

**MÉMOIRE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES  
DE PHARMACIEN HOSPITALIER ET DES COLLECTIVITÉS**

**Soutenu publiquement le 04 septembre 2020  
Par M<sup>lle</sup> TOULLIC Clémence**

conformément aux dispositions réglementaires en vigueur  
tient lieu de

**THÈSE EN VUE DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**Référencement et évaluation de la mise en place d'une nouvelle analgésie  
contrôlée par le patient par voie sublinguale de sufentanil (Zalviso®)**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Nicolas SIMON**, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, *Faculté de pharmacie de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

**Directeur de mémoire :**

**Madame le Docteur Stéphanie GENAY**, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier, *Faculté de pharmacie de Lille, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

**Assesseur(s) :**

**Monsieur le Docteur Antoine LEFEBVRE**, Praticien Hospitalier, *Hôpital Saint Philibert, Lomme*

**Madame le Professeur Sophie LIABEUF**, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, *Université de Picardie Jules Verne, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens*



**MÉMOIRE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES  
DE PHARMACIEN HOSPITALIER ET DES COLLECTIVITÉS**

**Soutenu publiquement le 04 septembre 2020  
Par M<sup>lle</sup> TOULLIC Clémence**

conformément aux dispositions réglementaires en vigueur  
tient lieu de

**THÈSE EN VUE DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**Référencement et évaluation de la mise en place d'une nouvelle analgésie  
contrôlée par le patient par voie sublinguale de sufentanil (Zalviso®)**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Nicolas SIMON**, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, *Faculté de pharmacie de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

**Directeur de mémoire :**

**Madame le Docteur Stéphanie GENAY**, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier, *Faculté de pharmacie de Lille, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

**Assesneur(s) :**

**Monsieur le Docteur Antoine LEFEBVRE**, Praticien Hospitalier, *Hôpital Saint Philibert, Lomme*

**Madame le Professeur Sophie LIABEUF**, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, *Université de Picardie Jules Verne, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens*

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

### Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques

M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

### ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## **REMERCIEMENTS**

A Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Stéphanie GENAY, un grand MERCI ! Merci pour ton aide, tes connaissances, ton soutien et tes précieux conseils. Ce fut vraiment un réel plaisir de travailler avec toi et d'avoir toujours quelqu'un sur qui compter.

A Monsieur le Docteur Antoine LEFEBVRE, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'apporter ton œil d'expert sur le Zalviso® !

A Madame le Professeur Sophie LIABEUF, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurée de ma gratitude et de ma considération.

A Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE, Loïc, Marie, cadres et équipes de santé, Madame Anderson et Madame Laï pour leur aide et investissement durant ce projet.

Aux équipes et pharmaciens rencontrés durant mon internat, merci pour les connaissances que vous m'avez transmises et pour les moments passés à vos côtés.

A l'équipe du Centre Hospitalier d'Armentières, que je vais retrouver pour de nouvelles aventures en tant qu'assistante !

A Candice, Fanny, Marie, Sixtine pour tous les bons moments partagés pendant ces quatre années ! Et à tous mes co-internes d'avoir permis à mes stages d'être uniques : Mathieu, Guillaume, Vincent, Eve-Marie, Marion, Manon, Alice, Anaëlle, Constance...

A Laëtitia et à notre belle amitié née sur les bancs de la faculté. Ces années n'auraient pas été les mêmes sans toi. Merci du fond du cœur.

A mes copines de PACES, Julie, Camille, Lucie, 10 ans d'une belle amitié !

A Sarah et Daphnée, mes acolytes de toujours, pour votre soutien indéfectible tout au long de ces années ! Et à tous les copains normands,

A Patrick, Marie-Jo, Marion, Gaëtan, Val, de m'avoir toujours si bien accueillie dans votre famille, et à Judith, bientôt grande sœur,

A toute ma famille, que j'ai la chance d'avoir auprès de moi,

A mes grands-parents, Papmy, Mamdile, Mamie, Papy, merci pour tous ces moments précieux passés avec vous. Vous m'avez fait grandir et j'espère vous rendre fière aujourd'hui.

A mes parents, merci de m'avoir soutenue et encouragée durant ces longues années. Je ne serai pas là sans vous.

A Martin, mon petit frère, merci pour ta bonne humeur et pour ton soutien. Je suis fière de toi et du chemin que tu as parcouru.

A Gontran, pour ta présence et ton amour au quotidien.

## Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	14
LISTE DES TABLEAUX .....	15
LISTE DES FIGURES.....	15
LISTE DES ANNEXES .....	15
INTRODUCTION .....	17
1. Interventions chirurgicales et risques liés.....	17
2. La douleur.....	17
a) Définition.....	17
b) Classification de la prise en charge de la douleur .....	17
c) Évaluation de la douleur.....	19
d) Concept de l'analgésie multimodale .....	21
3. Recommandations des sociétés savantes .....	21
4. Analgésie contrôlée par le patient par voie intraveineuse .....	22
a) Définition.....	22
b) Exemples d'analgésie contrôlée par le patient .....	22
c) Inconvénients de l'analgésie contrôlée par le patient .....	23
d) Médicaments administrables dans l'analgésie contrôlée par le patient .....	23
e) Prescription d'une analgésie contrôlée par le patient .....	23
f) Effets indésirables d'une analgésie contrôlée par le patient .....	24
g) Surveillances d'une analgésie contrôlée par le patient .....	24
5. Le sufentanil .....	24
a) Propriétés pharmacologiques .....	24
b) Demi-vie .....	25
c) Métabolisation et élimination.....	26
d) Effets indésirables .....	26
6. Analgésie contrôlée par le patient sublinguale de sufentanil (Zalviso®) .....	26
a) Présentation .....	26
b) Éléments du dispositif .....	27
c) Utilisation du dispositif.....	28
d) Études cliniques.....	29
e) Indication.....	30
OBJECTIFS .....	30
MATÉRIELS ET MÉTHODES .....	31
1. Étude .....	31

2.	Population étudiée.....	31
3.	Étapes préliminaires à la mise en place du Zalviso® .....	31
	a) Demande de référencement et passage en COMEDIMS .....	31
	b) Référencement.....	32
	i. Procédure achat/référencement .....	32
	ii. Choix de la mise à disposition ou de l'achat .....	32
	iii. Référencement des stupéfiants intégrant leur réglementation .....	33
	iv. Référencement des dispositifs médicaux.....	33
	c) Élaboration de la procédure sur le circuit du Zalviso® .....	34
	d) Élaboration des questionnaires de satisfaction .....	34
	e) Informatisation du protocole .....	34
	f) Choix des services utilisateurs.....	34
	g) Formation des équipes soignantes.....	35
4.	Introduction du Zalviso® dans les services de soins .....	35
	a) Recueil des données patients.....	35
	b) Extraction des données à partir de l'appareil de contrôle Zalviso® .....	36
	c) Recueil de données grâce aux questionnaires de satisfaction.....	36
5.	Analyses statistiques .....	36
	RÉSULTATS.....	37
1.	Étapes préliminaires au démarrage du Zalviso® .....	37
	a) Référencement.....	37
	i. Appareils de contrôle .....	37
	ii. Accord d'achat et création de codes GEF.....	38
	iii. Stupéfiants.....	38
	iv. Dispositifs médicaux.....	39
	b) Mise en place d'une procédure et des protocoles informatisés.....	40
	c) Mise en place des formations .....	41
2.	Population étudiée.....	42
	a) Caractéristiques de la population étudiée .....	42
	b) Durée de bloc opératoire et gestes associés.....	44
	c) Arrêt de traitement .....	44
3.	Recueil des données à partir du logiciel Sillage™ et des dossiers papiers .....	44
	a) Recueil des EVA .....	44
	b) Recueil des co-administrations d'antalgiques.....	45
	c) Recueil des antiémétiques co-administrés .....	46
	d) Recueil des effets indésirables .....	46

4.	Extraction des données à partir des appareils de contrôle du Zalviso® .....	46
a)	Prise du premier comprimé de Zalviso® .....	46
b)	Détails de l'utilisation .....	47
c)	Demandes rejetées.....	47
d)	Calcul de la somme des différences d'intensité douloureuse à 24, 48 et 72 heures (SPID) .	47
5.	Recueil de la satisfaction des patients .....	48
a)	Zoom sur l'étiquette d'identification .....	49
b)	Zoom sur les effets indésirables.....	49
c)	Comparaison avec une analgésie contrôlée par le patient intraveineuse .....	49
6.	Recueil des avis et de la satisfaction des soignants .....	50
a)	Zoom sur l'explication et la manipulation du dispositif .....	52
b)	Zoom sur le circuit d'approvisionnement .....	52
c)	Zoom sur la dose fixe de 15 µg et la place du Zalviso® .....	52
	DISCUSSION .....	53
1.	Principaux résultats .....	53
2.	Comparaison avec la littérature .....	57
3.	Forces de l'étude .....	61
a)	Le référencement .....	61
b)	Réponse au besoin .....	61
c)	Formations et population étudiée .....	61
4.	Faiblesses de l'étude .....	62
a)	Absence de groupe comparateur.....	62
b)	Absence d'utilisation dans certains services formés.....	62
c)	Recueil des EVA .....	63
5.	Perspectives.....	63
	CONCLUSION .....	65
	BIBLIOGRAPHIE.....	66

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACP	Analgésie contrôlée par le patient
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATC	Anatomique, thérapeutique et chimique
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIL	Correspondant Informatique et Liberté
CLUD	Comité de lutte contre la douleur
CNIL	Commission Nationale de l'informatique et des Libertés
COMEDIMS	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
CPA	Consultation de pré-anesthésie
DM	Dispositif médical
DPO	Douleur post-opératoire
EI	Effet indésirable
EN	Échelle numérique
EVA	Échelle visuelle analogique
EVS	Échelle verbale simple
GEDM	Groupe expert des dispositifs médicaux
GEF	Gestion économique et financière
HAS	Haute Autorité de Santé
IADE	Infirmier anesthésiste diplômé d'état
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IDE	Infirmier diplômé d'état
IMC	Indice de masse corporelle
IR	Insuffisance rénale
IV	Intraveineux
LAP	Logiciel d'aide à la prescription
MAD	Mise à disposition
MDIME	Magasin des dispositifs médicaux
NVPO	Nausées et vomissements péri-opératoires
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCA	<i>Patient Controlled Analgesia</i>
PEC	Prise en charge
PUI	Pharmacie à usage intérieur
RFID	<i>Radio frequency identification</i>
SC	Sous cutanée
SL	Sublingual
SMR	Service médical rendu
SNC	Système nerveux central
SFAR	Société Française d'Anesthésie et Réanimation
SIPO	Soins intensifs péri-opératoire
SPID	<i>Sum of pain intensity difference</i>
SSPI	Salle de soins de surveillance post-interventionnelle
TAP	<i>Transverse abdominis plane</i>
UF	Unité fonctionnelle
USC	Unité de surveillance continue
UTO	Unité de transplantation d'organes

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Demi-vie d'équilibration plasma – SNC [37].....	25
Tableau 2 : Récapitulatif des éléments composants le dispositif Zalviso®.....	28
Tableau 3 : Liste des libellés GEF et informations associées.....	38
Tableau 4 : Description de la population (n = 12). .....	43
Tableau 5 : Moyennes des EVA selon les jours de traitement.....	45
Tableau 6 : Délai médian de première prise du Zalviso® suivant la réalisation d'un geste en fin d'intervention.....	46
Tableau 7 : Recueil des avis des patients sur leur prise en charge.....	48
Tableau 8 : Avis des soignants sur la formation et l'utilisation du Zalviso®.....	51

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les paliers de la douleur selon l'OMS .....	17
Figure 2 : Exemple d'échelle visuelle analogique [18] .....	20
Figure 3 : Exemple d'échelle numérique[17].....	20
Figure 4 : Exemple de pompe mécanique à ACP .....	22
Figure 5 : Exemple de pompes électroniques à ACP .....	22
Figure 6 : Schéma de l'équilibre plasma - système nerveux central des principaux morphiniques[38].....	25
Figure 7 : Cartouche de 40 comprimés de sufentanil .....	27
Figure 8 : Dispositif d'administration du Zalviso® et éjection d'un comprimé orangé de sufentanil sublingual .....	28
Figure 9 : Mallette du Zalviso® .....	37
Figure 10 : Relevé nominatif d'administration du Zalviso®.....	39
Figure 11 : Capture d'écran de la prescription informatisée du protocole Zalviso®...	40
Figure 12 : Évolution du nombre de transplantations rénales en 2019 et 2020 .....	42
Figure 13 : Répartition des EVA < 4 et ≥ 4 en fonction des trois jours de traitement	44
Figure 14 : Nombre d'auto-administrations de Zalviso® en regard d'une EVA ≥ 4....	45
Figure 15 : Antalgiques co-administrés à l'ACP.....	46
Figure 16 : Représentation schématique du Dzuveo®[80] .....	59
Figure 17 : Doses cumulées de sufentanil sublingual d'après Giaccari <i>et al.</i> [85] comparativement à la dose de 210µg retrouvée au CHU de Lille .....	60
Figure 18 : Satisfaction des patients à partir de l'étude de Giaccari <i>et al.</i> [85] comparativement à la satisfaction des patients du CHU de Lille .....	60

## LISTE DES ANNEXES

<u>Annexe 1</u> : Questionnaire de satisfaction patient.....	73
<u>Annexe 2</u> : Questionnaire de satisfaction soignant.....	75



# INTRODUCTION

## 1. Interventions chirurgicales et risques liés

Plus de 230 millions d'interventions chirurgicales ont lieu par an dans le monde et plus de 8 millions d'hospitalisations pour chirurgie ont eu lieu en France en 2018[1].

Les interventions chirurgicales, non dénuées de risques pour le patient, peuvent induire des douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères. Cependant, l'intensité et l'évolution des douleurs sont difficiles à prévoir tant elles sont « patient-dépendant »[2].

## 2. La douleur

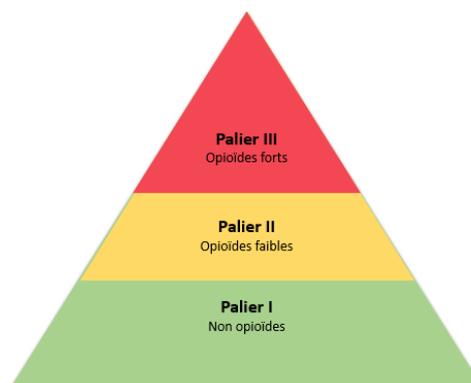
### a) Définition

En 1994, l'*International Association for the Study of Pain* (IASP), définissait la douleur comme : « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion* »[3].

Des référentiels de la douleur sont connus et reconnus dans les systèmes de santé, car une bonne prise en charge (PEC) de la douleur est essentielle. En effet, à l'hôpital, le personnel soignant met tout en œuvre pour limiter et pallier à cette douleur conformément à la loi : « *toute personne a le droit de recevoir des soins visant à soulager sa douleur. Celle-ci doit être en toute circonstance prévenue, évaluée, prise en compte et traitée* »[4].

### b) Classification de la prise en charge de la douleur

La première classification de la PEC médicamenteuse de la douleur est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) datant de 1986. Les antalgiques sont classés en trois paliers selon l'intensité de la douleur à traiter (Figure 1).



**Figure 1 : Les paliers de la douleur selon l'OMS**

Lorsqu'une douleur est insuffisamment soulagée par un antalgique d'un palier, il faut passer au palier supérieur.

L'association d'un non-opioïde à un opioïde renforce l'effet antalgique[5].

Selon cette classification, les traitements antalgiques peuvent être classés en trois groupes [6]:

- Les antalgiques de palier I ou antalgiques dits périphériques

On retrouve par exemple : le paracétamol, l'acide acétylsalicylique et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène à dose antalgique. Ils sont habituellement indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée.

Le néfopam appartient également aux antalgiques de palier I même s'il possède une puissance analgésique comparable aux produits de palier II [7].

- Les antalgiques de palier II

Ce sont des opioïdes dits « faibles » ayant un effet antalgique à faible action centrale. Ils agissent grâce à une action sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  bien que leur affinité pour ces récepteurs soit faible[8].

Ils sont le plus souvent commercialisés en association à un antalgique périphérique comme le paracétamol codéiné, l'association tramadol + paracétamol ou le tramadol seul. Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense.

- Les antalgiques de palier III

On retrouve les opioïdes forts agonistes purs (morphine, péthidine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, méthadone), agonistes partiels (buprénorphine) ou agonistes-antagonistes (nalbuphine). Ils sont indiqués dans les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible[9].

Le traitement antalgique est choisi selon l'intensité de la douleur mais également en fonction de la clinique du patient et de ses éventuels effets indésirables ou contre-indications (insuffisance rénale, insuffisance hépatique...)[10].

Une nouvelle classification, plus récente, a été élaborée par Pierre Beaulieu et David Lussier (IASP, 2010)[11]. Cette classification permet de classer les médicaments suivant leur mécanisme d'action permettant ainsi d'optimiser la prise en charge thérapeutique selon le mécanisme physiopathologique de la douleur.

Six catégories sont définies :

- Les analgésiques anti-nociceptifs : non opioïdes, paracétamol, AINS, opioïdes, cannabinoïdes.
- Les analgésiques anti-hyperalgésiques : antagonistes de la N-méthyl-D-aspartate (NMDA), anti-épileptiques tels que gabapentine, prégabaline, lamotrigine ou encore lévétiracétam. Sont également retrouvés les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase (COX), plus communément dénommés COXIBS (appartenant à une sous classe des AINS)[12], ainsi que le néfopam.
- Les modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs ou excitateurs : antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, agonistes alpha 2-adrénergiques.
- Les modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphérique : anesthésiques locaux, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, capsaïcine.
- Les mixtes c'est-à-dire analgésiques anti nociceptifs et modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs ou excitateurs : tramadol.
- Les « autres » : calcitonine, biphosphonates.

