

UNIVERSITÉ DE LILLE

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Auto-administration non invasive sublinguale des morphiniques :
L'expérience ZALVISO® au CHU de LILLE**

Présentée et soutenue publiquement le 23 Novembre 2021 à 18h00
au Pôle Recherche du CHU de Lille
par Loïc LEFEBVRE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *Gilles LEBUFFE*

Assesseur :

Monsieur le Docteur Serge DALMAS

Monsieur le Docteur Jean-Michel WATTIER

Madame le Docteur Stephanie GENAY

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur *Gilles LEBUFFE*

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : Celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Abréviations

ACP : Analgésie contrôlée par le patient

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur le marché

EN : Échelle numérique de la douleur

FR : Fréquence respiratoire (en cycle par minute)

IV : Intra-veineux

QLB : quadratus lumborum block

SIPO : Soins intensifs postopératoire

SpO2 : saturation périphérique en oxygène (en %)

UTO : Unité de transplantation d'organe

Index des figures

Figure 1 : Classification de Maastricht

Figure 2 : Localisations et effets des récepteurs aux opioïdes.

Figure 3 : Diagramme de flux

Figure 4 : Comparaison du délai avant sevrage en oxygène.

Figure 5 : Comparaison du délai avant reprise du transit.

Index des images

Image 1 : Dispositif ZALVISO®

Image 2 : Utilisation du ZALVISO®

Index des tableaux

Tableau 1 : Comparabilité des populations du groupe ZALVISO® et ACP IV.

Tableau 2 : Comparaison de l'intensité douloureuse entre le groupe ZALVISO® et ACP IV.

Tableau 3 : Comparaison de l'intensité douloureuse entre le groupe ALR et pas d'ALR.

Table des matières

I	Introduction.....	1
1	La transplantation rénale.....	1
2	Gestion antalgique postopératoire : les opioïdes.....	2
a	Découverte des opioïdes.....	2
b	Les récepteurs opioïdes.....	2
c	Effets secondaires des morphiniques.....	3
3	Opioïdes : métabolisme et élimination.....	4
a	Généralités concernant le métabolisme des morphiniques.....	4
b	Pharmacodynamie et pharmacocinétique du sufentanil.....	4
4	Analgesie du transplanté rénal.....	5
5	L'analgesie Contrôlée par le Patient (ACP) de sufentanil par voie sublinguale.....	6
6	Gestion antalgique post-transplantation rénale au CHU de LILLE.....	7
7	Le ZALVISO® au CHU de Lille.....	8
II	Matériels et méthodes.....	9
1	Type d'étude.....	9
2	Population.....	9
a	Critères d'inclusion.....	9
b	Critères d'exclusion.....	9
3	Matériels.....	10
a	ACP IV au sufentanil.....	10
b	ACP de sufentanil sublinguale : ZALVISO®.....	10
c	Recueil des données.....	10
4	Méthodes.....	12
a	Critère de jugement principal.....	12
b	Critères de jugement secondaires.....	12
c	Analyses statistiques.....	13
5	Cadre réglementaire de l'étude.....	14
III	Résultats.....	15
1	Diagramme de flux.....	15
2	Comparabilité des groupes.....	16
3	Critère de jugement principal : comparaison des EN.....	16
4	Critères de jugement secondaires.....	17
a	Sevrage de l'oxygénothérapie.....	17
b	Bradypnée postopératoire.....	18
c	NVPO.....	19
d	Reprise du transit.....	19
e	Efficacité de l'ALR.....	20
IV	Discussion.....	21
1	Critère de jugement principal.....	21
2	Critères de jugement secondaires.....	22
a	Les NVPO.....	22
b	La dépression respiratoire.....	22
c	Reprise du transit.....	23
3	Forces et faiblesses de l'étude.....	24
a	Les forces.....	24
b	Les faiblesses.....	24
	Manque de puissance.....	24
	Comparabilité des groupes.....	25
	Relevé des EN.....	25
	Utilisation de co-antalgiques.....	25

Patients sortis avant sevrage de l'oxygénothérapie.....	26
4 Épargne morphinique.....	26
a Limites de l'utilisation des morphiniques.....	26
b Optimisation antalgique per-opératoire.....	27
c Optimisation antalgique post-opératoire.....	27
5 Arrêt commercialisation ZALVISO®.....	28
6 Alternatives et autres voies d'administration.....	28
a Sublinguale.....	28
b Nasale.....	29
c Transdermique.....	29
d Oculaire.....	30
V Conclusion.....	31
VI Bibliographie.....	32

I Introduction

1 La transplantation rénale

La transplantation rénale s'adresse aux patients insuffisants rénaux chroniques. L'objectif de la transplantation est de permettre au patient de s'affranchir de la dialyse chronique ou d'éviter le recours à cette dialyse dans le cadre de la greffe rénale préemptive. Elle est associée à une amélioration de l'espérance de vie et de la qualité de vie du patient.(1) En France, les greffons sont obtenus à partir de donneurs à cœur arrêté répondant aux catégories 1 à 4 de la classification de Maastricht.

Category I: dead on arrival

Category II: unsuccessful resuscitation

Category III: awaiting cardiac arrest

Category IV: cardiac arrest in a brain-dead donor

Figure 1 : Classification de Maastricht d'après Kootstra G.(2)

Il est également possible de procéder à la transplantation à partir de donneurs vivants dans le cadre de dons familiaux ou de dons croisés. L'attribution des organes ainsi que l'organisation relative à la greffe est organisée par l'agence de la biomédecine.

La transplantation rénale consiste habituellement en une implantation hétérotopique du rein du donneur en fosse iliaque du receveur par voie iliaque extra-péritonéale avec réalisation d'une anastomose artérielle et veineuse sur les vaisseaux iliaques ainsi qu'une implantation de l'uretère dans la vessie.(1)

2 Gestion antalgique postopératoire : les opioïdes

Ce sont les antalgiques de palier 3 de la classification de l'OMS ce qui correspond aux antalgiques les plus puissants disponibles pour notre pratique.

a Découverte des opioïdes

Les opioïdes sont des dérivés naturels, semi-synthétiques ou synthétiques des alcaloïdes issus du *Papaver somniferum*.

Historiquement, le latex issu du *Papaver somniferum* est utilisé pour ses propriétés sédatives et antalgiques sous forme d'opium ingéré ou fumé.

Les premières traces historiques de l'utilisation de l'opium datent du 3ème millénaire avant J-C dans le pourtour méditerranéenne(3) mais il faut attendre 1805 et les travaux de Sertüner pour identifier la morphine comme principal alcaloïde composant l'opium.(4)

b Les récepteurs opioïdes

L'existence de récepteurs aux opioïdes est théorisée en 1954 mais c'est en 1973 que les propriétés pharmacodynamiques des opioïdes sont élucidées avec la mise en évidence de ces récepteurs.(5) Les principaux récepteurs sont μ , κ et δ dont le tropisme central est au cœur de la régulation de l'information douloureuse. Ce sont des récepteurs couplés aux protéines G dont l'activation après fixation de leur ligand provoque une diminution des mécanismes de transcription de gènes spécifiques ainsi que l'ouverture d'un canal potassique et l'inhibition d'un canal calcique voltage-dépendant ayant pour conséquence une inhibition globale de l'activité neuronale associée aux voies de la douleur.(6)

Ces récepteurs sont la cible de peptides opioïdes naturels dont une vingtaine sont identifiés à ce jour mais qui dérivent tous de 3 précurseurs que sont la proenképhaline, la prodynorphine et la proopiomélanocortine.(7) Ces peptides sont des acteurs essentiels de la modulation physiologique de l'information douloureuse.(8)

Les différents récepteurs jouent un rôle spécifique responsable de l'ensemble des effets connus des morphiniques. Leur répartition et leurs effets sont résumés dans la figure 2.

Recepteurs aux opioïdes, leurs localisations et leurs effets		
Recepteur	Localisation dans le SNC	Effets
μ	Cerveau (couche corticale III et IV, thalamus, substance grise periaqueducule), moelle spinale (substance gélatineuse)	$\mu 1$: analgesie supraspinale, dépendance. $\mu 2$: dépression respiratoire, myosis, euphorie, constipation, dépendance
κ	Cerveau (hypothalamus, periaqueducule), moelle spinale (substance gélatineuse)	Analgesie spinale, sédation, myosis, inhibition de l'ADH
δ	Cerveau (noyaux du pont, amygdale, bulbe olfactif, cortex profond)	Analgesie, euphorie, dépendance

Figure 2 : Localisations et effets des récepteurs aux opioïdes. Adapté de «A clinical guide to opioid analgesia».(9)

c Effets secondaires des morphiniques

L'action antalgique des morphiniques, ne peut être dissociée de son principal effet secondaire qu'est la dépression respiratoire.

Les effets secondaires classiquement décrits sont la sédation, l'apparition d'une tolérance et d'une dépendance, les nausées et vomissements, la constipation, le globe vésical.

