hospitalisations sont proposées par des algologues pour les douleurs chroniques réfractaires aux traitements classiques. La prise en charge pluridisciplinaire proposée alors devrait permettre aux patients de retrouver une qualité de vie convenable.

Les thérapeutiques actuelles comprennent idéalement une prise en charge polymodale, à la fois médicamenteuse, fonctionnelle, psychique et sociale. Les thérapeutiques médicamenteuses actuelles comprennent essentiellement les anti-dépresseurs, les anti-épileptiques et des traitements topiques.

Parmi les thérapeutiques proposées par les algologues, le Qutenza® est un traitement sous forme de patch indiqué dans les douleurs neuropathiques. Il s'agit d'un emplâtre de capsaïcine à haute concentration. Les traitements pour les douleurs neuropathiques sont peu nombreux et pourvoyeurs d'effets secondaires. L'idée est alors proposée d'utiliser un traitement local avec un principe actif ayant un effet persistant sur plusieurs semaines.

L'utilisation des patchs de Qutenza® est devenue courante en algologie. La pose de patch de Qutenza® permet la diminution de la douleur pendant 3 mois. Le Qutenza® a bénéficié d'une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) européenne en mai 2009 (4) pour les douleurs neuropathiques périphériques non diabétiques de l'adulte. Une extension d'AMM a été obtenue en 2015 pour les douleurs neuropathiques périphériques diabétiques de l'adulte (5). Il apparaît dans un contexte où les traitements antineuropathiques sont rares et peu développés. Les anti-dépresseurs tricycliques ont une AMM depuis 2005 pour le Laroxyl® (Amitryptiline), et 2001 pour L'Anafranil® (Clomipramine) et le Tofranil® (Imipramine). Les anti-épileptiques ont une AMM depuis 2007 pour le Lyrica® (Prégabaline), 2000 pour le Neurontin® (Gabapentine), 2001 pour le Tegretol® (Carbamazepine). Le dernier médicament développé est le Cymbalta® (Duloxétine), qui a obtenu l'AMM pour les douleurs neuropathiques diabétiques en 2005. Le Versatis® (Lidocaïne) a fait son apparition en 2007, mais son AMM restreint son utilisation aux douleurs post-zostériennes.

Les données d'efficacité récentes (6) ont permis de mettre en évidence une amélioration des douleurs chez 10 % des patients de plus que dans le groupe placebo, avec une application unique. L'étude ELEVATE (7) a permis également de confirmer la non-infériorité du Qutenza® par rapport à un traitement de référence des douleurs neuropathiques, la Prégabaline. Concernant l'usage au long cours, la dernière étude d'efficacité ASCEND (8) montrait une efficacité persistante du Qutenza® à 1an, avec 44 % de patients répondeurs initialement, et une diminution des douleurs persistante à 1 an chez les patients répondeurs.

Du fait de l'utilisation fréquente et parfois prolongée de patchs de Qutenza® à l'HDJ du CETD de Nantes, il a semblé logique et nécessaire de réaliser une étude spécifique sur le sujet afin de réévaluer leur efficacité sur le long cours, notamment en l'absence d'évaluation de ce produit au-delà de 1 an d'utilisation.

II. Contexte et justification

1) Mécanismes d'action du Qutenza®

Le Qutenza® est un dispositif médical qui se présente sous forme de patch de capsaïcine à haute concentration (179mg de principe actif par patch de 14 x 20 cm). La capsaïcine est un alcaloïde cytotoxique provenant des diverses espèces de *Capsicum* (poivron, paprika) des Solanacées (9). Il s'agit d'un agoniste des récepteurs TRPV1. Elle est utilisée en crème à basse concentration (<1%) sur les douleurs neuropathiques sans preuve d'efficacité (10). Un produit à base de capsaïcine à forte concentration (8%) a été développé dans l'optique de désensibiliser les fibres nerveuses et ainsi soulager les douleurs neuropathiques sur plusieurs semaines.

Les récepteurs TRPV1 sont des récepteurs thermiques, présents sur les fibres nerveuses Aδ et C, qui participent à la conduction du message douloureux. En situation physiologique, ces récepteurs sont activés par la chaleur (>43°C) ou par l'acidité (pH < 6). Son activation entraîne un signal nociceptif qui est transmis via les nerfs au système nerveux central.

La capsaïcine se fixe sur les récepteurs TRPV1, activant ainsi un message nociceptif. Une sensation de brûlure est alors générée. Le Qutenza® permet de délivrer une dose importante de capsaïcine. Par la suite, les récepteurs TRPV1 des zones exposées à la capsaïcine sont moins sensibles aux stimuli pendant une période estimée à 90 jours (11). Ce phénomène est appelé désensibilisation et est probablement à l'origine du soulagement de la douleur. Une récente mise au point sur les mécanismes d'action de la capsaïcine (9) rapporte que les mécanismes de désensibilisation à l'application répétée de capsaïcine sont multiples. Au niveau du récepteur TRPV1, on observe une déphosphorylation du récepteur. Or le signal n'est transmis que si le récepteur est phosphorylé. Un autre mécanisme est l'endocytose des récepteurs qui sont par la suite dégradés dans les lysosomes (12).

2) Mode d'emploi des patchs de Qutenza

Les patchs de Qutenza®, découpés selon la forme appropriée d'après la localisation et la zone de la douleur, sont posés pour une durée de 1 heure (Annexe 3 : Technique d'application du Qutenza®). La pose est réalisée tous les 3 mois (tous les 90 jours) dans des hôpitaux de jour (HDJ) de CETD.

Lors des HDJ, les patients sont vus par un médecin qui recueille les données et délimite la zone de pose du patch. Une infirmière diplômée d'état formée à l'application pose alors le patch suivant les recommandations. Le patient peut utiliser avant la pose de Qutenza® son traitement antalgique habituel.

Dans les suites de l'obtention de son AMM, l'application de patch de Qutenza® pouvait être associée à une prémédication pour prévenir la sensation de brûlure en lien avec le patch, par application de lidocaïne locale ou par prise d'un opioïde d'action rapide. Actuellement compte-tenu de son bon profil de tolérance, l'antalgie se limite à la pose de pack froid sur le patch lors de son application.

A noter que, en cas d'absence d'amélioration des douleurs ou amélioration transitoire sur une période très courte après deux poses de patchs, les patchs sont considérés comme inefficaces et le traitement par Qutenza® est stoppé.

Par ailleurs, tous les patients traités par Qutenza® ont à chaque application entre un demi et deux patchs de Qutenza® posés.

3) Données d'efficacité du Qutenza® et objectif de l'étude

Les études d'efficacité (13) ont mis en évidence une diminution significative de la douleur chez 40 % des patients atteints de douleur neuropathique post-zostérienne ou post infection à Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), et ce pendant 1 an. Plus récemment, une revue Cochrane de la littérature (6) met en évidence une efficacité réelle mais modeste du Qutenza® dans les douleurs neuropathiques diabétiques, post-zostériennes ou en lien avec le VIH, avec une amélioration chez 10 % de patients en plus par rapport à un placebo.

L'un des intérêts majeurs du Qutenza® est également l'absence supposée initiale d'effets secondaires généraux, car il s'agit d'un traitement topique. L'étude ELEVATE (7) confirme l'intérêt réel du Qutenza® en mettant en évidence une non infériorité du Qutenza® par rapport au Lyrica® (Prégabaline), qui est un traitement de référence dans les douleurs neuropathiques.

Les études de tolérance à long terme (14,15), réalisées sur un suivi de 1 an, ne mettent pas en évidence de mauvaise tolérance à long terme. Les effets secondaires rapportés sont la douleur au site d'application (sensation de brûlure), l'érythème au site d'application et le prurit.

Dans l'étude ASCEND (8), 11,2 % des patients rapportent des effets secondaires, dont 2,1 % sévères (et seulement 1,2 % attribuées au traitement). Dans une autre étude de tolérance, l'étude STRIDE (16) européenne pour évaluer la tolérance du Qutenza® sur plus d'une année retrouve l'apparition d'effets indésirables chez 82 % des patients. Au total 12,1 % des patients présentent des effets secondaires graves (3,3 % d'infections, 1,6 % de troubles musculosquelettiques, 1,6 % de troubles neurologiques, 1,6 % d'interventions chirurgicales, 1,3 % de troubles digestifs). Le Qutenza® est mis en cause chez 68 % des patients. Il n'est pas considéré comme responsable des effets indésirables graves. Les effets secondaires courants dans cette étude étaient la douleur, l'érythème au site d'application, la douleur et l'érythème après l'application, et la sensation de brûlure. A noter que lors de cette étude, l'application de froid lors de la pose du patch n'était pas encore systématique, contrairement à l'étude ASCEND.

Une thèse réalisée au CETD de Nantes en 2017 (17) évalue les données d'efficacité et de tolérance du Qutenza® sur une unique application. La question de l'efficacité des applications répétées de Qutenza® est alors posée. Les données recueillies laissent supposer que l'application répétée de Qutenza® permettaient de maintenir un soulagement des douleurs.

Sur les études réalisées jusqu'alors, l'efficacité du Qutenza® au long terme n'a pas été évaluée au-delà de 1 an d'utilisation (14,15). Certains patients continuent cependant à bénéficier de ces applications après plus d'un an d'utilisation. La question se pose de savoir ce que deviennent ces patients. En effet, qu'en est-il de l'efficacité du Qutenza® après 1 an d'utilisation : a-t-il une perte

d'efficacité ou un phénomène de tolérance ? Ou bien au contraire y aurait-il une amélioration permettant l'espacement voire l'arrêt du traitement ?

Les objectifs de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'application répétée de patchs de Qutenza® sur une durée supérieure à 1 an chez des patients traités au CHU de Nantes pour une douleur neuropathique. Il nous est apparu intéressant également de savoir si le Qutenza® est bien toléré et permettrait une réduction des consommations médicamenteuses associées.

III. Méthode

1) Type de l'étude et population étudiée

Au vu des données nécessaires pour répondre à l'objectif principal, le type d'étude choisi pour cette thèse est une étude monocentrique rétrospective sur recueil de données de patients sur dossier de mai 2009 à mai 2018.

L'application de Qutenza® se faisant tous les 3 mois environ, l'évaluation à 1 an correspond environ au 4ème patch, à 2 ans au 8ème patch, et à 3 ans au 12ème patch. Du fait des études réalisées jusqu'alors sur une durée de 1 an, il est décidé de réaliser une étude de données sur l'efficacité de la pose de patchs à 2 ans. Ainsi, sont inclus tous les patients ayant eu 8 venues au minimum en HDJ Douleur du CETD de Nantes. Il est ainsi possible que parmi les patients non inclus se trouvent des patients qui sont améliorés par le Qutenza® mais qui ont arrêté après disparition des douleurs.

Il est décidé d'inclure uniquement les patients de l'HDJ Douleurs du CETD de Nantes et de ne pas inclure dans cette étude les patients de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest et de l'HDJ Douleurs pelviennes afin d'assurer l'homogénéité du recueil des données et assurer ainsi une comparabilité maximale entre les patients. En effet, les données recueillies à l'HDJ du CETD permettent un recueil exhaustif des données aux différents paramètres étudiés à chaque passage des patients, ce qui ne pourrait pas être le cas dans les autres centres (cf. sous-chapitre suivant). A noter qu'introduire les patients provenant des l'Institut de Cancérologie de l'Ouest et de l'HDJ Douleurs pelviennes pourrait introduire un biais d'interprétation des données du fait des particularités étiologiques des douleurs, alors que cette thèse est réalisée avec l'équipe d'algologie du CETD afin d'améliorer les pratiques et l'utilisation des patchs de Qutenza® dans ce service-même. Par ailleurs les patients traités à l'ICO peuvent avoir une maladie évolutive, avec un pronostic vital engagé. Il est donc plus difficile d'obtenir des données sur le long terme pour ces patients.