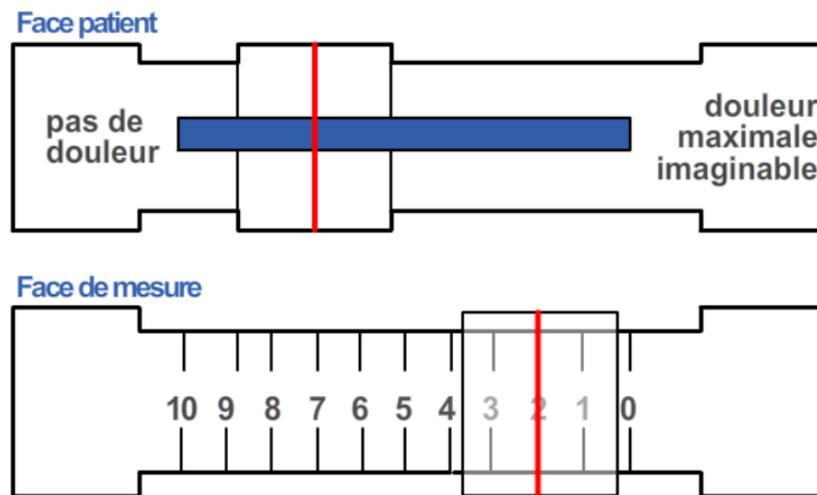
L'évolution des classifications permet de mieux cibler la douleur des patients, dans le but d'un soulagement plus rapide et optimal[13].

### c) Évaluation de la douleur

L'évaluation de la douleur post-opératoire et de l'efficacité thérapeutique est indispensable car il est impossible de prédire le niveau de douleur perçue, ainsi que la consommation en antalgiques. L'auto-évaluation par des méthodes unidimensionnelles est la règle chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans : échelle visuelle analogique (EVA), échelle numérique (EN) et échelle verbale simple (EVS) [14,15]. En se référant aux cotes d'intensité de la douleur de l'EVA, la douleur légère est classée entre 0 et 4, la douleur modérée de 5 à 6 et la douleur sévère de 7 à 10 [6].

### *i. Échelle visuelle analogique*

L'EVA est une des échelles les plus utilisées pour l'évaluation de la douleur post-opératoire. L'échelle se présente sous la forme d'une règle à deux faces : une face patient et une face évaluateur (Figure 2). La face patient représente une ligne allant de « pas de douleur » à « douleur maximale imaginable » et le patient doit indiquer l'intensité de sa douleur grâce au curseur. Sur l'autre face, le soignant obtient un score entre 0 et 10. Ce chiffre est tracé dans le dossier du patient pour suivre l'évolution de la douleur du patient [14,16,17].



**Figure 2 : Exemple d'échelle visuelle analogique [18]**

### *ii. Échelle numérique*

L'échelle numérique correspond à l'échelle la plus simple et est la plus utilisée. L'évaluateur demande au patient de caractériser sa douleur par un score d'intensité douloureuse. La note 0 correspond à « pas de douleur » et la note 10 correspond à la « douleur maximale imaginable » (Figure 3) [14,17].



**Figure 3 : Exemple d'échelle numérique[17]**

### *iii. Échelle verbale simple*

L'EVS est une échelle catégorielle constituée d'une liste de quatre à cinq qualificatifs classés par ordre croissant d'intensité[14]. Par exemple, on peut considérer qu'une douleur absente correspond au chiffre 0, une douleur faible = 1, une douleur modérée = 2, une douleur intense = 3 et une douleur extrêmement intense = 4[19]. Elle s'adresse surtout aux patients adultes, en particulier à ceux pour laquelle l'utilisation d'autres échelles telles que l'EVA ou l'EN ne sont pas possibles[17].

#### *d) Concept de l'analgésie multimodale*

L'analgésie multimodale consiste à associer des médicaments analgésiques et des techniques ayant des sites d'action différents et complémentaires, à l'origine d'interactions additives voire synergiques[20]. La réduction de la douleur chronique post-chirurgicale est un des principaux buts de ce type d'analgésie. Il s'agit d'une stratégie globale d'optimisation des soins.

Intégrée à ce concept, la réalisation d'un bloc du plan du muscle transverse de l'abdomen (TAP) est une manière relativement nouvelle d'anesthésier les nerfs pour analgésier l'abdomen afin d'améliorer le confort du patient[21]. Cela peut retarder la douleur de 24 à 48 heures[22].

### **3. Recommandations des sociétés savantes**

Les recommandations dans la PEC de la douleur, notamment aiguë, sont encadrées par les sociétés savantes.

La Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR)[23], recommande :

- De prescrire un opioïde fort (morphine ou oxycodone), préférentiellement par voie orale, en cas de douleurs post-opératoires sévères ou insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs, et ceci quel que soit l'âge.
- L'utilisation de l'analgésie contrôlée par le patient (ACP) dans le cadre de la gestion de la douleur post-opératoire (DPO).

En effet, l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur aiguë (de type non cancéreuse) a pour intérêt de soulager le patient vite et bien, évitant ainsi d'engendrer des douleurs chroniques.

Les morphiniques, prescrits pour une courte durée en post-opératoire, sont administrés en première intention par voie orale. Mais, lorsque cette voie ne permet

pas l'administration, la voie parentérale représente une alternative. Cette voie nécessite la pose d'un cathéter, qui est le plus souvent intraveineux (IV)[24].

#### **4. Analgésie contrôlée par le patient par voie intraveineuse**

##### **a) Définition**

L'ACP (ou en anglais PCA « *Patient Controlled Analgesia* ») est un système d'auto-administration d'analgésiques permettant d'optimiser la prise en charge de la douleur. Cette méthode est reconnue depuis plus de 50 ans et représente un standard de soins indiscutable[10]. Elle permet de répondre aux variabilités inter- et intra-individuelles de la douleur et des besoins en analgésiques. Elle permet également de limiter le délai entre l'apparition de la douleur et l'obtention d'un soulagement. Surtout, elle offre au patient une autonomie dans la gestion de son traitement et de sa douleur [25].

L'ACP permet au patient de s'auto-administrer de manière sécurisée, à l'aide d'une pompe programmable, des doses prédéterminées, le plus souvent des morphiniques, *via* des bolus en fonction de l'intensité de sa douleur.

##### **b) Exemples d'analgésie contrôlée par le patient**

Deux types de pompes à ACP coexistent sur le marché [26] :

- Des pompes mécaniques, à usage unique (Figure 4)
- Des pompes électroniques, réutilisables (Figure 5)



**Figure 4 : Exemple de pompe mécanique à ACP**



**Figure 5 : Exemple de pompes électroniques à ACP**

Pour rappel, la voie d'administration de référence pour l'ACP est la voie intraveineuse et la morphine représente l'opioïde de référence[27].

c) Inconvénients de l'analgésie contrôlée par le patient

Le contrôle de la douleur par ACP permet un soulagement des DPO et, de ce fait, engendre une satisfaction de la part des patients [28]. L'ACP repose sur l'utilisation de médicaments à marge thérapeutique étroite, *via* une pompe à perfusion ; et peut exposer à des risques en cas de :

- programmation incorrecte de la pompe,
- erreur de lecture ou de compréhension de la prescription médicale,
- erreur de médicament (erreur de seringue, de dilution, de concentration, ...)[26].

Il convient d'être particulièrement vigilant lors de la programmation de la pompe d'ACP. En effet, selon Hankin *et al.*, 79,1% des problèmes rencontrés avec l'utilisation d'une pompe ACP seraient liés à la sécurité, 12,6% indéterminés/non applicables ou sans rapport, 6,5% à une erreur d'un opérateur, 1,2% à une réaction possible aux opioïdes, 0,6% dus aux patients (avec par exemple une altération intentionnelle de la pompe) [29].

En plus du risque d'erreurs liées à la programmation de l'ACP et du caractère invasif du mode d'administration intraveineux, il existe un risque infectieux secondaire et thrombotique en cas d'obstruction du cathéter[25].

d) Médicaments administrables dans l'analgésie contrôlée par le patient

Tous les morphiniques peuvent être administrés *via* l'ACP. En effet, il a été démontré que l'administration de morphiniques liposolubles (fentanyl, sufentanil), comparée à celle de la morphine, n'augmente pas la qualité de l'analgésie, ni la satisfaction des patients[30]. En revanche, leur utilisation permet une administration chez les patients insuffisants rénaux, de par leur voie d'élimination.

e) Prescription d'une analgésie contrôlée par le patient

Une prescription médicale permet au patient d'autoréguler sa douleur tout en suivant les recommandations du médecin prescripteur – le plus souvent un anesthésiste-réanimateur, qui prescrit :

- une dose bolus, correspondant à la dose reçue par le patient lorsqu'il appuie sur le bouton poussoir de la pompe ACP,

- une période d'interdiction ou période réfractaire, correspondant à la période durant laquelle le patient ne peut recevoir de dose même s'il appuie sur le bouton poussoir,
- une dose limite horaire ou la dose maximale de bolus par 24 heures, correspondant à une limite de dose du médicament morphinique dans le temps.

f) Effets indésirables d'une analgésie contrôlée par le patient

Cette méthode, incluant les morphiniques, n'est pas dénuée d'éventuels effets indésirables (EI) liés aux molécules administrées. Les plus fréquemment décrits sont : une dépression respiratoire, des nausées / vomissements et un prurit nécessitant donc une surveillance rapprochée des paramètres clinico-biologiques du patient[25].

Des co-prescriptions de molécules antiémétiques luttant contre les nausées et vomissements péri-opératoires (NVPO)[31] sont fréquentes. Le dropéridol, molécule anti-dopaminergique appartenant à la famille des butyrophénones, est la plus fréquemment prescrite dans les ACP par voie IV [32]. En effet, le dropéridol permet la réduction des nausées à doses faibles mais peut rapidement provoquer des sédations lorsque les doses sont plus élevées.

g) Surveillances d'une analgésie contrôlée par le patient

Les surveillances d'une ACP reprennent des scores :

- de sédation : patient éveillable (0) à comateux (4),
- de respiration : fréquence respiratoire sur une minute,
- de douleur : évaluée par des échelles d'auto-évaluation à savoir l'EVA ou l'EN.

Les paramètres hémodynamiques tels que la fréquence cardiaque et la pression artérielle sont recueillis.

Enfin, le nombre total de demandes, ainsi que les demandes administrées ou rejetées sont notées, tout comme les EI rencontrés par le patient[24].

## 5. Le sufentanil

a) Propriétés pharmacologiques

Le sufentanil appartient à la classe pharmaco-thérapeutique des anesthésiques opioïdes[33]. Il agit comme un agoniste des récepteurs  $\mu$  ; l'activation des récepteurs opioïdes  $\mu$  principalement dans le système nerveux central (SNC) module les mécanismes impliqués dans la perception et la réponse à la douleur.

Il s'agit d'un morphinomimétique de synthèse très puissant : chez l'homme, il est sept à dix fois plus puissant que son analogue, le fentanyl, et 500 à 1000 fois plus puissant que la morphine (par voie orale).

Par voie IV, son délai d'action est court avec une accumulation limitée. L'élimination rapide des sites de stockage produit une analgésie de plus courte durée[34].

Par voie orale, sa forte lipophilie permet une administration par voie sublinguale et une survenue rapide de l'effet analgésique[35].

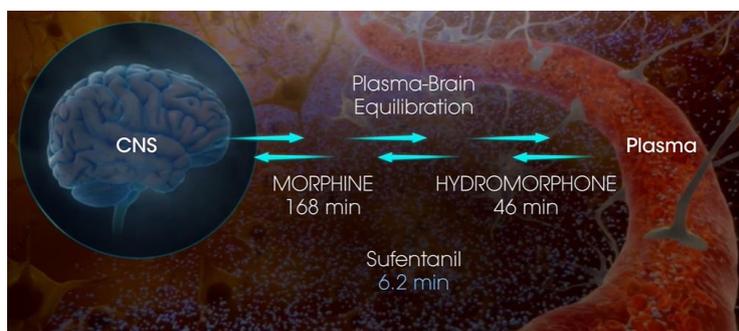
b) Demi-vie

La demi-vie d'équilibre entre le plasma et le système nerveux central est obtenue en six minutes environ avec le sufentanil (Tableau 1), ce qui est rapide si on la compare à celles de la morphine et de son métabolite actif (morphine 6 glucuronide) obtenues en trois et six heures respectivement [36].

**Tableau 1 : Demi-vie d'équilibration plasma – SNC [37]**

PRODUITS	TEMPS (EN MINUTES)
MORPHINE-6-GLUCURONIDE	384
MORPHINE	168
HYDROMORPHONE	46
FENTANYL	6,6
SUFENTANIL	6,2

La Figure 6 est une représentation schématique du délai plasma/système nerveux central (CNS = *central nervous system*) de trois molécules que sont la morphine, l'hydromorphone et le sufentanil dont les délais d'équilibre plasma – cerveau (*brain*) sont précisés dans le Tableau 1.



**Figure 6 : Schéma de l'équilibre plasma – système nerveux central des principaux morphiniques[38]**

### *c) Métabolisation et élimination*

Les principaux sites de biotransformation du sufentanil sont situés au niveau du foie et de l'intestin grêle[39]. Au niveau hépatique, la métabolisation s'effectue principalement par le cytochrome P450 3A4. Il est donc recommandé d'utiliser avec prudence les inducteurs (millepertuis, rifampicine...)[40] ou les inhibiteurs (kétoconazole[41], ritonavir...)[40] de ce cytochrome pour éviter tout sur/sous dosage. Environ 80% de la dose administrée est éliminée dans les 24 heures suivant l'administration, et seulement 2 % sont éliminés sous forme inchangée. La métabolisation du sufentanil n'engendre pas la formation de métabolites actifs (contrairement à la morphine qui se dégrade en morphine 6-glucuronide et hydromorphone).

Son utilisation chez les patients insuffisants rénaux est rendue possible du fait d'une élimination rénale faible du principe actif [33,42].

### *d) Effets indésirables*

Le sufentanil peut provoquer des EI, tout comme les autres morphinomimétiques. Selon la dose, on peut retrouver des nausées et vomissements, une rigidité musculaire, une euphorie, une bradycardie, de la constipation[43]...

Tous les effets du sufentanil sont immédiatement et complètement antagonisables par l'utilisation d'antidotes spécifiques comme la naloxone [43].

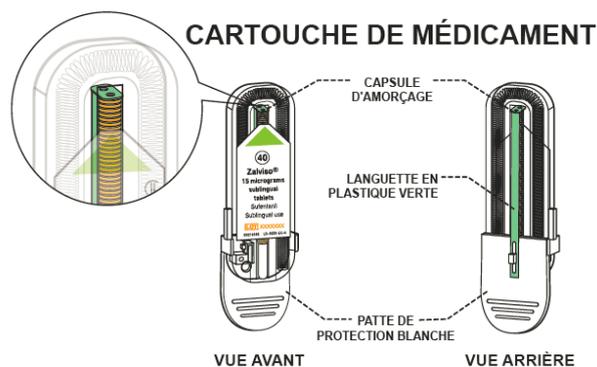
## **6. Analgésie contrôlée par le patient sublinguale de sufentanil (Zalviso®)**

Depuis 2014, une nouvelle alternative à l'ACP IV est apparue, utilisant le sufentanil par voie sublinguale (SL). Ce nouveau dispositif d'ACP SL (Zalviso®) est à la fois un médicament nécessitant une autorisation de mise sur le marché (AMM)[44] et un dispositif médical nécessitant un marquage CE. Le marquage CE a été obtenu en novembre 2014. L'organisme notifié attestant la validité du marquage CE est BSI.

### *a) Présentation*

Zalviso® est une spécialité à base de sufentanil, indiqué dans le traitement des douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères (selon l'AMM, obtenue en septembre 2015)[44]. Un dispositif d'auto-administration sécurisé permet la délivrance de comprimés sublinguaux à la demande du patient. Le Zalviso® est un médicament stupéfiant, réservé à l'usage hospitalier (classe ATC : N01AH03). Les comprimés sublinguaux de Zalviso® sont des comprimés cylindriques plats de 3 mm de diamètre

et de couleur orange. Les comprimés sont disponibles *via* une cartouche sécurisée de 40 comprimés, seul format disponible actuellement (Figure 7).



**Figure 7 : Cartouche de 40 comprimés de sufentanil**

D'après une étude de Willsie *et al.*[45], les biodisponibilités relatives d'une dose en comparaison à la voie IV étaient respectivement de 59% par voie sublinguale, 78% par voie buccale et 9% par voie orale (prise déglutie)[25,45].

Le dispositif d'administration de Zalviso® est conçu pour délivrer un seul comprimé sublingual de 15 microgrammes ( $\mu\text{g}$ ) de sufentanil, à la demande du patient, avec une période réfractaire fixe de 20 minutes entre les doses. La période maximale d'utilisation de Zalviso® pour un patient est de 72 heures, ce qui correspond à la durée de traitement recommandée la plus longue.

Il s'agit du premier dispositif permettant une ACP non invasive, minimisant le risque d'erreurs de dosage et de complications infectieuses.

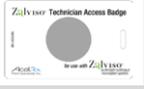
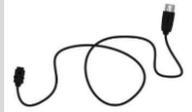
#### *b) Éléments du dispositif*

Le dispositif d'administration est composé de onze éléments répertoriés dans le Tableau 2. Seuls trois composants sont à usage unique : le distributeur, permettant au patient de recevoir son traitement ; le bouchon du distributeur, permettant au distributeur d'être protégé lors de la non-utilisation ; et l'étiquette d'identification du patient, indispensable pour la délivrance de sufentanil. Ces trois éléments forment le kit de dispensation indispensable à l'initiation de l'ACP.

L'étiquette d'identification du patient est équipée d'une nouvelle technologie : la radio-identification ou *radio frequency identification (RFID)*. Cette technologie permet la connexion entre l'étiquette d'identification et la cartouche de sufentanil préalablement intégrée dans l'appareil de contrôle, possédant elle aussi une puce *RFID*. La radio-

identification permet une sécurité d'administration grâce à un accès autorisé pour un seul patient.

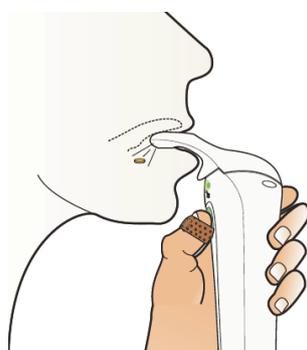
**Tableau 2 : Récapitulatif des éléments composants le dispositif Zalviso®**

Appareil de contrôle	Distributeur *	Bouchon du distributeur *	Étiquette d'identification patient *	Cordon de sécurité	Étui
					
Réutilisable	Usage unique	Usage unique	Usage unique	Réutilisable	Réutilisable
Carte d'accès autorisé	Badge d'accès technicien	Chargeur	Câble de transfert de données	Bouchon de nettoyage	
					
Réutilisable	Réutilisable	Réutilisable	Réutilisable	Réutilisable	

\* Le distributeur avec son bouchon et l'étiquette d'identification du patient constituent le « kit de dispensation ».