D'autres effets secondaires ont également été identifiés plus récemment tel que l'immunodépression, les troubles hormonaux ou l'hyperalgésie.(10)

Le choix du morphinique doit donc se faire de manière raisonnée en prenant en compte différents paramètres : la puissance de l'analgesie souhaitée, le délai d'action, la durée d'action, la voie d'administration utilisable mais aussi les spécificités du patient.(11)

3 Opiïdes : métabolisme et élimination

a Généralités concernant le métabolisme des morphiniques

Il existe une variabilité inter-individuelle et intra-individuelle importante concernant le métabolisme et l'élimination des morphiniques. En effet, la plupart des opioïdes ont un métabolisme hépatique dépendant des cytochromes dont l'expression peut varier selon des facteurs génétiques ou la condition du patient. L'élimination est quant à elle majoritairement rénale sous forme inchangée ou sous forme de métabolites actifs ou inactifs.

Le morphinique de référence concernant les douleurs post-opératoires est la morphine. Cet opioïde est métabolisé par le foie en 3 métabolites : la morphine-6-glucuronide (M6G) et la morphine-3-glucuronide (M3G) qui sont des métabolites actifs ainsi que la normorphine qui est inactive.(12) Ces métabolites sont éliminés par le rein. Du fait de la présence de métabolites actifs, en cas d'insuffisance rénale, on observe un risque accru de surdosage et d'effets indésirables potentiellement grave avec en premier lieu la dépression respiratoire.(11,13,14)

b Pharmacodynamie et pharmacocinétique du sufentanil

Ce travail s'intéressera au sufentanil. Il s'agit d'un morphinique de synthèse dérivé du fentanyl dont l'efficacité équianalgésique est de 700 à 1000 fois celle de la morphine.

Son profil pharmacodynamique met en évidence une affinité privilégiée pour les récepteurs μ -1 responsable de son effet analgésique puissant.(15)

Son métabolisme est essentiellement hépatique par le cytochrome P450-3A4(16) mais également grêlique avec formation de composés inactifs ou très faiblement actifs. L'élimination de ces métabolites est principalement urinaire mais aussi digestive par excrétion biliaire sans accumulation.

Le profil pharmacocinétique du sufentanil par voie intraveineuse chez le volontaire sain suit un modèle tricompartmental avec une phase précoce de distribution dont la demi-vie est de 1,4 minutes, une phase de redistribution dont la demi-vie est de 17,7 minutes et une phase d'élimination de demi-vie mesurée à 164 minutes. Après un bolus unique, le pic plasmatique est atteint en 3 minutes avec une fixation aux protéines plasmatiques de 92%.(17)

Ces caractéristiques permettent au sufentanil une marge thérapeutique plus large que la morphine ou le fentanyl.(6,18)

4 Analgésie du transplanté rénal

Afin de répondre aux caractéristiques spécifiques des douleurs postopératoires qui peuvent être paroxystiques et intenses, des techniques d'analgésie contrôlée par le patient (ACP) ont vu le jour. Ces ACP sont programmées pour délivrer un bolus intraveineux (IV) d'opioïde choisi par le prescripteur. Parmi les chirurgies, la transplantation rénale impose des précautions particulières concernant l'analgésie. Dans ce contexte, l'insuffisance rénale est fréquente bien que souvent transitoire. Les causes de cette insuffisance rénale sont nombreuses. Elles peuvent être d'origine fonctionnelles, vasculaires, infectieuses, toxiques, urinaires ou immunologiques.(1) En dehors des considérations étiologiques, ces insuffisances rénales sont à prendre en compte lors de l'élaboration de la stratégie antalgique postopératoire. Au vu du profil d'élimination du sufentanil, peu modifié par l'altération de la fonction rénale ainsi que sa marge thérapeutique large, il est utilisable aux posologies usuelles chez ces patients en per et postopératoire avec un profil de sécurité supérieur à la morphine.(18–23)

5 L'analgésie Contrôlée par le Patient (ACP) de sufentanil par voie sublinguale

Les programmes de réhabilitation précoces après chirurgie ont montré leur efficacité sur le pronostic des patients, en particulier concernant la transplantation rénale.(24) La mise en place de ce type de programme implique une optimisation de la prise en charge du patient dans sa globalité. Un retour à l'autonomie précoce est un élément clef de cette démarche.(25) L'ACP IV est un frein à ce retour à l'autonomie car elle implique de maintenir un accès veineux en place ainsi qu'une connexion du patient au dispositif d'ACP. En plus de limiter la déambulation, ce dispositif est aussi source d'infection de cathéter, de douleurs au site d'injection et de potentielles injections extra-veineuses en cas de malposition ou de déplacement du cathéter.(26)

Afin de répondre à ce besoin de s'affranchir de la voie IV, la voie sublinguale a été envisagée et expérimentée avec succès en terme de qualité d'analgésie, de sécurité et satisfaction des patients et des soignants y compris dans le cadre de protocoles de réhabilitation précoce.(27–41)

L'avantage de cette voie d'administration est qu'elle emprunte les voies naturelles avec une absorption rapide dépourvue d'effet de premier passage hépatique. La biodisponibilité du sufentanil par voie sublinguale approche les 60%, le pic plasmatique est atteint en 55 minutes contre 3 minutes pour la voie IV et la concentration plasmatique maximale est 11 fois plus faible. La demi-vie plasmatique est quand elle 13 fois plus importante.(41–45)

Ces informations de pharmacocinétiques sont en faveur d'une meilleure tolérance de la voie sublinguale en diminuant le pic plasmatique lié au bolus IV ainsi que d'une marge thérapeutique supérieure à la voie IV. Il en résulte un bénéfice attendu en terme de sécurité d'usage.(46–53)

6 Gestion antalgique post-transplantation rénale au CHU de LILLE

Le CHU de Lille s'est doté d'une ACP de sufentanil par voie sublinguale au cours de l'année 2020. Il s'agit du dispositif ZALVISO® distribué par l'entreprise pharmaceutique GRUNENTHAL dont l'AMM européenne a été obtenue en 2015. Le ZALVISO® délivre une dose fixe de sufentanil de 15µg sous forme de tablettes de forme cylindrique mesurant 3 millimètres à travers un dispositif sécurisé qui permet l'administration en sublinguale en respectant une période réfractaire de 20 minutes fixée par le constructeur et après reconnaissance du patient grâce à un identifiant fixé au doigt.

Son utilisation est limitée aux 72 premières heures post-opératoires avec un usage hospitalier exclusif.



Image 1 : Dispositif ZALVISO®



**Image 2 : Utilisation du ZALVISO®
d'après AcelRx pharmaceuticals(54)**

Ce dispositif propose une alternative à l'ACP au sufentanil IV habituellement utilisée en postopératoire des transplantations rénales dans notre centre.

7 Le ZALVISO® au CHU de Lille

Le ZALVISO® est à la fois un médicament et un dispositif médical. Son déploiement au sein d'un hôpital nécessite la création d'un circuit particulier permettant la mise à disposition du dispositif, des consommables et l'entretien du matériel mais aussi la délivrance des recharges de comprimés sublinguaux de sufentanil selon les exigences relatives aux médicaments stupéfiants.

Les équipes médicales et paramédicales doivent donc être formées à l'utilisation ainsi qu'informées du circuit spécifique du ZALVISO®.

Une étude détaillant l'introduction de ce médicament dans nos pratiques a été réalisée dans notre centre et formule des résultats préliminaires concernant le contrôle antalgique obtenu avec le ZALVISO®.(55)

L'objectif principal de ce travail est de réaliser une étude rétrospective concernant le changement de pratique dans notre centre en comparant la qualité de l'analgésie fournie par le ZALVISO® par rapport à l'ACP IV au sufentanil habituellement utilisée. Les objectifs secondaires de l'étude concerneront les effets indésirables des morphiniques.

II Matériels et méthodes

1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique menée au CHU de Lille et concernant les patients ayant bénéficié d'une greffe rénale entre le 01/01/2019 et le 31/12/2020.

2 Population

a Critères d'inclusion

L'ensemble des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale durant la période du 01/01/2019 et le 31/12/2020.

b Critères d'exclusion

- Patients mineurs
- Patients sous tutelle/curatelle
- Patients n'ayant pas bénéficié d'une ACP postopératoire
- Patients n'ayant pas séjourné à l'unité de transplantation d'organe (UTO) ou de soins intensifs postopératoire (SIPO) en postopératoire de leur chirurgie pour transplantation rénale.

3 Matériels

a ACP IV au sufentanil

Le protocole ACP IV au sufentanil chez les transplantés rénaux consiste en des bolus de 1mL d'une solution contenant 5µg/ml de sufentanil ainsi que 50µg/ml de droperidol. La période réfractaire est de 7 minutes.

b ACP de sufentanil sublinguale : ZALVISO®

Le ZALVISO® est un médicament commercialisé par le groupe pharmaceutique GRUNENTHAL disponible en Europe depuis 2015. Il s'agit d'une ACP au sufentanil par voie sublinguale. Le médicament est constitué de tablettes contenant 15µg de sufentanil administrées au patient grâce à un dispositif spécifique. Ce dispositif est contrôlé par le patient et sécurisé par une identification propre à chaque patient au moyen d'une étiquette placée sur le doigt. Les réglages de l'ACP sont établis par le constructeur et non modifiables par le prescripteur ou l'utilisateur. La dose délivrée est de 15µg de sufentanil en sublingual avec une période réfractaire de 20 minutes. La contenance du dispositif est de 40 tablettes ce qui offre une autonomie de 13h20 en cas d'utilisation répétée maximale. Le dispositif peut être réapprovisionné en sufentanil grâce à des recharges de 40 tablettes pré-remplies. Son utilisation est limitée à l'usage hospitalier pour une durée maximale de 72h.

c Recueil des données

Les données peropératoires ont été obtenues à partir du dossier anesthésique informatisé des patients.