La population étudiée est donc les patients ayant été traités par poses de patch de Qutenza® à l'HDJ Douleurs du CETD de Nantes. Le recrutement est réalisé à partir d'un recueil de données de patients passés en HDJ Douleur dans le service entre mai 2009, date de l'AMM, et mai 2018 inclus.

Par ailleurs, du fait de l'absence de données existantes, il n'est pas possible de calculer de taille théorique d'échantillon. L'ensemble des patients hospitalisés au moins 8 fois en HDJ du CETD entre 1^{er} mai 2009 et 31 mai 2018 a donc été étudié afin de maximiser la taille de l'échantillon et d'améliorer l'interprétation des données. Le critère d'exclusion de l'étude parmi les patients passés au CETD était un nombre d'applications de Qutenza® strictement inférieur à 8.

2) Critères de jugement

Cette étude sert à évaluer l'efficacité de l'application répétée de patchs de Qutenza®. Pour ce faire, le critère principal d'évaluation doit être un indicateur de douleur simple et reproductible, afin de permettre une précision des données recueillies. Il est décidé d'utiliser l'Echelle Numérique (EN), car cette échelle est recueillie de manière systématique auprès des patients du

CETD. Elle est également une des échelles de référence dans les études d'algologie. L'EN, autrement appelée Numerical Pain Rating Scale (NPRS), est une échelle verbale où il est demandé au patient d'évaluer sa douleur entre 0 et 10, 0 représentant l'absence de douleur et 10 la pire douleur imaginable.

Les autres critères d'évaluation de douleurs, notamment le Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI), le pourcentage de soulagement des douleurs ressenties par le patient (ou PGIC : Patient Global Impression of Change) et la durée d'efficacité du dernier patch appliqué, ainsi que le Medication Quantification Scale (MQS), sont retenus dans notre étude comme critères secondaires. Tous ces scores, hormis le MQS, sont évalués de manière systématique au CETD.

Le soulagement ressenti par le patient permet à ce dernier d'évaluer l'efficacité supposée du patch. Il est demandé au patient d'évaluer de quel pourcentage est réduite sa douleur au cours du traitement. Dans les études, un patient est considéré comme répondeur au Qutenza® si le soulagement est supérieur ou égal à 30 %.

Dans le cadre des douleurs neuropathiques, on utilise le NPSI (Annexe 1 : Score NPSI) qui est un score d'évaluation des douleurs neuropathiques entre 0 et 100 (100 étant le plus grave). C'est un score qui permet également d'évaluer en détail les différentes composantes de la douleur neuropathique.

Il est également possible d'évaluer la consommation médicamenteuse des patients, notamment avec le MQS (Annexe 2 : Medication Quantification Scale) (18), dont la valeur augmente avec la consommation médicamenteuse.

A noter que le choix a consisté à n'évaluer que des paramètres de douleurs et non des paramètres de qualité de vie, car l'objectif était principalement de démontrer l'effet pharmacologique du Qutenza®.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'évolution des paramètres dans le temps à partir de 2 ans (8ème patch) comme dit précédemment. Les différents temps d'évaluation sont indiqués sur le schéma ci-dessous.

Chronologie des applications et évaluations de Qutenza® en fonction du temps exprimé en mois



App x : application du patch n° x, Eval x : évaluation du patch n° x

Les valeurs étudiées pour l'étude sont une évaluation des données entre le 4ème et le 8ème patch (soit entre 1 et 2 ans), et entre le 8ème et le 12ème patch (soit entre 2 et 3 ans).

NB : Pour les patients ayant bénéficié d'au moins 12 patches, les données sont comparées entre le 8ème et le 12ème patch et non avec le 4ème patch afin de conserver une évaluation des données avec le même intervalle de temps sur 1 an.

3) Recueil des données

Les données sont recueillies par lecture des compte-rendus d'hospitalisation en HDJ et des compte-rendus de consultations. A chaque HDJ, comme expliqué dans le chapitre précédent, il est demandé au patient d'évaluer l'intensité moyenne de ses douleurs via l'EN. Un questionnaire de score NPSI lui est également remis.

D'autres éléments sont également évalués : les changements de traitements depuis la dernière consultation, la durée d'efficacité du dernier patch et le pourcentage de soulagement ressenti attribué au patch. Lors des consultations intercurrentes, les traitements peuvent être modifiés. Les traitements recueillis pour le calcul du MQS sont ceux de la dernière consultation avant le patch, en tenant compte des modifications éventuelles rapportées par le patient.

Les données du 1er patch, soit l'EN, le NPSI et le MQS, sont recueillies avant l'application du patch. La durée d'efficacité et le soulagement apporté par le patch ne sont pas recueillis lors de cette première pose mais récupérés dès la 2ème pose. A noter que l'efficacité d'un patch N est évaluée lors de la pose du patch N+1 (par exemple, l'efficacité du 4ème patch est évalué lors de la pose du 5ème patch).

Les effets indésirables signalés à la pharmacovigilance ou notés sur les compte-rendus sont relevés. En cas d'arrêt des poses de Qutenza®, les causes d'arrêts sont recherchées dans les dossiers. Les effets indésirables minimes ne sont pas systématiquement notés dans les dossiers.

Les données dans les tableaux sont anonymisées ; les patients sont ainsi désignés par des numéros.

4) Analyse statistique

L'analyse statistique est réalisée par le logiciel LibreOffice Calc©.

Toutes les séries ont été évaluées par un test de comparaison de moyennes appariées. Lorsque les échantillons comparés avaient des effectifs supérieurs ou égaux à 30, un test Z sur séries appariées a été réalisé. La réalisation d'un test Z nécessite des effectifs supérieurs à 30, ce qui signifie que, en cas d'effectifs inférieurs à 30, un test T de Student sur séries appariées a été réalisé à la place.

Pour pouvoir inclure les données d'un patient dans un test apparié, il faut que les données des deux patches pour ce même patient soient présentes.

La condition d'application d'un test de Student sur séries appariées est que la différence des moyennes observées suit une loi normale. Le test de Shapiro-Wilk permet de rejeter l'hypothèse

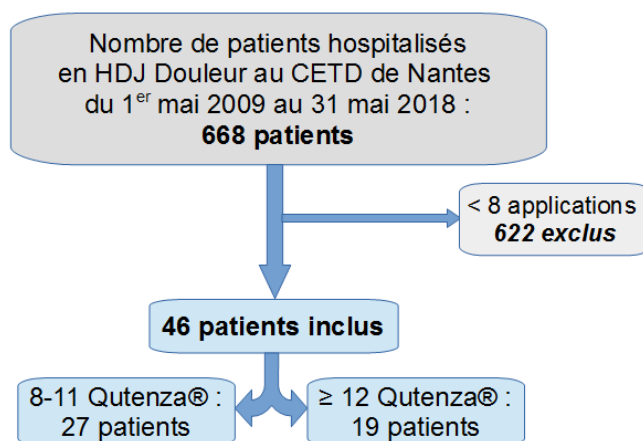
de l'existence d'une loi normale si $p < 0,05$. Le test de Student est donc applicable si le test de Shapiro-Wilk met en évidence un $p \geq 0,05$.

Les tests ont été effectués de manière unilatérale, dans l'objectif de démontrer une amélioration des paramètres sous Qutenza®.

IV. Résultats

1) Données recueillies

Au total, 668 patients ont été hospitalisés en HDJ Douleur entre le 1^{er} mai 2009 et le 31 mai 2018. 46 patients ont eu 8 poses de patchs de Qutenza® minimum et ont donc été inclus dans l'étude. Sur les 46 patients inclus, 19 patients ont bénéficié de la pose d'au moins 12 applications de patchs de Qutenza®.



1.1) Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients (Annexe 4 : Données des patients) sont rapportées dans le tableau 1, avec les caractéristiques initiales des paramètres évalués.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients inclus

		n	Pourcentage	
Total de patients inclus		46	100	
Genre				
	Femmes	22	48	
	Hommes	24	52	
		Moyenne	Intervalle	Médiane
Age moyen au 1 ^{er} patch	(ans)	47,8	20-83	48,5
Durée douleur avant 1 ^{er} patch	(années)	6,6	1-28	5
Nombre moyen de patchs	par patient	11,8	8-22	11
Patients ayant eu 12 patchs		19	41%	
Paramètres avant traitement				
	EN moyenne (/10)	5,7	0-10	
	NPSI (/100)	43,7	16-84	
	MQS	12,8	2,2-37,9	

Notre échantillon était à peu près équilibré entre les hommes et les femmes avec 48 % de femmes pour 52 % d'hommes. La médiane d'âge et la moyenne d'âge sont proches

Le soulagement moyen apporté par l'application du 1^{er} patch est de 49 %. Les répondeurs sont définis dans les études autres par un soulagement supérieur à 30 %. Dans notre étude, nous comptons 26 répondeurs dès le 1^{er} patch et 9 non répondeurs. Pour le reste des patients soit 11 patients, les données ne sont pas disponibles sous forme de soulagement. Pour l'un d'eux, les premières applications ont été réalisées dans un autre centre. Pour les 10 autres en considérant qu'un patient qui a une diminution de l'EN de plus de 30 % à la seconde application est considéré comme répondeur, on relève alors 5 répondeurs supplémentaires et 5 non-répondeurs. La proportion totale de patients répondeurs à la première application de Qutenza® est donc de 69 %.

1.2) Caractéristiques des douleurs

Les caractéristiques des douleurs sont rapportées dans le tableau 2 (localisations) et 3 (étiologies). Les données détaillées sont disponibles (Annexe 4 : Données des patients) à la fin de ce travail.

Tableau 3 : Etiologies des douleurs

	n	Pourcentage
Neuropathie lésionnelle	41	89 %
Péricatricielle post-chirurgicale	23	50 %
Radiculaire/tronculaire	10	22 %
Névralgie trijumeau	2	4 %
Neuropathie post-traumatique		
SDRC type 2	6	13 %
Lésion nerveuse	4	9 %
Neuropathie toxique	1	2 %
Radiothérapie		
Neuropathie métabolique	0	0 %
Neuropathie infectieuse	0	0 %
Neuropathie inflammatoire	0	0 %

Les étiologies des douleurs traitées les plus fréquentes sont les douleurs de type péricatriciel post-chirurgical qui correspondent à 23 patients sur 46 soit 50 %.

Les douleurs péricatricielles post-chirurgicales ont pour principales étiologies des interventions rachidiennes (arthrodèse notamment), des interventions thoraciques (lobectomie pulmonaires).

On note l'absence de douleurs d'origine métabolique, infectieuse ou inflammatoire. Il est également intéressant de relever la présence de 2 patients avec des névralgies trijémiales, qui sont traités en l'absence d'études dans cette indication puisque les neuropathies de la face nécessitent une précaution d'emploi du Qutenza® qui ne doit pas être utilisé à proximité des muqueuses et des yeux.

2) Évolution des échelles numériques à 1, 2 et 3 ans

Les tableaux suivants permettent de répondre à la problématique principale de l'étude concernant l'évaluation de l'efficacité des patchs à 2 ans de traitement. (Annexe 5 : Analyses statistiques)

Un premier tableau ci-dessous résume les données des patients concernant leur EN à 4, 8 et 12 patchs.