*c) Utilisation du dispositif*

L'appareil de contrôle repose sur son étui, attaché à la barrière ou à la tête du lit du patient. Lorsque le patient en ressent le besoin, il saisit l'appareil. L'étiquette d'identification, apposée sur l'ongle du pouce du patient, va reconnaître la cartouche de sufentanil insérée dans l'appareil (technologie *RFID*). Lorsque l'embout du distributeur est positionné sous la langue du patient, le patient peut appuyer sur le bouton pour obtenir le comprimé sublingual de sufentanil (Figure 8) [46].



**Figure 8 : Dispositif d'administration du Zalviso® et éjection d'un comprimé orangé de sufentanil sublingual**

#### d) Études cliniques

D'après des modèles pharmacologiques publiés par Melson *et al.*[47], il a été montré qu'un comprimé de sufentanil 15 µg était l'équivalent de trois ou quatre milligrammes de chlorhydrate de morphine, et que la prise d'un comprimé de sufentanil 15 µg toutes les 20 minutes était l'équivalent analgésique d'un milligramme de chlorhydrate de morphine en bolus IV toutes les 6 minutes.

L'efficacité de Zalviso® a été évaluée au cours de trois études cliniques de phase III. Deux études randomisées en double aveugle incluant 430 patients sous Zalviso® *versus* 161 patients sous placebo, ont été réalisées aux États-Unis. L'étude de Ringold *et al.*[48] a été réalisée chez 172 patients bénéficiant d'une chirurgie abdominale ouverte. L'objectif principal était de recueillir la somme des différences d'intensité de la douleur sur 48 heures (*SPID48*) des douleurs aiguës post-chirurgie abdominale. Les résultats obtenus du *SPID48* étaient en faveur de Zalviso® comparativement au placebo (moyenne des moindres carrés [erreur type de la moyenne] : 105,6 [10,1] *versus* 55,58 [13,1] ;  $p = 0,001$ ). Une deuxième étude a été menée par Jove *et al.* [49]. Elle regroupait 419 patients bénéficiant d'une arthroplastie totale unilatérale de hanche ou de genou. Les résultats du *SPID48*, dans cette deuxième étude, étaient également en faveur du Zalviso® comparativement au placebo avec une moyenne des moindres carrés [erreur type de la moyenne] à 76 [7,0] *versus* - 11 [11] ( $p < 0,001$ ).

Un essai clinique, contrôlé, randomisé, en ouvert, sur 72h, a été publié par Melson *et al.*[47]. Cet essai comparait une ACP de morphine ( $n = 180$  patients) à une ACP de sufentanil (Zalviso®) ( $n = 177$  patients) dans des chirurgies digestive et orthopédique (respectivement par laparotomie et pour arthroplastie de hanche ou genou). Un pourcentage significativement plus élevé de patients évaluait Zalviso® en ACP comme une méthode de contrôle de la douleur « bonne » ou « excellente » ce qui était le critère principal de l'étude à 48 heures, par rapport à l'ACP IV de morphine (78,5 % *vs* 65,5 %,  $p = 0,007$ ).

Les événements indésirables les plus fréquemment retrouvés dans les deux études *versus* placebo ont été des nausées, des vomissements et de la fièvre ( $> 10\%$ ), ce qui reflète les EI déjà décrits avec le sufentanil. Le profil des EI qui ont été retrouvés dans la troisième étude est identique avec des différences de fréquence non significatives. En termes de tolérance respiratoire, une baisse de la saturation en oxygène était également observée dans les études *versus* placebo : 8 % des patients

du groupe Zalviso® *versus* 3 % dans le groupe placebo, mais aucune différence sur le pourcentage de patients avec une saturation en oxygène < 93% ou 95 % n'a été observée entre les deux groupes.

e) Indication

Selon la stratégie thérapeutique de la Haute Autorité de Santé (HAS), autorité publique indépendante à caractère scientifique, travaillant avec les pouvoirs publics dans trois grandes missions que sont :

- l'évaluation des médicaments, des dispositifs médicaux (DM) et des actes en vue de leur remboursement,
- l'élaboration des recommandations de bonnes pratiques
- la mesure et l'amélioration de la qualité des soins [50],

le Zalviso® est considéré comme une alternative à l'ACP de morphine IV dans la prise en charge de la douleur aiguë post-opératoire modérée à sévère.

La commission de la transparence de la HAS s'est basée sur les études citées précédemment pour émettre son avis le 17 février 2016 [44]. Le service médical rendu (SMR) pour Zalviso® a été jugé « important » mais l'amélioration du SMR (ASMR) dans la prise en charge des douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères a été considérée comme mineure (ASMR V). Pour rappel, l'ASMR est cotée de I à V, I étant une amélioration « majeure » avec un progrès thérapeutique par rapport aux traitements existants et V étant une amélioration « mineure » avec une absence de progrès thérapeutique.

## **OBJECTIFS**

L'objectif principal de la mise en place de l'ACP SL de sufentanil (Zalviso®) est d'obtenir un soulagement de la douleur aiguë post-opératoire du patient.

L'objectif secondaire est de déterminer les caractéristiques du profil patient idéal pour ce type de traitement.

Enfin, la satisfaction du dispositif par les patients et les soignants est évaluée.

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

## 1. Étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, non interventionnelle, réalisée au sein de la clinique d'anesthésie de l'hôpital Claude Huriez du centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille.

## 2. Population étudiée

Les patients inclus ont tous bénéficié d'une consultation de pré-anesthésie (CPA), en vue d'une intervention chirurgicale programmée. Lors de cette consultation, le médecin anesthésiste informait le patient qu'il allait bénéficier d'une ACP post-interventionnelle. Selon le jugement de l'anesthésiste et la pertinence clinique, le dispositif Zalviso® pouvait être proposé. Les patients présentant les critères énoncés ci-dessous ne pouvaient bénéficier d'un dispositif d'ACP qu'il soit IV ou SL :

- antécédents d'addiction ou addiction en cours,
- troubles cognitifs ou difficultés de compréhension,
- douleurs chroniques,
- apnée du sommeil ou maladie nécessitant une oxygénothérapie.

L'objectif de la mise en place d'une ACP était d'obtenir un soulagement de la douleur aiguë post-opératoire. Il était considéré que la douleur était soulagée (douleur faible et supportable) lorsque l'EVA ou l'EN étaient inférieures à quatre (sur une échelle de 10) pendant la durée de traitement. D'autres données étaient recueillies au cours de l'étude, permettant de typer un profil patient pour aider à la prescription du Zalviso®. Le nombre de cartouches et le nombre de comprimés de sufentanil consommés étaient comptabilisés, les antalgiques co-administrés (paracétamol, néfopam...) ainsi que les antiémétiques (ondansétron) étaient notés, les effets indésirables et les problèmes liés à l'appareil étaient enregistrés.

Une déclaration simplifiée du fichier de recueil des données à la Commission Nationale de l'informatique et des Libertés (CNIL) *via* le Correspondant Informatique et Liberté (CIL) du CHU a été réalisée. Celle-ci figure dans le registre du CIL du CHU de Lille.

## 3. Étapes préliminaires à la mise en place du Zalviso®

### a) *Demande de référencement et passage en COMEDIMS*

La demande de référencement du Zalviso® par la clinique d'anesthésie d'Huriez du CHU de Lille a été instaurée en 2016. Un dossier avait été constitué et avait été soumis

au groupe expert des DM (GEDM) puis en commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) où celui-ci avait reçu un « accord pour introduction avec une mise en test du dispositif ». Cette introduction s'accompagne d'une surveillance des coûts, comparativement aux ACP IV classiquement utilisées.

b) Référencement

i. *Procédure achat/référencement*

Le logiciel utilisé au CHU pour la gestion économique et financière est le logiciel « GEF/Reference ». Il permet de passer les commandes et de visualiser quelles sont les unités fonctionnelles (UF) consommatrices.

Pour chaque nouveau produit devant être intégré au sein du catalogue de la pharmacie à usage intérieur (PUI), une demande de référencement doit être créée. Cette demande doit être établie par le demandeur, validée par le pharmacien référent de gamme puis être intégrée dans la base de données du service d'achat/référencement.

Cette demande de création d'un produit reprend les caractéristiques principales du produit à créer, à savoir :

- Dénomination (libellé produit) et libellé pour la commande dans GEF
- Classe ou famille
- Unité de distribution : à l'unité ou au conditionnement
- Le mode de stockage pour les DM (en stock ou hors stock)
- Le lieu de rangement et le magasin correspondant
- Code fournisseur et numéro de marché
- Prix unitaire hors taxes avec minimum d'achat en quantité
- La liste pour les médicaments : liste 1, 2, pas de liste ou stupéfiants
- Code ATC pour les médicaments
- Nom de l'acheteur et du gestionnaire
- Raison du référencement

La cellule des marchés valide cette demande, permettant la création d'un code GEF.

ii. *Choix de la mise à disposition ou de l'achat*

Assurer la fiabilité et la maintenance pour un équipement à l'hôpital est indispensable à des fins de sécurité patient/utilisateur et une meilleure disponibilité de service[51]. Lorsqu'un nouveau dispositif est référencé au sein du CHU, l'équipe biomédicale doit choisir entre la mise à disposition (MAD) du matériel et l'achat de celui-ci.

La MAD permet de rendre disponible un ou plusieurs appareils, par le laboratoire. Un contrat est signé entre le laboratoire et l'hôpital avec un nombre d'appareils, une durée de MAD ainsi qu'un objectif minimum de consommation des dispositifs associés. La maintenance et le remplacement, en cas de défaut technique, sont gérés par le laboratoire mettant à disposition l'appareil.

L'achat est défini par l'acquisition d'appareils grâce à un budget d'équipement déterminé tous les ans. Les appareils sont garantis, pour une durée définie, par le laboratoire mais la maintenance des appareils est à réaliser par l'équipe du service biomédical.

### *iii. Référencement des stupéfiants intégrant leur réglementation*

Les cartouches contiennent 40 comprimés de 15 µg de sufentanil soit 600 µg de sufentanil par cartouche. Le sufentanil est un stupéfiant et, comme tout médicament stupéfiant, doit respecter l'arrêté du 12 mars 2013 relatif aux substances, préparations, médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants dans les établissements de santé, les groupements de coopération sanitaire, les groupements de coopération sociale et médico-sociale, les établissements médico-sociaux mentionnés à l'article R.5126-1 du code de la santé publique et les installations de chirurgie esthétique satisfaisant aux conditions prévues à l'article L.6322-1 de ce même code et disposant d'une pharmacie à usage intérieur[52].

La délivrance des stupéfiants peut être réalisée soit par délivrance sur une ordonnance nominative (une prescription pour un patient) soit à partir de la dotation de service.

Les stupéfiants sont stockés dans le coffre à stupéfiants des services détenteurs. Pour toute nouvelle demande de référencement, le chef de service de l'unité de soins demandeuse d'une nouvelle dotation de stupéfiants doit faire parvenir une demande écrite au pharmacien référent des stupéfiants en pharmacie.

### *iv. Référencement des dispositifs médicaux*

Au sein de la PUI, le magasin de stockage des DM se situe au 1<sup>er</sup> étage et est nommé « MDIME ». Les DM sont référencés en fonction de leur mode de stockage :

- MDIME Stock (S) : correspond aux produits disponibles immédiatement, c'est-à-dire dans le stock de la PUI ;

- MDIME Hors Stock (HS) : désigne les produits non disponibles immédiatement. Ce sont, le plus souvent, des produits coûteux, à rotation faible.

c) Élaboration de la procédure sur le circuit du Zalviso®

Une procédure spécifique au Zalviso® a été rédigée. Elle reprend le circuit du médicament dans son ensemble.

d) Élaboration des questionnaires de satisfaction

Les questionnaires ont été créés sur un modèle type « échelle de Likert »[53].

➤ Questionnaire à visée des patients

Un questionnaire, servant de trame d'entretien avec le patient, permet un recueil de l'avis du patient sur la manipulation et la facilité d'utilisation du dispositif ainsi que sur la satisfaction de la douleur et les éventuels effets indésirables rencontrés. Ce questionnaire était réalisé en chambre après au moins 48h d'utilisation de Zalviso®.

➤ Questionnaire à visée du personnel soignant

Le questionnaire soignant, réalisé sous format papier et dématérialisé (lien internet et QR code), a été mis à disposition des soignants, médecins et internes. Ce questionnaire évaluait à la fois la formation réalisée en amont de l'utilisation et la satisfaction du personnel face à cette nouvelle technologie.

e) Informatisation du protocole

Le logiciel d'aide à la prescription (LAP) disponible au CHU de Lille est le logiciel Sillage™. L'ACP SL étant une nouvelle technologie, nous avons fait appel au service informatique pour la création d'un nouveau protocole.

f) Choix des services utilisateurs

Au sein du pôle d'anesthésie-réanimation, les représentants des cliniques de chirurgie digestive-générale-vasculaire puis d'orthopédie-traumatologie ont été les premiers à manifester le besoin d'une ACP SL. C'est pourquoi, dans un premier temps, l'utilisation de Zalviso® a été effectuée au sein de la clinique de chirurgie digestive-générale-vasculaire de l'hôpital Claude Huriez.

Les médecins, en lien avec les pharmaciens, ont défini les indications d'initiation d'un traitement par Zalviso®. En effet, afin d'obtenir un suivi optimal des premiers patients et garantir le bon usage avec respect des préconisations de la COMEDIMS, les

indications ont été restreintes. Les patients relevant d'une ACP IV de sufentanil, du fait d'une contre-indication à la morphine, se sont vus proposer en premier l'ACP SL.

Le parcours de soins de ces patients a été établi afin de former tous les personnels susceptibles de manipuler le dispositif. Le but des formations était de présenter la démarche aux soignants et les accompagner au mieux pour la mise en place.

#### *g) Formation des équipes soignantes*

Afin d'introduire le Zalviso® dans les services, un plan de formation a été établi.

La stratégie pour les formations a été décidée lors d'une réunion collégiale regroupant cadres de santé, visiteur médical hospitalier du laboratoire et pharmaciens. Il a été défini que toutes les formations seraient réalisées à deux voix. En effet, pour que l'adhésion au projet soit maximale, un pharmacien est toujours présent lors des formations, accompagné du visiteur médical hospitalier.

Les rôles ont été définis en amont :

- La pharmacie (interne ou pharmacien) présentait la partie circuit dans son ensemble, en reprenant les points clés de la procédure. La démarche était d'abord posée, puis les indications de l'ACP SL étaient définies. La méthode d'évaluation était présentée. Le circuit des produits de santé (dispositifs médicaux, stupéfiants) était détaillé selon les services, et les numéros des pharmaciens étaient communiqués pour répondre à toute question.
- Le laboratoire présentait le dispositif et son utilisation, ainsi que les fonctionnalités principales et essentielles que les infirmiers diplômés d'état (IDE) devaient acquérir pour une fonctionnalité optimale du dispositif. Ensuite, les soignants manipulaient un à un l'appareil de démonstration afin de s'approprier son fonctionnement.

Des créneaux de formation de jour comme de nuit ont été proposés aux équipes.

#### **4. Introduction du Zalviso® dans les services de soins**

##### *a) Recueil des données patients*

L'âge et le sexe des patients étaient recueillis, tout comme les données identifiantes du patient (numéro de séjour) qui étaient renseignées puis anonymisées. Les données anthropomorphiques du patient étaient collectées à partir du dossier patient

informatisé Sillage™ ou des dossiers papiers : taille et poids pour réaliser le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC).

La surveillance relative à l'ACP était disponible dans le LAP ou dans les dossiers papiers : recueil des EVA, des effets indésirables, des co-prescriptions d'antalgiques et d'antiémétiques. La dose de sufentanil totale administrée était également renseignée par le personnel soignant. La réalisation d'un TAP bloc lors du bloc opératoire était recueillie afin de noter si cette réalisation retardait la prise du premier comprimé de sufentanil.

*b) Extraction des données à partir de l'appareil de contrôle Zalviso®*

Un logiciel a permis d'extraire les données suivantes des appareils de contrôle :

- Nombre de cartouches utilisées et heure d'amorçage des cartouches,
- Nombre de comprimés délivrés et heure de délivrance,
- Nombre d'administrations non autorisées et motifs,
- Nombre de demandes rejetées, correspondant aux demandes de comprimés durant la période réfractaire.

*c) Recueil de données grâce aux questionnaires de satisfaction*

Le questionnaire permettait à la fois de recueillir la satisfaction du patient (facilité d'utilisation du dispositif, soulagement de la douleur) mais aussi d'apporter des informations supplémentaires sur l'utilisation comme le recueil d'EI non déclarés ou sur le nombre d'étiquettes d'identification utilisées.

À deux mois de la mise en place de son utilisation, les questionnaires à destination des personnels médicaux et paramédicaux ont été diffusés afin de connaître le ressenti sur les premières utilisations de Zalviso®.

## **5. Analyses statistiques**

Les données ont été recueillies dans un tableur EXCEL® et analysées dans le logiciel R® version 3.5.1. L'analyse était essentiellement descriptive. Les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif (pourcentage). Au vu du faible effectif, les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane [écart interquartile : quartile 1 ; quartile 3].

## RÉSULTATS

### 1. Étapes préliminaires au démarrage du Zalviso®

#### a) Référencement

##### i. *Appareils de contrôle*

Le choix de la direction des ressources biomédicales s'est orienté vers l'achat des appareils de contrôle du Zalviso®. L'acquisition, grâce au budget d'équipement du pôle d'anesthésie-réanimation, de dix appareils a été réalisée au mois de décembre 2019 avec cinq appareils dédiés uniquement à la clinique d'anesthésie d'Huriez.