Il s'agit :

- Du poids
- De la taille
- De l'âge
- Du sexe
- Du temps opératoire
- Des antalgiques administrés (paracétamol, nefopam, tramadol, morphiniques)
- De la réalisation d'une infiltration chirurgicale d'anesthésique local
- De la réalisation d'une technique d'anesthésie loco-régionale (TAP-bloc)
- De l'administration IV de kétamine, lidocaïne, sufentanil ou de morphine

Les données post-opératoires ont été obtenues à partir des dossiers informatisés des patients et concernent l'intégralité de leur séjour en UTO ou au SIPO. Ces données sont toutes des informations recueillies de manière habituelle et systématique en postopératoire d'une chirurgie de transplantation rénale.

Il s'agit :

- De leur temps de séjour dans le service
- De l'échelle Numérique de la douleur (EN) sur une échelle de 0 à 10.
- Des antalgiques administrés (paracétamol, nefopam, tramadol, morphiniques)
- Des nausées et vomissements
- Du recours aux antiémétiques
- De la saturation périphérique en oxygène (SpO2)

- De la fréquence respiratoire (FR)
- De l'oxygénothérapie
- De la reprise du transit.

4 Méthodes

a Critère de jugement principal

La douleur postopératoire a été évaluée par l'EN. Les EN des 12 premières heures postopératoires ont été réparties en 3 catégories selon la règle suivante :

- Faibles si $EN < 4$
- Modérées si $4 \leq EN < 7$
- Intenses si $EN \geq 7$

Les patients ont été classés en 2 groupes selon le type d'ACP reçue (IV ou ZALVISO®) afin de rechercher une différence en termes de contrôle antalgique défini par l'apparition de douleurs modérées ou intenses entre ces 2 techniques.

b Critères de jugement secondaires

Une différence en termes d'effets secondaires des morphiniques a également été recherchée sur l'intégralité du séjour des patients. Il s'agit de la dépression respiratoire, des NVPO et du ralentissement du transit intestinal.

- La dépression respiratoire a été évaluée par la durée permettant le sevrage de l'oxygénothérapie ainsi que l'apparition d'une bradypnée définie par une fréquence respiratoire inférieure à 12 cycles par minute.

- Les NVPO ont été défini par l'apparition de vomissements ou le recours aux antiémétiques.

- La reprise du transit a été évaluée par le délai entre l'arrivée du patient dans le service et les premiers signes de reprise du transit (selles ou gaz) rapportés par le patient.

Une évaluation de l'impact de la réalisation d'une technique d'ALR (TAP-bloc ou infiltration chirurgicale) sur les douleurs postopératoires sera également effectuée.

c Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables quantitatives gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne et de déviation standard et les variables quantitatives non gaussiennes en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des variables quantitatives a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les caractéristiques des patients ont été décrites et comparées selon le type d'analgésie à l'aide d'un test du Chi-deux pour les variables qualitatives, à l'aide d'un test de Student pour les paramètres continus gaussiens et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour la durée de séjour.

Les comparaisons de la présence des EN modérées (>4), des EN intenses (>7), d'une bradypnée et de NVPO selon le type d'analgésie ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact (lorsque les conditions de validité du test du Chi-deux ne sont pas vérifiées).

La présence des EN modérées (>4) et des EN intenses (>7) a également été comparée entre les deux groupes d'analgésie avec un ajustement sur des facteurs de confusions prédéfinis (ALR et sufentanil per-opératoire) à l'aide d'un modèle de régression logistique. Les odds ratio ont été calculés avec leurs intervalles de confiance à 95% comme mesure de taille d'association.

Les délais de sevrage de l'O₂ et de la reprise du transit ont été comparés entre les deux groupes d'analgésie en utilisant un modèle de Cox en considérant la sortie d'hospitalisation sans événement (absence de sevrage de l'O₂ ou non reprise du transit) comme censure. Les hazards ratio ont été calculés avec leurs intervalles de confiance à 95% comme mesure de taille d'association. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée à partir des résidus de Schoenfeld.(56)

La présence des EN modérées (>4) et des EN intenses (>7) a été comparée selon la réalisation d'une ALR à l'aide d'un test du Chi-deux.

Les statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille. Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

5 Cadre réglementaire de l'étude

Cette étude est rétrospective, s'intéressant à un changement de pratique observé pour la prise en charge analgésique du transplanté rénale. Les données sont des informations recueillies de manière systématique dans la prise en charge habituelle des patients.

Le recueil de données a été déclaré auprès de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

III Résultats

1 Diagramme de flux

De janvier 2019 à décembre 2020, 281 patients ont bénéficié d'une transplantation rénale au CHU de Lille (191 en 2019, 86 en 2020).

247 patients ont été analysés (178 en 2019, 69 en 2020).

16 patients ont été exclus pour prise en charge postopératoire en soins intensifs néphrologiques, 10 étaient mineurs, 7 pour données manquantes et 1 pour non réalisation de la greffe.

Parmi les 247 patients inclus, 188 ont bénéficié d'une ACP IV (159 en 2019, 29 en 2020) et 37 ont bénéficié d'une ACP par ZALVISO®. 22 patients n'ont pas bénéficié d'ACP.

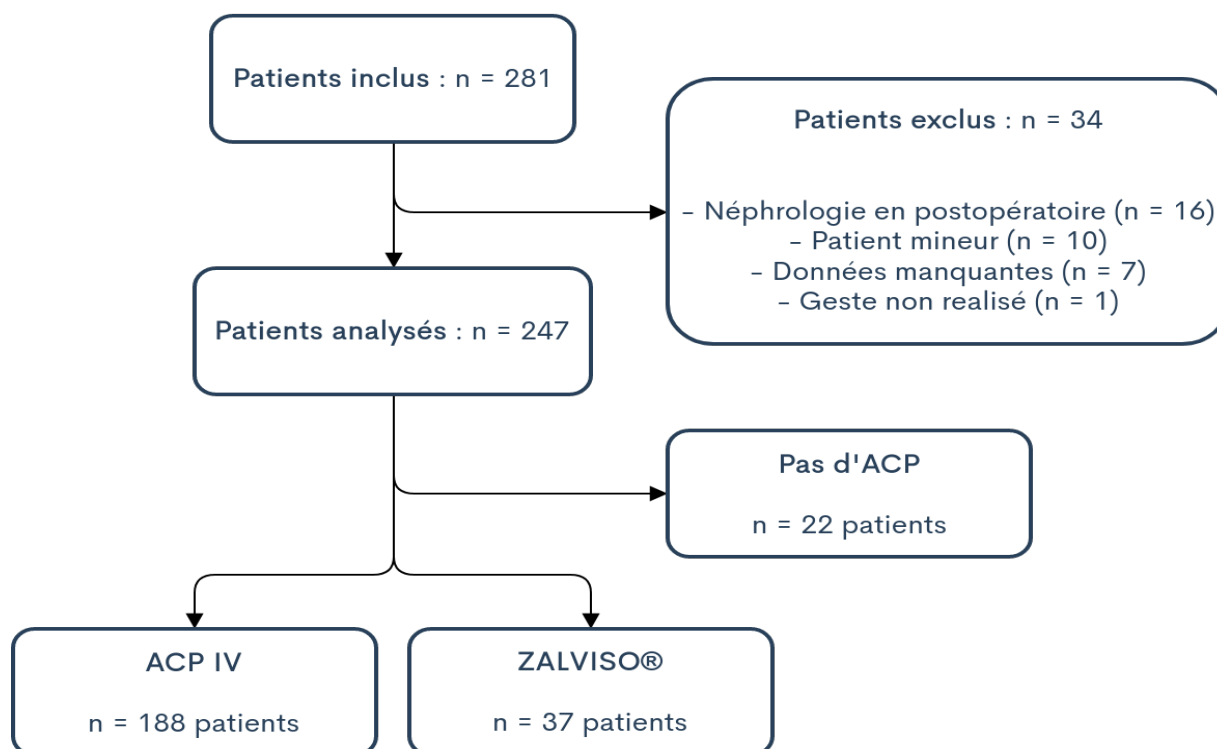


Figure 3 : Diagramme de flux

2 Comparabilité des groupes

Les groupes ACP IV et ZALVISO® étaient comparables pour l'âge, le poids, la taille, l'IMC, la durée de séjour, la réalisation d'une ALR, le type d'ALR (TAP-bloc ou infiltration chirurgicale) et les doses moyennes de sufentanil administrées en peropératoire.