Tableau 4 : Echelle numérique moyenne des patients

Patient	Patch 1	Patch 4	Patch 8	Patch 12
1	7	6,5	0	0
2	0	0	4	0
3	8	3	3,5	2
4	4	3,5	4	2
5	2	1	4	2
6	7	3,5	2	4
7	8	X	7	5
8	7,5	X	3	5
9	5	7	5,5	5
10	3	2	3,5	5
11	7	X	5,5	6
12	6	6	3	6
13	6	6	5	6
14	7	6	5	6,5
15	X	5	5	7
16	6	7	8	7
17	5	8	7	7,5
18	6,5	8	9	8
19	3	1,5	4	8
20	10	9,5	5	NA
21	8	4	8	NA
22	8	7,5	7	NA
23	8	7	8	NA
24	7,5	7	7,5	NA
25	7	6	6,5	NA
26	7	7	8	NA
27	7	6	7	NA
28	7	5	8	NA
29	6,5	X	6	NA
30	6	2	3	NA
31	6	5	4	NA
32	6	5	6	NA
33	6	6	X	NA
34	6	6	6	NA
35	5,5	3,5	5	NA
36	5,5	3	3	NA
37	5	7	7	NA
38	5	0	5,5	NA
39	5	5	6	NA
40	4,5	4	5,5	NA
41	4	7	5	NA
42	4	4	4	NA
43	4	5	7	NA
44	4	4	3	NA
45	4	7	7	NA
46	3	0	7	NA

Score entre 0 et 10

X : valeur non notée, NA : valeur non attribuable (= pas de réalisation du 12^e patch)

On note qu'un des patients avait une EN à 0 lors de la première application. En effet il s'agit d'un patient avec des douleurs paroxystiques intenses, mais sans fond douloureux. L'EN à 0 représente l'évaluation de son fond douloureux et non son EN moyenne. Chez ce patient, l'efficacité est évalué par la fréquence de ses crises paroxystiques.

2.1) Tableaux d'évaluation de l'efficacité à 1 an, 2 ans et 3 ans

Tableau 5 : Evaluation à 1 an

	Effectifs	Patch 1	Patch 4	p
EN Moyenne (0-10)	41	5,6	4,9	0,015
Soulagement (%)	31	49	61	0,019
Durée d'efficacité (mois)	31	1,7	2,2	0,016
NPSI (0-100)	20	44	39	0,141
MQS	42	13,1	11,6	0,034

Tableau 6 : Différences entre 1 et 2 ans

	Effectifs	Patch 4	Patch 8	p
EN Moyenne (0-10)	41	4,9	5,4	0,086
Soulagement (%)	39	65	60	0,144
Durée d'efficacité (mois)	36	2,3	2,1	0,169
NPSI (0-100)	31	44	49	0,025
MQS	38	11,3	11,3	0,498

Tableau 7 : Différences entre 2 et 3 ans

	Effectifs	Patch 8	Patch 12	p
EN Moyenne (0-10)	19	4,6	4,8	0,329
Soulagement (%)	16	67	78	0,007
Durée d'efficacité (mois)	16	2,3	2,3	0,434
NPSI (0-100)	12	45	50	0,201
MQS	17	11,3	10,8	0,336

Tableau 8 : Evaluation à 3 ans

	Effectifs	Patch 1	Patch 12	p
EN Moyenne (0-10)	18	5,4	4,7	0,153
Soulagement (%)	11	56	73	0,038
Durée d'efficacité (mois)	12	2,2	2,3	0,421
NPSI (0-100)	6	39	31	0,218
MQS	16	12,5	11,2	0,178

2.2) Évaluation de l'efficacité à 1 an

Le tableau 5 évalue les différences d'efficacité entre le 1^{er} et le 4^{ème} patch.

Un test T de Student a été appliqué, après vérification de sa validité par le test de Shapiro-Wilk comme expliqué précédemment. Ces résultats montrent une amélioration statistiquement significative de certains paramètres après 1 an de traitement : l'EN moyenne (4,9 vs 5,6 ; $p = 0,015$), le soulagement (61% vs 49 % ; $p = 0,019$), la durée d'efficacité (2,2 mois vs 1,7 mois ; $p = 0,016$) et le MQS (11,6 vs 13,1 ; $p = 0,034$). Cette analyse n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative sur le NPSI (39 vs 44 ; $p = 0,141$).

A noter que seulement 22 patients sur les 46 (48%) ont répondu au NPSI. En effet, l'utilisation du NPSI n'était pas standardisée en 2009, début de l'utilisation et de l'évaluation des douleurs suite aux poses de patches de Qutenza®. Deux patients n'ont pas été inclus par manque de données sur le 4^{ème} patch pour un test sur séries appariées.

2.3) Évaluation de l'efficacité à 2 ans

Le tableau 6 évalue les différences d'efficacité entre le 4^{ème} et le 8^{ème} patch.

Ces résultats montrent une stabilisation de l'EN moyenne (5,4 vs 4,9 ; $p = 0,086$), du soulagement apporté par le patch (60 % vs 65 % ; $p = 0,144$), de la durée d'efficacité (2,1 mois vs 2,3 mois ; $p = 0,169$), du MQS (11,3 vs 11,3 ; $p = 0,498$), entre le patch 4 et le patch 8. Le NPSI est statistiquement différent (49 vs 44 ; $p = 0,025$), mais va en augmentant. Ce test est fait pour montrer une infériorité, le NPSI du 8^{ème} patch est non inférieur au NPSI du 4^{ème} patch. Au total, ces résultats semblent suggérer une stabilité de l'effet par le Qutenza® entre 1 et 2 ans.

2.4) Évaluation de l'efficacité à 3 ans

Le tableau 7 évalue les différences d'efficacité entre le 8^{ème} et le 12^{ème} patch.

Cinq tests T de Student ont été appliqués, après vérification de leur validité par le test de Shapiro-Wilk. Ces résultats montrent une augmentation du soulagement apporté par le Qutenza® (78 % vs 67 % ; $p = 0,007$). Ces résultats montrent une stabilité de l'EN moyenne (4,8 vs 4,6 ; $p = 0,329$), du NPSI (50 vs 45 ; $p = 0,201$), de la durée d'efficacité (2,3 mois vs 2,3 mois ; $p = 0,434$), du MQS (10,8 vs 11,3 ; $p = 0,336$), entre le patch 8 et le patch 12.

Le tableau 8 compare les paramètres des patients entre la première application de patch et la 12^{ème} application.

Malgré la petite taille de l'échantillon, cette étude met en évidence une amélioration statistiquement significative entre le soulagement de la 12^{ème} application par rapport à la première (73 % vs 56 % ; $p = 0,038$). Par contre il n'y a pas d'amélioration significative de l'EN (4,7 vs 5,4 ; $p = 0,153$), pas d'amélioration de la durée d'efficacité (2,3 vs 2,2 ; $p = 0,421$), et pas d'amélioration du MQS (11,2, vs 12,5 ; $p = 0,178$). L'absence trop fréquente des NPSI ne permet pas d'appliquer de test statistique sur un échantillon de 6 données analysables.

3) Données de tolérance et d'arrêt

Tableau 9 : Motifs d'arrêt et événements indésirables rapportés et tracés

		n	Pourcentage
Arrêt d'applications de Qutenza®		14	30
Motifs d'arrêt			
	Perte d'efficacité	5	11
	Amélioration	3	7
	Essai RTMS	1	2
	Décès	1	2
	Contrainte de déplacement	1	2
	Non déterminé	3	7
Effets secondaires			
	Brûlures	2	4
	Asthénie	2	4

Parmi les 46 patients inclus dans l'étude, 32 patients, soit 70 % des patients traités, poursuivent actuellement leur traitement par Qutenza®. Les principales causes d'arrêt rapportées sont la perte d'efficacité du Qutenza® (5 patients soit 11 %) et l'amélioration des douleurs (3 patients soit 3 %).

Les effets secondaires rapportés sont les brûlures (dont un cas déclaré à la pharmacovigilance récemment en 2018 ; pour ce dernier le traitement a été arrêté), et l'asthénie (dont un cas déclaré à la pharmacovigilance, avec une imputabilité possible du Qutenza®).

V. Discussion

1) Interprétation des résultats

1.1) Caractéristiques des patients

Dans l'échantillon étudié, la répartition hommes – femmes est presque identique. La proportion de patients nécessitant un recours de Qutenza® sur 2 ans est équivalente entre hommes et femmes.

Le patient inclus le plus jeune avait 20 ans (gonalgie gauche neuropathique d'origine indéterminée) et le plus âgé 83 ans (sarcome de cuisse). La médiane d'âge est de 48.5 années. La moyenne d'âge est de 47,8 années. Les âges dans notre échantillon de patients sont relativement homogènes.

La durée entre l'apparition des douleurs et la première pose de patch est en moyenne de 6,6 ans, avec un intervalle d'âges entre 1 et 28 ans. L'âge d'apparition des douleurs est également un facteur prédictif de bonne réponse au Qutenza®. Les durées d'apparition des douleurs répertoriées dans notre étude sont longues, ce qui implique une moins bonne réponse potentielle au Qutenza®, car la précocité d'usage du Qutenza® est un facteur de bonne réponse. En effet, dans l'étude QUEPP (19), les auteurs mettent en évidence une meilleure réponse au Qutenza® lorsque que le patch est appliqué de manière précoce, c'est-à-dire avant 6 mois d'évolution de la douleur.

La proportion de répondeurs dans cette étude est de 69 % à la première application et 100 % à la seconde, pour une proportion de répondeurs entre 37,9 % et 47,8 % selon les étiologies dans les études (20). Cela signifie que la non-réponse au premier patch ne présage pas toujours de l'efficacité du Qutenza® à long terme. Initialement, les patients non-répondeurs au premier patch ne recevaient pas de seconde application. Cette étude tend à montrer l'intérêt d'une seconde application systématique qui permet de parfois obtenir des réponses à long terme. Dans le précédent travail réalisé au CETD de Nantes (17), la moitié des patients non-répondeur au premier patch le deviennent au second.

Notre échantillon de patients est malheureusement trop petit pour pouvoir faire des analyses de sous-groupes (par exemple, l'influence éventuelle du sexe et/ou de l'âge des patients sur le type de douleurs traitées).

Il faut noter que la proportion de patients inclus est faible en comparaison du nombre de patients hospitalisés en HDJ Douleur (6,2%). Il est possible de noter que les patients qui ont été améliorés avec moins de 8 applications ne sont pas inclus dans ces résultats. Il se pose alors la question de savoir si les patients n'ont pas été inclus en raison d'une amélioration des douleurs ou en raison d'une inefficacité du Qutenza®.

1.2) Caractéristiques des douleurs

Le recrutement est majoritairement composé de douleurs post-traumatiques ou post-chirurgicales.

Parmi les principales étiologies étudiées initialement pour l'efficacité du Qutenza®, il y a les neuropathies post-zostériennes (21–24) et les neuropathies post-VIH (25,26). L'équipe mobile du CETD est sollicitée pour prendre en charge des douleurs post-zostériennes notamment en phase aiguë. Ces patients sont parfois suivis en HDJ pour des applications de Qutenza®. On note qu'aucun de ces patients n'a été inclus dans l'étude. Il serait intéressant de se poser la question de savoir si l'évolution de la maladie tend à s'améliorer naturellement et permettrait un arrêt rapide du traitement par Qutenza®, ou s'il s'agit du traitement par Qutenza® qui permet l'abolition des douleurs et l'arrêt du traitement, ou bien encore si au contraire ces douleurs échappent au traitement par Qutenza®. Sur une étude menée au CETD de Nantes (17), on dénotait une proportion de 3.4 % de douleurs post-zostériennes.