Les appareils reçus ont été stockés au niveau du service biomédical et la vérification du matériel a été effectuée par le laboratoire, conformément à la procédure en vigueur au CHU de Lille. L'acquisition ayant été décidée par l'établissement, la maintenance des appareils sera à la charge de celui-ci. Elle devra être réalisée tous les ans, à la date anniversaire. Les malles ont pu être reconstituées le 16 décembre 2019 (réception en kits). Chaque mallette (Figure 9) est constituée de :

- Un appareil de contrôle (1)
- Un étui (2)
- Un chargeur (3)
- Un cordon de sécurité (4)
- Une notice d'instruction (5)
- Une procédure et les numéros de téléphone en cas de besoin (pharmacie/laboratoire)



Figure 9 : Mallette du Zalviso®

Chaque mallette a reçu un numéro identifiant (de 1 à 5) pour la clinique Claude Huriez et chaque composant a été identifié avec le numéro correspondant à sa mallette afin d'éviter au maximum les pertes en matériel.

*ii. Accord d'achat et création de codes GEF*

En parallèle, un accord de convention pour un achat des consommables *via* un groupement d'achat hospitalier a permis l'obtention d'un numéro de marché, indispensable à la création des produits dans le logiciel GEF.

Les fiches de référencement ainsi que l'emplacement des produits ont été envoyées le 7 janvier 2020, après validation par le pharmacien référent de gamme, et les codes GEF (Tableau 3) ont été émis le 09 janvier 2020.

**Tableau 3 : Liste des libellés GEF et informations associées**

Désignation du produit dans GEF	Code GEF	Magasin	Conditionnement
SUFENTANIL 15µG CP SUBLING CART40 PCA ZALVISO (ST)*	71398G	STUPEFIANTS	20
KIT DE DISPENSATION PCA ZALVISO 95005639*	742623Z	MDIME STOCK	20
ETIQUETTE ID PATIENT PCA ZALVISO 95005540*	742630G	MDIME STOCK	50
CORDON DE SECURITE PCA ZALVISO 95005551*	742631H	HORS STOCK (HS)	1
ETUI PCA ZALVISO 95005549*	742626C	HORS STOCK (HS)	1
CARTE ACCES IDE PCA ZALVISO 95005541*	742624A	HORS STOCK (HS)	5
BOUCHON NETTOYAGE PCA ZALVISO 95005544*	742627D	HORS STOCK (HS)	10
BOUCHON DISTRIBUTEUR PCA ZALVISO 95005548*	742628E	HORS STOCK (HS)	20
CHARGEUR PCA ZALVISO 95005543*	742625B	HORS STOCK (HS)	1

*iii. Stupéfiants*

Les procédures relatives à l'utilisation des stupéfiants en vigueur au sein du CHU ont été mises à jour fin 2019, en y ajoutant les informations relatives au Zalviso®.

Le choix s'est porté vers la mise en place de dotations avec deux services porteurs :

- 20 cartouches dans la dotation de la salle de soins de surveillance post-interventionnelle (SSPI),
- 2 cartouches dans la dotation des soins intensifs péri-opératoires (SIPO).

Afin de faciliter, de sécuriser la traçabilité des stupéfiants et de limiter le risque de péremption des cartouches de sufentanil, une seule dotation a été instaurée en SSPI. Le SIPO détient une dotation « de secours » prévue pour pallier à une éventuelle fermeture des blocs et donc du SSPI (nuit, week-end). Le SIPO est géographiquement situé au centre des services utilisateurs de Zalviso® et est accessible par tout médecin anesthésiste-réanimateur. Cette dotation de secours ne doit être utilisée qu'à titre exceptionnel, comme précisé dans la procédure relative à l'utilisation du Zalviso®.

De nouveaux relevés nominatifs d'administration des médicaments stupéfiants prélevés dans la dotation, similaires aux actuels, mais applicables au Zalviso® ont été rédigés (Figure 10). Ils doivent, eux aussi, être datés et signés par le prescripteur.

**Relevé nominatif d'administration des médicaments  
stupéfiants prélevés dans la dotation**



Etablissement : \_\_\_\_\_ Unité de soins : \_\_\_\_\_

<b>MEDICAMENT : ZALVISO® 15µg – Cartouche de 40 comprimés – Voie sublinguale</b>					
Date Heure	N° appareil	Nom/Prénom du malade	Identité du prescripteur	Identité de la personne ayant administré	Signature de la personne ayant administré
		<i>Coller l'étiquette patient</i>			
		Nombre de comprimés restants dans la cartouche : .....			

**Figure 10 : Relevé nominatif d'administration du Zalviso®**

Le renouvellement des dotations est identique à la procédure classique en vigueur dans l'établissement.

#### *iv. Dispositifs médicaux*

Le nombre de consommables pour Zalviso® est important (cf. Tableau 2). Ils possèdent tous un code GEF, désigné précédemment dans le Tableau 3.

Il a été décidé de ne mettre en stock à la PUI que les deux consommables les plus utilisés : les kits de dispensation (contenant une étiquette d'identification, un distributeur et son bouchon, et une notice) et les étiquettes d'identification du patient.

Ces deux consommables ont également été intégrés dans les dotations de la SSPI et les étiquettes d'identifications ont été ajoutées dans les dotations de tous les services formés à l'utilisation de Zalviso®.

L'ensemble des autres consommables de Zalviso® ont été mis en hors stock (« MDIME HS »), avec une commande possible à la demande des services.

*b) Mise en place d'une procédure et des protocoles informatisés*

En parallèle du référencement, une procédure relative à l'utilisation et au circuit du Zalviso® a été rédigée. Elle comporte la présentation du dispositif, les modalités de prescription et le chemin d'accès aux protocoles informatiques, la dispensation, le suivi ainsi que le tableau récapitulatif des codes GEF pour les commandes.

Pour simplifier l'introduction du Zalviso®, le circuit a été copié sur le circuit existant des ACP IV. En effet, la pose des ACP est réalisée en SSPI par les infirmiers anesthésistes diplômés d'état (IADES). Puis, les patients sont transférés dans les services d'aval définis (selon la chirurgie et les besoins) : Unité de Surveillance Continue (USC), Soins Intensifs Péri-Opératoires (SIPO), Unité de Transplantation d'Organes (UTO), urologie, soins intensifs néphrologiques ou néphrologie.

La création du protocole informatisé Zalviso® (Figure 11) a été réalisée à partir du protocole existant d'ACP IV afin d'obtenir les mêmes surveillances. La prescription conditionnelle de Sétofilm® (Ondansétron en film orodispersible) a été ajoutée, pour pallier à l'absence de dropéridol généralement prescrit dans les ACP IV.



**Figure 11 : Capture d'écran de la prescription informatisée du protocole Zalviso®**

De plus, le protocole d'anesthésie greffe existant a été actualisé, permettant au prescripteur de choisir la forme d'ACP de sufentanil souhaitée (SL ou IV).

Il est à noter que le service de néphrologie n'est pas encore informatisé et que les prescriptions sont réalisées dans le dossier papier du patient.

Cette procédure a été validée en groupe expert des médicaments le 3 juin (report du 16 mars) puis en COMEDIMS le 12 juin 2020 (report du 10 avril) et figure désormais dans les procédures qualité du site intranet de l'établissement.

c) Mise en place des formations

Entre novembre et décembre 2019, l'équipe de pharmacie s'est rendue dans les futurs services utilisateurs de Zalviso® afin d'y rencontrer les cadres de santé, de présenter le projet et de définir un planning de formation. Une liste du personnel soignant, à jour, leur a été demandée afin de réaliser les feuilles d'émargement pour les formations.

Les formations se sont déroulées du 16 décembre 2019 au 23 janvier 2020 dans les six unités de soins. Les cadres de santé responsables des services ont tous suivi au moins une formation.

Trente IADES du bloc d'anesthésie viscérale ont été formés (100% de l'équipe). Trois IADES des autres blocs (ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie et chirurgie ambulatoire) ont également suivi la formation.

Concernant les services de soins, 60 IDE de jour et 20 IDE de nuit ont été formés, répartis comme suit :

- USC / SIPO : 22 IDE de jour et 4 de nuit soit 63,4% de l'équipe
- Urologie : 15 IDE de jour et 4 de nuit soit 82,6% de l'équipe
- Soins intensifs néphrologiques / néphrologie : 16 IDE de jour et 7 de nuit soit 76,7 % de l'équipe
- UTO : 7 IDE de jour et 5 de nuit soit 100% de l'équipe.

Les aides-soignants (AS) étaient conviés aux formations. De ce fait, 5 AS ont été formés à l'USC/SIPO et 4 AS en UTO.

Au total, 83,1% de l'effectif infirmier total a pu être formé (113/136) sur les 23 formations effectuées. La durée moyenne d'une formation était de 60 minutes soit un total de 23 heures de formation.

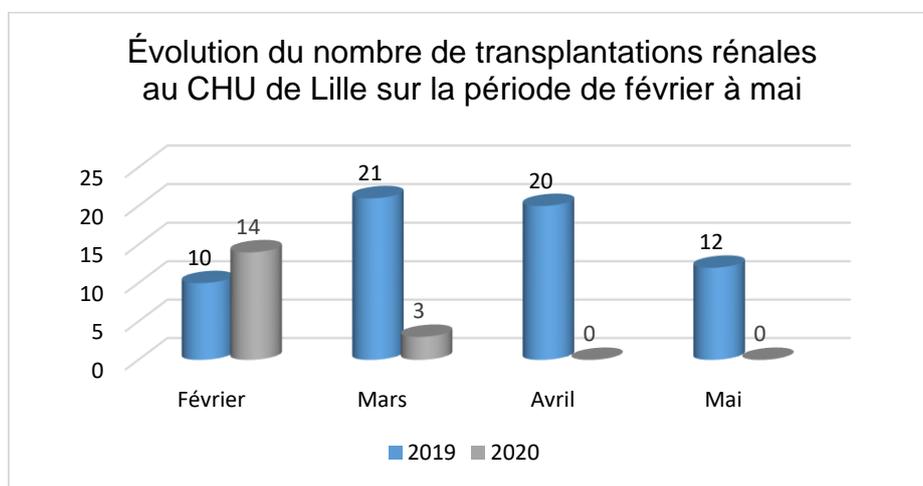
Un *staff* a également été réalisé auprès des anesthésistes, des néphrologues, des pharmaciens et des internes avant l'introduction du dispositif. Quasiment 200 soignants ont été sensibilisés au dispositif et à son circuit avant sa mise en place.

## **2. Population étudiée**

Les patients bénéficiant de Zalviso® entre le 03 février 2020 et le 30 avril 2020 ont été inclus dans l'étude. La population était constituée de douze patients hospitalisés à l'hôpital Claude Huriez du CHU de Lille pour une transplantation rénale à l'exception d'un patient, greffé hépatique, admis pour la découverte d'un faux-anévrisme.

La cohorte de douze patients s'explique par une durée raccourcie de l'étude, en raison de l'arrivée inattendue du coronavirus. En effet, l'apparition du SARS-COV-2 en France[54] a contraint les hôpitaux à s'adapter et à réorganiser les services, en reportant toutes les chirurgies non vitales, avec une décision nationale de suspendre les greffes rénales jusqu'à nouvel ordre. Les inclusions ont donc eu lieu du 03 février au 16 mars 2020, au lieu du 30 avril 2020 initialement prévu. La France est entrée en confinement le 17 mars 2020[55] et a initié son déconfinement le 11 mai 2020[54].

La Figure 12 montre l'évolution des greffes rénales réalisées au CHU de Lille en 2019 (hors période COVID) et en 2020 (avec l'apparition de la COVID).



**Figure 12 : Évolution du nombre de transplantations rénales en 2019 et 2020**

### **a) Caractéristiques de la population étudiée**

Douze patients ont été inclus dans l'étude, majoritairement représentés par des hommes. Le détail de la population étudiée est décrit dans le Tableau 4. Les patients fumeurs ont dû observer un sevrage tabagique pré-greffe.

Onze patients (91,7 %) ont bénéficié d'une greffe rénale et un patient (8,3 %) a été opéré suite à l'apparition d'un faux-anévrisme de l'anastomose artérielle hépatique à quatre ans d'une transplantation hépatique pour une maladie de Caroli.

Parmi nos onze patients greffés rénaux, les dons à partir d'un donneur vivant étaient minoritaires (18,2 %) comparativement aux patients recevant un rein d'un donneur décédé (81,8 %).

Plusieurs maladies sont à l'origine des greffes, avec la répartition suivante :

- Néphropathie à dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A (25,0 %)
- Néphropathie diabétique (25,0 %)
- Néphropathie vasculaire / néphroangiosclérose (16,7 %)
- Néphropathie d'origine indéterminée (16,7 %)
- Hyalinose segmentaire et focale (8,3 %)
- Maladie de Caroli pour la transplantation hépatique (8,3 %).

**Tableau 4 : Description de la population (n = 12).**

**Les résultats sont présentés en médiane [Q1 ; Q3]**

Âge (années)		53,0 [46,7 ; 63,0]	
Poids (kilogrammes)		81,5 [73,5 ; 89,2]	
Durée hospitalisation (jours)		9,0 [8,7 ; 12,5]	
		n	%
Homme		11	91,7 %
Femme		1	8,3 %
Type de greffe	Rénale	11	91,7 %
	Hépatique	1	8,3 %
Corpulence déterminée en fonction de l'IMC (kg/m <sup>2</sup> )	IMC < 25	5	41,7 %
	[25 ; 30[	3	25,0 %
	[30 ; 35[	3	25,0 %
	[35 ; 40[	0	0,0 %
	IMC ≥ 40	1	8,3 %
Antécédents	HTA	9	75,0 %
	Dyslipidémie	4	33,3 %
	Diabète	4	33,3 %

b) Durée de bloc opératoire et gestes associés

Le temps médian passé au bloc opératoire était de 188,0 minutes [148,0 ; 233,5] soit environ trois heures. Quatre patients ont bénéficié d'un TAP bloc (33,3 %) et deux patients ont reçu une infiltration (16,7 %).

c) Arrêt de traitement

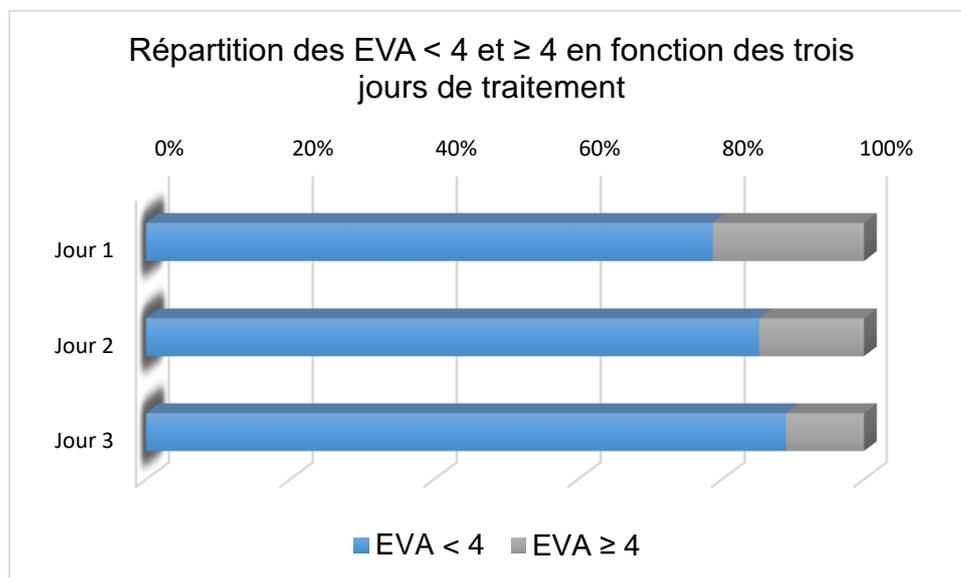
Aucun arrêt précoce de traitement n'a été recensé.

**3. Recueil des données à partir du logiciel Sillage™ et des dossiers papiers**

a) Recueil des EVA

359 relevés d'EVA ont été effectués pour nos patients. Ils étaient issus du logiciel Sillage™ pour les services informatisés et des dossiers papiers pour les services non informatisés. En moyenne, ce sont donc 30 EVA par patient, sur la durée de l'ACP, qui ont été relevées.

Sur les trois jours de traitement, 84% des EVA étaient inférieures à 4 et 16% des EVA étaient supérieures ou égales à 4. La Figure 13 répartit ces EVA en fonction des jours de traitement. On peut observer une décroissance des EVA  $\geq 4$  dans le temps.



**Figure 13 : Répartition des EVA < 4 et  $\geq 4$  en fonction des trois jours de traitement**

Les moyennes des EVA par jour de traitement sont indiquées dans le Tableau 5.

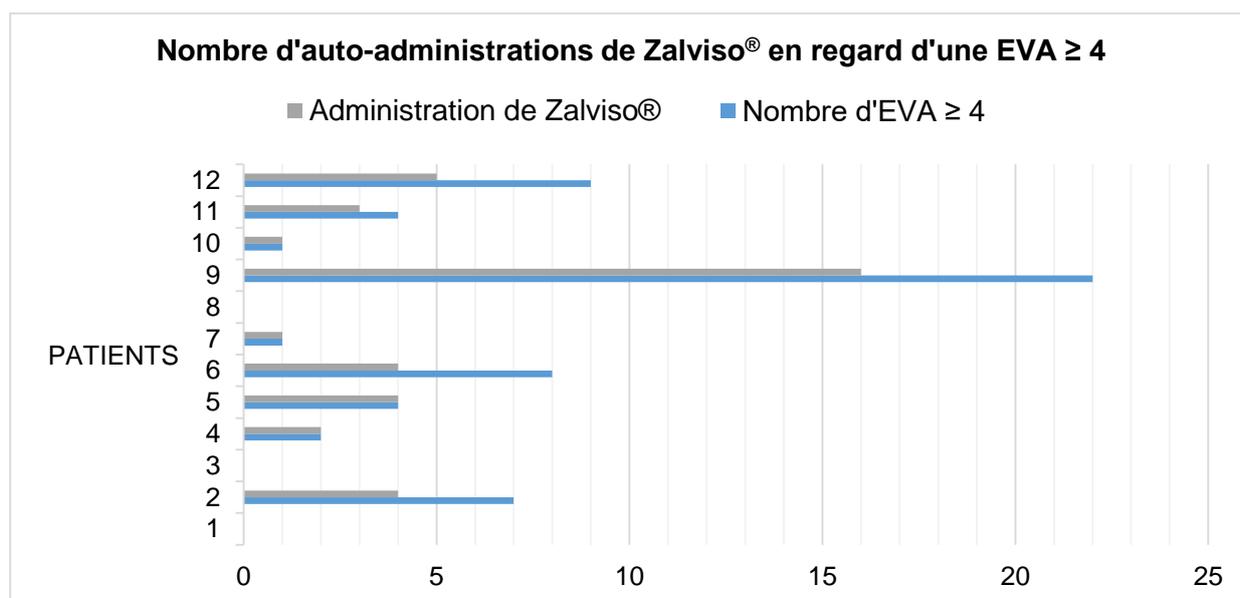
**Tableau 5 : Moyennes des EVA selon les jours de traitement**

	Moyenne des EVA $\pm$ écart type
<b>Jour 1</b>	1,85 $\pm$ 2,26
<b>Jour 2</b>	1,12 $\pm$ 1,75
<b>Jour 3</b>	1,07 $\pm$ 1,76

De plus, le nombre total d'EVA  $\geq 4$  par patient a été relevé (douleur modérée à sévère).