La proportion d'homme et la durée de séjour étaient significativement plus importantes dans le groupe ZALVISO® (Tableau 1).

	ZALVISO®	ACP IV	P-value
Sexe masculin (%)	76.3	58.6	0.04
Age (en année)	53.5 ±13.5	54.5 ±13.1	0.69
Poids (en kg)	78.9 ±15.8	75.7 ±15.4	/
Taille (en metre)	1.7 ±0.1	1.7 ±0.1	/
IMC (en kg/m ²)	27.3 ±6	26.1 ±4.6	0.25
Durée de séjour (en jour)	2.2 (1.9-3.2)	2.0 (1.2-2.9)	0.04
Réalisation d'une ALR (%)	65.8	72.6	0.4
- TAP-bloc (%)	50	49.5	
- Infiltration chirurgicale (%)	15.8	24.7	
Dose de sufentanil per-operatoire (en µg/kg)	2.5 ±1.1	2.3 ±2.5	0.08

Tableau 1 : Comparabilité des populations du groupe ZALVISO® et ACP IV.

3 Critère de jugement principal : comparaison des EN

Le taux de patients présentant des douleurs modérées dans les 12 premières heures postopératoires était de 28,9% dans le groupe ZALVISO® contre 38,2% dans le groupe ACP IV. Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes avant ajustement ($p = 0,28$) ainsi qu'après ajustement sur la réalisation d'une ALR et la quantité de sufentanil administrée en peropératoire ($p = 0,39$). L'odd-ratio après ajustement est de 1,4 avec un intervalle de confiance calculé de 0,65 à 3,03.

Le taux de patients présentant des douleurs intenses dans les 12 premières heures postopératoires était de 7,9% dans le groupe ZALVISO® contre 8,1% dans le groupe ACP IV.

Il n'existait aucune différence entre les 2 groupes avant ajustement ($p = 1,00$) ainsi qu'après ajustement sur la réalisation d'une ALR et la quantité de sufentanil administrée en peropératoire ($p = 0,96$).

L'odd-ratio après ajustement était de 1,03 avec un intervalle de confiance calculé de 0,28 à 3,84.

Intensité douloureuse	ZALVISO®	ACP IV	Non ajustée	Ajustée	
			P-value	P-value	Odd-ratio
Modérée (%)	28.9	38.2	0.28	0.39	1.40 (0.65-3.03)
Intense (%)	7.9	8.1	1	0.96	1.03 (0.28-3.84)

Tableau 2 : Comparaison de l'intensité douloureuse entre le groupe ZALVISO® et ACP IV. Les résultats sont présentés avant ajustement et après ajustement sur la réalisation d'une ALR et la quantité de sufentanil administrée en peropératoire.

4 Critères de jugement secondaires

a Sevrage de l'oxygénothérapie

Il n'existait pas de différence significative concernant le délai de sevrage de l'oxygénothérapie entre les 2 groupes ($p = 0,23$).

La durée médiane de sevrage en O₂ dans le groupe ZALVISO® était de 0,91 jours contre 1,03 jours dans le groupe ACP IV.

3 patients sont sortis du service avant sevrage de l'oxygénothérapie dans le groupe ZALVISO® (7,9%) contre 37 dans le groupe ACP IV (19,9%).

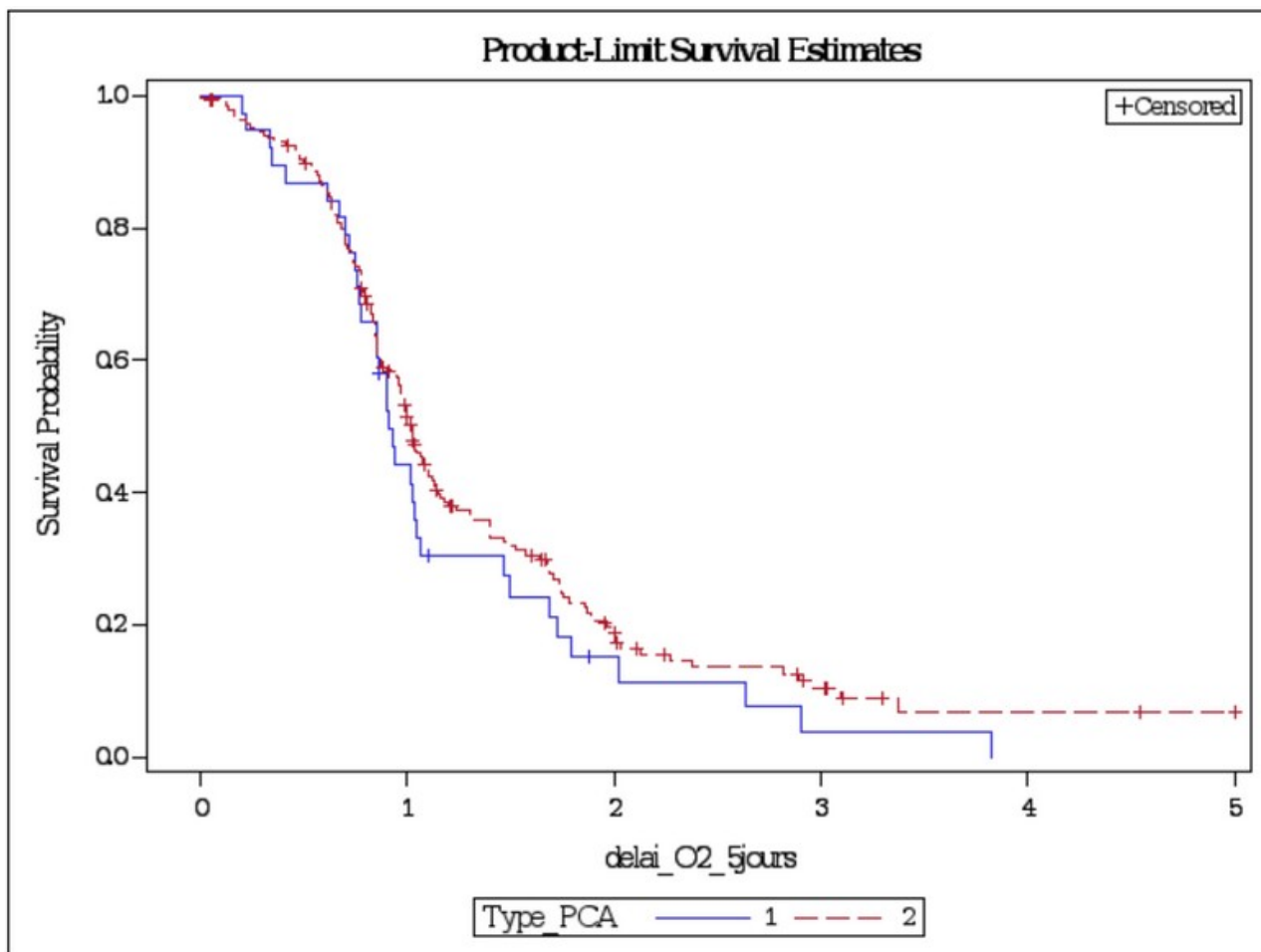


Figure 4 : Comparaison du délai avant sevrage en oxygène. Type_ACP 1 = ZALVISO®. Type_ACP 2 = ACP IV. P=0,23.

b Bradypnée postopératoire

Il n'existait aucune différence significative concernant l'apparition de bradypnée postopératoire ($p = 0,3$).

16 patients ont présenté des fréquences respiratoires inférieures à 12/min dans le groupe ZALVISO® (42,1%) et 62 dans le groupe ACP IV (33,3%).

c NVPO

Il n'existait aucune différence significative concernant l'apparition de NVPO ($p = 0,54$).

7 patients ont présenté des NVPO dans le groupe ZALVISO® (18,4%) et 27 dans le groupe ACP IV (14,5%).

d Reprise du transit

Il n'existait pas de différence significative pour la reprise du transit entre les 2 groupes ($p = 0,71$).

La durée médiane de reprise du transit dans le groupe ZALVISO® était de 1,35 jours contre 1,32 jours dans le groupe ACP IV. 10 patients sont sortis du service avant d'avoir repris un transit dans le groupe ZALVISO® (26,3%) contre 58 dans le groupe ACP IV (31,1%).