Une autre cause fréquente de douleurs neuropathiques sont des douleurs neuropathiques radio ou chimio induites. Ces douleurs sur Nantes sont suivies par l'Institut de Cancérologie de l'Ouest. Les douleurs cancéreuses dans notre étude sont en lien avec des douleurs péri cicatricielles post tumorectomie. Il n'y avait qu'un seul cas de douleur post-radiothérapie, il n'y avait pas de douleur sur envahissement neurologique ou de chimiothérapie dans cette étude, car l'application de Qutenza® est réalisée directement dans le service d'oncologie. Il pourrait être intéressant de faire le point sur l'utilisation et l'efficacité du Qutenza® chez ces patients.

Dans notre recrutement, nous ne retrouvons pas de patients traités pour une neuropathie diabétique. Une des raisons potentielles à cela pourrait être l'arrivée tardive de l'AMM dans les douleurs neuropathiques chez les patients diabétiques en 2015, AMM ayant fait suite à une étude d'efficacité et à une étude de tolérance (27,28). La question se pose de savoir si le Qutenza® est arrêté prématurément pour perte d'efficacité ou au contraire amélioration franche des douleurs. On peut également se poser la question de la diffusion de la douleur ne permettant plus l'usage d'un traitement localisé. Il est possible que le manque d'information des diabétologues sur les HDJ Qutenza® entraîne un manque d'adressage de ce type de patients aux algologues du CETD. Il pourrait donc être intéressant pour le zona comme pour les neuropathies diabétiques de récupérer les données des patients non inclus dans cette étude et passés moins de 8 fois au CETD pour évaluer les raisons de l'arrêt des HDJ Qutenza®.

Dans une étude s'intéressant à la réponse au Qutenza® en fonction de la pathologie (20), on retrouve une efficacité similaire pour la prise en charge des mononeuropathies, des douleurs post-zostériennes, des lombalgies, des radiculopathies cervicales et des neuropathies associées au VIH (entre 37,9 % et 47,8 % de répondeurs), alors que les patients atteints de polyneuropathies sont moins répondeurs (17,6%). La question d'une réponse différente à long terme selon l'étiologie se pose, mais l'échantillonnage ne permet pas une analyse en sous-groupes. Au CETD de Nantes, la proportion de patients répondeurs sur une période d'application de 3 mois est de 56,5 % (17).

Il faut également relever que 2 patients sont traités pour une névralgie trijéminal, avec une application sur la face. Le Qutenza® est peu utilisé sur la face, car le patch est plus difficile à positionner en épargnant les structures de la face. Chez ces 2 patients, les autres traitements anti-neuropathiques étaient en échec. On constate pour ces 2 patients une bonne efficacité du Qutenza® puisque l'un d'entre eux a arrêté pour cause d'amélioration après le 8ème patch, et l'autre continu au-delà de 12 patches avec une efficacité croissante et une réduction de la consommation médicamenteuse.

1.3) Evolution de l'évaluation de la douleur

Concernant le critère de jugement principal de l'étude, l'EN moyenne (4,9 vs 5,6 ; $p = 0,015$) est significativement améliorée entre le patch 1 et le patch 4. Cependant la pertinence clinique d'une amélioration d'un demi-point sur l'EN est limitée. Entre le patch 4 et le patch 8, l'EN moyenne n'est pas significativement différente (5,4 vs 4,9 ; $p = 0,086$). Il en est de même entre le patch 8 et le patch 12 (4,8 vs 4,6 ; $p = 0,329$). Les moyennes observées sont proches. Bien que l'étude n'ait pas pour objectif de montrer une stabilité de l'EN, il semblerait que l'EN ne s'améliore pas de façon franche entre les différents patches. Il n'a donc pas été possible de mettre en évidence dans cette étude une augmentation de l'effet antalgique des applications répétées de Qutenza®.

On note que l'EN avant l'application des patches et après diffère peu. Classiquement, il est demandé au patient d'évaluer l'EN moyenne de ses douleurs les 3 derniers mois. Il est possible que l'EN rapporté soit celle sur une période juste avant la pose du patch et donc en période de fin d'efficacité du patch. Les études initiales d'efficacité du Qutenza® évaluent la douleur à 2 semaines, 8 semaines, 12 semaines (21–24,29,30). Cet indicateur n'est pas forcément adapté au principe de recueil rétrospectif, car les patients sont interrogés a posteriori. Un questionnaire à remplir à la maison serait plus adapté, sous condition qu'il soit rempli par des patients sérieux souhaitant s'impliquer dans un tel recueil de données, ou bien que ces données soient réévaluées par téléphone entre 2 applications.

Pour rappel, les critères de jugement secondaires de l'étude sont le NPSI, le soulagement rapporté par le patient, la durée d'efficacité du patch de Qutenza® et le MQS. On note malgré tout une stabilité de l'EN sous traitement

Le soulagement entre le patch 1 et le patch 4 est significativement augmenté (61% vs 49 % ; $p = 0.019$). Il s'agit d'un paramètre subjectif rapporté par le patient, mais qui reflète plus l'effet ressenti du patch. Le soulagement n'est pas différent entre le patch 4 et le patch 8 (60 % vs 65 % ; $p = 0.144$). Par contre, le soulagement s'améliore entre le patch 8 et le patch 12 (78 % vs 67 % ; $p = 0.007$). Entre le patch 1 et le patch 12, on constate une augmentation du soulagement (73 % vs 56 % ; $p = 0,044$). Contrairement à l'EN, les patients semblent trouver que le patch apporte un soulagement certain et même croissant avec le temps. L'hypothèse principale est l'augmentation de l'effet de désensibilisation du Qutenza® avec les applications répétées. La question de l'effet placebo se pose bien évidemment, mais le soulagement continue de s'améliorer dans le temps. Il est aussi possible d'envisager que le reste du traitement anti-neuropathique serait mieux adapté après quelques années d'ajustement, avec une prise en charge globale mieux maîtrisée (point médical, fonctionnel, psycho-corporel, socio-professionnel).

Le soulagement moyen apporté par l'application du 1^{er} patch comme présenté dans les résultats est de 49 %. On constate que 3 patients (6,5%) sont non-répondeurs au 4^{ème} patch, mais que l'efficacité est revenue par la suite. Les 5 patients ayant arrêté le traitement pour manque d'efficacité ne l'ont fait qu'après 8 patches au moins. En cas d'inefficacité ponctuelle, il est donc possible de tenter de poursuivre le traitement s'il a été efficace avant.

Le NPSI n'était pas recueilli systématiquement au début de la pose des Qutenza®. Les premiers patients ayant bénéficié de ce traitement n'ont pas d'évaluation initiale de ce paramètre. Entre le patch 1 et le patch 4, on ne retrouve pas de différence significative sur le NPSI (39 vs 44 ; $p = 0,141$), ni entre le patch 8 et le patch 12 (50 vs 45 ; $p = 0,201$). On retrouve un NPSI

statistiquement augmenté entre le patch 4 et le patch 8 (49 vs 44 ; $p = 0,025$). La différence de 5 points n'est pas cliniquement pertinente. Le score NPSI est un score qui évalue différentes composantes des douleurs neuropathiques ; il serait intéressant d'avoir accès aux questionnaires détaillés pour voir si on constate une modification de répartitions des types de douleurs.

La durée d'efficacité s'accroît entre le patch 1 et le patch 4 (2,2 mois vs 1,7 mois ; $p = 0,016$). Cet effet est attendu, car il y a des patients qui ne répondent que faiblement au premier patch avant d'en obtenir l'efficacité. Par contre, il semblerait que cette durée d'effet ne s'améliore pas entre le patch 4 et le patch 8 (2,1 mois vs 2,3 mois ; $p = 0,169$), ni entre le patch 8 et le patch 12 (2,3 mois vs 2,3 mois ; $p = 0,434$). Cette donnée est à pondérer avec les patients qui arrêtent le Qutenza®. En effet, s'il y a eu 5 arrêts pour perte d'efficacité, il y a eu également 3 arrêts pour améliorations des douleurs, avec en général un espacement des poses de patch sur une efficacité prolongée. A l'inverse, on ne met pas en évidence d'effet de tolérance pharmacologique aux patches de Qutenza®.

Le dernier paramètre étudié est le MQS. L'idée est d'utiliser un traitement topique pour les douleurs neuropathiques pour diminuer les traitements généraux qui ne sont pas exempts d'effets secondaires invalidants. Et on note en effet une diminution initiale du MQS à 1 an de traitement (11,6 vs 13,1 ; $p = 0,034$). On ne relève pas de différence significative de MQS entre le patch 4 et le patch 8 (11,3 vs 11,3 ; $p = 0,498$), et entre le patch 8 et le patch 12 (10,8 vs 11,3 ; $p = 0,336$). Plusieurs facteurs sont également à prendre en compte pour ces résultats. Le Nefopam (Acupan®) n'a pas d'AMM aux États-Unis où a été développé le score MQS ; il n'est donc pas pris en compte dans ce score. Or 8 patients (17%) ont reçu ce traitement dans cette étude. Le deuxième élément important est l'utilisation-même du Qutenza®. Il serait alors intéressant de quantifier la gêne globale liée à l'usage des médicaments pour déterminer si l'application de Qutenza® permet une amélioration de la qualité de vie, car au bout de 1 an, 1 patient (2,2%) n'a plus d'autre traitement. Au bout de 2 ans, 4 patients (8,7%) n'ont pas d'autres traitements, et à 3 ans, 2 patients (10,5%) n'ont pas d'autres traitements.

Sur les 5 patients qui ont arrêté pour cause d'inefficacité, 4 d'entre eux avaient un MQS initial au-dessus de 20, sur un total de 7 patients ayant un MQS initial au-dessus de 20. Tous ont arrêté avant la 12ème application. Les 3 patients qui ont arrêté pour cause de bonne efficacité ont également arrêté avant la 12ème application.

1.4) Tolérance et effets indésirables

Les effets secondaires rapportés dans l'étude sont les brûlures (2 patients) et l'asthénie (2 patients).

Concernant les brûlures, l'une d'elle a été déclarée à la pharmacovigilance récemment en 2018 et a entraîné l'arrêt du traitement.

Concernant l'asthénie, l'une d'elle a été déclarée à la pharmacovigilance, avec une imputabilité possible du Qutenza®, mais sans récurrence malgré la poursuite des applications.

Les proportions d'effets indésirables dans notre échantillon de patients sont bien moindres par rapport aux autres études (8,16). Par exemple, l'étude STRIDE (16) met en évidence l'existence

d'effets secondaires graves, dont l'imputabilité au Qutenza® n'a pas pu être déterminée. Au total, cette étude ne retrouve pas d'effets indésirables graves en lien avec le Qutenza®, mais 68 % des patients ont eu des effets indésirables en lien avec le Qutenza®, et 1 % des patients traités a dû arrêter le traitement.

Les effets indésirables minimes réversibles n'ont pas été rapportés dans les dossiers. Ces effets minimes étaient des érythèmes au point d'application ou des sensations de brûlures lors de la pose du patch. Ce sont théoriquement des effets secondaires fréquents même si nous n'avons pu intégrer de telles données dans notre étude.