Neuf patients, parmi les douze, ont au moins eu une EVA supérieure ou égale à 4 dans les 72 heures post-opératoires (75,0 %), comme visible sur la Figure 14. Ces EVA  $\geq 4$  n'étaient pas toutes compensées par une prise médicamenteuse.

Parmi les trois patients n'ayant que des EVA  $< 4$ , un patient avait reçu une infiltration (33,3 %) et les deux autres patients avaient bénéficié d'un TAP bloc (66,7 %).

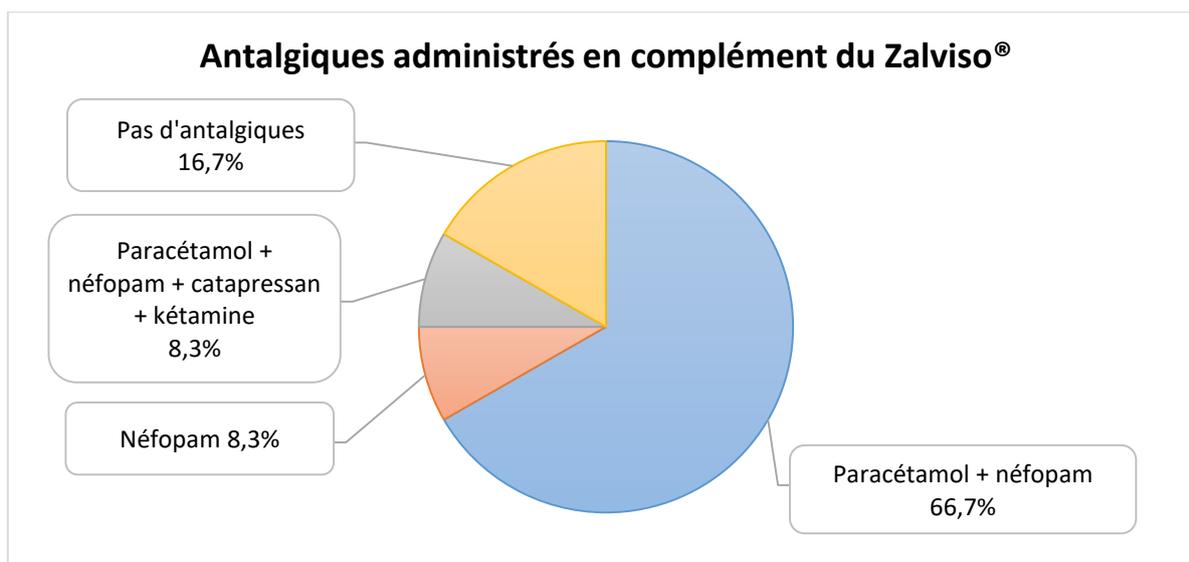


**Figure 14 : Nombre d'auto-administrations de Zalviso® en regard d'une EVA  $\geq 4$**

*b) Recueil des co-administrations d'antalgiques*

Parmi les patients, dix avaient reçu une co-analgésie (83,3%) (Figure 15).

Sur la période effective d'utilisation de l'ACP (d'environ trois jours), la dose médiane en paracétamol administrée était de 3,5 g [0,75 ; 5] et celle de néfopam de 220 mg [140 ; 255]. Le patient 9 (le plus douloureux) a également reçu 450  $\mu$ g de catapressan et 300 mg de kétamine sur 72h.



**Figure 15 : Antalgiques co-administrés à l'ACP**

c) Recueil des antiémétiques co-administrés

L'ondansétron (Sétofilm®) n'a quasiment pas été consommé par les patients. Seuls deux patients ont consommé un comprimé sublingual de 4 mg de Sétofilm®. Cependant, il est difficile d'imputer ces nausées à la prise de sufentanil.

d) Recueil des effets indésirables

Aucun EI n'a été recueilli depuis le logiciel Sillage™.

**4. Extraction des données à partir des appareils de contrôle du Zalviso®**

Les données des cinq appareils de contrôle du Zalviso® ont été extraites afin d'obtenir les données exactes d'administration.

a) Prise du premier comprimé de Zalviso®

Le délai médian de prise du premier comprimé de sufentanil après la pose de l'ACP était de 160,5 minutes [97,5 ; 255,5] soit environ 2 heures et 40 minutes.

Le Tableau 6 détaille le délai médian de première prise si une infiltration ou un TAP bloc avaient eu lieu à la fin de l'intervention.

**Tableau 6 : Délai médian de première prise du Zalviso® suivant la réalisation d'un geste en fin d'intervention**

	n	Délai médian de 1 <sup>ère</sup> prise [Q1 ; Q3] (minutes)
TAP Bloc	4	163,0 [154,5 ; 365,7]
Infiltration	2	178,0 [125,0 ; 231,0]
Pas de geste	6	136,0 [74,5 ; 231,2]

*b) Détails de l'utilisation*

L'appareil, programmé pour une durée d'utilisation de 72 heures, a eu une durée d'utilisation réelle médiane de 56,3 heures [46,3 ; 65,3] en bornant l'utilisation par la prise du premier comprimé et la prise du dernier comprimé.

Le nombre médian de comprimés consommés était de 25,5 [11,7 ; 37,0] correspondant à une seule cartouche de 40 comprimés. Deux patients (16,7 %) ont utilisés deux cartouches pour une consommation de 47 et 71 comprimés.

En moyenne, 14,0 comprimés étaient consommés le premier jour [5,5 ; 19,0] puis une diminution de cette consommation a été observée au deuxième jour et au troisième jour avec respectivement 5,5 comprimés [4,0 ; 14,0] et 2,0 comprimés [0,0 ; 9,2].

La dose cumulée médiane en sufentanil était de 382,5 µg [176,3 ; 555,0] sur la période. Le minimum consommé a été de 75,0 µg et le maximum de 1065,0 µg de sufentanil. L'intervalle de rémedication moyen était de 127 minutes soit environ 2 heures.

*c) Demandes rejetées*

Le nombre médian d'appuis entraînant une demande rejetée était de 4,5 [0,0 ; 16,7] et celui des administrations non autorisées de 12,5 [8,2 ; 21,5] avec trois caractéristiques principales :

- Étiquette d'identification non valide = 9,5 [3,5 ; 18,0]
- Délai d'inactivité dépassé = 2,5 [1,75 ; 4,0]
- Orientation non valide = 0,0 [0,0 ; 2,0].

*d) Calcul de la somme des différences d'intensité douloureuse à 24, 48 et 72 heures (SPID)*

Le *SPID* correspond à la somme des différences entre le score initial de la douleur et le score mesuré à un instant donné. Le score initial de la douleur a été le premier score recueilli en service de soins (pas de score disponible en SSPI) et le score mesuré à un instant donné est représenté par nos EVA, indépendamment d'une prise de sufentanil.

Les *SPID* 24, 48 et 72 calculés sont respectivement 26,5 [18,2 ; 35,7], 61,0 [42,7 ; 74,5] et 76 [62,2 ; 103,5].

## 5. Recueil de la satisfaction des patients

Tous les patients ont été rencontrés à au moins 48h d'utilisation du dispositif. Les questions posées aux patients sont disponibles en Annexe 1. Les patients ont été rencontrés lors de leur séjour en UTO (58,3 %) ou en néphrologie (41,7 %). Tous les patients ont reçu l'information dans le service de soins d'aval par les IDE et n'ont reçu qu'une seule information durant leur parcours de soins. Aucun patient n'a reçu de « fiche d'information patient » sur l'ACP.

Le Tableau 7 résume les principales réponses recueillies grâce aux questionnaires.

**Tableau 7 : Recueil des avis des patients sur leur prise en charge**

Caractéristiques	n	(%)
Qualité des explications fournies par IDE		
Très satisfait	12	100
Satisfait	0	0
Insatisfait	0	0
Très insatisfait	0	0
Facilité d'utilisation du dispositif		
Très simple	11	91,7
Simple	0	0
Difficile	1	8,3
Très difficile	0	0
Problème étiquette d'identification		
Oui	10	83,3
Non	2	16,7
Qualité de PEC de la douleur		
Très satisfait	6	50,0
Satisfait	5	41,7
Insatisfait	1	8,3
Très insatisfait	0	0

Les patients ont tous été très satisfaits de la qualité des explications fournies par les IDE et pour la plupart ont trouvé le dispositif très simple à utiliser. La qualité de la PEC de la douleur a été satisfaisante mais des problèmes liés à l'étiquette d'identification restent notables.

#### a) Zoom sur l'étiquette d'identification

L'étiquette d'identification, comme précisé précédemment, permet la délivrance d'un comprimé grâce au capteur positionné sur le pouce du patient. Lorsque le patient ressent une douleur, il peut apposer son pouce au niveau du bouton de l'appareil de contrôle où il y aura une reconnaissance avec la cartouche permettant la libération d'un comprimé (rappel : Figure 8). Cette étiquette est indispensable pour la délivrance des comprimés. Cependant, il s'agit d'un adhésif pouvant se décoller lors de la toilette, par exemple.

Parmi les douze patients, deux patients n'ont eu aucun problème avec leur étiquette (Tableau 7) et n'ont porté qu'une seule étiquette pendant la durée de leur traitement. Ces deux patients portaient un pansement transparent protecteur (type *Tegaderm™*) comme préconisé lors des formations.

Les problèmes rencontrés pour la majorité des patients étaient un décollement de l'étiquette survenant notamment lors de la toilette ou une déconnexion de l'étiquette avec l'appareil de contrôle. Durant nos recueils, nous avons pu observer que trois patients ne possédaient pas de pansement protecteur sur leur étiquette, diminuant ses chances de maintien pendant 72h.

#### b) Zoom sur les effets indésirables

Nous avons posé la question aux patients sur la mise en garde par les soignants d'éventuels EI pouvant survenir sous Zalviso®. Deux patients (16,7%) pensaient avoir reçu une information. Les autres n'avaient pas été informés du risque potentiel d'EI.

Comme décrit précédemment, aucun EI n'a été rapporté dans le logiciel Sillage™. Cependant, un patient nous a rapporté une sensation de brûlure des yeux puis un larmolement environ cinq minutes après chaque prise de Zalviso®. Cet EI a été transmis au centre régional de pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais.

#### c) Comparaison avec une analgésie contrôlée par le patient intraveineuse

Deux patients avaient, lors d'une précédente hospitalisation, eu recours à une ACP IV. Une comparaison globale entre les deux dispositifs (IV et SL) leur a été demandée. Un des deux patients n'avait pas trouvé de différence notable entre les deux dispositifs. Le deuxième patient a émis un avis positif sur l'ACP SL.

## **6. Recueil des avis et de la satisfaction des soignants**

Le recueil des questionnaires soignants, disponible en Annexe 2, a été effectué entre le 1<sup>er</sup> avril et le 15 mai 2020.

Trente-quatre questionnaires ont fait l'objet d'une réponse par les soignants suivants :

- 18 IDE (53,0 %), 8 IADES (23,5 %), et 2 AS (5,9 %),
- 3 cadres de santé (8,8 %), 2 médecins (5,9 %) et 1 interne (2,9 %).

Les résultats de la satisfaction et la durée des formations sont présentés dans le Tableau 8 et ont été évalués par 32 soignants (deux IDE n'ayant pu assister aux formations). Les résultats sur le début de l'utilisation du Zalviso® sont également présentés dans le Tableau 8.

**Tableau 8 : Avis des soignants sur la formation et l'utilisation du Zalviso®**

Caractéristiques	n	(%)
Formation à l'utilisation		
Oui	32	94,1
Non	2	5,9
Qualité des explications fournies		
Très satisfait	14	43,7
Satisfait	18	56,3
Insatisfait	0	0
Très insatisfait	0	0
Durée de la formation		
Trop longue	0	0
Adaptée	29	90,6
Trop courte	3	9,4
Temps de préparation ( <i>versus</i> ACP IV)		
Allongé	0	0
Identique	10	52,6
Raccourci	9	47,4
Non concerné (NC)	15	NC
Mobilité des patients ( <i>versus</i> ACP IV)		
Facilité	12	54,5
Identique	8	36,4
Diminuée	2	9,1
Non concerné (NC)	12	NC
Transfert des patients ( <i>versus</i> ACP IV)		
Facilité	10	47,7
Identique	7	33,3
Difficile	4	19,0
Non concerné (NC)	13	NC
Place dans le service		
Oui	20	71,4
Non	8	28,6
Non concerné (NC)	6	NC

a) Zoom sur l'explication et la manipulation du dispositif

Trois soignants ont ressenti des difficultés lors de l'explication du dispositif aux patients jugeant le dispositif trop compliqué à expliquer et émettant des difficultés de compréhension de la part des patients.

Il en est de même pour la manipulation du dispositif où quatre soignants ont rencontré des difficultés. Pour deux d'entre eux, l'appareil n'avait pas été rechargé en SSPI entraînant une impossibilité d'utilisation ; pour d'autres, la capsule d'amorçage n'avait pas été correctement éjectée.

Cependant, dans les deux cas, un des soignants n'avait pas bénéficié de la formation.

b) Zoom sur le circuit d'approvisionnement

Le circuit des mallettes, expliqué lors des formations et défini dans la procédure relative au Zalviso<sup>®</sup>, a été jugé « difficile » pour 25,9 % des soignants. Un quart d'entre eux pensent que le circuit n'était pas adapté. Un tiers (33,3 %) n'avait pas émis d'avis particulier et 40,8 % l'avaient trouvé simple.

c) Zoom sur la dose fixe de 15 µg et la place du Zalviso<sup>®</sup>

Selon 66,7 % des soignants (16/24), la dose fixe de 15 µg était un avantage. Elle permettrait une « standardisation de la technique » avec « éviction des erreurs » car « pas de préparation ». Certains avaient également remarqué une « efficacité supérieure » et « pas de douleur ressentie par les patients ».

Huit soignants (33,3 %) pensaient que la dose fixe n'était pas « adaptable » et que « chaque patient était différent ».

Au total, 71,4 % des soignants pensaient que l'ACP SL possède sa place dans leur service. Une facilité d'utilisation avec possibilité de dé-perfusion rapide permettant une autonomie réelle, surtout chez les jeunes patients, était rapportée.

Huit soignants pensaient au contraire que Zalviso<sup>®</sup> n'était pas un choix pour leur service. Le dispositif ne serait pas, selon eux, « adapté pour des chirurgies lourdes », car ne permettrait pas une dé-perfusion rapide et « une non-adaptabilité de la dose fixe pour tous les patients ». La question du coût a été abordée dans un questionnaire, mettant en regard un dispositif trop cher au regard du faible bénéfice apporté. Enfin, un soignant soulignait l'intérêt lié à la sécurité de programmation notamment pour des services qui n'auraient pas l'habitude des ACP.

## DISCUSSION

### 1. Principaux résultats

Le référencement du Zalviso® au CHU de Lille a permis d'agrandir le parc d'ACP disponible en y ajoutant une nouvelle technologie. La longue mise en route de ce dispositif peut s'expliquer par le nombre conséquent d'intervenants impliqués pour son référencement.

Les formations, jugées au minimum satisfaisantes par tous les soignants, ont permis de former plus de 83 % de l'effectif ciblé, malgré de nombreuses rotations d'équipes. Les aides-soignants étaient conviés lors des formations. En effet, nous avons voulu pleinement les intégrer à la mise en place du Zalviso® : ils peuvent être amenés à manipuler le dispositif (avec les IDE) ou à répondre aux questions de certains patients. De plus, ils jouent un rôle important, notamment lors de la toilette, pour le maintien des étiquettes d'identifications.

L'apparition de la pandémie du coronavirus a perturbé l'organisation des hôpitaux français et engendré l'arrêt des chirurgies non vitales incluant la greffe rénale[56]. Sur notre période d'étude, une quarantaine de patients auraient pu être inclus. L'habitude de prescription des utilisateurs en ACP IV n'a pas permis d'en faire bénéficier les premiers patients greffés rénaux de février 2020. Malgré cela, la reprise des greffes rénales mi-juin 2020 au CHU a permis à onze patients (en date du 24 juillet 2020) de bénéficier du Zalviso®.

Après la mise en place du Zalviso®, aucun patient n'a demandé l'arrêt du dispositif pour inefficacité et aucun EI n'a conduit à un arrêt. Pendant les 56 heures effectives de traitement, l'intensité douloureuse des patients a été décroissante avec des EVA < 4, répondant à l'objectif principal. Le nombre de comprimés administrés, allant de 5 à 71, a permis de contrôler la douleur post-opératoire. Peu de demandes n'ont pas été honorées. Elles représentent, en nombre médian, 4,5 demandes par patient. Cependant, certains patients appuient plusieurs fois pensant que le nano comprimé n'a pas encore été délivré du fait de sa petite taille et de sa légèreté.

Le recueil du poids des patients montre que les IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> ne sont à priori pas moins soulagés, ne consomment pas plus de comprimés, et n'ont pas plus d'EI. De même, la consommation moyenne d'une cartouche de 40 comprimés de sufentanil correspond aux publications sur l'utilisation hospitalière de Zalviso®[47–49].

Parmi nos onze patients greffés rénaux, les dons à partir d'un donneur vivant étaient minoritaires à 18,2 % mais correspondaient aux données de la littérature. Cette modalité de greffe est actuellement réalisée pour 16,0 % des patients en France[57]. Ce taux devrait s'accroître lors des prochaines années, car le don à partir du vivant est une des priorités du dernier plan greffe[58].