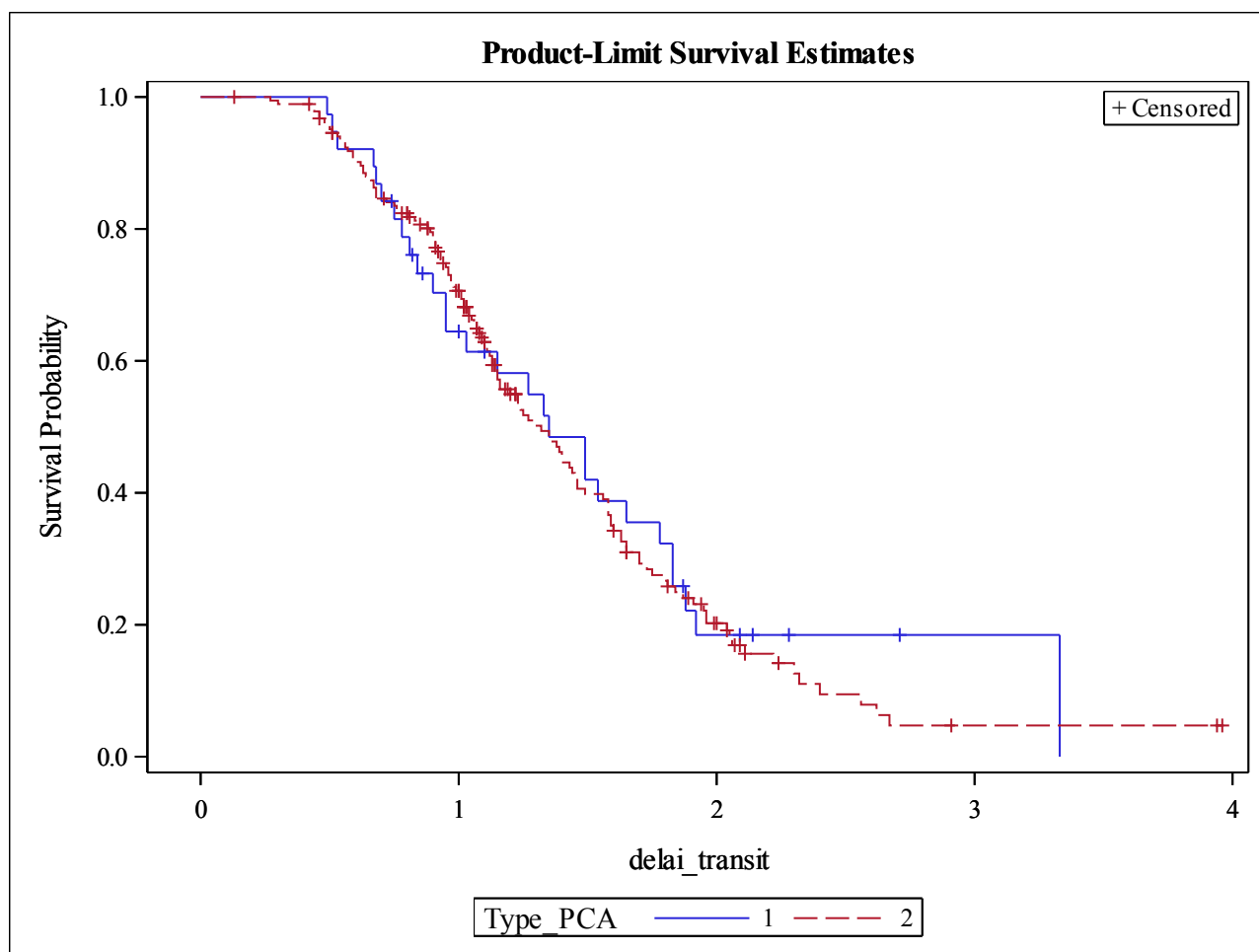


Figure 5 : Comparaison du délai avant reprise du transit. $p=0,71$
Type_PCA 1 = ZALVISO®. Type_PCA 2 = ACP IV.

e Efficacité de l'ALR

Il n'existait aucune différence significative concernant les douleurs postopératoires modérées et sévères entre le groupe de patients ayant bénéficié d'une ALR et le groupe n'ayant pas bénéficié d'une ALR (respectivement $p = 0,29$ et $p = 0,24$).

Intensité douloureuse	Pas d'ALR	ALR	P-value
Modérée (%)	31.3	38.8	0.29
Intense (%)	4.7	9.4	0.24

Tableau 3 : Comparaison de l'intensité douloureuse entre le groupe ALR et pas d'ALR.

IV Discussion

1 Critère de jugement principal

Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative concernant le critère de jugement principal évaluant la qualité de l'analgésie postopératoire induite par le ZALVISO® en comparaison à l'ACP IV. A notre connaissance, il s'agit du premier travail ayant comparé l'efficacité analgésique du sufentanil administré par l'ACP IV ou sublinguale. Dans la littérature, la référence était l'ACP IV utilisant la morphine. Par ailleurs, aucune étude ne s'était intéressée spécifiquement à l'ACP au sufentanil par voie sublinguale après chirurgie pour transplantation rénale.

Giaccari et al. ont proposé une revue systématique de la littérature de l'ACP au sufentanil administrée par voie sublinguale.(41) Toutefois, l'hétérogénéité des relevés des intensités douloureuses ainsi que la diversité des chirurgies entre les études rendaient complexe l'analyse de ces données. De plus, la technique d'ACP par voie sublinguale utilisait des doses différentes avec des systèmes administrant 15µg ou 30µg de sufentanil selon les études. Globalement, la qualité antalgique apparaissait cependant satisfaisante avec une EN inférieure à 4 au cours des 24 premières postopératoires.

Les résultats de notre travail sont donc cohérents avec les données publiées antérieurement et montrent que l'efficacité de l'ACP par voie sublinguale est une technique permettant un bon contrôle antalgique postopératoire.

2 Critères de jugement secondaires

Cette étude n'a pas mis évidence de différence significative concernant les critères de jugement secondaires et tout particulièrement pour le délai de sevrage de l'oxygénothérapie, la survenue de bradypnée, les NVPO et la reprise du transit.

La revue systématique de la littérature de Giaccari et al.(41) montrait que parmi les 16 études analysées permettant l'analyse de 2311 patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient les NVPO, les céphalées et les désaturations en oxygène.

a Les NVPO

Les NVPO représentaient 51% des effets indésirables identifiés malgré la prophylaxie antiémétique systématique dans 9 de ces études. Chez nos patients, les NVPO représentaient respectivement 18,4% des patients recevant le ZALVISO® et 14,5 % des patients recevant l'ACP IV. Cette différence entre cette étude et les données de la littérature est probablement en partie expliquée par la surreprésentation des chirurgies abdominales dans les études analysées par Giaccari.(41) Par ailleurs, la prise en charge des transplantés rénaux impose l'initiation du protocole d'immunosuppression avec l'administration d'une dose initiale importante de corticoïdes soit 500 mg de solumédrol. Les corticoïdes étant connus pour leurs effets préventifs sur les NVPO à des posologies moindres, une dose aussi élevée de solumédrol a pu participer à réduire l'incidence des NVPO chez nos patients.

b La dépression respiratoire

Aucune étude n'avait évalué le délai de sevrage de l'oxygénothérapie. La dépression respiratoire est habituellement définie par une bradypnée inférieure à 8 cycles par minute ou une désaturation inférieure à 95 %. L'étude de Giaccari et al.(41) relèvait 54 patients présentant

une désaturation dans une population totale de 2311 patients soit 2,3 % alors que Miner et al. (35) observaient 26 patients présentant une désaturation sur une population de 646 patients soit 4%. Cette différence entre les données de la littérature et notre étude qui retrouvait 42 % de bradypnée chez les patients traités par ZALVISO® est probablement expliquée par la définition de la bradypnée qui répertoriait la survenue d'une fréquence respiratoire inférieure à 12 cycles par minute. Toutefois, aucun patient ne présentait une dépression respiratoire grave nécessitant des mesures de réanimation. En outre, il était observé un sevrage rapide de l'oxygénothérapie dans les 24 heures suggérant la bonne tolérance des 2 types d'ACP. Le recours à l'oxygénothérapie n'est habituellement pas évalué dans la littérature ce qui contribue en partie à la sous estimation du retentissement respiratoires des opiacés.

c Reprise du transit

Deux études ont décrit la survenue d'une constipation chez des patients sous ACP sublinguale au sufentanil. L'incidence de la constipation était respectivement de 4,8%(31) et de 11,3%(49). Toutefois, les critères définissant la constipation n'ont pas été clairement répertoriés ce qui rend difficile la comparaison avec les données observées dans notre travail. Le délai de reprise du transit était 1,4 jours pour 50% des patients et de 1,9 jours pour 75% des patients dans le groupe ZALVISO®. La définition de la constipation admise par les sociétés savantes est l'absence de selles pour une durée de plus de 3 jours. A partir de cette définition, plus de 90% des patient ayant bénéficié de l'ACP par voie sublinguale avait repris un transit avant le 3eme jour ce qui tend à confirmer les données de la littérature.

3 Forces et faiblesses de l'étude

a Les forces

Cette étude est la première s'intéressant à l'ACP au sufentanil par voie sublinguale dans le cadre de la transplantation rénale.

Il s'agit d'une étude pragmatique permettant d'évaluer l'efficacité ainsi que la sécurité du ZALVISO® en pratique courante dans une population particulièrement fragile et comorbide.

b Les faiblesses

Manque de puissance

Cette étude compare les données de patients greffés rénaux en 2019 et 2020. Le ZALVISO® a été introduit au CHU de Lille en 2020 durant la pandémie de SARS-COV-2 avec comme conséquence un suspension du programme de greffe rénale au niveau national du 15 mars 2020 au 11 mai 2020.(57)

Les effectifs de l'étude dénombrent 191 greffes rénales en 2019 au CHU de Lille contre 90 en 2020.