2) Forces et faiblesses de l'étude

La principale force de cette étude est qu'elle est, à ce jour, la seule portant sur une évaluation au long terme sur une durée de plus de 1 an du traitement des douleurs neuropathiques par la pose de patches de Qutenza®.

Le fait d'utiliser des scores de douleurs au CETD de Nantes permettait un recueil des données faciles. Par ailleurs, ces scores étaient des outils faciles à utiliser et donc permettaient une acquisition des données comparables entre patients. On évitait ainsi les éventuels biais de reproductibilité entre centres ou services. Dans la même réflexion, nous avons évalué l'amélioration des douleurs selon le point de vue propre de chaque patient, et non une comparaison des douleurs entre différents patients.

Le choix des tests statistiques sur séries appariées permet d'utiliser chaque patient comme son propre témoin ; malgré une perte de données dans l'analyse statistique, la variance globale du groupe est moindre, et par conséquent la puissance est plus importante.

Cependant, il existe des limites à cette étude, résultant en quelque sorte directement des forces-mêmes de l'étude.

Du fait de l'absence d'autres études réalisées préalablement, il nous a été impossible de calculer une taille d'échantillon nécessaire à la mise en évidence d'une différence significative. Le choix de l'exhaustivité des patients du CETD ne garantit pas pour autant une puissance suffisante à l'étude.

Par ailleurs, le fait de ne réaliser cette étude que sur les données du CETD de Nantes sans utiliser d'autres centres, notamment par exemple les données de l'HDJ douleurs pelviennes et de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest de Nantes, n'a permis de recruter qu'un faible nombre de patients. Le fait d'utiliser les données d'autres services aurait permis d'avoir un échantillon plus grand et donc une meilleure interprétation des résultats. Il est possible que la faible taille de notre échantillon ait conduit à des biais d'interprétation, ou au moins à des résultats plus restreints.

Dans notre étude, les principaux recrutements étaient les services d'orthopédie, de neurochirurgie, de chirurgie thoracique et de rhumatologie. Il n'y a dans notre étude que peu de données sur des pathologies oncologiques et aucun recrutement infectieux. Or, le Qutenza® a été principalement évalué dans des douleurs post-zostériennes et dans les douleurs neuropathiques associées au VIH.

Notre étude n'a permis de recruter aucun patient présentant des douleurs post-zostériennes alors que le CETD prend en charge des patients souffrant de zona. Nous en discuterons un peu plus tard dans un paragraphe dédié.

N'ayant pas inclus l'HDJ douleurs pelviennes et l'Institut de Cancérologie de l'Ouest de Nantes, nous avons limité le panel des pathologies. Cela a été un choix afin de faciliter l'étude et l'interprétation des résultats, mais sans doute que des données manquent sur des pathologies ou contextes cliniques spécifiques. Il serait alors intéressant de mener des études sur des patients atteints de douleurs neuropathiques sur des étiologies non explorées dans cette étude.

Il a été choisi de n'évaluer que des paramètres de douleurs et non des paramètres de qualité de vie, car l'objectif était principalement de démontrer l'effet pharmacologique du Qutenza®. Il n'y a pas d'évaluation pluridimensionnelle dans l'utilisation du Qutenza® dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Il n'y a pour l'instant aucune étude traitant le sujet de manière aussi large. Des études ultérieures pourraient être menées dans ce sens.

Les pratiques se sont formalisées avec le temps depuis l'acquisition de l'AMM du Qutenza®. Le NPSI n'était pas réalisé en systématique lors des premières applications de patchs. Il manque donc des données concernant les premiers NPSI (24 patients sur les 46).

Le dernier point pouvant limiter l'interprétation des données est l'évaluation-même des douleurs par les patients. Cela est considéré comme une force du fait de pouvoir comparer l'évaluation de la douleur chez un même patient et non entre différents patients, mais l'évaluation de la douleur peut évoluer dans le temps chez une même personne sans pouvoir le prévoir ni l'interpréter. D'autres facteurs externes chez une même personne peuvent influencer son évaluation de sa douleur, soit pour d'autres causes médicales ou psychologiques, ou des causes socio-économiques. C'est un biais qui n'est pas quantifiable et il est probablement minime. Il aurait pu être intéressant cependant, en cas de non amélioration des douleurs ou d'une amélioration que minime, de demander aux patients si d'autres problèmes médico-psychologiques ou socio-économiques avaient eu lieu entre les 2 poses de patchs de Qutenza®. Dans tous les cas, ce genre de réflexions serait difficile à transposer et étudier. Pour étudier ce genre de facteurs, un autre type d'étude, par exemple une étude prospective, pourrait être mis en place avec un questionnaire systématique. A noter cependant que, au vu du nombre d'étapes déjà important à réaliser lors des HDJ Qutenza® (les différents questionnaires, l'interrogatoire par le médecin, l'installation, la pose des patchs,...), il est possible que remplir un questionnaire supplémentaire, dédié à une étude, soit une étape pénible pour le patient.

3) Hypothèses et implications possibles dans la pratique

Le Qutenza® était initialement un traitement de seconde ligne des douleurs neuropathiques. Sa place dans l'arbre décisionnel est en train d'évoluer, notamment avec l'étude ELEVATE (7), qui conclut à la non-infériorité du traitement par Qutenza® en terme d'efficacité par rapport au traitement par Prégabaline (Lyrica®). Deux études (19,31) mettent également en avant l'intérêt de traiter rapidement les patients par Qutenza® car la réponse thérapeutique est meilleure. En 2015, une revue des traitements des douleurs neuropathiques (32) propose le Qutenza® en seconde intention, mais la Prégabaline en première intention dans la prise en charge des douleurs neuropathiques

Si le Qutenza® était mieux connu des professionnels de santé, cela rendrait son utilisation plus courante du fait d'un meilleur adressage chez des algologues ou centres spécialisés et cela pourrait permettre une amélioration des douleurs neuropathiques chez une plus grande population de patients pour lesquels la pose de patches de Qutenza® serait indiquée.

Depuis la mise sur le marché du Qutenza®, on note une évolution des pratiques avec notamment la prise en charge des douleurs induites par la pose du patch par le froid à la place d'une prémédication.

Dans notre étude, on ne retrouve pas d'amélioration significative de l'EN, mais un soulagement croissant avec le temps. L'utilisation de répétée de patches de Qutenza® de manière rapprochée permet une stabilisation de l'EN, mais surtout un plus grand soulagement. La question se pose d'espacer les patches afin de déterminer si la baisse de fréquence d'application serait aussi efficace que la poursuite du traitement au même rythme ; on pourrait éventuellement remarquer une absence de dégradation avec un espacement des poses de patches de Qutenza®.

Certains critères telles la durée de la douleur, la sensibilité de la douleur au patch Versatis® (emplâtre de lidocaïne 5%) et la bonne réponse à d'autres traitements antalgiques (7,19,33) sont prédictifs de l'efficacité du Qutenza® au court terme. Il serait intéressant d'étudier sur un plus grand échantillon les profils des patients ayant arrêté le Qutenza® après plusieurs années d'utilisation.

Cette étude a permis d'avoir une approximation des variances des échantillons, permettant ainsi de calculer des tailles d'échantillons pour mettre en évidence des effets dans l'optique d'études futures sur le sujet. Il serait ainsi possible d'avoir un échantillonnage multicentrique national, voire international, et d'établir des sous-groupes d'analyse.

D'autres études d'autres types de populations de patients devraient également être réalisées (douleurs oncologiques, post infectieuses,...).

Des études dans quelques années permettraient également d'avoir plus d'informations sur l'effet du Qutenza® dans la population de patients diabétiques pour lesquels l'AMM n'a été obtenue que récemment.

VI. Conclusion

Cette étude, monocentrique au CETD du CHU de Nantes et rétrospective, portait sur l'évaluation de l'efficacité de l'application répétée de patchs de Qutenza® sur une durée supérieure à 1 an chez des patients traités pour une douleur neuropathique périphérique. Les données des patients du CETD du CHU de Nantes du 1^{er} mai 2009 au 31 mai 2018 ont été relevées et interprétées.

Concernant le critère de jugement principal de notre étude, l'EN moyenne chez les patients de notre échantillon est significativement améliorée entre le patch 1 et le patch 4, mais pas entre les patchs 4 et 8 ni les patchs 8 et 12. Cette étude permet de mettre en évidence une stabilité de l'effet antalgique des applications répétées de Qutenza®.

Concernant les critères de jugement secondaires de l'étude, il semble y avoir un soulagement de la douleur selon les patients entre les patchs 1 et 4 et les patchs 8 et 12 ; bien qu'il puisse y avoir plusieurs paramètres pouvant expliquer cette variabilité, il pourrait être intéressant d'étudier ce phénomène avec un groupe contrôle pour confirmer le rôle du Qutenza® dans cette amélioration. Cette étude montre une amélioration croissante du soulagement des douleurs par les applications répétées de Qutenza®.

De même, la durée d'efficacité semble s'accroître entre le patch 1 et le patch 4, ce qui n'est pas le cas entre les patchs 4 et 8, ni les patchs 8 et 12. En revanche, le NPSI n'est pas significativement améliorés.

Ainsi, le Qutenza® semblerait avoir un effet sur le soulagement et la durée d'efficacité chez les patients surtout entre les patchs 1 et 4, avec une amélioration du soulagement également entre les patchs 8 et 12.

Une question soulevée au début de l'étude était de savoir si le Qutenza® était bien toléré et permettrait une réduction des consommations médicamenteuses associées. Notre étude nous a permis de constater que la consommation médicamenteuse, évaluée par le MQS, diminue la première année de la pose, puis reste stable dans le temps. Le Qutenza® est par ailleurs bien toléré.

Cependant, avant de pouvoir tirer des conclusions utiles à notre pratique, il faut rappeler que cette étude a plusieurs limites qui peuvent influencer l'interprétation des résultats. Si la principale force de cette étude était qu'elle est la première étude de ce type portant sur des recueils de données de patients traités par Qutenza® durant plus de 1 an, un des biais de l'étude reste la faible taille de l'échantillon, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats. Par exemple, si notre étude a retrouvé 5 arrêts pour perte d'efficacité, dont 3 arrêts pour améliorations des douleurs, il ne s'agit d'une interprétation que sur une inclusion de 46 patients. De même, les effets indésirables dans notre panel de patients semblent peu nombreux, dont seulement 2 cas rapportés à la pharmacovigilance (4,3%) et dont 1 encore en cours d'étude (2,1%), mais ces faibles pourcentages d'effets indésirables ne sont comptabilisés que sur 46 patients, il est donc possible de ne pas avoir d'évaluation sur des effets indésirables rares. Par ailleurs, l'absence de groupe contrôle ne permet pas d'affirmer l'implication du Qutenza® dans les effets bénéfiques constatés.

Il serait intéressant, afin de pouvoir conclure réellement sur l'efficacité du Qutenza® dans son utilisation répétée durant plus de 1 an, de mener des études à plus large échelle avec des études multicentriques, au niveau national ou international. Ce n'est qu'après avoir obtenu des résultats avec des échantillons de patients plus importants que l'on pourra mettre en pratique les résultats des études dont celle-ci. Des études pourraient être menées en espaçant les poses de patchs de Qutenza® pour déterminer si l'arrêt du patch n'entraîne pas d'aggravation des douleurs.