C'est lors de la présentation de l'ACP SL aux néphrologues qu'ils nous ont alertés sur la fréquence non négligeable des douleurs chroniques chez les patients néphrectomisés. De ce fait, nous leur avons proposé que leurs patients puissent également bénéficier du Zalviso® et que les protocoles post-opératoires pour la douleur soient réévalués. En effet, la douleur post-chirurgicale persistante sévère touche 2 à 10 % des adultes subissant une intervention chirurgicale[59,60]. Il est donc important de maîtriser correctement cette douleur pendant l'hospitalisation pour en éviter les répercussions. Les patients greffés sont revus lors d'une consultation de suivi[61] à 3 mois, 6 mois et 1 an.

Au cours de leur séjour, les patients n'ont reçu qu'une seule information sur l'ACP sans remise de document type « fiche d'information patient ». Ce principe est identique à l'ACP IV où aucun document papier n'est remis. Le patient reçoit une information unique, en post-opératoire, de la part d'un IDE dans le service d'aval car les patients sont transférés directement de la salle de réveil, encore sous l'effet de la sédation[62]. L'information donnée par le soignant doit être « claire, loyale et adaptée »[63] mais surtout impartiale[64]. En effet, l'avis des soignants entre en jeu dans l'adhésion du traitement et beaucoup d'IDE craignent les EI notamment respiratoires[27]. Certains patients n'ont pas actionné Zalviso® alors que leur EVA était supérieure à quatre. L'IDE joue alors un rôle important lors de son passage en chambre. Un travail sur le discours approprié pour l'introduction d'une ACP est en cours, suite à la mise en place du Zalviso®, afin d'harmoniser les informations transmises aux patients bénéficiant d'une ACP (IV ou SL) au sein de l'établissement. Ce travail est réalisé en lien avec le réseau douleur dans la continuité de la présentation du Zalviso® en Comité de Lutte contre la Douleur (CLUD) où celui-ci avait reçu un accueil positif.

Les antalgiques administrés en supplément du sufentanil dans le cadre de la PEC de l'analgésie multimodale ont été recueillis. Pour trois patients, cette analgésie n'a pas été respectée puisqu'aucun autre antalgique n'a été administré. Une étude de Binhas *et al.*[65], rapporte l'épargne morphinique générée grâce à l'analgésie multimodale

(avec la morphine comme molécule de référence). Les associations les plus fréquentes sont retrouvées avec le néfopam, le paracétamol, la kétamine, la gabapentine et les AINS. Nous retrouvons également ces associations avec le sufentanil, malgré l'absence de prescription d'AINS, au vu des pathologies rénales, et l'absence de prescription de gabapentine. De même, l'administration en fin d'intervention de néfopam permettrait de limiter les bolus ultérieurs en morphiniques[66]. Il serait intéressant d'envisager une étude clinique randomisée pour évaluer ces associations et leurs impacts. Le recueil des données issues du logiciel Diane® du bloc opératoire montre que six patients ont reçu de la kétamine lors de l'intervention (sans précision du moment). Cependant, il reste difficile de démontrer une conséquence sur la suite de la PEC eu égard au faible effectif étudié.

Grâce aux questionnaires de satisfaction réalisés auprès des patients, nous avons pu recueillir un EI non prévisible et non déclaré aux IDE. Le patient opéré d'un volumineux faux-anévrisme tardif avait subi une résection de l'anévrisme puis une réimplantation de l'artère hépatique du greffon sur l'artère splénique native, intervention particulièrement douloureuse comme en témoigne sa consommation de 47 comprimés sur 50 heures. Le patient, s'auto-administrant les comprimés, a remarqué qu'environ cinq minutes après chaque prise, il ressentait une sensation de brûlure dans les yeux puis un larmoiement. Cet EI était désagréable mais non douloureux. L'EI, non présent dans le RCP du Zalviso®, a été déclaré au service de pharmacovigilance. Il s'est avéré qu'aucun cas similaire n'avait été déclaré dans la base nationale de pharmacovigilance. La pharmacocinétique du sufentanil a été approfondie à la recherche d'un éventuel passage dans les sécrétions lacrymales, mais aucun élément bibliographique n'a été retrouvé. Enfin, le seul excipient à effet notoire présent dans la formulation est le colorant azoïque, connu pour être responsable de réactions allergiques, mais aucune précision n'a pu être apportée. Le corps médical n'avait pas été mis au courant de cet EI, n'engendrant pas d'arrêt prématuré du traitement.

Les nausées, fréquemment décrites[44], et systématiquement prévenues dans les ACP IV, n'ont été que peu retrouvées. En effet, seuls deux patients ont reçu un seul film orodispersible d'ondansétron 4mg, peu après la sortie du bloc opératoire. Il est donc difficile d'imputer les nausées à une prise de sufentanil.

La plupart des patients ayant reçu l'ACP SL étaient présents pour une greffe rénale. Un patient anciennement transplanté hépatique a également bénéficié de cette ACP.

Aucun patient néphrectomisé ou transplanté hépatique n'a pu être inclus du fait d'un arrêt prématuré de l'étude, ne permettant pas encore à ce jour de décrire un « patient type » ou à exclure certains profils patients comme nous l'aurions souhaité.

La comparaison des coûts entre une ACP IV et une ACP SL n'a pas encore été abordée. Les lois relatives aux marchés publics ne nous permettent pas d'exposer les coûts relatifs aux consommables et aux appareils de contrôle de Zalviso®. Aucune étude médico-économique à proprement parler n'a été réalisée dans le cadre de ce travail. Cependant, un regard sur les coûts avait été demandé par la COMEDIMS lors de l'accord initial de référencement. C'est dans ce cadre, que nous avons sensibilisé les soignants aux utilisations afin que le modèle reste économiquement viable. Cette pertinence économique est également liée au nombre de comprimés administrés. Si de trop faibles quantités de comprimés avaient été consommées, on pourrait penser qu'une association d'opioïdes à libération prolongée avec des interdoses à libération immédiate aurait été suffisante et donc, moins coûteuse.

De même, les temps de préparations n'ont pas été évalués. Cependant, d'après les résultats des questionnaires de satisfaction, le temps de préparation semble être raccourci pour 47,4 % des soignants (et identique pour 52,6 % d'entre eux). Le temps accordé pour le processus à l'ACP SL *versus* l'ACP IV a été décrite dans une publication récente réalisée dans quatre hôpitaux allemands [67] mettant en évidence une réduction significative de celui-ci (36 minutes pour l'ACP SL *versus* 49 minutes pour l'ACP IV ( $p < 0,0001$ )). Une autre publication irlandaise[68] relevait 15 minutes de préparation pour une ACP SL *versus* 29 minutes pour une ACP IV. Le gain de temps de préparation permet de réaffecter le temps de travail du soignant aux soins du patient.

Des études sur le (sur)coût de l'ACP SL ont été publiées dans plusieurs pays européens. Une étude réalisée en Allemagne en 2018[69] rapport que le surcoût serait de 70€ par procédure même si cette valeur dépend du prix d'achat de l'équipement (non communiqué). De même, une étude Irlandaise[68] retrouve un surcoût de 84 €. Au contraire, un autre mémoire réalisé en Belgique, indique que l'ACP SL reviendrait trois fois moins chère que l'ACP IV [70]. Il conviendrait de réaliser une étude complémentaire, au sein de notre établissement afin d'obtenir une idée plus précise des coûts différentiels. Cependant le coût de la technologie SL peut être

contrebalancée par le fait qu'aucune erreur de programmation ne soit possible[33], permettant d'éliminer un des risques humains liés à cette programmation.

## **2. Comparaison avec la littérature**

Les résultats obtenus ont fait l'objet d'une comparaison avec les données publiées dans la littérature. Le calcul des *SPID* a été effectué pour réaliser une comparaison avec les études de Melson, Jove et Ringold [47–49]. Plus le score *SPID* est élevé, plus la réduction de la douleur par rapport à l'inclusion est élevée. Dans leurs études, Jove et Ringold ont comparé leur *SPID* au placebo, leur servant de référence. Nous ne pouvons établir cette comparaison, n'ayant pas de groupe comparateur. De plus, nous n'avons pas pu noter les prises avec EVA avant la prise et EVA 1h après la prise car nous ne disposons pas de ces informations précises dans le logiciel Sillage™, ce qui engendre un biais pour nos calculs de *SPID*. Cependant, nous observons la même tendance que dans les études, à savoir une augmentation croissante du *SPID* dans le temps.

La population recueillie au sein de notre établissement est composée majoritairement d'hommes (91,7 %) ; ce qui est la tendance nationale[71] mais qui diffère avec la population étudiée dans ces études, composée majoritairement de femmes (64,7 % dans l'étude de Melson par exemple).

Le critère principal d'efficacité de l'étude de Melson[47] était l'appréciation globale du patient nommé *PGA* à 48 heures d'utilisation de l'ACP SL comparativement à l'ACP IV. L'évaluation a été réalisée à partir d'une échelle en quatre points (1 = faible ; 2 = satisfaisant ; 3 = bonne ; 4 = excellente) rapportée en pourcentage. Lorsque le patient répondait « bonne » ou « excellente », alors la méthode de contrôle de la douleur était considérée comme un succès. Ainsi, 78,5 % des patients étaient satisfaits de l'ACP SL comparativement à 65,6 % des patients recevant une ACP IV.

Nous pouvons relier cette satisfaction à notre questionnaire patient pour lequel la question était « globalement, comment évaluez-vous la qualité de votre prise en charge de la douleur dans le service par le dispositif Zalviso® ? ». A cette réponse, nous avons obtenu un taux de satisfaction de 92,0 % en cumulant les réponses « satisfaisantes » et « très satisfaisantes ». Cependant, l'impact subjectif est à prendre en considération. Chaque patient, lié à son histoire et à sa pathologie, n'a pas le même seuil de perception et de tolérance de la douleur. Les EVA sont propres à chacun et

non comparatives. Certains patients pensent qu'avoir mal après une intervention est la norme, comme le témoignent des EVA>4 non contrebalancées par la prise de comprimés, tandis que d'autres ne peuvent supporter la douleur. Il convient également de s'assurer que les patients ont bien compris la notion d'ACP et qu'ils n'attendent pas un aval soignant avant d'appuyer sur le dispositif.

Des techniques à l'aide de dolorimètre électrique[72] existent, pour permettre de diminuer les biais interindividuels liés à la perception de la douleur. Cependant, nous n'avons pas pu approfondir cette technique nécessitant la mise en place d'un essai clinique randomisé interventionnel.

Un des critères secondaires des études suscitées est l'appréciation globale du personnel soignant dénommée *HPGA*. Le recueil du temps, de la pénibilité, du contrôle de la douleur et de la satisfaction du dispositif ont permis la création d'un score. Certains de ces items ont également été évalués dans le questionnaire de satisfaction soignant mais aucun score n'a été défini. Au total, plus de 70 % des soignants du CHU de Lille souhaitent un maintien du Zalviso® dans leurs services de soins.

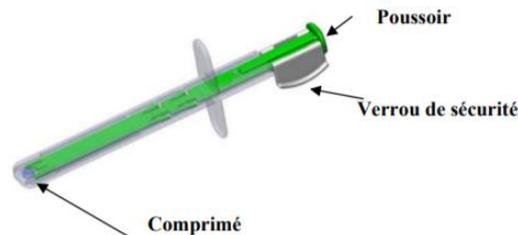
### **Nouvelles molécules**

Peu de nouvelles thérapies antalgiques ont fait leur apparition ces cinquante dernières années[73]. Les principales innovations concernent l'utilisation de médicaments plus anciens dans de nouveaux systèmes de délivrance et de nouvelles voies d'administration, comme les voies transdermiques, intranasales, transmuqueuses orales et sublinguales[74].

Par exemple, lonsys®[75], est un système transdermique utilisant l'iontophorèse pour permettre le transfert rapide du fentanyl dans la circulation. Il permet une auto-administration de 40 microgrammes de fentanyl avec une période réfractaire de dix minutes. Il a été démontré que ce système d'ACP transdermique offrait une analgésie comparable à celle de l'ACP IV de morphine[76]. Seulement, un retrait de lot[77] sur le produit a été conduit suite à un défaut pouvant déclencher une auto-activation du système et le produit n'est plus disponible sur le marché européen actuellement [78]. lonsys® a également été récemment retiré du marché américain[79].

Un autre exemple est le Dzuveo® (Figure 16) [38,80,81]. Il s'agit d'un applicateur jetable contenant un unique comprimé sublingual de 30 microgrammes de sufentanil. Il doit être administré par un professionnel de santé selon les besoins du patient, mais

pas plus d'une fois par heure, pendant maximum 48 heures. Celui-ci a été approuvé par l'European Medicines Agency mais n'est pas encore disponible en France. Il est disponible aux États-Unis sous le nom commercial de Dsuvia®[81].



**Figure 16 : Représentation schématique du Dzuveo®[80]**

Ces molécules, tout comme Zalviso®, sont indiquées chez des patients adultes souffrant de douleurs aiguës post-opératoires modérées à sévères. Il est à noter que le Zalviso® n'a pas encore eu l'autorisation de la *Food and Drug Administration* et n'est donc pas encore commercialisé sur le territoire américain[38].

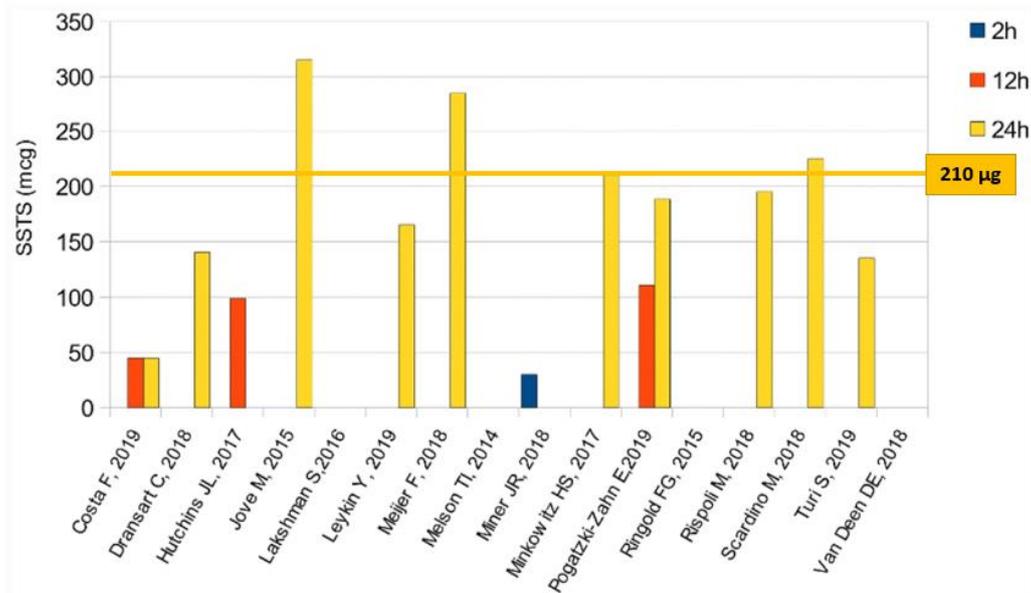
Des études[82–84], récemment publiées, rapportent l'utilisation de ces nouveaux dispositifs. Ils démontrent une non-infériorité *versus* placebo, tout comme le Zalviso®.

### **Comparaison du CHU de Lille avec une revue de la littérature**

Une récente revue de la littérature[85], publiée en avril 2020, s'est intéressée au sufentanil sublingual (15µg : Zalviso® et 30µg : Dsuvia®) pour la PEC de la douleur post-opératoire aiguë. Seize études ont pu être intégrées. L'objectif principal était l'évaluation de l'intensité de la douleur des patients mesurée par l'EVA à 12h et 24h. Les objectifs secondaires rapportaient les EI et la satisfaction des patients.

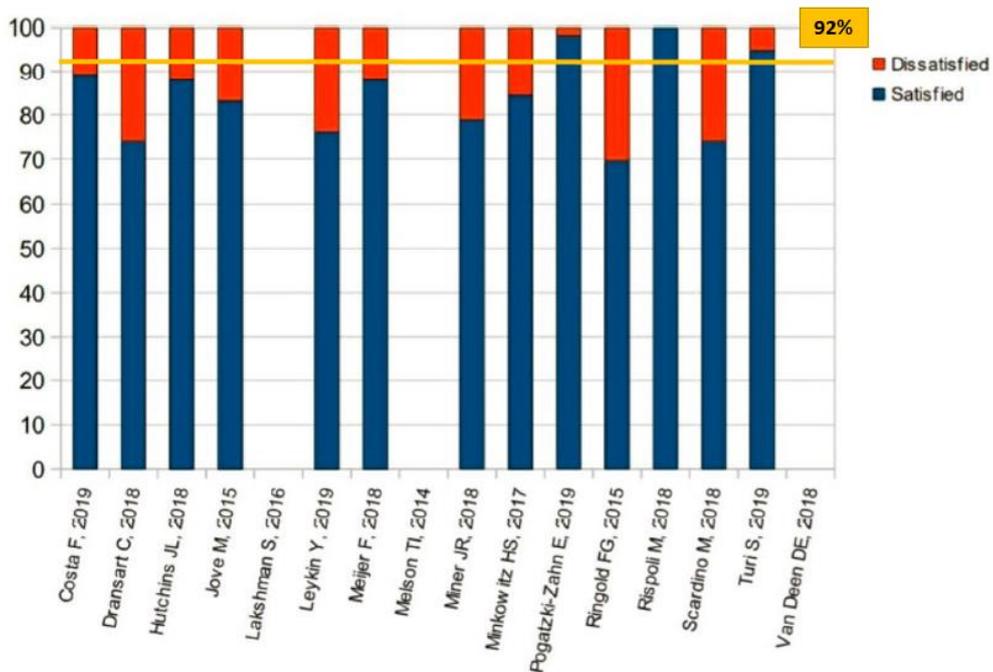
Dans dix études parmi les seize, la dose cumulative de sufentanil à 24h après l'opération a été rapportée. La dose moyenne de sufentanil était de 190,7 µg (± 77,1) comme présenté sur la Figure 17.

Au CHU, la dose médiane de sufentanil administrée était de 210,0 µg [60,0 ; 318,7]. Les résultats obtenus sont concordants.



**Figure 17 : Doses cumulées de sufentanil sublingual d'après Giaccari et al.[85] comparativement à la dose de 210µg retrouvée au CHU de Lille**

La satisfaction des patients a également été évaluée dans la revue de la littérature[85], au travers de 13 études, séparant simplement la satisfaction de l'insatisfaction des patients sans précision. En reprenant les items de satisfaction déjà énoncés, notre population de patients est satisfaite à 92% comme représenté dans la Figure 18.



