

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER
FACULTÉS DE MEDECINE

Année 2020

2020 TOU3 1023

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement
par

Grégoire DEGLANE

Le 05 mai 2020

UTILISATION DU FENTANYL TRANSMUQUEUX PAR LES MEDECINS
GENERALISTES DE MIDI PYRENEES EN 2018

Directeur de thèse : Dr Antoine BODEN

JURY :

Madame le Professeur Marie-Eve ROUGE BUGAT	Président
Monsieur Professeur Nicolas FRANCHITTO	Assesseur
Monsieur Docteur Antoine BODEN	Assesseur
Monsieur Docteur Bruno CHICOULAA	Assesseur





UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER



**TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**

au 1^{er} septembre 2019

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges		
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette		
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline		
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean		
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel		
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.		
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri		
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean		
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.		
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel		
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean		
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard		
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques		
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques		
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard		
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean		
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis		
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves		
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques		
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche		
Professeur Honoraire	M. LARENG Louis		
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves		
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul		
Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François		
Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude		
		Professeurs Emérites	
		Professeur ADER Jean-Louis	
		Professeur ALBAREDE Jean-Louis	
		Professeur ARBUS Louis	
		Professeur ARLET Philippe	
		Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
		Professeur BOCCALON Henri	
		Professeur BOUTAULT Franck	
		Professeur BONEU Bernard	
		Professeur CARATERO Claude	
		Professeur CHAMONTIN Bernard	
		Professeur CHAP Hugues	
		Professeur CONTE Jean	
		Professeur COSTAGLIOLA Michel	
		Professeur DABERNAT Henri	
		Professeur FRAYSSE Bernard	
		Professeur DELISLE Marie-Bernadette	
		Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
		Professeur JOFFRE Francis	
		Professeur LAGARRIGUE Jacques	
		Professeur LARENG Louis	
		Professeur LAURENT Guy	
		Professeur LAZORTHES Yves	
		Professeur MAGNAVAL Jean-François	
		Professeur MANELFE Claude	
		Professeur MASSIP Patrice	
		Professeur MAZIERES Bernard	
		Professeur MOSCOVICI Jacques	
		Professeur MURAT	
		Professeur ROQUES-LATRILLE Christian	
		Professeur SALVAYRE Robert	
		Professeur SARRAMON Jean-Pierre	
		Professeur SIMON Jacques	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé de Médecine Générale

Mme IRI-DELAHAYE Motoko

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves

M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène

Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. STILLMUNKES André

P.U. - P.H.

2ème classe

M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOULAA Bruno
Mme PUECH Marielle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Leila

REMERCIEMENTS

Au Dr Antoine BODEN, merci de m'avoir proposé aussi naturellement d'être mon directeur de thèse et de m'avoir lancé sur ce sujet, merci également pour votre patience, votre aide, vos précieux conseils, et cela toujours dans la bonne humeur.

Au Pr Marie Eve ROUGE BUGAT, merci de me faire l'honneur de juger mon travail et d'en présider le jury.

Au Pr Nicolas FRANCHITTO, merci d'avoir accepté de faire partie du jury de ce travail.

Au Dr Bruno CHICOULAA, merci d'avoir accepté de faire partie du jury de ce travail.

Au Dr Nicolas THORESON, merci pour vos conseils précieux et utiles.

Aux Dr FAYE PICHON Marie Agnès, Dr RIVIERE Alain, Dr POULIGNY Christophe, Dr SAZY Xavier, qui m'ont appris tant de choses sur ce métier, et dont leurs façons d'exercer m'inspirent dans ma pratique de la médecine générale.

Mais aussi,

A Justine, qui m'apporte tout ce bonheur au quotidien et qui est désormais indispensable à ma vie.

A Papa et Maman, merci pour tout, et évidemment merci de m'avoir toujours soutenu et encouragé pendant ces longues études et inculqué les meilleures valeurs.

A François, Emmanuel, et Anne-Sophie, et leurs familles respectives, quelle chance j'ai d'avoir une famille comme ça.

A mes Grands Parents dont leurs valeurs et enseignements font que notre famille est si unie et géniale.

A la famille BROUQUET et à la famille GABAUDE, merci pour ces moments partagés en famille.

A Dimitri, dont l'amitié m'est si précieuse.

A Quentin, Arnaud, Seb, Raph, Ludo, Darras, et aussi Laura que j'ai rencontré pendant ces études, et avec qui je partage tant de choses, des amis en or.

A Bapt, Seb, Thomas, Nab et Pierre et aussi Yoann, merci pour cette fidèle amitié qui dure depuis le lycée et qui ne change pas.

TABLE DES MATIERES

I.	INTRODUCTION.....	9
	1) Histoire	
	2) Contexte	
	3) Définitions	
	4) AMM	
	5) Les spécialités de Fentanyl transmuqueux	
	6) Pharmacologie	
	5.1. Pharmacocinétique	
	5.2. Pharmacodynamie	
	7) Modalités de prescription	
II.	HYPOTHESE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	15
III.	MATERIEL ET METHODE.....	16
	1) Type de l'étude	
	2) Recherches bibliographiques	
	3) Méthode de recueil	
	4) Critères d'inclusion	
	5) Critères d'exclusion	
	6) Recueil et traitement des données	
IV.	RESULTATS.....	20
	1) Partie 1	
	2) Partie 2	
	3) Partie 3	
	4) Partie 4	
V.	DISCUSSION.....	37
	1) Limites de l'étude	
	2) Points forts de l'étude	
	3) Méconnaissance de l'AMM du Fentanyl transmuqueux	
	4) Une prescription hors situation oncologique	
VI.	CONCLUSION.....	46

VII.	RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES.....	47
VIII.	ANNEXES.....	49
IX.	RESUME.....	56

I. INTRODUCTION

1) Histoire

Le fentanyl est un analgésique opioïde synthétisé à la fin des années 1950 et utilisé en anesthésie à partir des années 1960 par voie injectable comme agent d'induction.

Au milieu des années 1980, fut développée la forme transdermique indiquée uniquement pour les douleurs post opératoires dans un premier temps, puis, à partir de 1990 pour les douleurs chroniques.

Au début des années 2000 apparaît la forme rapide du fentanyl, le fentanyl transmuqueux (FTM), présenté sous différentes galénique, dont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est restreinte aux douleurs paroxystiques d'origines cancéreuses sous couvert d'un traitement de fond efficace. (1)

2) Contexte

En 2013, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) met en garde les professionnels de santé sur les effets indésirables et les risques de mésusage du FTM.

Compte tenu des effets indésirables liés aux opioïdes mais aussi de leurs risques de mésusage, cinq des spécialités à base de fentanyl transmuqueux sont soumises, depuis leur commercialisation, à un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance.

La commission des stupéfiants et psychotropes signale ainsi qu'il existe de nombreux mésusages suite à la prescription de fentanyl transmuqueux à l'origine de nombreux effets secondaires notamment locaux propres à ces spécialités.

Les principales problématiques observées sont une utilisation du fentanyl transmuqueux pour des douleurs non cancéreuses, une utilisation chez des patients ayant un traitement de fond opioïde insuffisant ou inexistant, et une prescription de doses excessives de fentanyl. Des cas d'abus et de pharmacodépendance ont également été rapportés, en particulier chez des patients n'ayant pas d'indication cancéreuse.

En novembre 2016, a eu lieu une réunion du comité technique de pharmacovigilance.(2)

Cinq spécialités de fentanyl (ABSTRAL[®], ACTIQ[®], EFFENTORA[®], INSTANYL[®], PECFENT[®]) font l'objet d'un suivi national de Pharmacovigilance et d'Addicto-vigilance en raison du risque d'abus, d'usage détourné, d'utilisation hors-AMM et d'intoxication accidentelle, en particulier chez l'enfant. Ces spécialités sont également soumises à un plan de gestion de risque européen et national.

Une des principales mesures en discussion lors de la réunion de 2016 était de limiter la prescription initiale des spécialités de fentanyl à action rapide à certains spécialistes.

A ce jour, les modalités de prescription initiale n'ont toujours pas été modifiées.

Une étude européenne a été menée sur l'impact sur la morbi-mortalité en France de la prescription des opioïdes. Parmi les pays étudiés (France, Danemark, Royaume Unis, Allemagne, Espagne, Suède et Italie), la France est au 3^{ème} rang des consommateurs d'antalgiques. Elle est par contre à la dernière place de la consommation d'opioïdes forts. (3)

La consommation des opioïdes forts a augmenté de 45 % entre 2006 et 2017. Celle du Fentanyl transmuqueux a augmenté de 339 %. Elle est plutôt stable en milieu hospitalier mais augmente sur cette période en ambulatoire.(4)

L'étude DANTE montre que le Fentanyl ne représente que 0,4 % de la consommation des antalgiques en 2015, représenté seulement pour 13,4 % du fentanyl par le FTM. Cependant on observe, un doublement de la consommation entre 2006 et 2015 et le nombre brut de sujets ayant eu une délivrance de FTM a été multiplié par 3.(4)

D'après l'enquête ASOS, la prescription de fentanyl transdermique a progressé entre 2017 et 2018 pour occuper la première position des antalgiques stupéfiants. Le FTM fait lui l'objet d'un usage hors AMM de façon aussi importante que les années précédentes.(5)

Depuis les années 2000, il existe une crise des opioïdes aux Etats unis (5,9 morts pour 100000 habitants en 2014) mais aussi au Canada, principalement due aux opioïdes prescrits initialement à visée antalgique et secondairement, objet de mésusages. (6)

Ce phénomène fait même partie des causes de la baisse de l'espérance de vie aux Etats-Unis. (7)

En France la situation est moins alarmante, mais il est observé une croissance de la prescription des opioïdes, des mésusages et ainsi des décès liés aux opioïdes.

3) Définitions

Un accès douloureux paroxystique (ADP) est une exacerbation transitoire et de courte durée de la douleur d'intensité modérée à sévère qui survient sur une douleur de fond stable, bien contrôlée par un traitement opioïde fort (SFETD mars 2008).(8)

Les ADP peuvent être spontanés et imprévisibles, survenant sans facteurs déclenchant identifiés ou avec des facteurs identifiés mais imprévisibles.

Les accès douloureux paroxystiques surviennent sans lien ni avec la dose ni avec le rythme d'administration du traitement de fond. Le paroxysme est atteint en moins de 3 minutes. Dans la moitié des cas, la douleur dure plus de 30 minutes. (9)

Le Fentanyl par voie transmuqueuse est un traitement efficace des ADP chez les patients déjà sous traitement de fond optimal par opioïdes. (9)

Pour les douleurs liées au cancer, un traitement efficace se définit par (SOR 2003) (8) :

- Une douleur de fond absente ou d'intensité faible
- Un respect du sommeil

- Moins de 4 accès douloureux par jour avec une efficacité des traitements supérieure à 50 %
- Des activités habituelles, qui bien que limitées par l'évolution du cancer, restent possibles ou peu limitées par la douleur
- Les effets indésirables des traitements sont mineurs ou absents

4) AMM

Ces médicaments sont disponibles sur le marché sous l'AMM suivante :

« Patient ayant des accès douloureux paroxystiques malgré un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Les patients concernés sont ceux prenant au moins : soit 60mg par jour de morphine orale, soit 30mg par jour d'oxycodone, soit 8mg par jour d'hydromorphone orale, soit 25µg par heure de fentanyl transdermique, soit une dose équianalgésique d'un autre opioïde, et ce pendant au moins une semaine ».(9)

5) Les spécialités de Fentanyl Transmuqueux

Sept spécialités de Fentanyl transmuqueux sont actuellement disponibles en France, cinq formes « sèches » buccales (ABSTRAL®, ACTIQ®, BREAKYL®, EFFENTORA®, RECIVIT®) et deux formes spray nasal (INSTANYL® et PECFENT®). Chaque spécialité a ses propres posologies et protocoles de titration. Elles ne sont pas interchangeables entre elles sans nouvelle titration.

6) Pharmacologie

6.1. Pharmacocinétique

Le fentanyl est une molécule très lipophile. Ainsi le fentanyl se répartit rapidement dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins et la rate, puis est redistribué de façon plus lente vers

les muscles et le tissu adipeux. Il passe plus rapidement la barrière hémato encéphalique que la morphine mais ce passage s'effectue dans les deux sens, ce qui explique son faible délai d'action mais également sa faible durée d'action. (10).

Son absorption se fait à la fois par voie transmuqueuse, responsable d'un passage sanguin rapide, et par voie digestive pour une fraction déglutie, à l'origine d'un deuxième pic retardé. La galénique du fentanyl et la voie d'administration utilisée modifient la rapidité d'apparition de son effet et la durée d'action, même s'il n'y a pas de superposition exacte entre la durée de l'effet et la concentration plasmatique. Donc, ces produits ne sont pas interchangeables dose pour dose.(8)

Le mode d'administration et le site d'absorption (muqueuse buccale/muqueuse nasale), déterminent le rapport fraction absorbée par voie transmuqueuse / fraction déglutie (négligeable par voie transnasale).

La longue demi-vie terminale du fentanyl par voie transmuqueuse, jusqu'à 25 heures, impose d'être prudent sur une réadministration précoce du produit.

	Voie gingivale	Voie sublinguale	Voie intra-nasale
Biodisponibilité	65 %	54 %	89 %
Pic plasmatique	30-50 minutes	30-47 minutes	Proche de la voie IV

6.2. Pharmacodynamie

Le fentanyl est un agoniste morphinomimétique pur, qui agit essentiellement sur les récepteurs μ du cerveau, de la moelle épinière et des muscles lisses. L'effet thérapeutique s'exerce essentiellement au niveau du système nerveux central.