Notre échantillon de patients ne présentait que certains types de pathologies. Des études en centres spécialisés (cancérologie, diabétologie, infectiologie,...) pourraient être menées pour évaluer l'efficacité du Qutenza® chez d'autres types de patients que cette étude n'a pas pris en compte. Elle reste néanmoins un support utilisable en pratique courante au CETD de Nantes.

Un dernier point reste à soulever concernant les poses de patchs de Qutenza®. Si le Qutenza® est bien connu et fréquemment utilisé par les algologues, il existe cependant pour l'instant un manque d'information du personnel soignant. En effet, de nombreux médecins non algologues ne connaissent pas bien, voire pas du tout, les patchs de Qutenza®. Une meilleure information des médecins de toutes spécialités pourrait rendre son utilisation plus fréquente. Avec une augmentation de l'usage du Qutenza®, il serait plus aisé d'étudier les sous-types de populations répondant aux patchs.

Ainsi, même si notre étude ne permet pas de conclure de manière certaine sur l'amélioration de la douleur sur 2 ans de pose de patchs de Qutenza®, elle a permis de réfléchir sur différents points qui pourraient être examinés à nouveau dans des études à plus grande échelle. Si notre étude portait uniquement sur le ressenti de la douleur avec des échelles standardisées pour évaluer l'amélioration de la douleur chez les patients, elle ne portait pas sur les facteurs externes (psychosomatiques, socio-économiques). Du fait de l'utilisation des patchs de Qutenza®, il serait intéressant dans de futurs travaux de recherche de quantifier la gêne globale liée à l'usage des médicaments pour déterminer si l'application de Qutenza® permettrait une amélioration de la qualité de vie.

VII. Bibliographie

1. Maisonneuve M. La fréquence de la douleur comme motif de consultation en médecine générale: résultats issus de l'étude ECOGEN [Internet]. Université de Grenoble; 2017. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01514479v1>
2. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population: Pain. juin 2008;136(3):380-7.
3. Serrie A, Mourman V, Treillet E, Maire A, Maillard G. La prise en charge de la douleur chronique : un problème de société. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. juin 2014;15(3):106-14.
4. European Medicines Agency AMM Qutenza [Internet]. [cité 12 août 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000909/WC500040453.pdf#page=10&zoom=auto,-214,399
5. Commission de transparence HAS 2016 [Internet]. [cité 16 août 2017]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13442_QUTENZA_PIC_REEV_Avis3_CT13442.pdf
6. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [cité 15 juill 2017]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007393.pub4>
7. Etude ELEVATE [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: <https://astellasclinicalstudyresults.com/docs/QTZ-EC-0004/Redacted%20Synopsis/qtz-ec-0004-clrrs-02-disc01-en-final-02.pdf>
8. Mankowski C, Poole CD, Ernault E, Thomas R, Berni E, Currie CJ, et al. Effectiveness of the capsaicin 8% patch in the management of peripheral neuropathic pain in European clinical practice: the ASCEND study. BMC Neurology [Internet]. déc 2017 [cité 15 juill 2017];17(1). Disponible sur: <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-017-0836-z>
9. Aghazadeh Tabrizi M, Baraldi PG, Baraldi S, Gessi S, Merighi S, Borea PA. Medicinal Chemistry, Pharmacology, and Clinical Implications of TRPV1 Receptor Antagonists: TRPV1 RECEPTOR ANTAGONISTS. Medicinal Research Reviews. juill 2017;37(4):936-83.
10. Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, éditeur. Cochrane

Database of Systematic Reviews [Internet]. 12 sept 2012 [cité 30 août 2018]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010111>

11. Kennedy WR, Vanhove GF, Lu S, Tobias J, Bley KR, Walk D, et al. A Randomized, Controlled, Open-Label Study of the Long-Term Effects of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, on Epidermal Nerve Fiber Density and Sensory Function in Healthy Volunteers. *The Journal of Pain*. juin 2010;11(6):579-87.
12. Sanz-Salvador L, Andrés-Borderia A, Ferrer-Montiel A, Planells-Cases R. Agonist- and Ca^{2+} -dependent Desensitization of TRPV1 Channel Targets the Receptor to Lysosomes for Degradation. *Journal of Biological Chemistry*. 1 juin 2012;287(23):19462-71.
13. Mou J, Paillard F, Turnbull B, Trudeau J, Stoker M, Katz NP. Qutenza (Capsaicin) 8% Patch Onset and Duration of Response and Effects of Multiple Treatments in Neuropathic Pain Patients: *The Clinical Journal of Pain*. avr 2014;30(4):286-94.
14. Gálvez R, Navez M-L, Moyle G, Maihöfner C, Stoker M, Ernault E, et al. Capsaicin 8% Patch Repeat Treatment in Non-diabetic Peripheral Neuropathic Pain: A 52-week, Open-label, Single-arm, Safety Study. *The Clinical Journal of Pain*. déc 2016;1.
15. Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, Pazdera L, Jacobs H, Stoker M, et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. *BMC Neurology* [Internet]. déc 2016 [cité 15 juill 2017];16(1). Disponible sur: <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-016-0752-7>
16. Etude STRIDE [Internet]. [cité 16 août 2017]. Disponible sur: <https://www.astellasclinicalstudyresults.com/hcp/docs/E05-CL-3001/Redacted%20Synopsis/e05-cl-3001-clrrs-02-disc01-en-final-02.pdf>
17. Noblet A. Intérêt du Qutenza dans la prise en charge des douleurs neuropathiques [Thèse d'Etat]. [UFR de Pharmacie]: Université de Nantes; 2017.
18. Harden RN, Weinland SR, Remble TA, Houle TT, Colio S, Steedman S, et al. Medication Quantification Scale Version III: Update in Medication Classes and Revised Detriment Weights by Survey of American Pain Society Physicians. *The Journal of Pain*. juin 2005;6(6):364-71.
19. Maihöfner CG, Heskamp M-LS. Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study: Duration of PNP pain and response to capsaicin. *European Journal of Pain*. mai 2014;18(5):671-9.
20. Treede R-D, Wagner T, Kern K-U, Husstedt IW, Arendt G, Birklein F, et al. Mechanism- and experience-based strategies to optimize treatment response to the capsaicin 8% cutaneous patch in patients with localized neuropathic pain. *Current Medical Research and Opinion*. mai 2013;29(5):527-38.

21. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P, Rauck R, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *The Lancet Neurology*. déc 2008;7(12):1106-12.
22. Irving GA, Backonja MM, Duntzman E, Blonsky ER, Vanhove GF, Lu S-P, et al. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Study of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, for the Treatment of Postherpetic Neuralgia. *Pain Medicine*. janv 2011;12(1):99-109.
23. Webster LR, Tark M, Rauck R, Tobias JK, Vanhove GF. Effect of duration of postherpetic neuralgia on efficacy analyses in a multicenter, randomized, controlled study of NGX-4010, an 8% capsaicin patch evaluated for the treatment of postherpetic neuralgia. *BMC Neurology* [Internet]. déc 2010 [cité 15 août 2018];10(1). Disponible sur: <http://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-10-92>
24. Webster LR, Malan TP, Tuchman MM, Mollen MD, Tobias JK, Vanhove GF. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Dose Finding Study of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, for the Treatment of Postherpetic Neuralgia. *The Journal of Pain*. oct 2010;11(10):972-82.
25. Simpson DM, Brown S, Tobias J, For the NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology*. 10 juin 2008;70(24):2305-13.
26. Brown S, Simpson DM, Moyle G, Brew BJ, Schifitto G, Larbalestier N, et al. NGX-4010, a capsaicin 8% patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy: integrated analysis of two phase III, randomized, controlled trials. *AIDS Research and Therapy*. 2013;10(1):5.
27. Etude STEP [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: <https://astellasclinicalstudyresults.com/docs/E05-CL-3004/Redacted%20Synopsis/Redacted%20CSRs%20e05-cl-3004-clrrs.pdf>
28. Etude PACE [Internet]. [cité 15 août 2018]. Disponible sur: https://astellasclinicalstudyresults.com/docs/E05-CL-3002/Redacted%20Synopsis/Redacted%20CSRs_%20e05-cl-3002.pdf
29. Brown S, Simpson DM, Moyle G, Brew BJ, Schifitto G, Larbalestier N, et al. NGX-4010, a capsaicin 8% patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy: integrated analysis of two phase III, randomized, controlled trials. *AIDS Research and Therapy*. 2013;10(1):5.
30. Simpson DM, Gazda S, Brown S, Webster LR, Lu S-P, Tobias JK, et al. Long-Term Safety of NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, in Patients with Peripheral Neuropathic Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. juin 2010;39(6):1053-64.

31. Höper J, Helfert S, Heskamp M-LS, Maihöfner CG, Baron R. High concentration capsaicin for treatment of peripheral neuropathic pain: effect on somatosensory symptoms and identification of treatment responders. *Current Medical Research and Opinion*. avr 2014;30(4):565-74.
32. Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *PAIN*. avr 2015;156:S104-14.
33. Martini CH, Yassen A, Krebs-Brown A, Passier P, Stoker M, Olofsen E, et al. A novel approach to identify responder subgroups and predictors of response to low- and high-dose capsaicin patches in postherpetic neuralgia: Capsaicin in postherpetic neuralgia. *European Journal of Pain*. mai 2013;n/a-n/a.
34. Laboratoire Grunenthal [Internet]. [cité 13 août 2018]. Disponible sur: https://www.grunenthal.fr/cms/cda/file/Qutenza++Guide+administration+PGR+Fev+2017.pdf?fileID=369900024&cacheFix=1498115011000&__k=4e85b297537a5ded69a69ba00c594bd1

VIII. Annexes

Annexe 1 : Score NPSI

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 ressenti ce type de douleur. (Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre)

Q1/. Votre douleur est-elle comme une brûlure ?

Aucune
brûlure

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

Brûlure
maximale imaginable

Q2/. Votre douleur est-elle comme un étai ?

Aucun
étai

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

Etai
maximal imaginable

Q3/. Votre douleur est-elle 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:

Veuillez 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. (Veuillez n'entourer qu'un seul chiffre)

Q5/. Avez-vous des crises douloureuses 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 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 ?