De plus, l'organisation du parcours patient a été modifié afin de faire face à cette crise avec une orientation des patients vers les soins intensifs néphrologiques en postopératoire immédiat. Or les données n'ont pu être recueillies dans ce service.

Cette crise liée au SARS-COV-2 explique en partie le faible nombre de patients ayant bénéficié du ZALVISO® avec seulement 37 patients ayant bénéficié de l'ACP par voie sublinguale. Ce faible effectif ne permet donc pas d'exclure que l'absence de différence entre les groupes ne puisse être expliquée par un défaut de puissance.

Comparabilité des groupes

La comparaison des groupes met en évidence une différence statistiquement significative concernant la répartition homme/femme entre les deux groupes. La proportion d'homme était plus importante dans le groupe ACP par voie sublinguale. Le sexe féminin est reconnu comme un facteur de risque de survenue de douleur intense après chirurgie(58) suggérant l'hypothèse d'une différence d'intensité douloureuse entre les deux groupes. Le taux de douleur d'intensité modérée ou élevée tendait à être plus important dans le groupe ACP IV sans atteindre pour autant la significativité statistique.

Relevé des EN

Les EN étaient extraites du dossier informatisé du patient. Les valeurs étaient relevées de façon systématique à intervalle régulier par les équipes paramédicales. Cependant, l'exhaustivité des niveaux d'intensité douloureuse pouvait ne pas être consignée notamment pour les pics douloureux signalés en dehors des tours de surveillance. Un biais concernant le relevé de ces valeurs ne peut donc être totalement exclu.

Utilisation de co-antalgiques

Cette étude ne prend pas en compte l'utilisation de co-antalgiques associés à l'ACP. En effet, l'administration du paracétamol, du nefopam et du tramadol sont fréquents en postopératoire. Leur utilisation à visée antalgique est connue pour induire une épargne morphinique. Parmi les 225 patients inclus dans cette étude, 179 ont reçu du paracétamol en postopératoire, 173 du nefopam et 17 du tramadol. Toutefois, ces paramètres n'ont pu faire l'objet d'un ajustement lors de l'analyse du fait de l'effectif limité. Même si la prise en charge antalgique de ces patients est assez standardisée, un biais lié à une inégalité d'utilisation de ces co-analgésiques entre les 2 groupes reste possible.

Patients sortis avant sevrage de l'oxygénothérapie

L'un des critères secondaires de cette étude était le délai avant sevrage de l'oxygénothérapie. Aucune différence significative n'était observée entre les deux groupes. Toutefois, 7,9% des patient traités par ZALVISO® étaient transférés du service sans être sevrés de l'oxygénothérapie alors que ce taux atteignait 19,9% dans le groupe ACP IV. La perte d'information à la sortie du service ne permet pas de d'interpréter l'évolution du besoin en oxygène chez certains patients.

4 Épargne morphinique

a Limites de l'utilisation des morphiniques

Le ZALVISO® utilise le sufentanil comme principe actif. Cet opioïde conserve les effets indésirables de cette classe dont une partie a été évaluée dans ce travail. La découverte de l'hyperalgésie liée aux morphiniques ainsi que le risque d'accoutumance posant actuellement un réel problème de santé publique aux États-Unis est à l'origine d'une volonté d'optimisation des prises en charges antalgiques afin de réduire le recours aux opiacés.(59,60) Des stratégies d'épargne en opioïdes ont été ainsi développées au cours de la période périopératoire. Dans ce travail, la consommation peropératoire en sufentanil apparaissait relativement faible consistant surtout à une administration au moment de l'induction de l'anesthésie générale. La gestion peropératoire de l'analgésie reposait sur un protocole multimodale permettant de réduire la consommation.

b Optimisation antalgique per-opératoire

La stratégie antalgique du patient débute dès l'initiation de l'anesthésie générale. La réalisation d'une ALR avant l'incision permet de contrôler l'excès de nociception induite par l'incision et donc la nécessité d'une injection complémentaire d'opioïde. Aussi, le TAP-bloc est associé à une diminution de la consommation en morphinique en peropératoire avec un effet antalgique pouvant se prolonger selon les études jusqu'à la 24^{ème} heure postopératoire.(57,58) Afin d'augmenter la durée de l'analgésie, la mise en place d'un cathéter dans l'espace entre le muscle oblique interne et le muscle transverse permet une administration continue d'anesthésique local et donc une prolongation de l'effet antalgique. Toutefois, cette technique continue est dans l'ensemble peu utilisée dans la pratique clinique compte tenu d'une part du risque infectieux au-delà de 48h d'installation.(61) Le bloc du carré des lombes de type 2 est une alternative. Sa réalisation est plus contraignante et si son efficacité semble supérieure au TAP-bloc, sa durée d'action ne semble pas être supérieure.(62)

L'efficacité de la kétamine et de la lidocaïne intraveineuse sur les douleurs postopératoires et sur l'épargne morphinique a largement été démontrée dans le cadre de la chirurgie viscérale. (63,64) Dans cette étude, 150 patients ont reçu de la lidocaïne IV en bolus ou en continu et 165 ont reçus de la kétamine en bolus ou en continu. L'impact de l'effet antalgique de ces thérapeutiques n'a pas été analysé dans ce travail mais a contribué à la réduction globale de la consommation péri-opératoire en opiacés.

c Optimisation antalgique post-opératoire

Conformément aux recommandations nationales et internationales, l'ensemble des patients bénéficiaient d'une analgésie postopératoire multimodale. Cette dernière consiste à systématiquement administrer des co-antalgiques non morphiniques afin de limiter le recours

aux opiacés.(65) Les antalgiques de classe I type paracétamol et néfopam ont été associés pour la prise en charge de la douleur postopératoire. L'analyse des dossiers faisait toutefois apparaître que certains patients n'avaient pas reçu systématiquement ces antalgiques. Une sensibilisation des personnels soignants s'impose sur la nécessité de ces administrations et cela même si le patient n'exprime pas une douleur d'intensité élevée. En revanche, la spécificité de la chirurgie du transplanté rénal et de son risque d'insuffisance rénale contre indique formellement l'utilisation des AINS alors que ces agents sont recommandés dans les protocoles postopératoires d'analgésie multimodale. Aucun de nos patients n'a donc reçu ces agents.

5 Arrêt commercialisation ZALVISO®

La commercialisation du ZALVISO® a été arrêtée en Avril 2021 sur décision de l'entreprise pharmaceutique GRUNENTHAL. Après contact avec l'entreprise, le retrait de commercialisation est dû à un arrêt de la collaboration de GRUNENTHAL avec AcelRx en charge du déploiement du ZALVISO® sur le territoire américain. Cette décision brutale dont les raisons restent globalement obscures a sacrifié une technique efficace amenant satisfaction tant aux patients qu'aux personnels soignants pour sa facilité et sa sécurité d'utilisation.

6 Alternatives et autres voies d'administration

a Sublinguale

Des alternatives au ZALVISO® utilisant également la voie sublinguale existent. Cependant, il n'existe pas à ce jour d'autre spécialité proposant des ACP de morphinique par voie sublinguale en France.

DZUVEO® (DSUVIA® aux États-Unis), développé par AcelRx, est un médicament monodose s'administrant par voie sublinguale contenant 30µg de sufentanil. Ce médicament est approuvé en Europe depuis Juin 2018 mais non disponible en France actuellement.

ABSTRAL® est un médicament à base de fentanil par administration sublinguale. Son utilisation est réservée aux accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond par morphinique dans le cadre de douleurs cancéreuses.(66)

b Nasale

La voie nasale est une voie d'administration alternative à la voie sublinguale. Cette voie non invasive est utilisable y compris chez les patients ne pouvant pas ouvrir la bouche ou non compliant telle que la population pédiatrique. La vascularisation de la muqueuse nasale permet comme pour la voie sublinguale, une biodisponibilité rapide et élevée.(43,67–70)

PECFENT® et INSTANYL® sont des médicaments à base de fentanil par administration nasale transmuqueuse. Leur utilisation est réservée aux accès douloureux paroxystiques chez des patients recevant déjà un traitement de fond par morphinique dans le cadre de douleurs cancéreuses.

c Transdermique

IONSYS® est une ACP de fentanil transdermique utilisant la technologie de l'iontophorèse.(32,71) Il a été retiré du marché en 2008.

d Oculaire

Parmi les voies d'administration non-invasives, la voie transconjonctivale présente des caractéristiques intéressantes. Aucune spécialité morphinique n'utilise cette voie d'administration actuellement cependant des études animales retrouvent un profil pharmacocinétique similaire à la voie sublinguale.(72)

V Conclusion

Cette étude a montré l'efficacité antalgique et la similitude des effets adverses de l'ACP au sufentanil par voie sublinguale en comparaison à la voie IV. Avec une pharmacocinétique compatible chez les patients insuffisants rénaux, le sufentanil par voie sublinguale permettait de concilier une analgésie postopératoire de qualité et le retour rapide à l'autonomie des patients par son caractère non-invasif. Toutefois, l'arrêt brutal de commercialisation pour des raisons à priori économiques privera les patients et les soignants d'un dispositif qui apportait satisfaction.