**Figure 18 : Satisfaction des patients à partir de l'étude de Giaccari et al. [85] comparativement à la satisfaction des patients du CHU de Lille**

### **3. Forces de l'étude**

#### *a) Le référencement*

Une des principales forces de l'étude a été la mise en place de cette nouvelle ACP. En effet, le Zalviso® avait été évalué en 2016 par la COMEDIMS. Depuis, aucun référencement n'avait été amorcé. Cela s'explique par des procédures de référencement longues et de nombreux interlocuteurs entrant en jeu au sein du CHU.

#### *b) Réponse au besoin*

Le parc d'ACP de la clinique d'anesthésie d'Huriez est en quantité suffisante pour permettre une rotation correcte des dispositifs. Cependant, de nombreux boîtiers viennent à se perdre ou peinent à revenir au sein même de l'établissement. L'ajout de cinq dispositifs permet, d'une certaine façon, de pallier à ce manque de dispositif tout en s'adaptant à certains patients. Malgré les explications données lors des formations, le circuit du Zalviso® reste relativement « difficile » à gérer pour un quart des soignants. Une réflexion pour faciliter ce circuit est en cours et sera nécessaire pour envisager l'extension des indications à son utilisation.

#### *c) Formations et population étudiée*

Les formations, réalisées de jour comme de nuit, ont permis de sensibiliser un grand nombre de soignants. La présence pharmaceutique à chacune de ces formations a établi une relation de confiance et a laissé place à un dialogue privilégié surtout lors des premières utilisations. Aussi, les formations ont soulevé des défaillances d'applications à certaines procédures internes au CHU. En effet, la naloxone, molécule antagoniste des opioïdes, est l'antidote de choix en cas de détresse respiratoire aiguë[33]. Tous les services utilisateurs d'ACP (IV ou SL) doivent détenir une dotation en naloxone, ce qui s'est révélé chétif au moment des formations. De ce fait, des dotations ont été rétablies dans les services utilisateurs d'ACP. Les voies d'administrations intramusculaires ou sous-cutanées de la naloxone ont été précisées[86].

La population étudiée repose essentiellement sur des patients bénéficiant d'une greffe rénale, recevant habituellement une ACP IV de sufentanil du fait d'une contre-indication à la morphine. Cette population n'a pas encore été étudiée dans d'autres études. Même si la cohorte est relativement faible, nous pouvons suggérer que l'utilisation de Zalviso® dans cette population est efficace et relativement sûre.

Enfin, le recueil de la satisfaction des premières utilisations a montré que plus de 70% des soignants souhaiteraient pouvoir poursuivre l'utilisation de Zalviso®. Ce pourcentage est prometteur pour l'utilisation future de l'ACP SL.

#### **4. Faiblesses de l'étude**

##### *a) Absence de groupe comparateur*

Il aurait été souhaitable de réaliser une analyse incluant deux groupes, un groupe ACP SL et un groupe contrôle avec une ACP IV, permettant de déterminer plus précisément l'impact sur la prise en charge et la réhabilitation des patients. Mais, cette étude aurait été considérée comme une recherche impliquant la personne humaine définie par le décret d'application de la loi Jardé et aurait nécessité un accord du comité de protection des personnes (CPP)[87]. Au vu des délais d'obtention d'un passage en CPP et sous réserve d'un accord de celui-ci, le délai de réalisation de ce travail n'aurait pu être respecté. De plus, cela aurait également retardé l'introduction du Zalviso® au sein de l'établissement, ce qui devenait difficile à entendre pour les équipes médicales et notamment pour les référents douleur au niveau régional. Cependant, un mémoire d'anesthésie-réanimation comparant rétrospectivement l'intensité et la satisfaction de la douleur avec les ACP IV et SL est en cours au sein de la clinique d'anesthésie du CHU de Lille afin de venir en complément de ce travail.

##### *b) Absence d'utilisation dans certains services formés*

Seulement trois services parmi les six formés ont reçu des patients porteurs de Zalviso®, à savoir la SSPI, l'UTO et la néphrologie. Pourtant, les formations avaient été réalisées au plus proche du début de l'utilisation pour que les soignants se sentent prêts et impliqués dès la mise en place. La non-utilisation de l'ACP SL a été relayée dans certains questionnaires de satisfaction soignants par « pas d'utilisation du dispositif », « formation trop en amont de l'utilisation », « dispositif n'ayant pas sa place dans le service ». Certains soignants n'ont pas rempli le questionnaire car « ils ne se souvenaient plus de la formation ». Avec le recul, il aurait peut-être été envisagé de réaliser deux questionnaires : un à compléter dès la fin de la formation par les soignants présents et un sur le début de l'utilisation à deux mois d'utilisation. Cependant, la crise de la COVID-19 n'a pas facilité la réponse des soignants, certains étant affectés à des unités différentes pendant cette période. De même, les inclusions limitées par l'interruption des blocs opératoires courants, seront poursuivies et permettront une publication future avec un effectif plus conséquent.

Il est à noter que les formations sont chronophages mais que la présence d'un pharmacien lors de celles-ci nous paraissait essentielle pour respecter les indications de mise en place et éviter le mésusage de l'appareil.

#### c) Recueil des EVA

Le recueil des EVA des patients est indispensable pour obtenir un suivi qualitatif de l'intensité de la douleur du patient. La même échelle de douleur doit être utilisée tout au long du parcours patient *via* l'EVA ou l'EN [14]. Une des limites est la traçabilité dans les dossiers patients des EVA. À plusieurs reprises, dans les dossiers non informatisés des patients, des symboles « + », « ++ », ou « +/- » ont été retrouvés. Ces informations sont ininterprétables. Seuls les scores (chiffrés) ont une valeur descriptive et permettent un suivi, même si ces scores ne permettent pas de faire des comparaisons interindividuelles[15]. L'information a été remontée aux responsables d'unités et une formation de rappel, en lien avec le CLUD, sera organisée *à posteriori*.

### **5. Perspectives**

La dépose rapide d'un cathéter intraveineux est un des buts de l'ACP SL permettant de diminuer les infections de cathéter[35] et les complications associées. Au vu des chirurgies, plutôt lourdes, évaluées lors de cette étude, ce critère n'a pas été évalué. Le développement du dispositif dans des chirurgies type chirurgie orthopédique permettrait d'évaluer ce critère. De plus, la notion de récupération améliorée après chirurgie (RAAC), est de plus en plus fréquente au sein de nos établissements de santé[88]. La HAS définit la RAAC comme « une approche de PEC globale du patient favorisant le rétablissement précoce de ses capacités après la chirurgie ». La HAS précise les spécialités pour lesquelles ses programmes étaient initialement développés. On retrouve notamment l'urologie avec les néphrectomies, l'orthopédie avec les prothèses totales de hanche et de genou ou encore la chirurgie du rachis[88]. La HAS précise également que la phase post-opératoire doit comprendre une analgésie multimodale ainsi qu'un lever et une mobilisation précoces. Ces éléments forts sont facilement envisageables avec une ACP SL.

Le développement de l'ACP SL au sein du CHU de Lille est d'ores et déjà en cours. En effet, trois services avaient été définis avant l'arrivée du coronavirus. La chirurgie orthopédique, présente dans de nombreuses publications[49], sur le site de l'hôpital Roger Salengro ; le service de neurochirurgie[89,90], à Salengro ; et celui de chirurgie pédiatrique, à Jeanne de Flandres.

Les indications ont déjà été définies :

- Prothèses unilatérales de genou et de hanche, sans reprise, pour l'orthopédie,
- Arthrodeuse multi-étagée pour la neurochirurgie,
- Scoliose, chez les adolescents[91].

Le RCP du dispositif précise que la tolérance et l'efficacité du Zalviso® n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans et qu'aucune donnée n'est disponible [33]. Les anesthésistes de Jeanne de Flandres souhaiteraient obtenir un dispositif pour une utilisation encadrée (par poids et âge définis), après avoir évalué la compréhension du patient et obtenu son consentement lors de la CPA. En effet, un adolescent de 15 ans de poids adulte, est déjà considéré comme adulte au niveau pharmacologique. A l'hôpital, le hors AMM justifié est possible, sous la responsabilité du médecin prescripteur[92]. La programmation des chirurgies de scoliose est réalisée deux à trois mois avant l'intervention du fait d'une chirurgie lourde et nécessitant des soins pré-interventionnels. Le dispositif pourrait permettre une mobilisation rapide post-interventionnelle tout en contrôlant les importantes douleurs liées à la mobilisation et en shuntant l'iléus post-opératoire[65,93] grâce à la voie SL.

## CONCLUSION

L'ACP SL de sufentanil (Zalviso®) est un système d'administration d'analgésique morphinique permettant d'optimiser la PEC de la douleur post-opératoire. La fréquence d'administration est contrôlée en fonction des besoins du patient pour le soulagement de sa douleur, réduisant la possibilité de surdosage lorsque les besoins en matière de douleur sont satisfaits (EVA < 4). Le référencement au CHU de Lille a débuté en fin d'année 2019 et les premiers patients ont pu en bénéficier à partir de février 2020.

L'ACP IV présente des limites que l'ACP SL a permis d'écarter : le caractère invasif lié à la pose d'un cathéter, le risque d'erreur humaine dans la programmation, la limitation de la mobilité du patient...[94]. Malgré ces avantages non négligeables, permettant de se rapprocher de l'ACP idéale, la formation du personnel, l'éducation préalable du patient et le coût du matériel persistent[94].

L'introduction de ce dispositif contribue à une amélioration constante des prestations et de la qualité des soins avec toute la sécurité inhérente à l'ACP. Un relai post-ACP est essentiel pour continuer à soulager la douleur post-opératoire du patient et ainsi limiter le risque de douleur chronique post-chirurgicale.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Belbachir A, Cuvillon P, Benoit B, Bretagne J-M, Estebe J-P, Fletcher D, et al. Analgésie postopératoire par le sufentanil sublingual autoadministré. *Prat En Anesth Réanimation*. 2017;21(2):51-61.
2. Jones I, Bari F. Chronic pain after surgery. *Surg Oxf*. 2014;32(2):93-6.
3. Merskey H, Bogduk N, International Association for the Study of Pain, éditeurs. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994. 222 p.
4. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.
5. Bouckenaere D. L'échelle analgésique de l'OMS, 20 ans plus tard. Belgian Pain Society [Internet]. [cité 12 févr 2020]; Disponible sur: [https://www.belgianpainsociety.org/images/stories/publications/Publications\\_artikelOMS.pdf](https://www.belgianpainsociety.org/images/stories/publications/Publications_artikelOMS.pdf)
6. AFSSAPS. Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. 2011 août p. 16.
7. Dacero J-P. Prise en charge des douleurs aiguës en médecine ambulatoire. *Presse Médicale*. 2004;33(4):277-80.
8. Résumé des caractéristiques du produit - KLIPAL CODEINE 300 mg/25 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 mai 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62110311&typedoc=R>
9. Laval G, Sang B, Mallaret M, Villard ML. Nouveaux antalgiques de niveau III de l'Organisation mondiale de la santé. *Rev Médecine Interne*. 2002;23(1):55-70.
10. Masson E. Analgésie contrôlée par le patient [Internet]. EM-Consulte. [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1100671/analgesie-controllee-par-le-patient>
11. Lussier D, Beaulieu P. Adjuvant Analgesics. Oxford University Press; 2015. 177 p.
12. Jouzeau J-Y, Daouphars M, Benani A, Netter P. Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2004;28:7-17.
13. Deleens R, Hadjiat Y. Douleur et opioïdes forts : des recommandations d'experts aux nouvelles réflexions. *Du bon usage des opioïdes. Douleurs Eval - Diagn - Trait*. 2015;16(5):238-45.
14. Aubrun F. Comment évaluer la douleur postopératoire ? *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1998;9.
15. ANAES. ÉVALUATION ET SUIVI DE LA DOULEUR CHRONIQUE CHEZ L'ADULTE EN MÉDECINE AMBULATOIRE [Internet]. 1999 févr [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/douleur1.pdf>
16. Hôpitaux Universitaires de Genève R douleur. Echelle visuelle analogique [Internet]. 2016 [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/reseau\\_douleur\\_/documents/le-bon-outil/echelle\\_eva\\_utilisation.pdf](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/reseau_douleur_/documents/le-bon-outil/echelle_eva_utilisation.pdf)

17. Outils auto-évaluation [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/outils-auto-evaluation/>
18. L'évaluation de la douleur [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: <http://recap-ide.blogspot.com/2014/11/evaluation-de-la-douleur.html>
19. CHU Toulouse C. Echelles d'auto-évaluations [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: [https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/clud\\_echelles\\_autoevaluations\\_douleur.pdf](https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/clud_echelles_autoevaluations_douleur.pdf)
20. Aubrun F. Approche multimodale de l'analgésie. SFAR. 2013;16.
21. Blocs TAP (blocs nerveux) pour l'analgésie après une chirurgie abdominale [Internet]. [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: [/fr/CD007705/SYMPT\\_blocs-tap-blocs-nerveux-pour-lanalgesie-apres-une-chirurgie-abdominale](http://www.fr/CD007705/SYMPT_blocs-tap-blocs-nerveux-pour-lanalgesie-apres-une-chirurgie-abdominale)
22. Hériché C, Blot R-M, Dubost C. TAP block : Enfin un bloc de paroi Abdominale simple et efficace ? MAPAR — Mise Au Point En Anesth Réanimation. 2010;14.
23. Fletcher D. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. Ann Fr Anesth Réanimation. 2008;27(12):1035-41.
24. Navez M, Baylot D. Pratique de la patient-controlled analgesia (PCA). Dép Anesth Réanimation CHU St Etienne. :6.
25. Harkouk H, Muanasaka E, Fletcher D. Analgésie par voie orale postopératoire, incluant les morphiniques. MAPAR — Mise Au Point En Anesth Réanimation. 2016;12.
26. OMÉDIT Centre & Haute-Normandie. Bonnes Pratiques de perfusion : module « Analgésie Contrôlée par le Patient (pompe PCA) » - Introduction [Internet]. 2013 [cité 24 nov 2019]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/PCA\\_web\\_web/co/module\\_PCA.html](http://www.omedit-centre.fr/PCA_web_web/co/module_PCA.html)
27. Scherpereel Ph. Analgésie contrôlée par le patient (ACP). Ann Fr Anesth Réanimation. 1991;10(3):269-83.
28. Engsusophon P. Factors Influencing Patient Satisfaction on Patient-Controlled Analgesia (PCA) for Postoperative Pain Management. Thai J Anesthesiol. 2019;45(1):15-9.
29. Hankin CS, Schein J, Clark JA, Panchal S. Adverse events involving intravenous patient-controlled analgesia. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(14):1492-9.
30. Langlade A. Intérêt de l'analgésie contrôlée par le patient dans les douleurs non cancéreuses. Lett Rhumatol. 1999;(252):2.
31. Bruelle P, Viel E, Eledjam J. Bénéfices-risques et modalités de surveillance des différentes techniques et méthodes d'analgésie postopératoire. Ann Fr Anesth Réanimation. 1998;17(6):502-26.
32. Barrow PM, Hughes DG, Redfern N, Urie J. Influence of droperidol on nausea and vomiting during patient-controlled analgesia. Br J Anaesth. 1994;72(4):460-1.
33. Haute Autorité de Santé. Résumé des caractéristiques du produit du Zalviso.

34. Monk JP, Beresford R, Ward A. Sufentanil: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use. *Drugs*. 1988;36(3):286-313.
35. VIDAL - ZALVISO 15 µg cp subling - Synthèse [Internet]. 2020 [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/zalviso-162667.htm>
36. Nègre I. PCA orale. *Prat En Anesth Réanimation*. 2018;22(1):17-23.
37. Palmer PP, Royal MA, Miller RD. Novel delivery systems for postoperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(1):81-90.
38. AcelRx | Innovative Therapies for Acute Pain [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.acerlx.com/products/sufentanil.php>
39. Babazade R, Turan A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of sublingual sufentanil in the treatment of post-operative pain. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(2):217-24.
40. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 3 mai 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
41. Sacerdote P, Coluzzi F, Fanelli A. Sublingual sufentanil, a new opportunity for the improvement of postoperative pain management in Italy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;12.
42. Aubrun F. Morphiniques périopératoires : où en est-on ? *SFAR*. 2018;22.
43. VIDAL - Sufentanil [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/3378/sufentanil/>
44. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence du 17 février 2016, sufentanil, zalviso 15µg, comprimés sublinguaux. 2016 p. 18.
45. 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. *Clin Ther*. 2015;37(1):145-55.
46. Golembiewski J, Dasta J, Palmer PP. Evolution of Patient-Controlled Analgesia: From Intravenous to Sublingual Treatment. *Hosp Pharm*. 2016;51(3):214-29.
47. 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*. 2014;14(8):679-88.
48. Ringold FG, Minkowitz HS, Gan TJ, Aqua KA, Chiang Y, Evashenk MA, et al. Sufentanil Sublingual Tablet System for the Management of Postoperative Pain Following Open Abdominal Surgery: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40(1):22-30.
49. Jove M, Ben-David B. Sufentanil Sublingual Tablet System for the Management of Postoperative Pain after Knee or Hip Arthroplasty. *PAIN Med*. 2015;10.