Il entraîne donc comme tous les opioïdes :

- Effet analgésique constant, intense, rapide, dose-dépendant
- Baisse de la vigilance
- Dépression respiratoire, avec possible rigidité thoracique
- Nausées, vomissements ;

- Constipation
- Réduction du réflexe de toux

À ces effets du fentanyl administré par voie systémique, on peut ajouter les réactions locales qui sont spécifiques aux spécialités de FTM :

- En cas d'administration par voie buccale :
 - Douleurs et irritations de la muqueuse buccale
 - Ulcères
 - Détérioration de l'état dentaire
- En cas d'administration par voie nasale :
 - Sensation de gêne nasale
 - Rhinorrhée
 - Epistaxis
 - Perforation de la cloison nasale

Le Fentanyl a une affinité pour les récepteurs cinq fois supérieure à celle de la morphine et dix fois inférieure à celle du Sufentanil.

Le FTM doit occuper un nombre plus faible de récepteurs que la morphine pour une activité équivalente. Ainsi, la dose de fentanyl nécessaire pour provoquer des effets indésirables sera plus faible.

7) Modalités de prescription

Le fentanyl est un stupéfiant. Sa prescription sur ordonnance sécurisée est limitée à 28 jours avec délivrance fractionnée de 7 jours maximum sauf mention expresse du prescripteur « Délivrance en une fois ».

II. HYPOTHESE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le rôle du médecin généraliste est primordial. En effet, en France, les prescripteurs d'opioïdes forts sont pour 88,7 % des médecins généralistes en 2017 et il est primo prescripteur dans 62,9 % des cas.(4)

A ce titre les FTM font partie des opiacés pouvant être prescrits par les médecins généralistes, que cela soit en renouvellement ou en initiation de traitement.

Ainsi l'objectif principal de cette étude était d'évaluer le niveau de connaissance en 2018 des médecins généralistes (thésés ou non) de l'ex-région Midi-Pyrénées exerçant en cabinet vis-à-vis de l'utilisation des FTM, en particulier vis-à-vis de son AMM.

Les objectifs secondaires étaient d'identifier les éléments qui pouvaient conduire à une prescription hors AMM ainsi que les éventuels effets indésirables observés.

III. MATERIEL ET METHODE

1) Type de l'étude

Nous avons réalisé une étude descriptive transversale observationnelle des pratiques professionnelles.

2) Recherches bibliographiques

Les recherches bibliographiques ont été faites à partir de Pubmed, la Haute autorité de santé (HAS), l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), Association française soins oncologiques de support (AFSOS), société française étude et traitement de la douleur (SFETD), international association for the study of pain (IASP), European association for palliative care (EAPC), Google Scholar.

3) Méthode de recueil (Annexe 4)

Le recueil a été effectué à l'aide d'un questionnaire diffusé par courriers électronique.

Le questionnaire comprenait 22 questions. On peut aisément regrouper les 22 questions en 4 parties principales. Lorsque le questionnaire a été envoyé, ces parties n'apparaissaient pas clairement pour ne pas influencer les médecins et ne pas biaiser leurs réponses.

Le questionnaire était fait pour que le répondant soit obligé de répondre à la question pour passer à la suite du questionnaire.

8 questions étaient des questions fermées, ou une seule réponse était possible. Il s'agissait des questions 1, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 13 et 16. Les autres étaient à choix multiples, c'est-à-dire que plusieurs cases pouvaient être cochées.

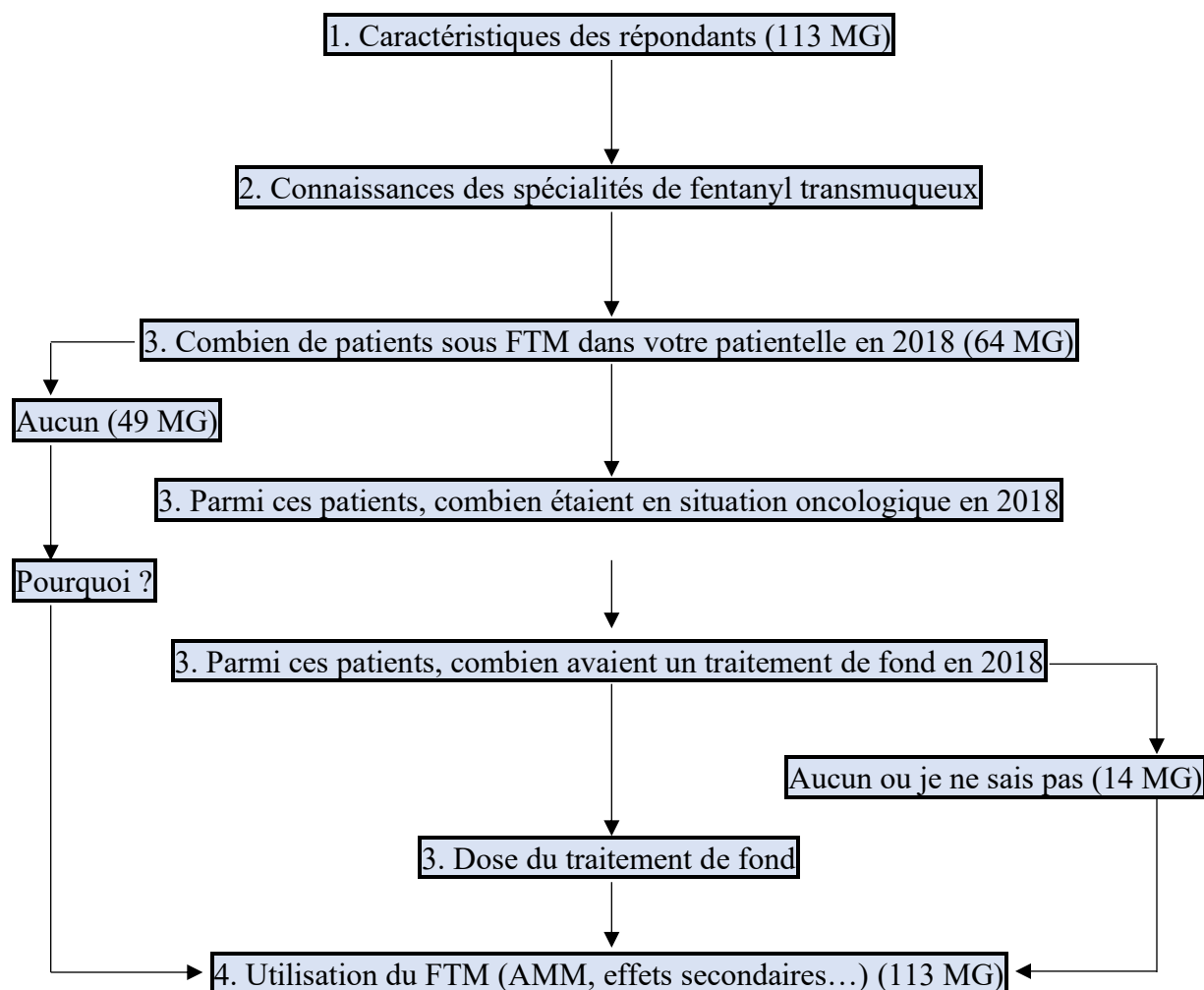
La dernière question était ouverte, les médecins pouvaient d'exprimer librement.

Le déroulement du questionnaire se résumait donc comme suit :

- **Partie 1 :** Elle comprenait les six premières questions qui permettent d'établir un profil du médecin répondant. Les médecins répondant « OUI » à la question 5 étaient redirigés automatiquement vers la deuxième partie.
- **Partie 2 :** Elle comprenait trois questions générales sur la prescription des différentes spécialités à base de FTM.
- **Partie 3 :** Les questions permettaient de savoir si les médecins avaient prescrit et comment au cours de l'année 2018. Si les médecins ne répondaient « Aucun » à la question 10, c'est-à-dire si ils n'avaient pas prescrit de FTM en 2018, ils ne répondaient pas aux trois questions d'après et leur était demandé « pourquoi » ils n'en avaient pas prescrit. Si les médecins en avaient déjà prescrit, ils étaient dirigés vers 3 autres questions. A la 2^{ème} de ces questions, si le médecin ne répondait « Aucun » ou « Je ne sais pas » à la question « parmi ces patients, combien avaient un traitement de fond », il ne répondait pas à la 3^{ème} question et était redirigé vers la partie 4.
- **Partie 4 :** Elle correspondait à la partie permettant de déterminer si le médecin connaissait l'AMM, s'il la respectait, dans quelles conditions il ne la respectait pas, ce qu'il pensait de cette AMM, s'il avait observé des effets secondaires à la prescription de FTM. Aux questions ou plusieurs réponses étaient possibles, le médecin pouvait exprimer de façon libre une autre proposition. Par ailleurs, la dernière question était totalement libre.

L'algorithme du questionnaire est figuré ci-dessous (*Figure 1*).

Figure 1.



4) Critères d'inclusion

- Médecins généralistes, remplaçants ou installés, exerçant en cabinet
- Médecins généralistes ayant terminé leur internat mais non encore thésés effectuant des remplacements
- Internes en médecine générale effectuant des remplacements

5) Critères d'exclusion

- Internes de médecine générale non remplaçants
- Répondants non médecins
- Spécialités autres que généraliste
- Médecin généraliste n'ayant aucun exercice en cabinet

6) Recueil et traitement des données

Pour le recueil des données nous avons utilisé Google Forms, qui permet de réaliser un questionnaire en ligne qui a ensuite été diffusé par mails. Les médecins recevaient ainsi un lien vers le questionnaire en ligne avec réception instantanée de leurs réponses.

Le mail contenait un texte explicatif ainsi que le lien permettant l'accès au questionnaire.

C'est par le biais de contacts médecins généralistes formateurs ou d'associations médicales de médecins généralistes qu'il a pu obtenu un nombre suffisant d'adresse mails.

Le questionnaire a donc été diffusé par courrier électronique et envoyé à 387 adresses.

Par ailleurs l'Association des Internes de Médecine Générale (AIMG) a également diffusé le questionnaire à des médecins généralistes et des internes remplaçants sans qu'il nous soit possible d'en connaître le nombre exact.

Le premier envoi a eu lieu le 08 juillet 2019. Une relance a été effectuée le 23 juillet. Il avait bien été précisé qu'il s'agissait d'une relance afin que les médecins ne répondent pas plusieurs fois et qu'il n'y ait pas de doublons.

L'analyse statistique a été réalisée au moyen de Microsoft Excel.

IV. RESULTATS

Le questionnaire figure en annexe n°4

Plus de 387 mails ont été envoyés et 117 réponses ont été enregistrées sur Google Form sans doublons.

4 réponses test ont été supprimées. Ainsi 113 réponses ont été prises en compte dans l'analyse statistique.

1) Partie 1

Q1 : *Vous êtes*

Sur les 113 répondants, 83 étaient des médecins généralistes installés, 24 étaient des médecins généralistes remplaçants, et 6 étaient des médecins généralistes collaborateurs.

Q2 : *Vous exercez*

43 étaient installés en milieu urbain, 26 en milieu rural, 38 en milieu semi rural.

Les 6 derniers ont plusieurs lieux d'exercice et sont pour la plupart remplaçants.

Q3 : *Donnez votre année de début d'exercice (Figure 2)*

Sur les 113 répondants, 68 ont débuté leur activité après 2002. Le fentanyl transmuqueux a débuté sa commercialisation en France en 2002. Ainsi 60,18% des répondants ont commencé leur activité après l'année d'apparition du Fentanyl transmuqueux, avec des débuts d'activité allant de 1977 à 2019.

La moitié de la population des répondants avaient un début d'activité se situant entre 2010 et 2019. On peut estimer que plus de 60 % de la population ont moins de 45 ans et la moitié ont

moins de 40 ans. La répartition de la population peut être représentée par le graphique ci-dessous. (Figure 2)

La moyenne des années de début d'activité se situe en 2005 (Ecart type(ET) à 11,9)

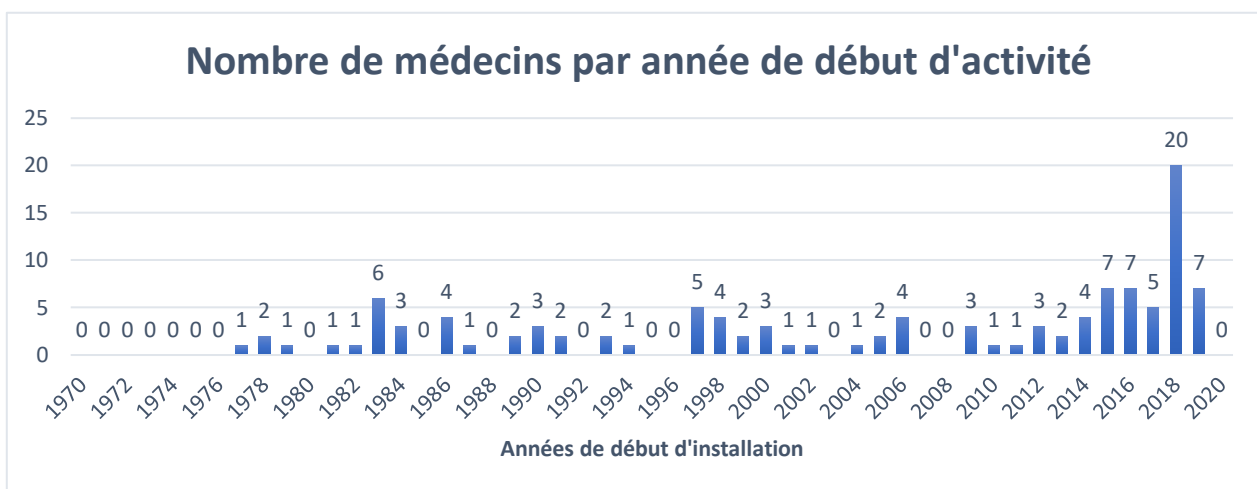


Figure 2

Q4 : Vous avez suivi ou suivez une formation complémentaire

60 médecins ont déclaré n'avoir fait aucune formation complémentaire, 4 médecins ont fait une formation douleur, 7 en soins palliatifs et 3 en oncologie.