VI Bibliographie

1. Anglicheau D, Canaud G, Loupy A, Zuber J, Delville M, Rabate C, et al. Transplantation rénale : réalisation et suivi précoce. //www.em-premium.com/data/traites/nep/18-64379/ [Internet]. 28 mars 2015 [cité 4 avr 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/965488/resultatrecherche/11>
2. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc.* oct 1995;27(5):2893-4.
3. Le pavot à opium et l'homme Origines géographiques et premières diffusions d'un cultivar/The opium poppy and mankind Geographic origins and early diffusion of a cultivar [Internet]. [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=en&user=X9Rh5U4AAAAJ&cstart=100&pagesize=100&sortby=pubdate&citation_for_view=X9Rh5U4AAAAJ:IjCSPb-OGe4C
4. Fournier J. Découverte des alcaloïdes. Des marqueurs pour l'histoire de la chimie organique. *Revue d'Histoire de la Pharmacie.* 2001;89(331):315-32.
5. Pert CB, Snyder SH. Opiate Receptor: Demonstration in Nervous Tissue. *Science* [Internet]. 9 mars 1973 [cité 3 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.179.4077.1011>
6. van de Donk T, Ward S, Langford R, Dahan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sublingual sufentanil for postoperative pain management. *Anaesthesia.* févr 2018;73(2):231-7.
7. Akil H, Watson SJ, Young E, Lewis ME, Khachaturian H, Walker JM. Endogenous opioids: biology and function. *Annu Rev Neurosci.* 1984;7:223-55.
8. Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacol.* févr 1993;16(1):1-18.
9. Fine PG, Portenoy R. The endogenous opioid systems. In: *A Clinical Guide to Opioid Analgesia.* 2004.
10. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* mars 2008;11(2 Suppl):S105-120.
11. Smith HS. Opioid Metabolism. *Mayo Clin Proc.* juill 2009;84(7):613-24.
12. Hasselström J, Säwe J. Morphine Pharmacokinetics and Metabolism in Humans. *Clin Pharmacokinet.* 1 avr 1993;24(4):344-54.
13. Osborne RJ, Joel SP, Slevin ML. Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. *Br Med J (Clin Res Ed).* 14 juin 1986;292(6535):1548-9.
14. Acute Pain Management Pharmacology for the Patient with Concurrent Renal or Hepatic Disease - E. J. Murphy, 2005 [Internet]. [cité 15 juill 2021]. Disponible sur: https://journals-sagepub-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1177/0310057X0503300306?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

15. Leysen JE, Gommeren W, Niemegeers CJE. [3H]sufentanil, a superior ligand for μ -opiate receptors: Binding properties and regional distribution in rat brain and spinal cord. *European Journal of Pharmacology*. 18 févr 1983;87(2):209-25.
16. Tateishi T, Krivoruk Y, Ueng Y-F, Wood AJJ, Guengerich FP, Wood M. Identification of Human Liver Cytochrome P-450 3A4 as the Enzyme Responsible for Fentanyl and Sufentanil N-Dealkylation. *Anesthesia & Analgesia*. janv 1996;82(1):167-172.
17. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, Oei-Lim V, Heykants JJ. The Pharmacokinetics of Sufentanil in Surgical Patients. *Anesthesiology*. 1 nov 1984;61(5):502-6.
18. Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet*. oct 1996;31(4):275-92.
19. Fyman PN, Reynolds JR, Moser F, Avitable M, Casthely PA, Butt K. Pharmacokinetics of sufentanil in patients undergoing renal transplantation. *Can J Anaesth*. 1 mai 1988;35(3):312.
20. Davis PJ, Stiller RL, Cook DR, Bandom BW, Davin-Robinson KA. Pharmacokinetics of Sufentanil in Adolescent Patients Renal Failure. *Anesthesia & Analgesia*. mars 1988;67(3):268-271.
21. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 nov 2004;28(5):497-504.
22. Sufentanil disposition in patients undergoind renal transplantation : influence of choice of kinetic model. *British Journal of Anaesthesia*. 1 juill 1989;63(1):60-7.
23. Monk JP, Beresford R, Ward A. Sufentanil. *Drugs*. 1 sept 1988;36(3):286-313.
24. Halawa A, Rowe S, Roberts F, Nathan C, Hassan A, Kumar A, et al. A Better Journey for Patients, a Better Deal for the NHS: The Successful Implementation of an Enhanced Recovery Program After Renal Transplant Surgery. *Exp Clin Transplant*. avr 2018;16(2):127-32.
25. Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced Recovery After Surgery: A Review. *JAMA Surg*. 1 mars 2017;152(3):292.
26. Dychter SS, Gold DA, Carson D, Haller M. Intravenous therapy: a review of complications and economic considerations of peripheral access. *J Infus Nurs*. avr 2012;35(2):84-91.
27. Fabio C, Giuseppe P, Chiara P, Antongiulio V, Enrico DS, Filippo R, et al. Sufentanil sublingual tablet system (Zalviso®) as an effective analgesic option after thoracic surgery: An observational study. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(3):222-6.
28. Gardner-Nix J. Oral Transmucosal Fentanyl and Sufentanil for Incident Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 août 2001;22(2):627-30.
29. Meijer F, Cornelissen P, Sie C, Wagemans M, Mars A, Hobma T, et al. Sublingual sufentanil for postoperative pain relief: first clinical experiences. *J Pain Res*. 24 mai 2018;11:987-92.
30. Hutchins JL, Leiman D, Minkowitz HS, Jove M, DiDonato KP, Palmer PP. An Open-Label Study of Sufentanil Sublingual Tablet 30 Mcg in Patients with Postoperative Pain. *Pain Med*. oct 2018;19(10):2058-68.

31. Jove M, Griffin DW, Minkowitz HS, Ben-David B, Evashenk MA, Palmer PP. Sufentanil Sublingual Tablet System for the Management of Postoperative Pain after Knee or Hip Arthroplasty: A Randomized, Placebo-controlled Study. *Anesthesiology*. 1 août 2015;123(2):434-43.
32. Katz P, Takyar S, Palmer P, Liedgens H. Indirect treatment comparison of two non-invasive patient-controlled analgesia treatments for acute post-operative pain management. *Current Medical Research and Opinion*. 4 mai 2017;33(5):911-8.
33. Leiman D, Jové M, Spahn GR, Palmer P. Patient and Healthcare Professional Satisfaction Ratings and Safety Profile of Sufentanil Sublingual Tablets for Treatment of Acute Pain: A Pooled Demographic Analysis. *J Pain Res*. 25 mars 2021;14:805-13.
34. Leykin Y, Laudani A, Busetto N, Chersini G, Lorini LF, Bugada D. Sublingual sufentanil tablet system for postoperative analgesia after gynecological surgery. *Minerva Med*. juin 2019;110(3):209-15.
35. Miner JR, Melson TI, Leiman D, Minkowitz HS, Chiang Y-K, DiDonato KP, et al. Pooled Phase III safety analysis of sufentanil sublingual tablets for short-term treatment of moderate-to-severe acute pain. *Pain Management*. 1 mai 2019;9(3):259-71.
36. Meuser T, Nardi-Hiebl S, Eberhart L, Paul M, Böttger R, Reutershan J. Staff time requirements for postoperative pain management: Comparison of sufentanil sublingual tablet system and intravenous patient-controlled analgesia. *J Opioid Manag*. févr 2019;16(1):33-9.
37. Noel E, Miglionico L, Leclercq M, Jennart H, Fils J-F, Van Rompaey N. Sufentanil sublingual tablet system versus oral oxycodone for management of postoperative pain in enhanced recovery after surgery pathway for total knee arthroplasty: a randomized controlled study. *J Exp Orthop*. 20 nov 2020;7:92.
38. Turi S, Deni F, Lombardi G, Marmiere M, Nisi FG, Beretta L. Sufentanil Sublingual Tablet System (SSTS) for the management of postoperative pain after major abdominal and gynecological surgery within an ERAS protocol: an observational study. *J Pain Res*. 26 juill 2019;12:2313-9.
39. Vergari A, Di Muro M, De Angelis A, Nestorini R, Meluzio MC, Frassanito L, et al. Sublingual sufentanil nanotab patient-controlled analgesia system/15 mcg in a multimodal analgesic regimen after vertebral surgery: a case-series analysis. *J Biol Regul Homeost Agents*. oct 2019;33(5):1615-21.
40. Sufentanil Sublingual Tablet System: from rationale of use to clinical practice [Internet]. *European Review*. 2020 [cité 24 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.europeanreview.org/article/23847>
41. Giaccari LG, Coppolino F, Aurilio C, Esposito V, Pace MC, Paladini A, et al. Sufentanil Sublingual for Acute Post-Operative Pain: A Systematic Literature Review Focused on Pain Intensity, Adverse Events, and Patient Satisfaction. *Pain Ther*. juin 2020;9(1):217-30.
42. Willsie SK, Evashenk MA, Hamel LG, Hwang SS, Chiang Y-K, Palmer PP. Pharmacokinetic Properties of Single- and Repeated-dose Sufentanil Sublingual Tablets in Healthy Volunteers. *Clinical Therapeutics*. 1 janv 2015;37(1):145-55.
43. Stanley TH, Ashburn MA. Novel delivery systems: Oral transmucosal and intranasal transmucosal. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 avr 1992;7(3):163-71.