50. La HAS en bref [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_452559/fr/la-has-en-bref](https://www.has-sante.fr/jcms/c_452559/fr/la-has-en-bref)
51. Mahfoud H, El barkany A, El Biyaali A. Etude des stratégies de maintenance biomédicale : Situation actuelle et perspectives. In: Xème Conférence Internationale : Conception et Production Intégrées [Internet]. Tanger, Morocco; 2015 [cité 25 févr 2020]. p. 10. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01260783>
52. Arrêté du 12 mars 2013 relatif aux substances, préparations, médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants dans les établissements de santé, les groupements de coopération sanitaire, les groupements de coopération sociale et médico-sociale, les établissements médico-sociaux mentionnés à l'article R. 5126-1 du code de la santé publique et les installations de chirurgie esthétique satisfaisant aux conditions prévues à l'article L. 6322-1 de ce même code et disposant d'une pharmacie à usage intérieur.
53. Canoui-Poitrine F, Logerot H, Frank-Soltysiak M. Évaluation de la satisfaction des professionnels et des patients d'une unité multidisciplinaire de chirurgie ambulatoire. *Prat Organ Soins*. 2008;39(4):323.
54. Info Coronavirus COVID-19 [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus>
55. Chêne G. COVID 19 Point épidémiologique au 09 avril 2020. *Santé publique France*; 2020 p. 17.
56. Coronavirus : «On a arrêté les greffes rénales» [Internet]. La Voix du Nord. 2020 [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.lavoixdunord.fr/728889/article/2020-03-19/coronavirus-arrete-les-greffes-renales>
57. Bastien O, Pastural-Thaumat M, Savoye E. Accès à la transplantation rénale et don du vivant. *Bull Académie Natl Médecine*. 2020;204(2):165-8.
58. Ministère de la santé. Plan 2017-2021 pour la greffe d'organes et de tissus [Internet]. 2017 [cité 27 mai 2020]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan\\_2017-2021\\_pour\\_la\\_greffe\\_d\\_organes\\_et\\_de\\_tissus.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_2017-2021_pour_la_greffe_d_organes_et_de_tissus.pdf)
59. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The Lancet*. 2006;367(9522):1618-25.
60. Werner MU, Kongsgaard UE. I. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *Br J Anaesth*. 2014;113(1):1-4.
61. HAS. Suivi du transplanté rénal : synthèse des recommandations [Internet]. 2007 [cité 12 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/suivi\\_du\\_transplante\\_renal\\_-\\_synthese\\_des\\_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_synthese_des_recommandations.pdf)
62. C C. La qualité du réveil en salle de surveillance post-interventionnelle [Internet]. Saint Jacques les Flamants: IFSI; 2012 [cité 3 mai 2020] p. 63. Disponible sur: <https://www.infirmiers.com/pdf/tfe-christelle-c.pdf>
63. Viel E. Anesthésie-Réanimation Mise à Jour II 2017 | Morphine | Douleur [Internet]. Scribd. [cité 27 mai 2020]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/370739538/Anesthesie-Reanimation-Mise-a-Jour-II-2017>

64. PEOC'H N. « Ce que je suis, moi soignant, influence t-il ma manière de prendre en charge la douleur ? » [Internet]. 2003 [cité 27 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/-publications-scientifiques->
65. Binhas M, Marty J. Analgésie par voie générale pour la prise en charge des douleurs postopératoires chez l'adulte. *J Chir (Paris)*. 2009;146(1):15-23.
66. Kim SY, Huh KH, Roh YH, Oh YJ, Park J, Choi YS. Nefopam as an adjunct to intravenous patient-controlled analgesia after renal transplantation: a randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(8):1068-75.
67. Meuser, MD T, Nardi-Hiebl, MSc, MBA S, Eberhart, MD, MA L, Paul, MD, DEAA M, Böttger R, Reutershan, MD J. Staff time requirements for postoperative pain management: Comparison of sufentanil sublingual tablet system and intravenous patient-controlled analgesia. *J Opioid Manag*. 2020;16(1):33-9.
68. Galvin D, Power C. A micro-costing study: comparing a standard intravenous patient-controlled analgesia system with a novel sublingual patient-controlled analgesia system. *Ir J Med Sci* 1971 - [Internet]. 2020 [cité 14 mai 2020]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11845-020-02195-6>
69. Barnoux M-C, Perrier C, Reche L. Etude médico-économique évaluant l'intérêt de la mise en place d'une PCA orale Zalviso® dans un centre anticancéreux pour la prise en charge des douleurs post-opératoires dans la chirurgie du sein. [Paris]: Paris V; 2017.
70. Léonet N. Mémoire, y compris stage professionnalisant[BR]- Séminaires méthodologiques intégratifs[BR]- Mémoire : Etude pilote : implémentation du système d'administration de sufentanil par voie sublinguale en comparaison à l'analgésie intraveineuse contrôlée par le patient après arthroplastie de la hanche au Centre Hospitalier du Bois de l'Abbaye [Internet]. [Liège]: Faculté de médecine; 2017 [cité 15 févr 2020]. Disponible sur: <https://matheo.uliege.be/bitstream/2268.2/4490/4/M%c3%a9moire%20Zalviso%20-%20d%c3%a9p%c3%b4t.pdf>
71. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. 2017 [cité 10 juill 2020] p. 73. (Grefte rénale). Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>
72. Maquet D, Demoulin C, Croisier J-L, Lecart M-P, Faymonville M, Crielaard J-M. Etude de la sensibilité à la douleur : comparaison entre populations contrôle et fibromyalgique. *Rev Rhum* [Internet]. 2006 [cité 10 juill 2020];73. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/27125>
73. Kissin I. The Development of New Analgesics Over the Past 50 Years: A Lack of Real Breakthrough Drugs: *Anesth Analg*. 2010;110(3):780-9.
74. Rawal N. Current issues in postoperative pain management: *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(3):160-71.
75. EMA. Résumé des caractéristiques du produit Ionsys [Internet]. European Medicines Agency. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ionsys>

76. Viscusi ER, Reynolds L, Chung F, Atkinson LE, Khanna S. Patient-Controlled Transdermal Fentanyl Hydrochloride vs Intravenous Morphine Pump for Postoperative Pain: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;291(11):1333.
77. Retrait de lots : IONSYS 40 microgrammes par dose, dispositif transdermique iontophorétique - JANSSEN-CILAG - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-de-produits/Retrait-de-lots-IONSYS-40-microgrammes-par-dose-dispositif-transdermique-iontophoretique-JANSSEN-CILAG>
78. EMA. Ionsys [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ionsys>
79. Ionsys - FDA prescribing information, side effects and uses [Internet]. Drugs.com. [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/pro/ionsys.html>
80. EMA. Résumé des caractéristiques du produit Dzuveo [Internet]. European Medicines Agency. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dzuveo-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dzuveo-epar-product-information_fr.pdf)
81. DSUVIA® (sufentanil sublingual tablet) | HCP | Home [Internet]. [cité 10 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.dsuvia.com/>
82. 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. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(5):911-8.
83. Minkowitz HS, Leiman D, Melson T, Singla N, DiDonato KP, Palmer PP. Sufentanil Sublingual Tablet 30 mcg for the Management of Pain Following Abdominal Surgery: A Randomized, Placebo-Controlled, Phase-3 Study. *Pain Pract*. 2017;17(7):848-58.
84. Deeks ED. Sufentanil 30 µg Sublingual Tablet: A Review in Acute Pain. *Clin Drug Investig*. 2019;39(4):411-8.
85. 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*. 2020;9(1):217-30.
86. OMEDIT CV de L. Naloxone injectable : surdosage aux morphinomimétiques [Internet]. OMEDIT; 2017 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/8145.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/8145.pdf)
87. MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ. Décret n°2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine [Internet]. AFSP1621392D nov, 2016. Disponible sur: [http://www.dm-experts.fr/wp-content/uploads/2016/11/2016-11-17\\_Decret\\_application\\_loi\\_Jarde.pdf](http://www.dm-experts.fr/wp-content/uploads/2016/11/2016-11-17_Decret_application_loi_Jarde.pdf)
88. HAS. Synthèse du rapport d'orientation : programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC) [Internet]. HAS; 2016 [cité 3 mai 2020] p. 6. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/forcedownload/2016-09/synthese\\_raac\\_2016-09-01\\_15-49-32\\_230.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/forcedownload/2016-09/synthese_raac_2016-09-01_15-49-32_230.pdf)
89. Dransart C, De Bue P, Jamart J, Mitchell J, Gustin T, Dubois PE. Sublingual Sufentanil Tablet System for Postoperative Pain Relief after Spinal Lumbar Neurosurgery. A Retrospective

Comparison with IV Morphine Patient Controlled Analgesia. J Clin Anesth Pain Med [Internet]. 2018 [cité 1 juill 2020];2. Disponible sur: <https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/object/boreal:204074>

90. Bezu L. Réhabilitation améliorée en chirurgie rachidienne. Prat En Anesth Réanimation. 2020;24(1):16-21.
91. Diaz M. Scoliose idiopathique opérée, évolution de l'équilibre postural [Internet]. Rouen; 2019 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02115290/document>
92. Alicia M. La prescription hors AMM en pédiatrie : études à l'hôpital femme mère enfant (hospices civils de lyon). [Lyon]: Claude Bernard; 2015.
93. Zeinali F, Stulberg JJ, Delaney CP. Pharmacological management of postoperative ileus. Can J Surg. 2009;52(2):153-7.
94. Golmard J. Le concept d'analgésie contrôlée par le patient pour l'analgésie postopératoire [Internet]. [cité 29 mai 2020]. Disponible sur: [http://jpmiss2.free.fr/Divers/SFAR%202009/dossier/2009/med\\_B978-2-8101-0173-3.c0066.html](http://jpmiss2.free.fr/Divers/SFAR%202009/dossier/2009/med_B978-2-8101-0173-3.c0066.html)

## Annexe 1 : Questionnaire de satisfaction patient



### Questionnaire de satisfaction patient - PCA Zalviso®

IPP : .....

Date et heure de pose du Zalviso® : ..... à .....

Date et heure de réalisation du questionnaire : ..... à .....

Questionnaire réalisé dans les (entourer la réponse) :            24h            48h            72h

Service d'hospitalisation :     Urologie  
   Unité transplantation organe (UTO)  
   Néphrologie  
   Soins intensifs post opératoires (SIPO)  
   Autre service (précisez) : .....

Sexe :     Masculin                     Féminin

Date de naissance : ...../...../...../ soit ..... ans

**Q1 – A quel moment avez-vous reçu des informations sur le dispositif Zalviso® ?**

- Lors de la consultation d'anesthésie
- La veille de l'intervention
- En salle de réveil (SSPI)
- Dans le service de soins
- Autre : (préciser) .....

**Q2 – Avez-vous reçu une fiche d'information patient ?**

- Oui             Non             Ne sait pas /plus

**Q3 – Si oui, avez-vous lu cette fiche d'information patient ?**

- Oui             Non             Ne sait pas /plus

**Q4 – Globalement, comment évaluez-vous la qualité des explications fournies par le personnel soignant sur le fonctionnement du dispositif ?**

- Très satisfait             Satisfait             Neutre             Insatisfait             Très insatisfait

**Q5 - Concernant la facilité d'utilisation du dispositif (voyants de couleurs, bips, appui), trouvez-vous que l'utilisation du Zalviso® est :**

- Très simple             Simple             Neutre             Difficile             Très difficile

**Q6 – Avez-vous rencontré des problèmes avec l'étiquette d'identification collée sur votre pouce ?**

- Aucun problème
- Etiquette décollée (précisez le nombre de fois SVP : .....) )
- Etiquette non connectée avec l'appareil
- Autre problème (précisez SVP : ..... )  
..... )

Tournez la page S.V.P.



1

Q7 – Globalement, comment évaluez-vous la qualité de votre prise en charge de la douleur dans le service par le dispositif Zalviso®?

- Très satisfait       Satisfait       Neutre       Insatisfait       Très insatisfait

Q8 – Vous a-t-on prévenu(e) des éventuels effets indésirables sous Zalviso®?

- Oui       Non

Q9 – Pensez-vous avoir rencontré des effets indésirables sous Zalviso®?

- Oui       Non

Q10 – Si oui, lesquels :

- Constipation       Maux de tête  
 Nausées       Vomissements  
 Autre (précisez SVP) : .....

Q11 – Avez-vous déjà, lors d'une précédente hospitalisation, eu recours à une « pompe à morphine » pour gérer la douleur ?

- Oui       Non

Si oui, quel est votre avis sur Zalviso® comparativement à la « pompe à morphine » ?

- Positif       Identique       Négatif       Ne sait pas/Ne se souvient pas

Pourquoi ? .....

Q12 – Avez-vous déjà, lors d'une précédente hospitalisation, eu recours à de la morphine par voie orale (type Skenan®/Actiskenan®) pour gérer la douleur ?

- Oui       Non

Si oui, quel est votre avis sur Zalviso® comparativement à la morphine par voie orale ?

- Positif       Identique       Négatif       Ne sait pas/Ne se souvient pas

Pourquoi ? .....

L'étiquette est-elle positionnée sur le pouce ?       Oui       Non

Si non (noter le doigt ou l'absence) : \_\_\_\_\_

Y a-t-il un pansement sur l'étiquette ?       Oui       Non

Coller l'étiquette patient

## Annexe 2 : Questionnaire de satisfaction soignant



### QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION DU ZALVISO®

1) Etes-vous ?

DATE : ...../...../2020

- Un homme       Une femme

2) Quel est votre service d'activité ?

- UTO       Néphrologie       SSPI  
 Urologie       SIPO       USC

Autre : \_\_\_\_\_

3) Etes-vous ?

- IDE       IADE       Aide-Soignant  
 Interne       Médecin

Autre : \_\_\_\_\_

4) Avez-vous été formé(e) à l'utilisation du dispositif de PCA par voie sublinguale (Zalviso) ?

- Oui       Non

5) Qu'avez-vous pensé des explications fournies par la pharmacie et le laboratoire lors des formations réalisées dans votre service (paramétrage de l'appareil, amorçage de la cartouche...)?

- Très satisfait       Satisfait       Neutre       Insatisfait       Très insatisfait

6) Qu'avez-vous pensé de la durée de la formation réalisée par la pharmacie et le laboratoire ?

- Trop longue       Adaptée       Trop courte

7) Avez-vous rencontré des difficultés lors de l'explication du dispositif aux patients ?

- Oui       Non

8) SI OUI, à votre avis, quelles en sont les causes ?

- Patient non intéressé       Troubles cognitifs / difficultés de compréhension du patient  
 Dispositif trop compliqué à expliquer       Autonomie limitée du patient

Autre : \_\_\_\_\_

9) Avez-vous rencontré des difficultés de manipulation avec le dispositif d'administration Zalviso® ?

- Oui       Non

10) SI OUI, quelles difficultés avez-vous rencontré ?

- Paramétrage de l'appareil       Kit de dispensation       Appareil non chargé  
 Capsule d'amorçage non éjectée       Etiquette d'identification

Autre : \_\_\_\_\_

Tournez la page S.V.P.



1

QUESTIONNAIRE DE SATISFACTION DU ZALVISO®

11) Comparativement à une PCA intraveineuse classique, trouvez-vous que le temps de préparation de la PCA Zalviso soit ?

- Allongé       Identique       Raccourci       Non concerné(e)

12) Comparativement à une PCA intraveineuse classique, que pensez-vous de la mobilité des patients avec une PCA sublinguale ?

- Mobilité facilitée     Mobilité identique     Mobilité diminuée     Non concerné(e)

13) Comparativement à une PCA intraveineuse classique, que pensez-vous de la PCA sublinguale pour les transferts entre services ?

- Transfert facilité       Transfert identique       Transfert difficile  
 Non applicable / je n'ai pas eu à réaliser de transfert

14) Que pensez-vous du circuit d'approvisionnement/gestion (mallette, cartouches...) du Zalviso ?

- Très simple       Simple       Neutre       Difficile       Très difficile

15) Trouvez-vous un avantage à la dose fixe de 15µg par comprimé ?

- Oui       Non

16) Pourquoi ?

---

---

17) Au niveau du degré de soulagement de la douleur des patients, Zalviso vous semble ?

- Très satisfaisant     Satisfaisant     Neutre     Insatisfaisant     Très insatisfaisant

18) Pensez-vous que la PCA par voie sublinguale est un dispositif ayant sa place dans votre service ?

- Oui       Non

19) Pourquoi ?

---

---

20) Remarques / Commentaires

---

---

---

---

---

---

---

---

**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : TOULLIER CLÉMENTINE..... INE : 2103010448X.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10/10/20 à 14h.00 Amphithéâtre ou salle : Pauling.....  
jour mois année

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant



Avis du directeur de thèse

Nom : GENAY.....

Prénom : Stéphanie.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 15/07/2020

Signature: 

Avis du président du jury

Nom : SILVAN.....

Prénom : Nicolas.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 27/08/2020

Signature: 

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

le 27 août 2020

Le Doyen



**B. DÉCAUDIN**

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2018



Université de Lille

FACULTÉ DE PHARMACIE DE LILLE

**MÉMOIRE de DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES**

**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)**

Année Universitaire 2019/2020

**Nom :** TOULLIC

**Prénom :** Clémence

**Titre du mémoire / thèse :** Référencement et évaluation de la mise en place d'une nouvelle analgésie contrôlée par le patient par voie sublinguale de sufentanil (Zalviso®)

**Mots-clés :** Douleur aiguë post-opératoire – Formation – Sufentanil – Anesthésie et analgésie – Analgésie auto contrôlée

---

**Résumé :**

La prise en charge (PEC) de la douleur post-opératoire fait partie intégrante du parcours de soins du patient. Le concept d'analgésie multimodale incluant l'analgésie contrôlée par le patient (ACP) est au cœur de cette PEC. Depuis 2016, une nouvelle ACP par voie sublinguale est disponible sous le nom commercial de Zalviso®. Le référencement, à la demande des anesthésistes de l'hôpital Claude Huriez du CHU de Lille, de cette nouvelle technologie et l'évaluation de sa mise en place ont été réalisés par le biais de ce travail.

En parallèle du référencement, 23 formations ont été réalisées dans les services porteurs de l'étude permettant de former plus de 80% des équipes soignantes. L'étude rétrospective a permis d'inclure douze patients greffés rénaux ou hépatique entre février et mars 2020, avant d'être interrompue par le coronavirus, obligeant à un report des chirurgies non vitales. Cependant, les inclusions ont repris depuis mi-juin. Les premiers résultats montrent un soulagement effectif de la douleur, peu d'effets indésirables et une large satisfaction des patients. Le personnel est lui aussi satisfait par le dispositif.

Le déploiement du Zalviso® va se poursuivre d'ici la fin de l'année 2020 pour permettre d'élargir les utilisations et accorder une plus grande place à la réhabilitation précoce des patients.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, pharmacien PU-PH, CHU de Lille

**Assesseur(s) :** Madame le Docteur Stéphanie GENAY, pharmacien MCU-PH, CHU de Lille et Monsieur le Docteur Antoine LEFEBVRE, pharmacien, PH, Hôpital Saint Philibert, Lomme

**Membre extérieur :** Madame le Professeur Sophie LIABEU, pharmacien, PU-PH, CHU d'Amiens