Les autres formations sont listées dans la Figure 3.

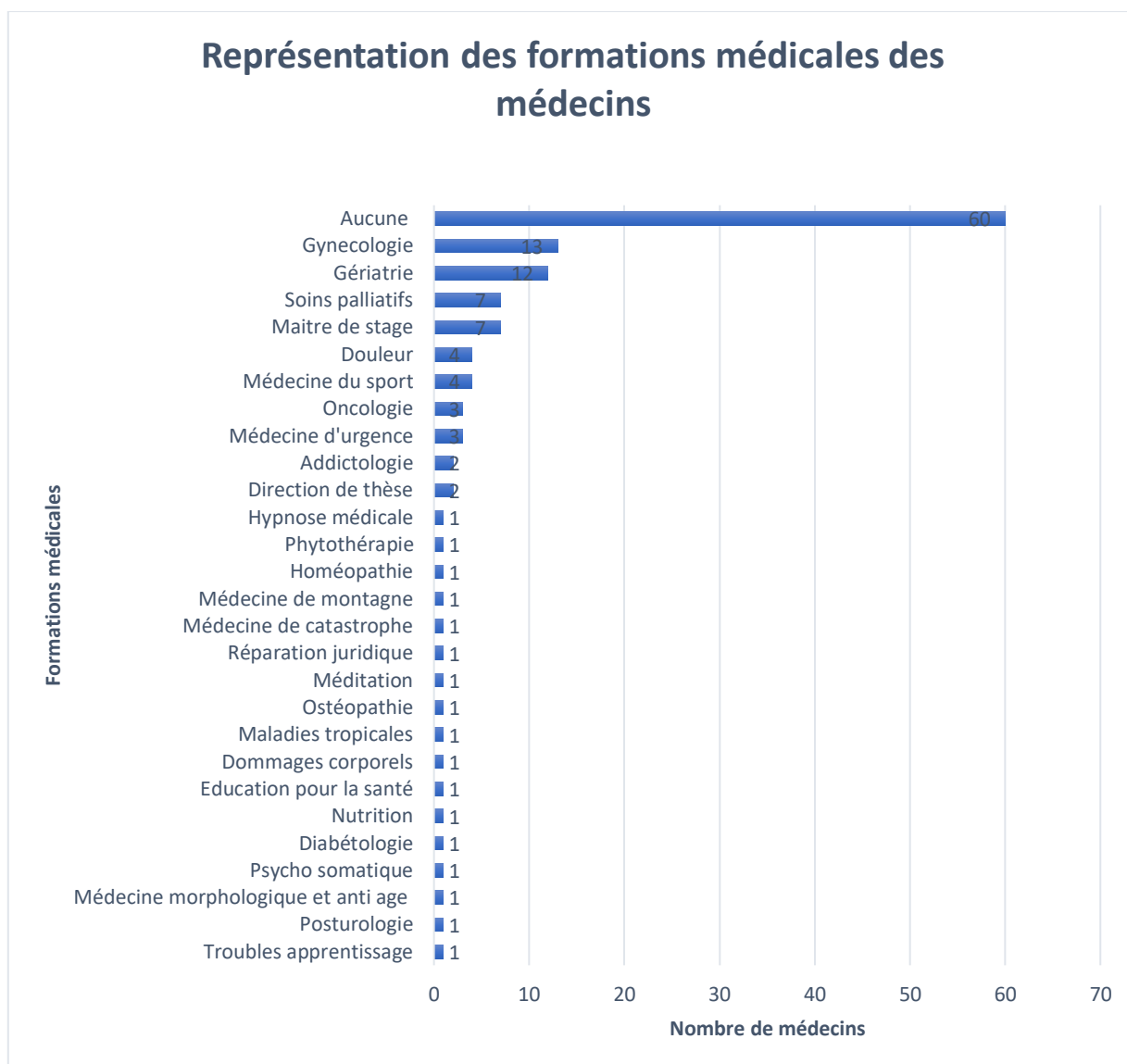


Figure 3

Q5 : Avez-vous un exercice exclusivement libéral et Q6 : Si non ou si vous êtes à mi-temps, dans quel type de structure exercez-vous

87,61% des médecins avaient un exercice exclusivement libéral.

Les autres n'exerçant pas exclusivement en libéral exerçaient à des endroits divers : un était aussi médecin de crèche, un effectuait des gardes aux urgences, un était salarié dans une institution de handicap psychomoteur, deux coordonnateurs d'EHPAD, un était également médecin pour les soins palliatif, un travaillait en addictologie, deux en hôpital psychiatrique, un en centre de santé municipal, un avec un réseau de santé, et une est enseignante à la faculté.

2) Partie 2

Q7 : Connaissez-vous le fentanyl transmuqueux (Tableau 1)

90,27 % des médecins disent connaître le Fentanyl transmuqueux.

Nombre de médecins qui ne connaissent pas le FTM	Moyenne des années de début d'activité	ET
9,73%	2000	16,10

Tableau 1

Q8 : Avez-vous déjà prescrit une des spécialités suivantes

On peut voir que la spécialité de fentanyl transmuqueux la plus prescrite par les médecins généralistes est l'ACTIQ[®] avec 67,26% des médecins qui en ont déjà prescrit.

Vient ensuite en deuxième position l'ABSTRAL[®] avec 47,79% des répondants qui l'ont déjà prescrit. (Figure 4)

Pour l'EFFENTORA[®], l'INSTANYL[®], le PECFENT[®] et le RECIVIT[®], on a des pourcentages entre 16 et 25%. Le BREAKYL est loin derrière avec 3,54%.

17,70% des médecins n'ont jamais prescrit l'une de ces spécialités. On voit qu'il s'agit de jeunes médecins puisque la moyenne de leurs débuts d'activité se situe en 2014. (Figure 5)

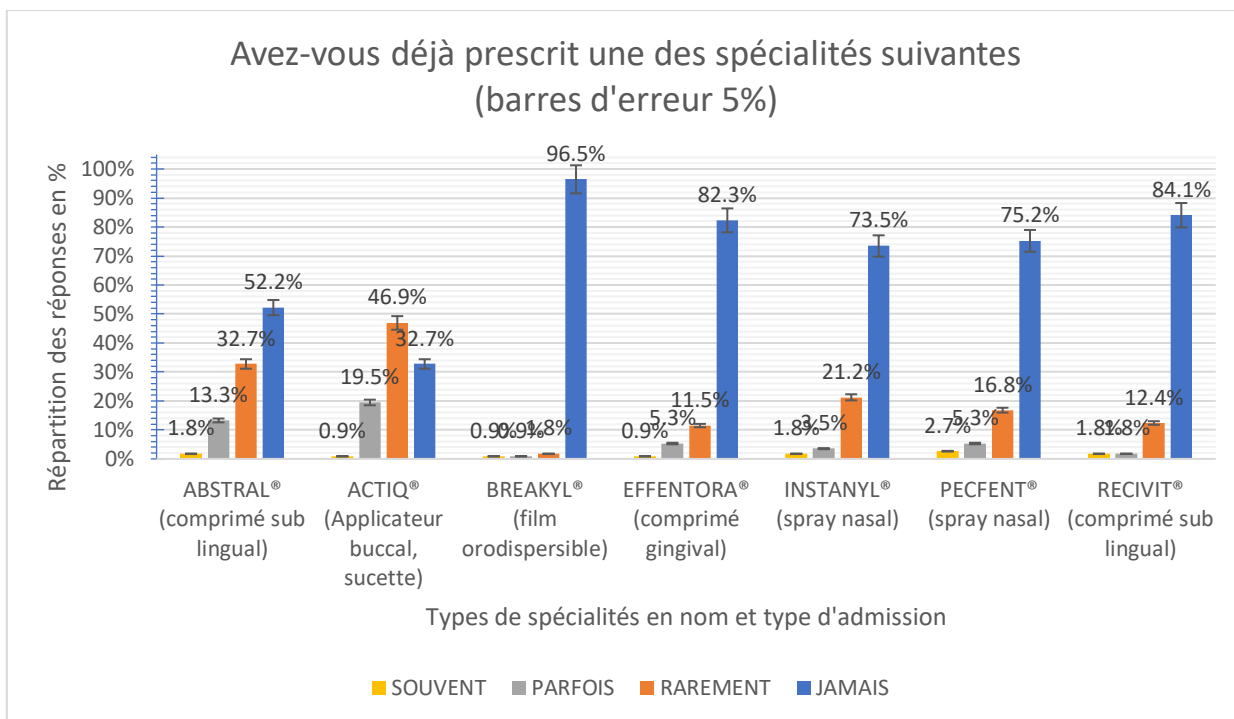


Figure 4

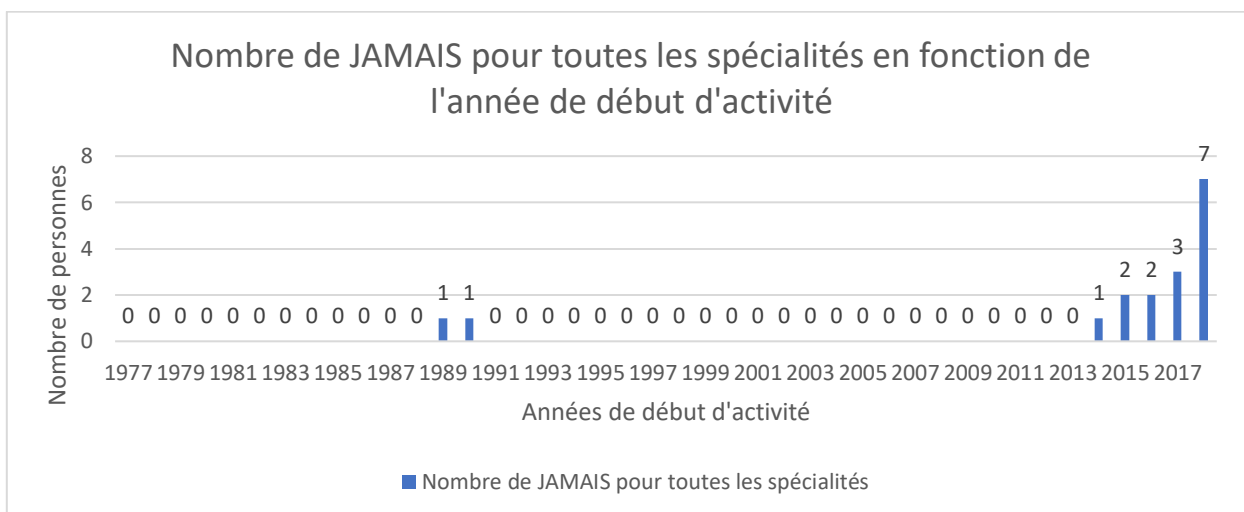


Figure 5

Q9 : Si vous prescrivez une de ces spécialités plutôt qu'une autre, c'est parce que (Figure 6)

Les deux principales raisons pour lesquelles certaines spécialités sont plus prescrites qu'une autre sont que la galénique est plus adaptée (pour 30,97% des médecins) et que les médecins en ont entendu plus parler (38,05%). On voit que ceux-là sont plutôt plus jeunes (Moyenne de 2004 pour l'année de début d'activité).

Plusieurs réponses étaient possibles.

Seulement 4,42% donnent comme raison que la spécialité en question à une meilleure efficacité, et 7,08% déclarent qu'il est plus facile de faire une titration avec une spécialité plutôt qu'une autre.

36,28% ne se prononcent pas.

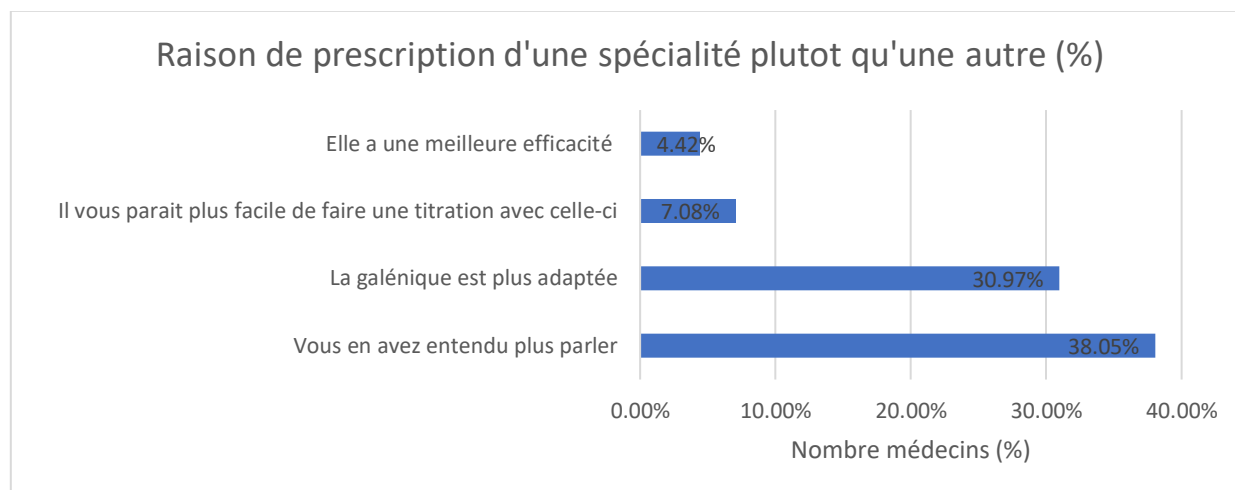


Figure 6

3) Partie 3

Dans cette partie les médecins généralistes étaient interrogés sur leur prescription en 2018. Ces questions avaient pour but de savoir si les médecins prescrivait ces traitements, s'ils les prescrivait beaucoup, et elles permettaient aussi d'avoir un premier état des lieux sur le respect ou non de l'AMM du Fentanyl trans-muqueux.

Q10 : Dans votre patientelle, combien de patients ont reçu un traitement par FTM au cours de l'année 2018

Tout d'abord, 43,36 % des médecins généralistes répondants n'ont pas prescrit de Fentanyl trans-muqueux au cours de l'année 2018.