44. Kunz KM, Theisen JA, Schroeder ME. Severe episodic pain: Management with sublingual sufentanil. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 mai 1993;8(4):189-90.
45. Fisher DM, Chang P, Wada DR, Dahan A, Palmer PP. Pharmacokinetic Properties of a Sufentanil Sublingual Tablet Intended to Treat Acute Pain. *Anesthesiology*. 1 mai 2018;128(5):943-52.
46. Frampton JE. Sublingual Sufentanil: A Review in Acute Postoperative Pain. *Drugs*. 1 avr 2016;76(6):719-29.
47. Minkowitz HS. A review of sufentanil and the sufentanil sublingual tablet system for acute moderate to severe pain. *Pain Manag*. 2015;5(4):237-50.
48. Katz P, Takyar S, Palmer P, Liedgens H. Sublingual, transdermal and intravenous patient-controlled analgesia for acute post-operative pain: systematic literature review and mixed treatment comparison. *Current Medical Research and Opinion*. 4 mai 2017;33(5):899-910.
49. Melson TI, Boyer DL, Minkowitz HS, Turan A, Chiang Y-K, Evashenk MA, et al. Sufentanil Sublingual Tablet System vs. Intravenous Patient-Controlled Analgesia with Morphine for Postoperative Pain Control: A Randomized, Active-Comparator Trial. *Pain Pract*. nov 2014;14(8):679-88.
50. Morlion B, Schäfer M, Betteridge N, Kalso E. Non-invasive patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain in the hospital setting. *Current Medical Research and Opinion*. 3 juill 2018;34(7):1179-86.
51. Babazade R, Turan A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of sublingual sufentanil in the treatment of post-operative pain. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 1 févr 2016;12(2):217-24.
52. Deeks ED. Sufentanil 30 µg Sublingual Tablet: A Review in Acute Pain. *Clin Drug Investig*. 1 avr 2019;39(4):411-8.
53. Minkowitz HS, Singla NK, Evashenk MA, Hwang SS, Chiang Y-K, Hamel LG, et al. Pharmacokinetics of sublingual sufentanil tablets and efficacy and safety in the management of postoperative pain. *Reg Anesth Pain Med*. avr 2013;38(2):131-9.
54. ID F. ARX2006 Zalviso hand-held patient controlled analgesia (PCA) system User Manual Manual 1/4 AcelRx Pharmaceuticals . [Internet]. FCC ID. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://fccid.io/2AA4P-ARX2006/User-Manual/Manual-1-4-4174982>
55. Toullic C. Référencement et évaluation de la mise en place d'une nouvelle analgésie contrôlée par le patient par voie sublinguale de sufentanil (Zalviso®) [Internet]. Université de Lille; 2020 [cité 3 sept 2021]. Disponible sur: <https://pepite.univ-lille.fr/ori-oai-search/notice/view/univ-lille-12889>
56. SCHOENFELD D. Partial residuals for the proportional hazards regression model. *Biometrika*. 1 avr 1982;69(1):239-41.
57. Agence de la Biomedecine. Lettre d'information destinée aux patients inscrits sur liste nationale d'attente de greffe rénale, en vue d'une reprise progressive de l'activité de greffe rénale à partir du 11 mai 2020.

58. Kalkman JC, Visser K, Moen J, Bonsel JG, Grobbee ED, Moons MKG. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain*. oct 2003;105(3):415-23.
59. Alderman CP, Antimisiaris DE. Sufentanil Sublingual Tablet: A New Option for Acute Pain Management. *Ann Pharmacother*. 1 juin 2020;54(6):617-8.
60. Jacobsen LS, Olsen AK, Sjøgren P, Jensen NH. [Morphine-induced hyperalgesia, allodynia and myoclonus--new side-effects of morphine?]. *Ugeskr Laeger*. 5 juin 1995;157(23):3307-10.
61. Farag E, Guirguis MN, Helou M, Dalton JE, Ngo F, Ghobrial M, et al. Continuous transversus abdominis plane block catheter analgesia for postoperative pain control in renal transplant. *J Anesth*. févr 2015;29(1):4-8.
62. Kolacz M, Mieszkowski M, Janiak M, Zagorski K, Byszewska B, Weryk-Dysko M, et al. Transversus abdominis plane block versus quadratus lumborum block type 2 for analgesia in renal transplantation: A randomised trial. *Eur J Anaesthesiol*. sept 2020;37(9):773-89.
63. Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 juill 2015;(7):CD009642.
64. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 25 janv 2006;(1):CD004603.
65. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth*. mars 2011;106(3):292-7.
66. Prommer E, Ficek B. Fentanyl transmucosal tablets: current status in the management of cancer-related breakthrough pain. *Patient Prefer Adherence*. 25 juin 2012;6:465-75.
67. Blancher M, Maignan M, Clapé C, Quesada J-L, Collomb-Muret R, Albasini F, et al. Intranasal sufentanil versus intravenous morphine for acute severe trauma pain: A double-blind randomized non-inferiority study. *PLoS Med*. 16 juill 2019;16(7):e1002849.
68. Corrigan M, Wilson SS, Hampton J. Safety and efficacy of intranasally administered medications in the emergency department and prehospital settings. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 15 sept 2015;72(18):1544-54.
69. Dale O, Hjortkjær R, Kharasch ED. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2002;46(7):759-70.
70. Helmers JH, Noorduyn H, Van Peer A, Van Leeuwen L, Zuurmond WW. Comparison of intravenous and intranasal sufentanil absorption and sedation. *Can J Anaesth*. sept 1989;36(5):494-7.
71. Ashburn MA, Streisand J, Zhang J, Love G, Rowin M, Niu S, et al. The iontophoresis of fentanyl citrate in humans. *Anesthesiology*. mai 1995;82(5):1146-53.
72. Farnsworth ST, Gauthier ME, McJames SW, Zhang J, Mamalis N, Kopp CH. Ocular transmucosal absorption and toxicity of sufentanil in dogs. *Anesth Analg*. janv 1998;86(1):138-40.

AUTEUR : Nom : LEFEBVRE

Prénom : Loïc

Date de soutenance : 23/11/2021

**Titre de la thèse : Auto-administration non invasive sublinguale des morphiniques :
L'expérience ZALVISO® au CHU de LILLE**

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Anesthésie

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : anesthésie, morphiniques, transplantation rénale, non-invasif, sublinguale

Résumé :

Introduction : La chirurgie de transplantation rénale est à risque d'insuffisance rénale postopératoire. Les morphiniques pour l'analgésie postopératoire expose au risque de surdosage par défaut d'élimination. Le profil pharmacocinétique du sufentanil permet de s'affranchir du risque d'accumulation de métabolites actifs et présente donc un intérêt dans cette chirurgie. Une analgésie auto-contrôlée par le patient (ACP) utilisant le sufentanil est habituellement utilisé au CHU de Lille dans cette indication. La réhabilitation précoce après chirurgie met en évidence l'intérêt d'un retour précoce à l'autonomie y compris lors de la chirurgie de transplantation rénale. L'ACP IV étant un frein au retour à l'autonomie, le CHU s'est doté d'une ACP sublinguale de sufentanil (ZALVISO®) pour répondre à cette problématique. L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité antalgique, la tolérance et la sécurité d'utilisation de l'ACP au sufentanil par voie sublinguale par rapport à la voie IV.

Matériel et méthodes : Étude observationnelle, rétrospective, monocentrique concernant les patients ayant bénéficié d'une greffe rénale entre le 01/01/2019 et le 31/12/202. 281 patients inclus, 225 analysés en 2 groupes : ZALVISO® (37 patients) et ACP IV (188 patients). Critère de jugement principal : apparition d'une différence entre les 2 groupes pour des douleurs modérées (EN>4) ou intenses (EN>7) durant les 12 premières heures postopératoires. Critères de jugement secondaires : délai de sevrage de l'oxygénothérapie, apparition d'une bradypnée, délai avant reprise du transit, apparition de NVPO. L'impact antalgique de la réalisation d'une ALR a également fait l'objet d'une analyse.

Résultats : Les caractéristiques de la population étaient similaires entre les 2 groupes. Seule la proportion d'homme était plus élevée dans le groupe ACP au sufentanil par voie sublinguale. Il n'était pas retrouvé de différence significative pour le niveau d'intensité douloureuse entre les 2 groupes. Le délai de sevrage de l'oxygénothérapie, le délai de reprise du transit, la survenue de bradypnée et l'incidence de NVPO étaient similaires entre les 2 groupes.

Conclusion : Cette étude n'a pas mis en évidence de différence significative concernant le contrôle antalgique postopératoire et la sécurité d'utilisation entre l'ACP au sufentanil sublinguale (ZALVISO®) et IV.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Serge DALMAS

Monsieur le Docteur Jean-Michel WATTIER

Madame le Docteur Stephanie GENAY

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