Veuillez 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. (Veuillez 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. (Veuillez 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
---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----------------------------------

RESULTATS

SCORE TOTAL	SOUS-SCORES
1 – Q1 =	BRULURES (Douleurs spontanées superficielles): Q1=/10
2 – (Q2+Q3) =	CONSTRICTION (Douleurs spontanées profondes): (Q2+Q3)/2 =/10
3 – (Q5+ Q6) =	DOULEURS PAROXYSTIQUES: (Q5+ Q6)/2 =/10
4 – (Q8+Q9+Q10) =	DOULEURS EVOQUEES: (Q8+Q9+Q10)/3=/10
5 – (Q11+Q12) =	PARESTHESIES/DYSESTHESIES: (Q11+Q12)/2 =/10
(1+2+3+4+5) =/100	

Annexe 2 : Medication Quantification Scale

ORIGINAL REPORT/Harden et al

Table 1. Pain Medication Class Detriment Weights

MEDICATION CLASS	MEAN (SD)	MEDIAN	2003 WEIGHT	1998 WEIGHT	1992 WEIGHT
Topical/transdermal anesthetics, capsaicin	1.1 (0.8)	1	1.1	1*	—
Antidepressants — serotonin reuptake inhibitors	1.7 (0.9)	2	1.7	2*	2*
Antidepressants — other	1.9 (0.9)	2	1.9	2*	2*
Anticonvulsants — GABAergic	1.9 (1.0)	2	1.9	3*	—
Antihypertensives	2.0 (1.0)	2	2.0	—	—
Anti-anxiety — miscellaneous	2.1 (1.2)	2	2.1	2*	—
Muscle relaxants — non-dependency producing	2.2 (1.1)	2	2.2	3*	3*
Acetaminophen	2.2 (1.4)	2	2.2	1	1
Cyclooxygenase-2 inhibitors	2.3 (1.1)	2	2.3	—	—
Antidepressants — tricyclics/tetracyclics	2.3 (1.1)	2	2.3	2*	2*
Analgesic — miscellaneous (ie, tramadol)	2.3 (1.1)	2	2.3	2	—
Anticonvulsants — sodium channel blockers	2.8 (1.1)	3	2.8	3*	—
Sedative hypnotics	3.1 (1.3)	3	3.1	4*	—
Opioids — Schedule II	3.4 (1.4)	3	3.4	5	6
Nonsteroidal anti-inflammatories	3.4 (1.2)	3	3.4	2	2
Antipsychotics	3.6 (1.2)	4	3.6	—	—
Opioids — Schedule IV	3.7 (1.3)	4	3.7	4	4
Opioids — Schedule III	3.7 (1.2)	4	3.7	4	4
Muscle relaxants — dependency producing	3.8 (1.3)	4	3.8	3*	3*
Benzodiazepines	3.9 (1.2)	4	3.9	5	4
Steroids	4.4 (1.3)	5	4.4	—	—
Barbiturates	4.5 (1.2)	5	4.5	5*	5*

Abbreviation: SD, standard deviation.

*Indicates medication classes combined in previous rankings.

Table 3. Relative Dosage Scores, Based on Physicians' Desk Reference (Current Year) Recommendations

SCORE	
1	Subtherapeutic dose or occasional use, PRN
2	Lower 50% of the therapeutic dose range
3	Upper 50% of the therapeutic dose range
4	Supratherapeutic dose

Le calcul du score se fait en multipliant le coefficient (Pain Medication Class Detriment Weight) par le score de dose (Relative Dosage Score). Les doses thérapeutiques sont indiquées sur le site Physicians' Desk Reference. Le score est calculé pour chaque médicament. Le score MQS total est obtenu en additionnant les scores de chaque médicament pour un patient.

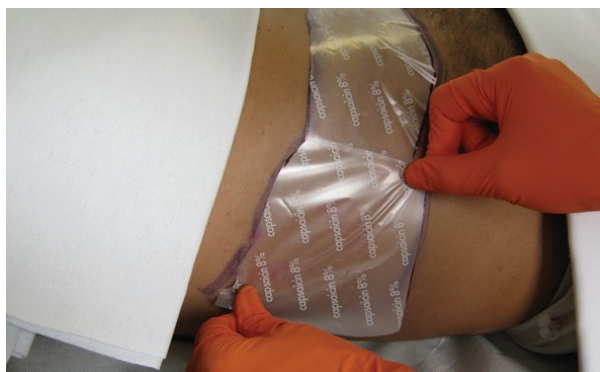
Annexe 3 : Technique d'application du Qutenza®



1 – Délimitation de la zone d'application

2 – Coupe des poils

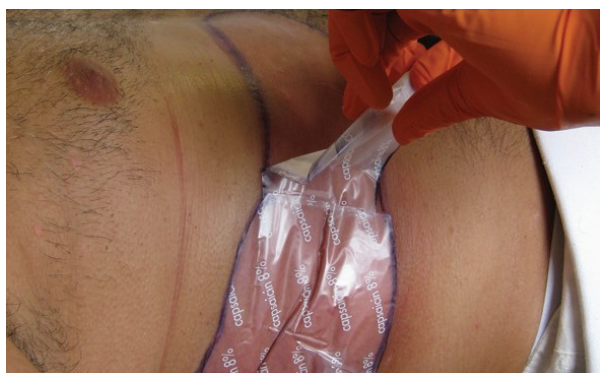
3 – Nettoyage de la peau



4 – Pose du patch

avec gants en nitrile et lunettes de protection

5 – Attente de l'effet du patch



6 – Retrait du patch



7 – Application du gel nettoyant

8 – Nettoyage après 1 minute

D'après le manuel d'utilisation du Qutenza® fourni par le laboratoire Grunenthal(34)

Annexe 4 : Données des patients

Étiologies des douleurs neuropathiques

Patient	Etiologie
1	péricicatriciel , thoracotomie pour lobectomie inf G pour adénocarcinome pulmonaire.
2	traumatisme post AVP, burst L1-L4
3	arthrose thoracique T8-T9
4	suspicion lésion sciatique post ALR, Parkinson
5	péricicatriciel , ablation d'un chondrosarcome thoracique, désaférentation
6	péricicatriciel , lombosciatique
7	péricicatriciel , néphrectomie D pour tumeur
8	névralgie V2 G
9	péricicatriciel , kystique intra-durale rétro-médullaire de T4 à T10 opéré
10	genou droit, post-traumatique avec micro-fracture fibulaire
11	péricicatriciel , herniectomy/discectomie L5S1 D, arthrodèse L5-S1
12	neuropathie petites fibres, lombalgie commune
13	lombosciatalgie D multi-opérée
14	péricicatriciel , lombosciatique gauche, arthrodèse
15	rupture subtotale gastrocnémien droit
16	péricicatriciel, lombosciatique G opérée stim med
17	avulsion plexus brachial D sur AVP moto
18	péricicatriciel , rachis multi-opéré, arthrodèse L2-L4, L4L5, sciatique D
19	fracture complexe multi-opérée, cheville droite, SDRC et arthrose secondaire
20	cyphose dorsale à grands rayons, scapulalgie G
21	sarcome de cuisse
22	péricicatriciel , lobectomie sup D sur adénoK en rémission
23	gonalgie gauche neuropathique
24	péricicatriciel , Sd défilé scapulo-huméral
25	péricicatriciel , scoliose 60° opérée arthrodèse T2-L1
26	péricicatriciel , élastofibrome dorsal bilatéral
27	tassement T12, fracture apophyse transverse L1/L2 non opéré
28	neuropathie petites fibres
29	algodystrophie pied gauche
30	syndrome malposition rotulienne multi-opéré + SDRC, hémidystonie droite
31	péricicatriciel , arthrodèse L3-L4 et L4-S1 sur lombosciatique G
32	péricicatriciel , lombosciatalgie G, cure hernie L4-L5
33	sciatalgie D L5, canal lombaire étroit opéré hernie L5S1, échec stim med
34	neuropathie dorso-lombaire, Sd de Gardner (PAF)
35	péricicatriciel , lobectomie sup G tumeur carcinoïde, douleur thoracique
36	atteinte plexique L5S1 D et C5 G sur AVP moto
37	dorsalgie T7-T9 D
38	péricicatriciel , hernie inguinale gauche
39	post-chir thoracotomie avec sternotomie pour anévrisme
40	névralgie V2-V3 G
41	radiochimio sur méta gg sur laryngectomie partielle
42	péricicatriciel , gonalgie sur dysplasie fémoro-patellaire multi-opérée
43	péricicatriciel , épéndymome du cône terminal
44	AVP multiples fractures et arthrodèse pied gauche, SDRC secondaire
45	péricicatriciel , arthrodèse T4-T10 pour fracture ostéoporotique T7
46	laminectomie cervicale sur Sd Schneider

NPSI

Score de 0 à 100

Patient	Patch 1	Patch 4	Patch 8	Patch 12
1	X	31	X	42
2	39	16	16	9
3	39	50	25	22
4	X	X	29	12
5	X	39	31	47
6	69	18	X	50
7	28	32	X	22
8	16	14	31	56
9	X	60	86	71
10	44	32	34	24
11	X	69	70	76
12	X	66	71	73
13	X	X	X	21
14	X	49	X	X
15	X	20	X	19
16	X	76	X	63
17	X	X	57	71
18	X	8	35	84
19	X	45	58	55
20	X	33	55	NA
21	X	28	X	NA
22	X	42	71	NA
23	39	X	57	NA
24	43	48	53	NA
25	X	50	37	NA
26	32	15	29	NA
27	35	34	52	NA
28	82	76	90	NA
29	X	48	X	NA
30	54	53	53	NA
31	40	28	18	NA
32	X	X	59	NA
33	52	47	51	NA
34	X	49	24	NA
35	84	67	77	NA
36	46	37	43	NA
37	38	52	58	NA
38	22	17	8	NA
39	X	X	19	NA
40	X	27	50	NA
41	X	68	71	NA
42	23,5	51	61	NA
43	39	21	18	NA
44	X	68	70	NA
45	47	X	18	NA
46	49	78	66	NA

X : valeur non notée, NA : valeur non attribuable (pas de réalisation du 12^e patch)

Soulagement

En pourcentage

Patient	Patch 1	Patch 4	Patch 8	Patch 12
1	X	100	X	100
2	X	80	16	100
3	80	80	25	90
4	X	X	29	50
5	X	100	31	80
6	50	80	X	70
7	X	0	X	100
8	50	50	31	50
9	80	35	86	40
10	60	80	34	70
11	X	98	70	100
12	20	40	71	50
13	50	X	X	90
14	70	60	X	90
15	X	60	X	70
16	50	60	X	50
17	30	30	57	100
18	X	95	35	50
19	80	100	58	100
20	80	90	55	NA
21	70	70	X	NA
22	0	30	71	NA
23	20	40	57	NA
24	0	80	53	NA
25	20	60	37	NA
26	80	90	29	NA
27	80	25	52	NA
28	30	50	90	NA
29	50	80	X	NA
30	0	X	53	NA
31	70	70	18	NA
32	40	70	59	NA
33	50	50	51	NA
34	60	20	24	NA
35	25	80	77	NA
36	70	50	43	NA
37	75	50	58	NA
38	80	100	8	NA
39	60	X	19	NA
40	0	60	50	NA
41	50	30	71	NA
42	0	85	61	NA
43	X	80	18	NA
44	X	50	70	NA
45	X	80	18	NA
46	100	X	66	NA

X : valeur non notée, NA : valeur non attribuable (pas de réalisation du 12è patch)

Durée de l'effet

En mois

Patient	Patch 1	Patch 4	Patch 8	Patch 12
1	X	2,75	2,5	3
2	2,5	3	2,5	3
3	1	1	2,5	3,5
4	X	X	2,75	3
5	2,5	2,5	3	2,5
6	X	3	X	2,5
7	0,75	0	2,5	2
8	3	X	2,5	2,5
9	3	2	X	1,5
10	0,75	2	1	2
11	3	2,75	2,75	1
12	X	2	2,5	2
13	X	X	2,5	2,5
14	1	1,75	2,5	2,5
15	X	2	2	2,5
16	3	2	2	1,5
17	3	2	X	2
18	X	2,5	1,5	0,5
19	2,5	2,5	2,5	3
20	2	3,5	2	NA
21	X	3	2	NA
22	0	2	2	NA
23	4	2	1	NA
24	0	4	3	NA
25	3	3	1	NA
26	2,5	2,5	0,75	NA
27	0,5	1,5	1	NA
28	2	1,5	1	NA
29	0,75	2,75	2,5	NA
30	0	2	2,5	NA
31	3	3	2,5	NA
32	2,5	2	2	NA
33	1	2	2	NA
34	2	3	2,5	NA
35	1,5	1	1,5	NA
36	3	3	X	NA
37	2	2	2,5	NA
38	1	2,5	4,5	NA
39	2	X	2,5	NA
40	0	2,5	2,5	NA
41	X	2	2	NA
42	0	1,5	2	NA
43	1	X	1,5	NA
44	X	2,5	1	NA
45	X	2,5	2	NA
46	X	X	0,25	NA