Il semblerait que les médecins qui n'en ont pas prescrit en 2019 étaient de jeunes médecins avec une moyenne de début d'activité se situant en 2007. (Figure 8)

La formation complémentaire ne semble pas influencer de façon significative la fréquence de prescription du FTM. (Figure 7)

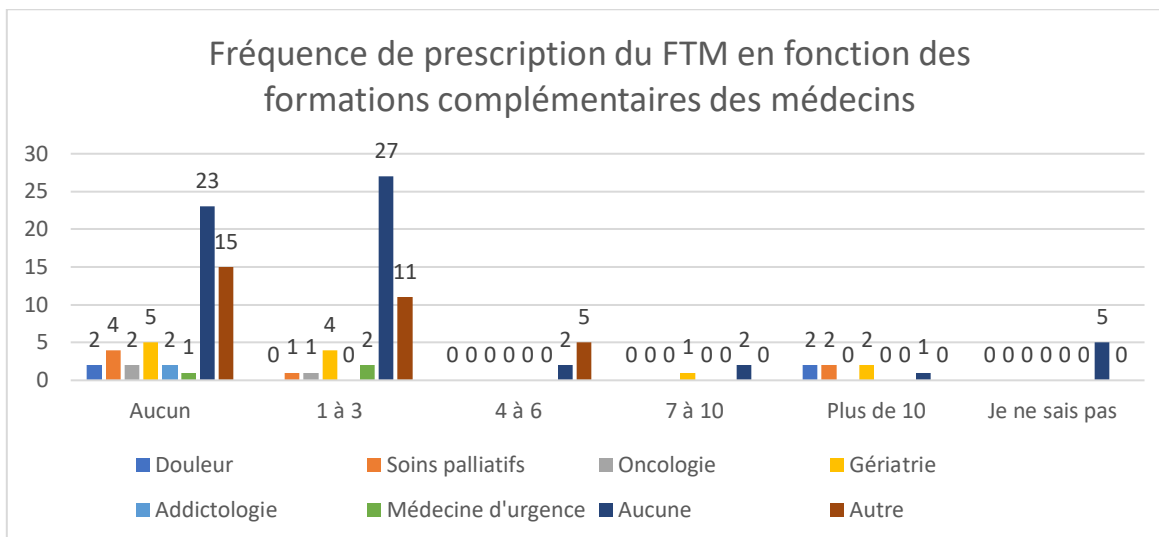


Figure 7

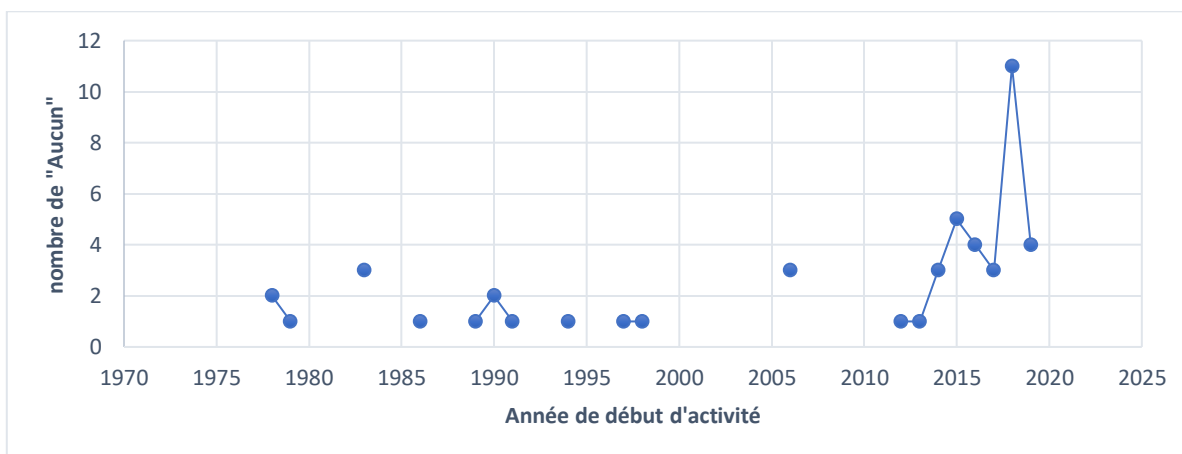


Figure 8

Q14 : Vous n'en avez pas prescrit parce que (Figure 9)

Ils donnent plusieurs raisons, mais trois se détachent :

- 53,06 % ne l'ont pas prescrit car les indications sont trop rares
- 44,90 % des médecins généralistes de Midi Pyrénées estiment ne pas avoir assez de connaissance pour prescrire ces médicaments.

- 16,33 % ne l'ont pas prescrit car leur utilisation est difficile en ambulatoire.

Les autres raisons ont été faiblement citées.

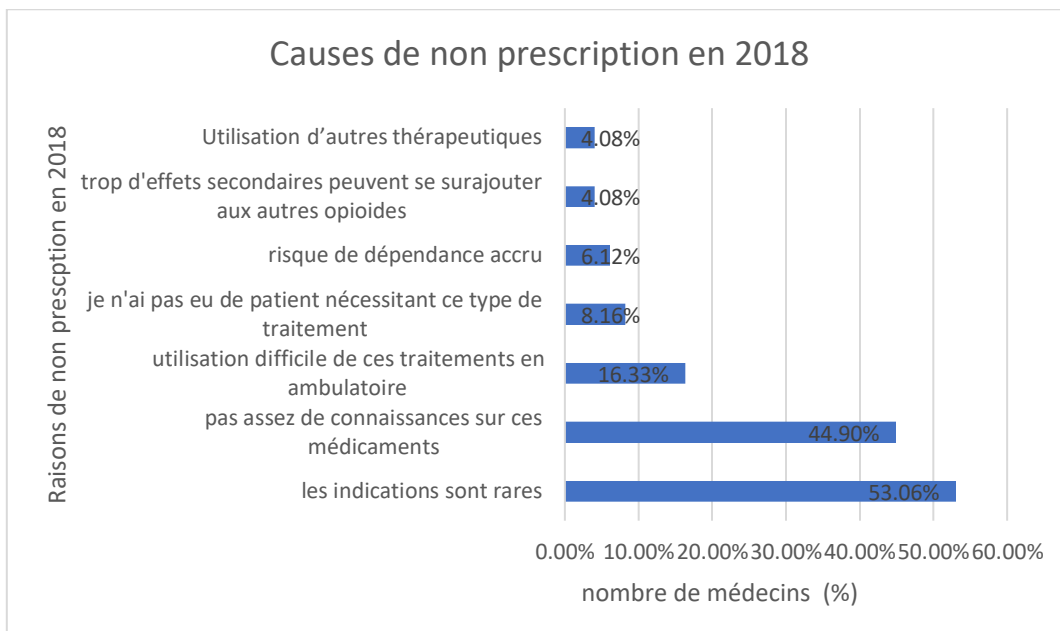


Figure 9

Q10 : Dans votre patientelle, combien de patients ont reçu un traitement par FTM au cours de l'année 2018 (suite)

52,21 % des médecins ont déjà prescrit au moins 1 fois du Fentanyl trans-muqueux au cours de l'année 2018. 5 médecins ont répondu qu'ils ne savaient pas combien.

70,31 % des ceux qui ont prescrit en ont prescrit 1 à 3 fois au cours de l'année 2018. (Figure 10)

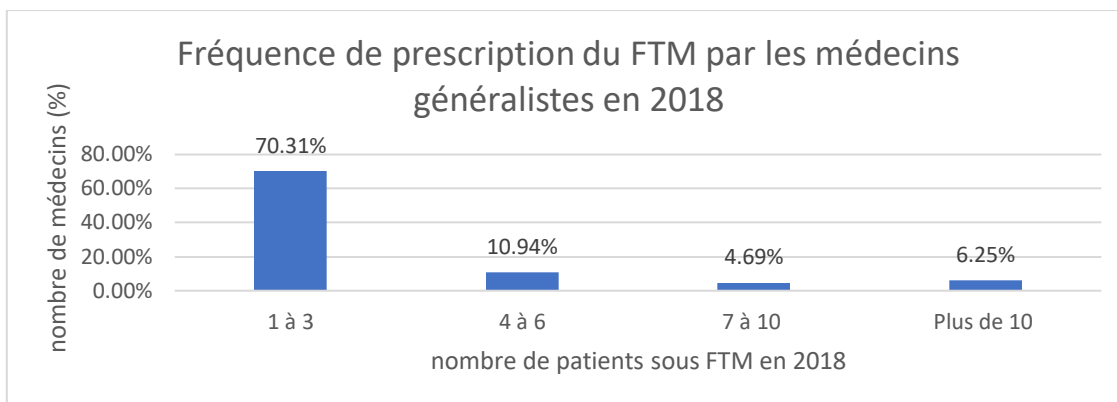


Figure 10

Q11 : Parmi ces patients, combien étaient en situation oncologique

Sur les 64 médecins qui ont déjà prescrit en 2018, 12,50 % répondent que « Aucun » de leurs patients n'étaient en situation oncologique.

On peut estimer en réalité que plus de 25 % n'ont pas prescrit à chaque fois en situation oncologique en 2018. (Fourchettes inférieures à la Q11 qu'à la Q10). On peut penser que ce chiffre est nettement sous-estimé, étant donné que l'on ne peut dire par exemple pour quelqu'un qui a prescrit « 1 à 3 fois » (Q10) et qui répond qu'il a prescrit « 1 à 3 fois » en situation oncologique (Q11), si le nombre de fois est le même dans les deux questions. (voir Annexe n°1)

78,13 % ont déjà prescrit en situation oncologique.

On peut simplement noter que :

- 62,50 % ont prescrit que 1 à 3 fois en situation oncologique en 2018
- 7,81 % en ont prescrit plus de 7 fois en situation oncologique en 2018

Au final ces deux derniers résultats ne sont pas interprétables. (voir Annexe n° 1)

	Aucun	Au moins 1
Patients en situation oncologique en 2018	12,50%	78,13%

Tableau 2

Q12 : Dans ces patients, combien avaient un traitement opiacé de fond

10,94 % des médecins ont répondu que « aucun » de leurs patients chez qui ils avaient prescrit du FTM n'avait un traitement opiacé de fond.

8 médecins n'ont pas prescrit à chaque fois avec un traitement de fond.

Donc au moins 23,44 % des médecins ne respectent pas à chaque fois l'AMM. (Tableau 3)

Chiffre probablement sous-estimé, car ceux ayant répondu « Je ne sais pas » ne peuvent être pris en compte.

44,25 % des médecins ont déjà prescrit au cours de l'année 2018 avec un traitement de fond. De même que pour la question précédente on peut noter que 62,50 % n'en ont prescrit que 1 à 3 fois dans ces conditions, et 4,69 % en ont prescrit plus de 7 fois avec un traitement de fond. (Annexe 2)

	Aucun	Pas systématiquement
Traitement de fond	10,94%	23,44%

Tableau 3

Q13 : Parmi les patients avec un traitement de fond, la dose de ce dernier se situait

Seuls les médecins ayant déjà mis un traitement de fond à leurs patients en 2018 pouvaient répondre à cette question. Ceux répondant « Aucun » ou « Je ne sais pas » ne répondaient pas à cette question et étaient dirigés vers les questions suivantes. 50 médecins ont répondu à cette question.

20,31 % ont prescrit avec un traitement de fond dont la dose était supérieure à 60 mg de morphine.

10,94 % ont prescrit avec un traitement de fond avec une dose inférieure à 30 mg de morphine

35,94 % avec un traitement de fond dont la dose était comprise entre 30 et 60 mg de morphine.

10,94 % ne savaient pas posologie.

Donc plus de 46,88 % ont prescrit avec une posologie inférieure à 60 mg de morphine.

Au final si l'on rajoute les médecins qui n'ont prescrit « Aucun » traitement de fond, on a 57,81 % des médecins qui ont prescrit sans traitement de fond ou avec une posologie insuffisante.

Cette dernière donnée est de plus probablement sous-évaluée puisque ceux qui ont répondu « Je ne sais pas » à cette question sur la posologie du traitement de fond ne connaissent probablement pas l'AMM. Cela se vérifie puisque 57,14 % des patients qui ont répondu cela, déclarent à la Q 19 qu'ils ne connaissent pas l'AMM.

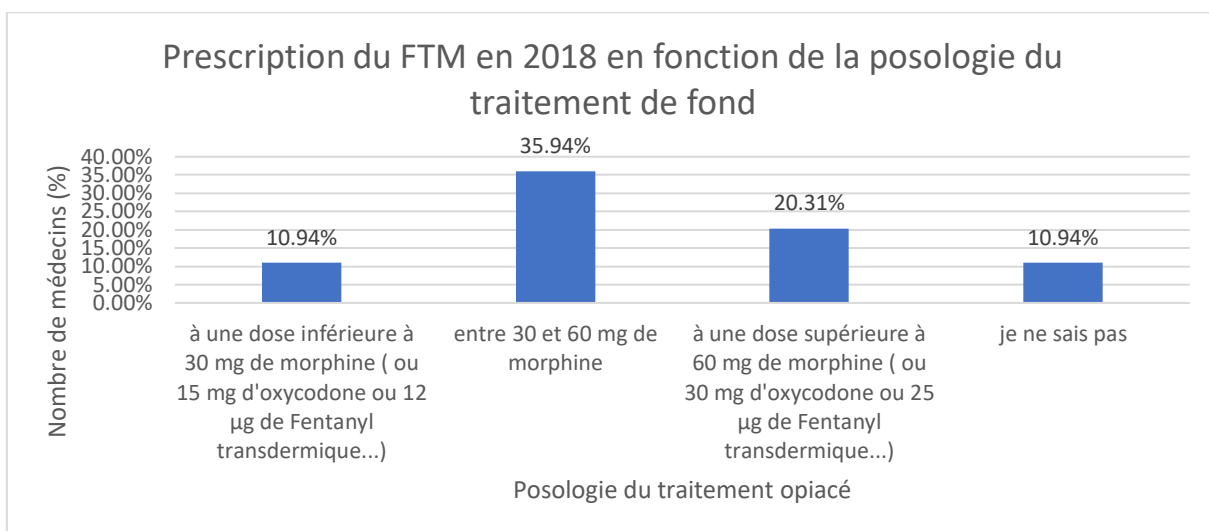


Figure 11

D'après les trois questions précédentes (Q11, 12, 13), nous avons pu établir le SCORE A qui permet une estimation de la qualité de la prescription de FTM par les médecins de Midi Pyrénées en 2018. Les trois questions permettent en effet de faire le point sur la prescription des médecins en 2018 en fonction des critères de l'AMM qui sont la situation oncologique, le traitement de fond, et un traitement de fond d'au moins 60 mg de morphine (ou équivalents).

Le score a été calculé selon les modalités expliquées en annexe. (Voir annexe n°3).

Ainsi le score maximum pouvant être obtenu par les médecins était de 3. Il était obtenu pour 17,19 % des médecins. 56,25 % obtenaient la note de 2, 9,38 % obtenaient 1 point, 17,19 % obtenaient 0 point.

Les médecins obtenant 3 points représentaient ceux qui prescrivait en théorie avec un traitement de fond et en situation oncologique en 2018 et avec une posologie de traitement de fond respectant celle définie par l'AMM.

Ceux n'obtenant que 2 points étaient, pour 94,50%, des médecins qui prescrivait avec un traitement de fond et en situation oncologique. Les autres avaient prescrit à la bonne posologie mais pas en situation oncologique.

Ceux n'obtenant que 1 point n'avaient pas prescrit à chaque fois avec un traitement de fond et en situation oncologique en 2018 et la posologie du traitement de fond n'était pas bonne.

Ceux obtenant 0 avaient forcément pas la bonne posologie, et/ou faisaient l'impasse sur une des deux conditions de prescription de l'AMM sous entendues dans les questions Q11 et Q12.

4) Partie 4

Q15 : La prescription de fentanyl vous paraît-elle indiquée dans les situations suivantes

46,02 % des médecins répondants pensent que le Fentanyl transmuqueux peut être prescrit quelle que soit l'étiologie.

53,98 % ont répondu que la prescription était indiquée pour des douleurs transitoires et de courte durée du cancer.

Indication du FTM selon les médecins	Nombre de médecins (%)
Pour des douleurs transitoires et de courte durée du cancer	53,98%
Douleurs transitoires et de courte durée quelle que soit l'étiologie	46,02%

Tableau 4. Indication du FTM, ce que pensent les médecins.

Q16 : Votre patient a plus de 4 épisodes douloureux par jour, dans un premier temps (Figure 12).

Cette question était destinée à savoir d'abord si les médecins connaissaient la définition d'une douleur paroxystique aigue, et connaître leur capacité à gérer la douleur selon les recommandations.

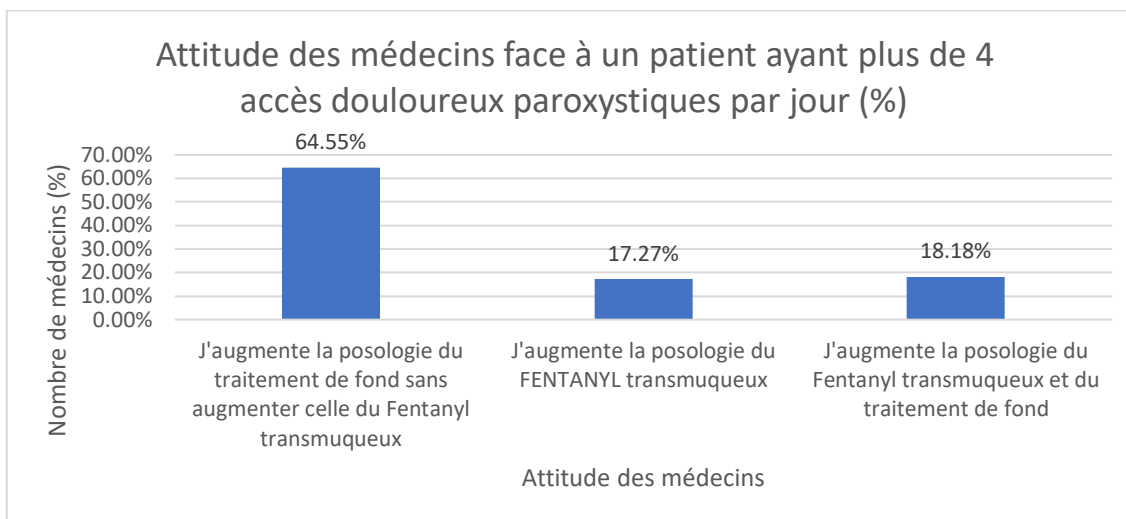


Figure 12

Q17 : Si vous prescrivez ces spécialités en dehors des douleurs d'origines oncologiques, c'était pour (Figure 13)

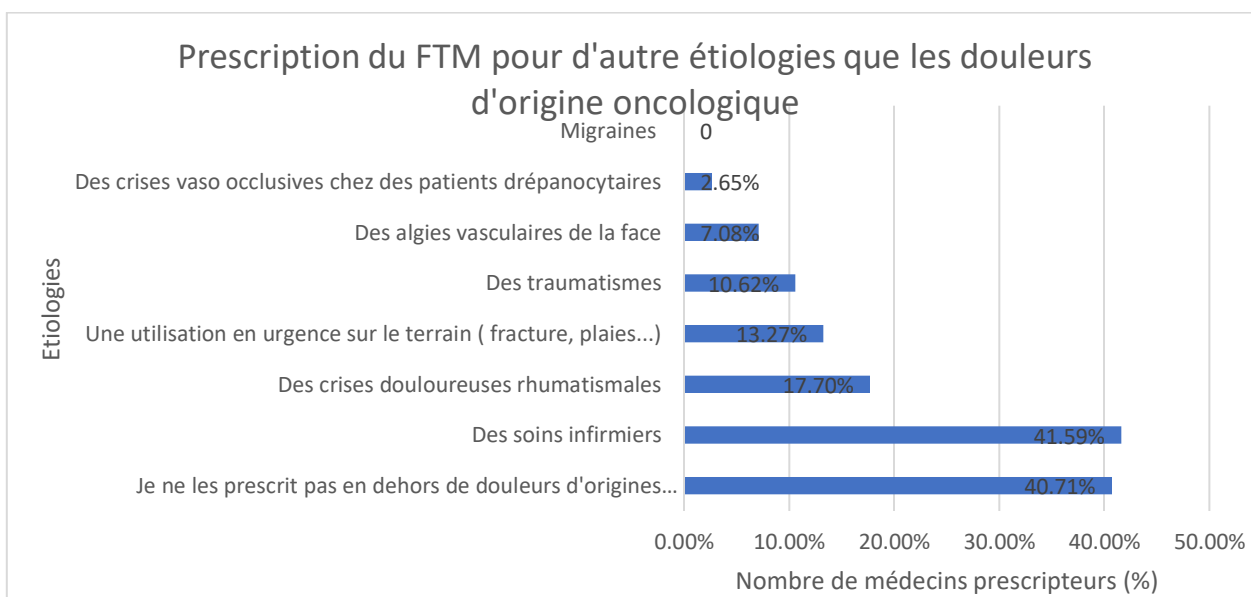


Figure 13

1 médecin a répondu qu'il ne le prescrivait pas en dehors des douleurs d'origine oncologique mais a été écarté de ce pourcentage car il avait également répondu que le fentanyl transmuqueux pouvait se prescrire pour les soins infirmiers.

1 personne l'a prescrit pour des douleurs neurologiques pour les tétraplégiques, 1 dans le cadre d'une prise en charge palliative d'insuffisance cardiaque.

2 autres réponses libres ont été enregistrées mais ne répondaient pas à la question. Il n'en a pas été tenu compte.

59,29 % ont prescrit pour des étiologies ne faisant pas partie de l'AMM, avec une moyenne de 1,61 étiologies soit 1 à 2 étiologies hors AMM par médecin.

Q18 A votre avis, le fentanyl transmuqueux peut être prescrit

Il s'agissait d'une question à choix multiples. Ainsi les médecins étaient moins influencés quant à la réponse à donner.

17,69 % des médecins pensent que le FTM peut être prescrit sous couvert d'au moins 60 mg de morphine. Sur ces médecins, 7 ont répondu qu'il pouvait également être prescrit différemment. Le total de 17,69 % peut être ramené à seulement 11,50 %.

41,59 % ont répondu que le FTM pouvait être prescrit seul sans traitement de fond.

70,80 % pensent que le FTM peut être prescrit avec un traitement de fond quelle que soit la posologie. Parmi ceux là, 26 médecins ont répondu que le FTM pouvait être prescrit avec un traitement de fond quelle que soit la posologie tant qu'il existe moins de 4 épisodes douloureux aigus par jour. Soit 23,01 % des médecins.

89,38 % pensent que le FTM peut être prescrit autrement qu'avec un traitement de fond sous couvert d'au moins 60 mg de morphine (ou équivalent).

Q19 : Si vous avez prescrit hors AMM cela faisait suite à (Figure 14)

Pour la partie suivante, je donnais aux médecins l'AMM précise du FTM et je donnais la définition d'un accès douloureux paroxystique.

Je leurs demandais alors, « Si vous avez prescrit hors AMM, cela faisait suite à ».

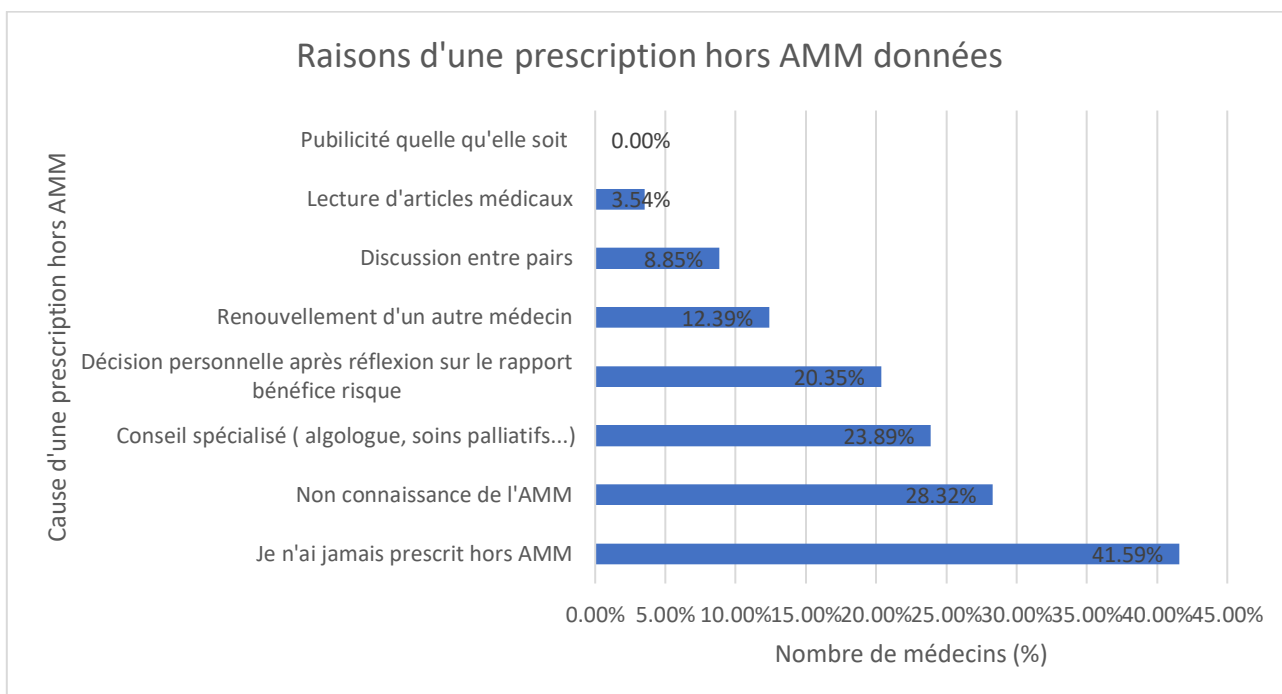


Figure 14

Q20 : Avez-vous observé des effets indésirables qui ont fait suite à la prescription de ces médicaments

Aucun des médecins interrogés n'a observé une protéinose alvéolaire, ni de convulsions, ni de perforation de la cloison nasale.