X : valeur non notée, NA : valeur non attribuable (pas de réalisation du 12^e patch)

MQS

Minimum 0

Patient	Patch 1	Patch 4	Patch 8	Patch 12
1	13,4	9	17,8	NA
2	37,9	30,2	26,8	NA
3	13,5	5,5	5,5	NA
4	X	X	11,2	6,8
5	6,9	6,8	15,8	NA
6	8,7	9	11,2	NA
7	11,2	5,6	9	NA
8	16,9	17,2	15,2	17,2
9	6,1	4,4	2,2	NA
10	8,4	2,2	2,2	NA
11	17,2	16,7	X	NA
12	21,9	15,1	X	NA
13	19,2	19,2	19,2	NA
14	6	12,6	12,6	12,6
15	13,4	10,2	X	NA
16	8,4	19,5	16,9*	NA
17	15,9	18,1	18,1	NA
18	30,3*	19,8*	26,6	NA
19	4,6	6,8	2,2	2,2
20	4,6	4,5	11,2	NA
21	2,2	6,6	6,6	NA
22	4,6	13,5	11,2	NA
23	9	6,8	2,2	NA
24	10,6	25,4	X	X
25	9,1	11,3	6,8	6,8
26	10,2	X	12,5	NA
27	8,4	X	19,6	NA
28	11,3	11,2	11,2	NA
29	10,2	12,4	7,9	2,2
30	21,6	23,6	14,4	17
31	14,8	19,2	19,2	14,8
32	9,1	13,5	11,3	NA
33	9,5	8,2	8,2	6
34	23,7	29,1	32,5*	NA
35	5,7	X	18	7,9
36	19,4	21,7	18	18
37	15,2	12,8	12,9	16,3
38	10,2*	16,9	14,7	NA
39	20,8	28,6*	30,8*	33,1*
40	10,6*	17,2*	13,6	18,6
41	15,8	11,4	11,4	12,9
42	9	11,2	13,5	8,9
43	20,6	12,8	16,2	NA
44	12,4	14,6	11,2	X
45	11,2*	11*	13,3*	20,2*
46	6	8,2	12,7	NA

X : valeur non notée, NA : valeur non attribuable (pas de réalisation du 12^e patch)

* : présence de Nefopan (Acupan®) dans le traitement

Annexe 5 : Analyses statistiques

Échelles Numériques Moyennes

Test z

	Patch 1	Patch 4
Variance	3,45242914979758	
Moyenne	5,47435897435897	4,93589743589744
Observations	39	39
Différence de moyenne observée	0,538461538461538	
z	1,80977507992834	
P (Z<=z) unilatéral	0,03516533696252	
z critique unilatéral	1,64485362695147	
P (Z<=z) bilatéral	0,070330673925039	
z critique bilatéral	1,95996398454005	

Test z

	Patch 4	Patch 8
Variance	5,7435975609756	
Moyenne	4,89024390243903	5,40243902439024
Observations	41	41
Différence de moyenne observée	-0,512195121951219	
z	-1,36847026484217	
P (Z<=z) unilatéral	0,08558246169102	
z critique unilatéral	1,64485362695147	
P (Z<=z) bilatéral	0,171164923382041	
z critique bilatéral	1,95996398454005	

Test t

	Patch 8	Patch 12
Moyenne	4,63157894736842	4,8421052631579
Variance	4,5233918128655	6,39035087719298
Observations	19	19
Corrélation Pearson	0,629234891714054	
Différence de moyenne observée	-0,210526315789474	
Variance des différences	4,14766081871345	
df	18	
Stat t	-0,450590025596135	
P (T<=t) unilatéral	0,328832720212161	
t unilatéral critique	1,73406360661754	
P (T<=t) bilatéral	0,657665440424322	
t bilatéral critique	2,10092204024104	
test de Shapiro-Wilk	p=0.908669	

NPSI

Test t

	Patch 1	Patch 4
Moyenne	43,725	39,3
Variance	324,091447368421	403,905263157895
Observations	20	20
Corrélation Pearson	0,565535688745861	
Différence de moyenne observée	4,425	
Variance des différences	318,770394736842	
df	19	
Stat t	1,10838153672944	
P (T<=t) unilatéral	0,140765446476445	
t unilatéral critique	1,72913281152137	
P (T<=t) bilatéral	0,281530892952889	
t bilatéral critique	2,09302405440831	
Shapiro-Wilk	p=0.357763	

Test z

	Patch 4	Patch 8
Variance	195,356989247312	
Moyenne	43,8709677419355	48,7741935483871
Observations	31	31
Différence de moyenne observée	-4,90322580645162	
z	-1,95320696498569	
P (Z<=z) unilatéral	0,025397538054707	
z critique unilatéral	1,64485362695147	
P (Z<=z) bilatéral	0,050795076109413	
z critique bilatéral	1,95996398454005	

Test t

	Patch 8	Patch 12
Moyenne	45,25	50
Variance	491,295454545455	718
Observations	12	12
Corrélation Pearson	0,717412060215407	
Différence de moyenne observée	-4,75	
Variance des différences	357,113636363636	
df	11	
Stat t	-0,87072500333856	
P (T<=t) unilatéral	0,201253532026156	
t unilatéral critique	1,79588481870404	
P (T<=t) bilatéral	0,402507064052313	
t bilatéral critique	2,20098516009164	
test de Shapiro-Wilk	p=0.225206	

Soulagement

Test z

	Patch 1	Patch 4
Variance	1059,62365591398	
Moyenne	49,0322580645161	61,1290322580645
Observations	31	31
Différence de moyenne observée	-12,0967741935484	
z	-2,06906720992435	
P (Z<=z) unilatéral	0,019269890103988	
z critique unilatéral	1,64485362695147	
P (Z<=z) bilatéral	0,038539780207976	
z critique bilatéral	1,95996398454005	

Test z

	Patch 4	Patch 8
Variance	821,703441295547	
Moyenne	64,6923076923077	59,8076923076923
Observations	39	39
Différence de moyenne observée	4,88461538461539	
z	1,06415557254394	
P (Z<=z) unilatéral	0,143629114668401	
z critique unilatéral	1,64485362695147	
P (Z<=z) bilatéral	0,287258229336803	
z critique bilatéral	1,95996398454005	

Test t

	Patch 8	Patch 12
Moyenne	67,34375	78,125
Variance	501,223958333333	482,916666666667
Observations	16	16
Corrélation Pearson	0,758195285921999	
Différence de moyenne observée	-10,78125	
Variance des différences	238,098958333333	
df	15	
Stat t	-2,79479759191749	
P (T<=t) unilatéral	0,006800863505007	
t unilatéral critique	1,75305035569257	
P (T<=t) bilatéral	0,013601727010014	
t bilatéral critique	2,13144954555977	
test de Shapiro-Wilk	p=0.102054	

Durée de l'effet

Test z

	Patch 1	Patch 4
Variance	1,58306451612903	
Moyenne	1,73387096774194	2,21774193548387
Observations	31	31
Différence de moyenne observée	-0,483870967741936	
z	-2,14121908135426	
P (Z<=z) unilatéral	0,016128187488652	
z critique unilatéral	1,64485362695147	
P (Z<=z) bilatéral	0,032256374977305	
z critique bilatéral	1,95996398454005	

Test z

	Patch 4	Patch 8
Variance	0,911706349206349	
Moyenne	2,25	2,09722222222222
Observations	36	36
Différence de moyenne observée	0,152777777777778	
z	0,960028109853237	
P (Z<=z) unilatéral	0,168520533876785	
z critique unilatéral	1,64485362695147	
P (Z<=z) bilatéral	0,33704106775357	
z critique bilatéral	1,95996398454005	

Test t

	Patch 8	Patch 12
Moyenne	2,34375	2,3125
Variance	0,248958333333333	0,629166666666667
Observations	16	16
Corrélation Pearson	0,426380755479924	
Différence de moyenne observée	0,03125	
Variance des différences	0,540625	
df	15	
Stat t	0,170005100229511	
P (T<=t) unilatéral	0,433638907246937	
t unilatéral critique	1,75305035569257	
P (T<=t) bilatéral	0,867277814493873	
t bilatéral critique	2,13144954555977	
test de Shapiro-Wilk	p=0.298198	

MQS

Test z

	Patch 1	Patch 4
Variance	29,2889198606272	
Moyenne	13,1285714285714	11,6
Observations	42	42
Différence de moyenne observée	1,52857142857143	
z	1,83045351797482	
P (Z<=z) unilatéral	0,033591075643693	
z critique unilatéral	1,64485362695147	
P (Z<=z) bilatéral	0,067182151287385	
z critique bilatéral	1,95996398454005	

Test z

	Patch 4	Patch 8
Variance	15,4748577524893	
Moyenne	11,2789473684211	11,2815789473684
Observations	38	38
Différence de moyenne observée	-0,002631578947369	
z	-0,004123774121297	
P (Z<=z) unilatéral	0,498354856810941	
z critique unilatéral	1,64485362695147	
P (Z<=z) bilatéral	0,996709713621882	
z critique bilatéral	1,95996398454005	

Test t

	Patch 8	Patch 12
Moyenne	11,2823529411765	10,8294117647059
Variance	38,6827941176471	60,1322058823529
Observations	17	17
Corrélation Pearson	0,831207077022901	
Différence de moyenne observée	0,452941176470589	
Variance des différences	18,6376470588235	
df	16	
Stat t	0,432584269662922	
P (T<=t) unilatéral	0,335545481908335	
t unilatéral critique	1,74588367627625	
P (T<=t) bilatéral	0,671090963816669	
t bilatéral critique	2,11990529922125	
test de Shapiro-Wilk	p=0.733489	

Vu, le Président du Jury,

Professeur Julien NIZARD

Vu, le Directeur de Thèse,

Docteur Emmanuelle KUHN

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Évaluation de l'efficacité à long terme du traitement des douleurs neuropathiques par Qutenza® : étude rétrospective des patients du Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur de Nantes sur 9 ans.

RESUME

Le Qutenza® est un dispositif médical utilisé depuis 2009 pour traiter les douleurs neuropathiques. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité de l'application répétée de patchs de Qutenza® sur 2 ans sur les douleurs neuropathiques.

Il s'agit d'une étude rétrospective au centre d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD) de Nantes de mai 2009 à mai 2018. L'évaluation se fait sur l'échelle numérique EN) et le soulagement ressenti par le patient. Les données étaient étudiées entre les 4ème et 8ème patchs (1 et 2 ans), et les 8ème et 12ème patch (2 et 3 ans).

Sur 46 patients inclus, l'EN moyenne (5,0 vs 5,5 ; $p = 0,035$) est significativement améliorée à 1 an, et stable à 2 et 3 ans. Le soulagement est amélioré à 1 an (61 % vs 49 % ; $p = 0,019$), et continue de s'améliorer à 3 ans (73 % vs 56 % ; $p = 0,038$). Il n'est pas retrouvé d'effet des applications répétées du Qutenza® sur le score NPSI, la durée d'efficacité du Qutenza® ou sur la consommation médicamenteuse.

Cette étude prouve l'intérêt des applications répétées de Qutenza® par l'amélioration du soulagement des douleurs au cours du temps.

MOTS-CLES

Amélioration de la douleur, Douleurs neuropathiques, Effets indésirables, Long terme, Patch de Qutenza®