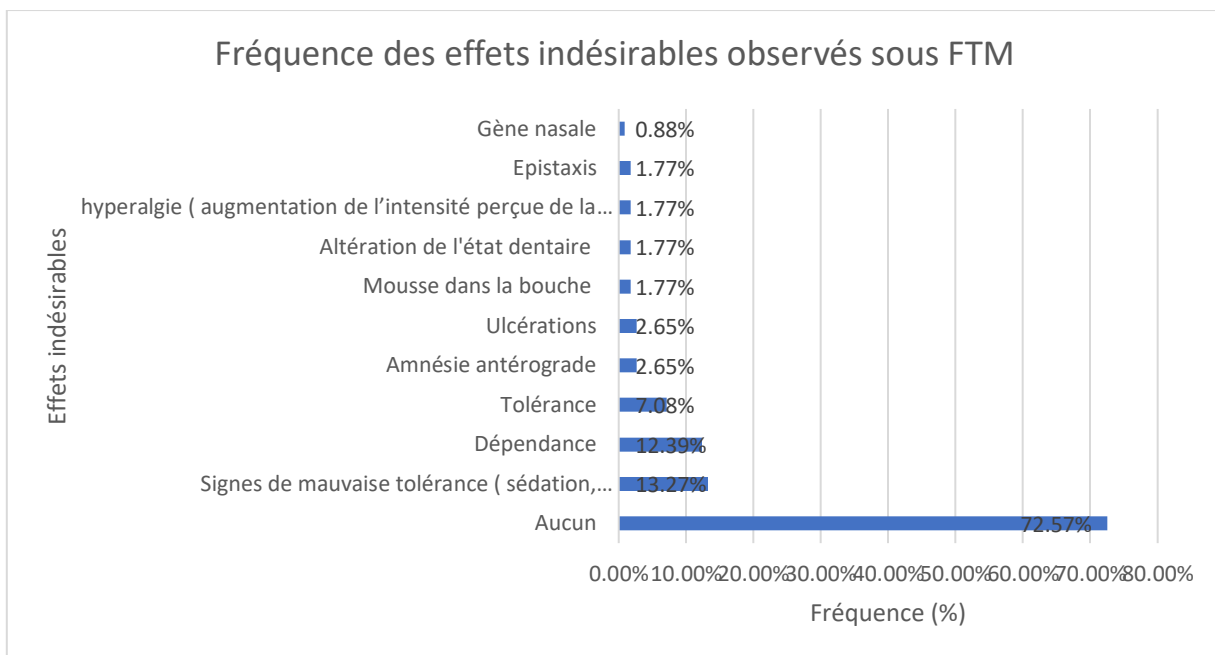


Figure 15

Q21 Quel est votre sentiment général vis-à-vis du fentanyl transmuqueux (Figure 16)

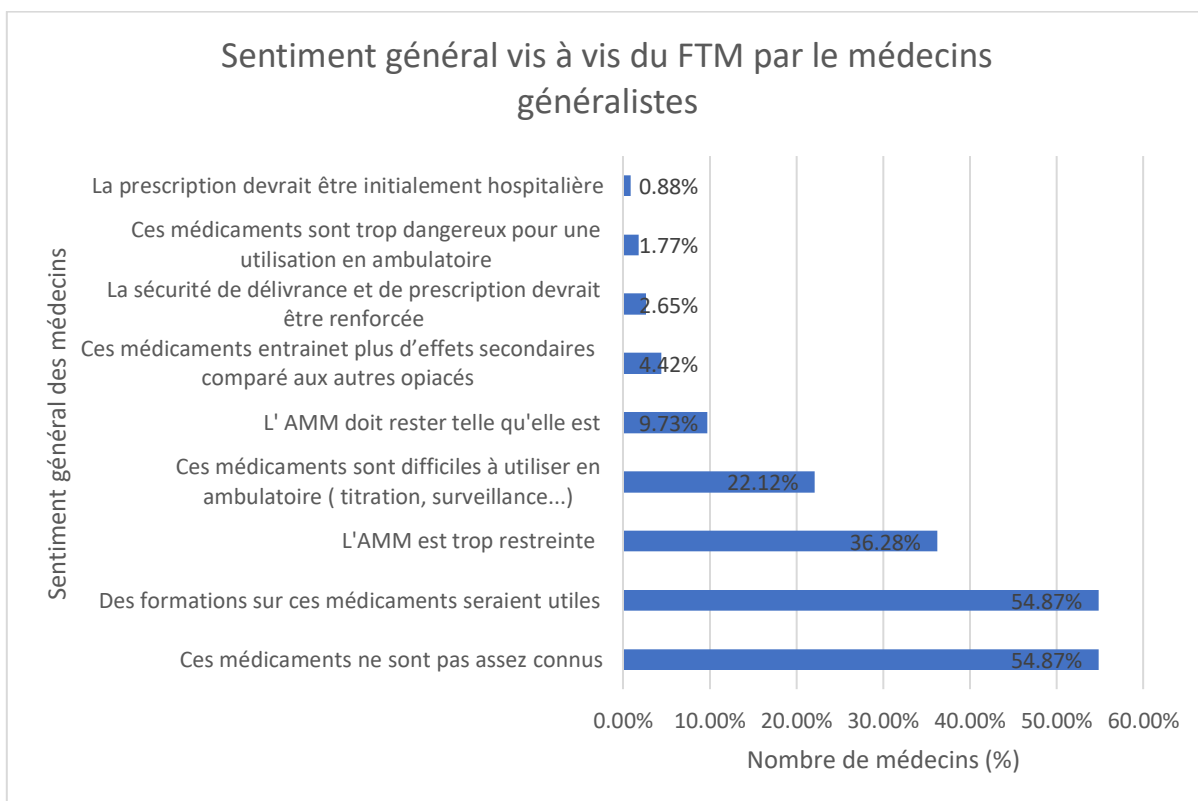


Figure 16

Q22 : *Exprimez-vous ! Quel votre sentiment général vis-à-vis du fentanyl transmuqueux*

Une dernière question permettait de s'exprimer librement sur le FTM.

Parmi ceux qui ont souhaité s'exprimer, ce qui ressortait le plus était le manque d'expérience et de connaissance de ces médicaments.

V. DISCUSSION

1) Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, avec donc un faible niveau de preuve.

La population étudiée n'est pas répartie de façon homogène, la majorité des répondants sont de jeunes médecins. Il s'agit d'une population qui n'est pas représentative de la population des médecins généralistes Français et certains départements de Midi Pyrénées ont ainsi été peu représentés. (Q3)

La manière dont le questionnaire a été envoyé induit un biais de sélection. En effet, le recueil exhaustif des adresses mails de l'ensemble des généralistes est difficile à obtenir compte-tenu de la taille de l'ex-région Midi Pyrénées et de sa population médicale

Le choix d'un questionnaire numérique pour interroger les médecins est un moyen facile d'obtenir des estimations mais il s'agit de données déclaratives : l'identité du répondant ne peut être confirmée, et il peut potentiellement exister une discordance entre les réponses et la pratique réelle. Ceci est illustré par la question 19 qui précise l'AMM des FTM, où plus de 40 % des médecins répondent qu'ils n'ont jamais prescrit hors AMM. Or en étudiant les questions précédentes et notamment la prescription en 2018, on voit que ce chiffre est sous-estimé. J'ai cependant essayé d'amoindrir l'effet de suggestion des questions en ne donnant l'AMM qu'à la fin du questionnaire et en formulant mes questions afin que les notions de l'AMM n'apparaissent pas trop évidentes.

En proposant des fourchettes, les Q11 et 12 ne permettaient pas d'obtenir un reflet précis de la prescription des médecins. Il aurait fallu notamment proposer pour la Q11 et Q12 comme réponse, « tous ». Sans cela, il est difficile de savoir si les médecins prescrivent à chaque fois en situation oncologique ou avec un traitement de fond, ou par exemple, seulement 1 fois lorsqu'ils répondent « 1 à 3 fois ». Le score A permet, d'obtenir une meilleure estimation globale en diminuant l'effet de ce biais important. Cependant ce score est établi de façon personnelle, il permet d'orienter la réflexion, mais ne permet pas une analyse statistique fine.

Par ailleurs, hormis dans la Q19, il n'est pas stipulé ni fait le distinguo entre une initiation et un renouvellement de prescription de FTM. Toutefois, étant donné le faible volume de prescription de ces spécialités, se focaliser uniquement sur les primo-prescriptions n'aurait pas permis de recueillir suffisamment de données. De plus, l'objectif de cette étude est de caractériser le niveau global de connaissance sur le FTM, indépendamment de sa prescription en initiation ou en renouvellement.

Ensuite pour certaines questions, il était laissé la possibilité au médecin de répondre autre chose que les réponses qui leurs étaient proposées. Ces données n'ont pu être intégrées dans l'analyse statistique. Si la réponse libre donnée par un médecin avait également été proposée aux autres médecins, ces derniers auraient également pu être répondu cette même réponse.

Ainsi à la dernière question, je laissais le médecin libre de s'exprimer sur le FTM. On peut recueillir certains éléments qui reviennent chez plusieurs médecins, mais on ne peut l'analyser.

2) Points forts de l'étude

Cette étude n'a jamais été réalisée en Occitanie Ouest (ex-région Midi-Pyrénées).

Il s'agit d'un sujet d'actualité. La prescription d'opioïdes est en constante augmentation. Celle du FTM aussi. Les mésusages liés à son utilisation sont importants et peuvent entraîner notamment une dépendance. Aux Etats Unis ce phénomène est marqué et a une influence non négligeable sur la mortalité.(6)

Comparer cette étude à d'autres études réalisées dans d'autres régions de France et comparer l'évolution des résultats dans le temps permet d'avoir un bon reflet de la prescription, de l'état des connaissances et de prendre des mesures adaptées en termes de pharmaco vigilance. (2)

3) Méconnaissance de l'AMM du FTM

Peu de médecins (moins de 10%) déclarent ne pas connaître le FTM dans notre étude (Q7), mais les médecins connaissent-ils bien l'AMM du FTM ?

17,70 % n'ont jamais prescrit aucune des spécialités à base de FTM. (Q8)

Ceux qui en ont prescrit le font majoritairement « rarement », avec une nette prédominance pour l'ACTIQ® et en seconde position l'ABSTRAL®. L'ACTIQ® est la première spécialité à base de FTM à avoir été commercialisée en France en 2002. Elle est donc probablement la plus connue. (Q8)

D'ailleurs, la première raison pour laquelle certaines spécialités sont plus prescrites qu'une autre est que les médecins en ont entendu plus parler. La seconde raison principale est la galénique qui semble plus adaptée pour certaines spécialités. (Q9)

Le FTM est une spécialité peu prescrite. Un peu moins de la moitié des médecins de l'étude n'ont pas prescrit de FTM en 2018 (Q10), ce qui est proche de ce qui avait été observé dans une étude de 2014 en région parisienne. (11)

D'après l'étude DANTE, on voit cependant qu'il y a une nette tendance à l'augmentation avec un doublement de la consommation de FTM entre 2006 et 2015 et le nombre brut de patients ayant eu une délivrance de FTM a été multiplié par 3. (4)

En 2018, plus de 2/3 des médecins n'en ont prescrit que 1 à 3 fois. La première raison restant le fait que les indications sont rares. Un autre frein important à la prescription est la méconnaissance de ce traitement. En effet parmi les médecins qui n'en ont pas prescrit, presque la moitié estiment ne pas avoir assez de connaissances (44,90 %).

Ce qui ressort de la prescription en 2018 c'est que les médecins prescrivent plus de la moitié du temps le FTM à la fois avec un traitement de fond et également en situation oncologique. (Score A, annexe 3.)

Cependant, toujours d'après ce score, à peine plus de 15% prescrivent en respectant ces deux dernières conditions avec une posologie de traitement de fond supérieure à 60mg équivalent morphine orale. Ces données sont probablement sous-estimées, étant donné que les réponses proposées aux médecins étaient des fourchettes (un médecin ayant prescrit 1 à 3 fois en situation

oncologique et 1 à 3 fois avec un traitement de fond, il est impossible, de dire si le médecin a prescrit le même nombre de fois dans chaque condition).

Le score A reste donc une estimation, ces derniers éléments constituant un biais certain.

Par ailleurs il n'est pas possible de déterminer si dans ces données les médecins ne respectent pas l'AMM par manque de connaissance ou par choix personnels.

Presque 50 % des médecins répondent que le FTM leur paraît indiqué quelle que soit l'étiologie (Q15). Le rapport sur la consommation des opioïdes de l'ANSM de février 2019 va dans le même sens que nos données puisque dans 52 % des cas le FTM est utilisé dans des douleurs chroniques et/ou non cancéreuses.(4)

Pour ce qui est de la posologie du traitement de fond presque 60% des médecins ont prescrit avec une posologie de traitement de fond inférieure à 60mg équivalent morphine orale en 2018, 10,94 % n'ont mis aucun traitement de fond à aucun de leurs patients, et 23,44 % n'ont pas prescrit à chaque fois avec un traitement de fond (Q13). D'ailleurs d'après le rapport de l'ANSM qui a analysé les notifications d'abus et de dépendance rapportés au réseau d'addictovigilance entre 2013 et 2015, on voit que l'utilisation de FTM se fait avec un traitement de fond insuffisant ou inexistant dans 24 % des cas.(4)

On voit également dans l'étude DANTE que 24 % des patients n'avaient pas systématiquement un traitement de fond en 2015. (4)

Presque 1/3 des médecins ont répondu que s'ils avaient prescrit hors AMM c'est parce qu'ils ne connaissaient pas l'AMM (Q19). On peut néanmoins déduire de notre étude que le pourcentage de médecins qui ne connaissent pas l'AMM est bien plus élevé. D'abord parce qu'on peut penser qu'il existe un effet de suggestion après avoir donné la définition précise de l'AMM poussant les médecins à répondre qu'ils ne prescrivent pas hors AMM. Ensuite comme vu plus haut, seulement à peine plus de la moitié des médecins savent que le FTM est indiqué dans les situations oncologiques (Q15). Si on pouvait estimer ceux qui ne connaissent pas la posologie du traitement de fond indiquée dans l'AMM on aurait donc encore une estimation bien supérieure à la moitié des médecins qui ne connaissent pas l'AMM.

Donc au moins 50 % ne connaissent pas l'AMM.

D'autre part, presque 90% des médecins interrogés pensent que l'on peut prescrire le FTM avec une posologie autre que celle indiquée dans l'AMM c'est-à-dire sans traitement de fond ou avec une posologie inférieure à 60 mg de morphine (ou équivalent) (Q18). Il n'est pas possible de savoir combien méconnaissent l'AMM parmi ceux-là ou combien pensent qu'il peut être prescrit hors AMM. Plusieurs raisons peuvent expliquer ce pourcentage. Nombreux sont ceux qui prescrivent pour d'autres indications que le cancer, en traumatologie ou pour des soins infirmiers, et dans ces conditions le traitement de fond n'est pas toujours présent. En effet, presque 60 % des médecins ont déjà prescrit pour d'autres étiologies que celle indiquée dans l'AMM, quand seulement 10 % des médecins prescrivent sous couvert d'un traitement de fond à la posologie adaptée et en 2018 à peine plus de 20 %. Ensuite, le fait de prescrire peu diminue la fréquence d'événements indésirables graves qui peuvent notamment survenir chez un patient naïf de tout traitement. Par ailleurs les médecins peuvent être simplement mal informés.

Un autre point sur les connaissances des médecins généralistes, c'est que globalement les médecins connaissent bien les règles d'adaptations de posologie du traitement de fond en fonction du nombre d'inter-doses prises par jour tel que préconisé dans les recommandations, à savoir pour 64,54 % d'entre eux. (Q16)

Pour finir, il était important de connaître le sentiment général des médecins vis-à-vis de ces spécialités, et ainsi presque 55 % pensent que ces médicaments ne sont pas assez connus et autant seraient intéressés par des formations qui peuvent à la fois informer et prévenir des risques. (Q21)

4) Une prescription hors situation oncologique

Presque la moitié des médecins pensent que le FTM est indiqué pour des douleurs transitoires quelle que soit l'étiologie par méconnaissance de l'AMM.

Ainsi 60% des médecins ont déjà prescrit en dehors de douleurs d'origine oncologique (Q17), et presque 50 % répondent que le FTM est indiqué pour les douleurs paroxystiques quelle que

soit l'étiologie (Q15). Les 25% qui n'ont pas prescrit à chaque fois en situation oncologique sont probablement très nettement sous-estimés quand on compare aux réponses obtenues à la réponse 17 et 15. Le fait d'avoir proposé des fourchettes de chiffres pour les réponses entraîne une mauvaise estimation.

Lorsque l'on interroge les médecins après leur avoir donné l'AMM, presque 40 % pensent que l'AMM est trop restreinte contre moins de 10% qui pensent qu'elle doit rester telle qu'elle est.

La première raison d'une prescription hors AMM donnée pour plus de 40 % des médecins était la couverture antalgique des soins infirmiers. En effet, surtout en ambulatoire, les soins infirmiers doivent être réalisés par des infirmières dont la charge de travail les limite dans le temps. L'accès à des antalgiques d'action très rapide faciliterait les soins infirmiers douloureux. Ils permettraient une analgésie rapide, sous le contrôle tensionnel et clinique des infirmières, et ainsi de réaliser des soins douloureux dans de meilleures conditions. Ils seraient cependant souvent prescrits pour des patients sans traitement de fond ce qui peut poser problème quant à la dose à prescrire et la tolérance de ces traitements chez des patients naïfs de ces traitements, surtout chez les patients fragiles. Se pose donc également le problème de la surveillance à domicile. Avec un pic maximal à 1h et une durée d'élimination lente (demi-vie de 7h), l'infirmière n'étant présente que pour la durée des soins, le patient est ensuite sans surveillance à domicile dans ce cas.

Il a pu être observé une efficacité similaire entre le FTM et la morphine intraveineuse dans les douleurs liées aux soins infirmiers chez des patients atteints de cancer ayant un traitement de fond supérieure à 60 mg de morphine et une amélioration de la qualité de vie. (12)

Une étude Française s'est penchée sur la tolérance et le retentissement sur la qualité de vie des patient d'un traitement par FTM (PECFENT® dans l'étude) pour des douleurs procédurales (soins de plaies, mobilisation pour toilette ou habillage, la rééducation...) avec ou sans traitement de fond. L'étude, en deux parties est en cours, mais il a déjà pu être observé une bonne tolérance du FTM même sans traitement de fond, avec absence d'effets indésirables graves à ce stade. Cependant se pose souvent le problème de l'adaptation de dose. L'efficacité ou l'amélioration de la qualité des soins ainsi que le retentissement sur la qualité de vie n'a pas encore été étudié.(13)

Il en est de même pour une étude présentée au congrès SFAP 2015 qui a comparé l'utilisation du Fentanyl transmuqueux en prémédication lors des pansements douloureux pour les patients en AMM et hors AMM. (14)

L'autre principale raison d'une utilisation hors AMM était la traumatologie pour 24,77 %. Une utilisation en traumatologie permettrait en effet une analgésie très rapide, sur place, de façon non invasive. Il faut supposer que dans la plupart des cas le traitement est mis en place sans traitement de fond. Ce procédé est notamment très étudié dans le cadre de la prise en charge pré-hospitalière de traumatismes diverse en pédiatrie et est de plus en plus utilisé aux urgences, notamment sous forme d'une préparation en spray nasal. Les études montrent en général, pour les brûlures au minimum une équivalence avec la morphine orale et pour les traumatismes une équivalence d'efficacité entre le FTM (par voie intranasale dans les études) et la morphine IV et même une rapidité d'action supérieure avec le fentanyl dans ce dernier cas (15)(16).

Une étude sur l'utilisation du FTM en secours hélicoptère versus morphine IV montre également une bonne efficacité, une utilisation facile, avec pas plus d'effets indésirables que la morphine à la dose étudiée (200 à 400 µg selon le poids) et donc une utilisation adaptée et séduisante dans ce domaine notamment en cas d'impossibilité ou d'échec de pose de cathéter ou en pédiatrie où la pose de VVP s'avère difficile. (17)

D'autres étiologies ont été citées par les médecins dont les douleurs rhumatismales chez plus d'¼ des médecins. Il faut noter la prescription dans les algies vasculaires de la face et les crises vaso-occlusives. N'ont pas été citées les douleurs de coliques néphrétiques, qui font pourtant l'objet d'études.

De nombreuses études ont étudié une utilisation hors AMM dans ce contexte. Mais il n'existe pas de recommandations quant à une prescription hors AMM, notamment sans traitement de fond. En effet, les doses sont prévues pour une prescription avec traitement de fond. Il est difficile de prévoir la bonne ou mauvaise tolérance à ces traitements dans cette situation, même avec la dose la plus faible. Les doses doivent tenir compte entre autres du poids mais également de l'âge du patient, notamment car la masse adipeuse se modifie avec l'âge et a donc des répercussions sur la biodisponibilité et l'élimination du produit.

Ensuite la prescription hors AMM peut amener à des conduites addictives, qui sont encore à l'heure actuelle limitées en France, mais l'exemple des Etats-Unis et du Canada qui ont des règles de prescription et de délivrance moins contraignantes pousse à la plus grande vigilance.

Malgré une utilisation importante du FTM hors AMM, plus de 2/3 des médecins n'ont observé aucun effets indésirables. Les effets secondaires les plus cités sont les effets secondaires communs aux autres opiacés, que sont les signes de mauvaise tolérance et la dépendance. Ces effets secondaires peuvent être augmentés par une utilisation sans traitement de fond ou avec un traitement de fond insuffisant, surtout chez les patients fragiles. Il serait intéressant d'observer si les médecins prescrivant hors AMM observent plus d'effets secondaires que ceux respectant l'AMM. D'ailleurs seulement 4,42 % des médecins ont le sentiment que le FTM entraîne plus d'effets secondaires que les autres opioïdes. Il faut rajouter les effets indésirables locaux, mais ces derniers sont peu observés. (Q20)

Néanmoins, le risque d'effets secondaires graves augmente de façon avérée chez les patients ayant un traitement de fond insuffisant et encore plus chez les patients n'ayant pas de traitement de fond. Le risque de dépression respiratoire est notamment accru en l'absence de traitement de fond. (18)

Il convient d'être particulièrement vigilant chez les patients ayant des fragilités sur le plan pulmonaire. (9)

Les décès liés à la consommation d'opioïdes ont augmenté de 146 % d'après le CEPIDC (Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès) entre 2000 et 2015. Le nombre d'hospitalisation a lui augmenté de 167 % entre 2000 et 2017. (3)

Les enquêtes du réseau d'addictovigilance mettent cependant en évidence le fait que le fentanyl ne vient qu'en dernière position des décès liés aux opioïdes. Les antalgiques opioïdes sont à l'origine de 9,2 % des notifications spontanées en 2015. Le FTM est à l'origine de seulement 0,4 % sur ces 9,2 %, mais on observe une augmentation depuis 2008. Cependant, il faut prendre en compte le fait qu'il y a une sous notification et que le FTM est une spécialité peu prescrite. C'est donc sous-estimé. (4)

L'acuité de la prescription des médecins pourrait être améliorée par des formations pour les médecins. La question d'une prescription et d'une délivrance plus restreinte reste au cœur des discussions de pharmaco vigilance notamment en ce qui concerne la prescription initiale. Les deux éléments qui ressortent le plus lorsque les médecins pouvaient s'exprimer librement en fin de questionnaire étaient le manque de connaissance et le manque d'expérience. (Q22)

VI. CONCLUSION

Le FTM est une spécialité peu prescrite essentiellement car l'AMM en est restreinte.

Dans le traitement de la douleur cancéreuse, il est bon de rappeler que le FTM ne peut être prescrit que sous couvert d'une posologie de fond suffisante telle que décrite dans l'AMM.

Cette enquête nous a permis de montrer qu'au moins 50 % des médecins ne connaissent pas l'AMM. L'élément le moins connu restant la posologie du traitement de fond avec presque 60 % des médecins qui ont prescrit avec une posologie insuffisante ou sans traitement de fond en 2018.

La prescription de FTM reste faible mais en constante augmentation et donc dans le même temps on assiste à davantage d'effets indésirables avec un risque de dépendance.

Les mésusages cependant semblent rester relativement stables.

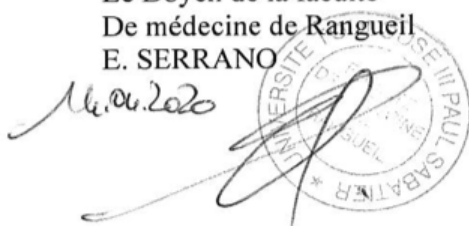
Il existe un réel enjeu de santé publique. Ces éléments et l'exemple d'autres pays nous poussent à maintenir un seuil de vigilance élevé et les restrictions de prescriptions déjà en place.

Néanmoins presque 60 % des médecins prescrivent dans d'autres indications que celles définies dans l'AMM là où d'autres produits ne donnent pas entière satisfaction du fait de leurs délais d'action.

Se pose la question d'évaluer ces produits dans d'autres indications notamment les soins douloureux et la traumatologie. Les éléments à étudier seraient tout d'abord la dose à prescrire lorsque le traitement est prescrit sans traitement de fond, en tenant compte notamment de l'âge et du poids, et ensuite les effets indésirables en fonction de ces variables.

Un des éléments importants à retenir est que les médecins réclament plus d'informations concernant ces traitements.

Vu, permis d'imprimer,
Le Doyen de la faculté
De médecine de Rangueil
E. SERRANO



16.04.2020

Lu et approuvé
le 13 Avril 2020
Professeur Marie-Eve ROUGÉ BUGAT
1 avenue Louis Blériot – 31500 Toulouse



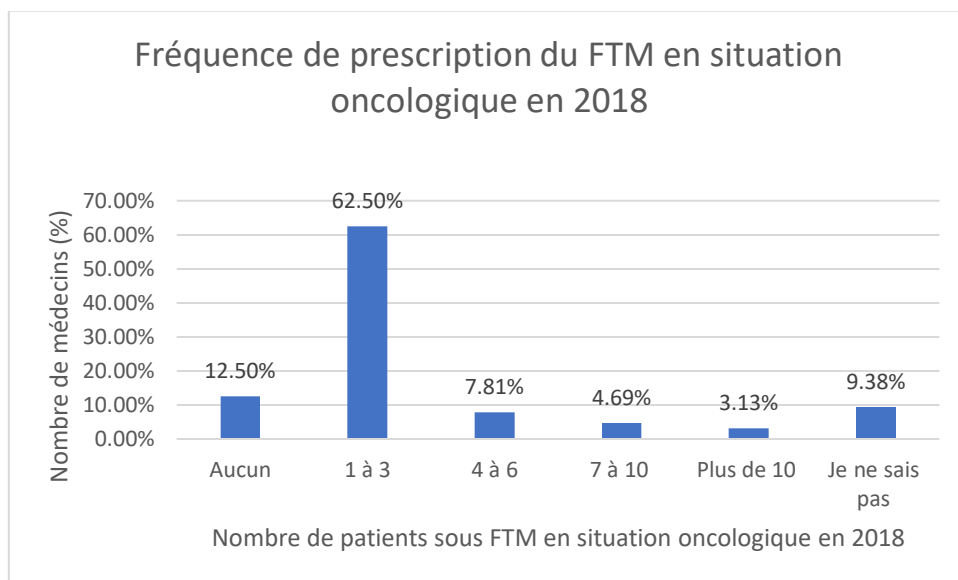
VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Stanley TH. Fentanyl. J Pain Symptom Manage. 1 mai 2005;29(5):67-71.
2. Réunion du comité technique de pharmacovigilance. Suivi national de pharmacovigilance des spécialités abstral, actiq, effentora, instanyl et pecfent. ANSM. nov 2016;17-23.
3. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, Pereira B, Mulliez A, Zenut M, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. Eur J Pain Lond Engl. 2019;23(1):124-34.
4. Emilie MONZON NR. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. ANSM. févr 2019;52.
5. Vella P. Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions. Présentation des données de l'enquête nationale ASOS 2018, mars 2019;18-22.
6. Vodovar D, Langrand J, Tournier N, Mégarbane B. La crise des overdoses américaines : une menace pour la France ? Rev Médecine Interne. 1 juin 2019;40(6):389-94.
7. Barbieri M. La baisse de l'espérance de vie aux États-Unis depuis 2014. Popul Soc. 11 oct 2019;N° 570(9):1-4.
8. Poulain P, Michenot N, Ammar D, Delorme C, Delorme T, Diquet B, et al. Mise au point sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux chez le patient présentant des douleurs d'origine cancéreuse. Douleurs Eval - Diagn - Trait. févr 2012;13(1):34-9.
9. HAS Les médicaments des accès douloureux paroxystiques aigus du cancer. Bon usage du médicament. Juillet 2014.
10. Guillaumé C. 10 La douleur chez la personne âgée atteinte de. 2014;37.

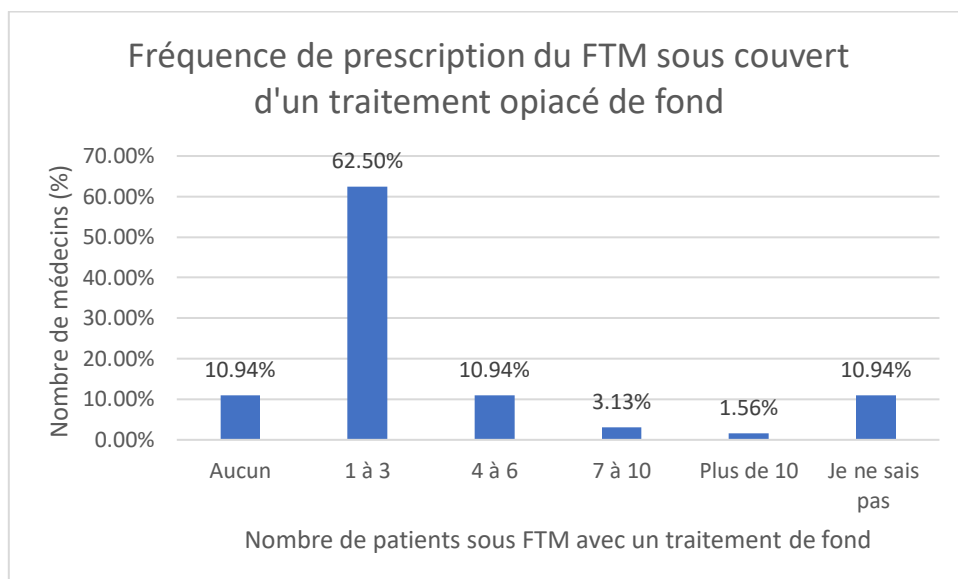
11. Nollet CH-D. Intégration des spécialités de fentanyl transmuqueux en pratique de médecine générale en 2014. oct 2014
12. Piotrowska W, Leppert W, Majkowicz M. Comparison of analgesia, adverse effects, and quality of life in cancer patients during treatment of procedural pain with intravenous morphine, fentanyl nasal spray, and fentanyl buccal tablets. *Cancer Management and Research*. 2019
13. Payen M. Tolérance du fentanyl intranasal dans les douleurs procédurales chez la personne âgée: élaboration et mise en place d'un protocole de recherche: étude FenTA. :146.
14. Knorreck F, Gomas J-M, Tribout D, Seveque Ma. Utilisation du fentanyl transmuqueux. Le rattrapage antalgique lors des pansements douloureux. *SFAP*. 2015
15. Yang C, Xu X, He G. Efficacy and feasibility of opioids for burn analgesia: An evidence-based qualitative review of randomized controlled trials. *Burns*. 1 mars 2018;44(2):241-8.
16. Wenderoth B, Kaneda E, Amini A, Amini R, Patanwala A. Morphine Versus Fentanyl for Pain Due to Traumatic Injury in the Emergency Department. *J Trauma Nurs Off J Soc Trauma Nurses*. 5 mars 2013;20:10-5.
17. Lefebvre L. Évaluation du fentanyl transmuqueux en secours hélicoptéré: étude prospective d'une analgésie par citrate de fentanyl transmuqueux versus analgésie classique en secours hélicoptéré. 2010;53.
18. Commission douleur. Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et des innovations thérapeutiques. OMÉDIT. Septembre 2015.

VIII.ANNEXES

Annexe 1, Q11 :



Annexe 2 :



Annexe 3 :

SCORE A

A partir des question Q11, Q12, Q13.

1 point pour chaque question

Si réponse différente à Q11, Q12, 1 seul point pour les deux

0 si dosage inférieur à 60 mg de morphine

0 à la réponse si « Aucun »

0 la réponse si « Je ne sais pas »)

Score maximum de 3 : prescription en théorie avec les 3 conditions suivantes :

En situation oncologique + traitement de fond + posologie du traitement de fond respectant l'AMM (au moins 60 mg de morphine par jour ou équivalent)

Score de 2 : Traitement de fond + situation oncologique

Ou

Posologie adaptée mais pas en situation oncologique

Score de 1 : réponse différente à la Q11 et Q12 et erreur sur la posologie du traitement de fond.

Score de 0 : erreur sur la posologie et impasse sur une des deux conditions de prescriptions à la Q11 et Q12, c'est-à-dire répondaient « aucun » ou « je ne sais pas ».

Annexe 4 :

Questionnaire

Q1 : Vous êtes

Médecin généraliste installé

Médecin généraliste remplaçant

Médecin généraliste collaborateur

Autre : précisez

Q2 : Vous exercez

En milieu urbain

En milieu rural

En milieu semi rural

Q3 : Donnez votre année de début d'activité

Q4 : Vous avez suivi ou suivez une formation complémentaire (DU, DIU, DESC...)

Aucune

Douleur

Soins palliatifs

Gériatrie

Oncologie

Autre: précisez

Q5 : Avez-vous un exercice exclusivement libéral

Oui
Non

Q6 : Si non ou si vous êtes à mi-temps, dans quel type de structure exercez-vous

J'ai un exercice exclusivement libéral

Soins palliatifs

Gériatrie

Urgences

Oncologie

Medecine polyvalente

SSR coordonnateur d'EHPAD

autre: précisez

Q7 : Connaissez-vous le Fentanyl transmuqueux

oui/non

Q8 : Avez-vous déjà prescrit une des spécialités suivantes

Comprimé sublingual: ABSTRAL: souvent/parfois/rarement/jamais

Applicateur buccal (sucette): ACTIQ: SPRJ

Film orodispersible: BREAKYL SPRJ

Comprimé gengival: EFFENTORA SPRJ

Spray nasal: INSTANYL SPRJ

Spray nasal: PECFENT SPRJ

Cp sublingual: RECIVIT SPRJ

Q9 : Si vous prescrivez une des ces spécialités plutôt qu'une autre, c'est parce que (une ou plusieurs réponses possibles)

La galénique est plus adaptée

Il vous paraît plus facile de faire une titration avec celle ci

Vous en avez entendu plus parler

Elle a une meilleure efficacité

Ne se prononce pas

Q10 : Dans votre patientelle, combien de patients ont reçu un traitement par FTM au cours de l'année 2018

Aucun

1 à 3

4 à 6

7 à 10

Plus de 10

Je ne sais pas

Q11 : Parmi ces patients, combien étaient en situation ontologique

Aucun

1 à 3
4 à 6
7 à 10
Plus de 10
Je ne sais pas

Q12 : Dans ces patients, combien avaient un traitement opiacé de fond

Aucun
1 à 3
4 à 6
7 à 10
Plus de 10
Je ne sais pas

Q13 : Parmi les patients avec un traitement de fond, la dose de ce dernier se situait

A une dose inférieure à 30 mg de morphine (ou 15 mg d'oxycodone ou 12 mg de fentanyl transdermique...)
Entre 30 et 60 mg de morphine
A une dose supérieure à 60 mg de morphine (ou 30 mg d'oxycodone ou 25 mg de fentanyl transdermique...)
Je ne sais pas

Q14 : Vous n'en avez pas prescrit parce que

Pas assez de connaissances sur ces médicaments
Indication rares
Risque de dépendance accru
Trop d'effets secondaires peuvent se surajouter aux autres opioïdes
Utilisation difficile de ces traitements en ambulatoire

Q15 : La prescription de Fentanyl vous paraît-elle indiquée dans les situations suivantes

Douleurs transitoires et de courte durée quelle que soit l'étiologie
Pour des douleurs transitoires et de courte durée du cancer

Q16 : Votre patient a plus de 4 épisodes douloureux par jour, dans un premier temps

J'augmente la posologie du fentanyl transmuqueux
J'augmente la posologie du traitement de fond sans augmenter celle du fentanyl transmuqueux
J'augmente la posologie du fentanyl transmuqueux et du traitement de fond

Q17 : Si vous prescrivez ces spécialités en dehors de douleurs d'origines oncologiques, c'était pour

Des soins infirmiers (plaies, ulcères, kyste pilonidal...)
Crises de douleurs rhumatismales
Crises vaso-occlusives
Algies vasculaires de la face
Traumatismes

Médicament d'urgence sur le terrain (fractures, plaies...)

Migraines

Autres: précisez 1 ou 2 exemples

Q18 : A votre avis, le FTM peut-il être utilisé

Seul sans traitement de fond

Sous couvert d'un traitement de fond morphinique quelle que soit la posologie

Sous couvert d'un traitement de fond quelle que soit la posologie tant qu'il existe moins de 4 épisodes douleurs aiguës par jour

Sous couvert d'au moins 60 mg de morphine ou équivalent (25µg de fentanyl, 30mg d'oxycodone...)

L'AMM pour le FTM est la suivante: patients ayant des accès douloureux paroxystiques malgré un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Les patients concernés sont ceux prenant au moins: 60 mg par jour de morphine orale, ou au moins 30 mg par jour d'oxycodone, ou 8 mg par jour d'hydromorphone orale, ou 25 micro grammes par heure de FTM, ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde et ce depuis au moins 1 semaine.

Q19 : Si vous avez prescrit hors AMM, cela faisait suite à

Je n'ai jamais prescrit hors AMM

Non connaissance de l'AMM

Renouvellement d'un autre médecin

Conseil spécialisé (algologue, soins palliatifs...)

Décision personnelle après réflexion sur le rapport bénéfice risque

Discussion entre pairs

Lecture d'articles médicaux

Publicité quelle qu'elle soit

Autre: précisez

Q20 : Avez-vous observé des effets indésirables qui ont fait suite à la prescription du fentanyl transmuqueux

Aucun

Ulcérations

Signes de mauvaise tolérance / surdosage (sédation, hallucinations, anxiété, dépression respiratoire, diminution de la conscience, nausées, vomissements, rétention d'urines, bradycardie...)

Amnésie antérograde

Hémorragie rétro alvéolaire diffuse

Protéïnose alvéolaire pulmonaire

Convulsions

Tolérance

Dépendance

Mousse dans la bouche

Altération de l'état dentaire

Gène nasale

Epistaxis

Perforation de la cloison nasale

Hyperalgie (augmentation de l'intensité perçue de la douleur liée aux effets de l'opioïde)

Q21 : Quel est votre sentiment général vis à vis des FTM

Ces médicaments ne sont pas assez connus

Des formations concernant ces médicaments me paraîtraient utiles

L' AMM est trop restreinte

l'AMM doit rester telle qu'elle est

Ces médicaments sont difficiles à utiliser en ambulatoire

Ces médicaments sont trop dangereux pour une utilisation en ambulatoire

La sécurité de prescription et de délivrance devrait être renforcée

La prescription devrait être initialement hospitalière

Ces médicaments entraînent plus d'effets secondaires que les autres opiacés

Exprimez vous ! Quel est votre sentiment général vis-à-vis du fentanyl transmuqueux :

Merci pour votre participation

Use of transmucosal Fentanyl by Midi-Pyrénées's general practitioners

Abstract:

Objectives: Determine the level of knowledge of general practitioners regarding the use of transmucosal Fentanyl in 2018 and its marketing approval. Identify the factors that could lead to a prescription without marketing approval and observe any potential adverse reactions. **Method:** This observational cross-sectional descriptive study was carried out using a questionnaire distributed online to general practitioners in the Midi Pyrénées state in France. **Results:** 17,70 % never prescribed FTM. In 2018, 78,18 % had already prescribed it for oncology diseases. 44,25 % had already prescribed it in combination with a background treatment. 20,31% prescribed it with a sufficient posology. 46,02 of interviewed doctors think FTM can be prescribed whatever the etiology is, and 89,38 % think it can be prescribed with less than 60 mg morphine or without any background treatment. 59,29 % had already prescribed it for non-oncologic diseases like nurse cares and traumas. **Conclusion:** There is a real lack of knowledge and experience on the FTM marketing approval. As a significant part of physicians prescribe FTM without any marketing approval, it would be beneficial to study the use of FTM for other afflictions and to further increase the awareness and education of the medical community.

AUTEUR : DEGLANE Grégoire

TITRE : Utilisation du Fentanyl transmuqueux par les médecins généralistes de Midi Pyrénées en 2018.

DIRECTEUR DE THÈSE : Antoine BODEN

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : 05 mai 2020, Faculté de médecine Toulouse Rangueil

Résumé :

Objectifs : Déterminer le niveau de connaissance des médecins généralistes en 2018 sur l'utilisation du FTM transmuqueux et de son AMM. Identifier les éléments qui pouvaient conduire à une prescription hors AMM ainsi que les éventuels effets indésirables observés.

Méthode : Cette étude descriptive transversale observationnelle a été menée à l'aide d'un questionnaire diffusé en ligne aux médecins généralistes de l'ex-région Midi Pyrénées.

Résultats : 17,70 % n'ont jamais prescrit de FTM. En 2018, 78,13 % en ont déjà prescrit en situation oncologique, 44,25 % en ont déjà prescrit avec un traitement de fond et 20,31 % ont prescrit avec une posologie du traitement de fond respectant l'AMM. Sur tous les médecins interrogés, 46,02 % pensent que le FTM peut être prescrit quelle que soit l'étiologie, et 89,38 % pensent qu'il peut être prescrit avec un traitement de fond inférieur à 60 mg de morphine ou sans traitement de fond. 59,29 % des médecins interrogés ont prescrit pour des étiologies non oncologiques avec pour principales indications les soins infirmiers et les traumatismes.

Conclusion : Il existe un réel manque de connaissance et d'expérience notamment en ce qui concerne l'AMM du FTM. La part des médecins prescrivant hors AMM étant importante, il pourrait être intéressant d'étudier l'utilisation de ces produits dans d'autres indications, mais également de favoriser la formation des médecins généralistes.

Use of transmucosal Fentanyl by Midi Pyrénées 's general practitioners in 2018.

Mots-Clés : Fentanyl, general practitioners, transmucosal,

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 - France