



Evaluation du dispositif transdermique d'administration de fentanyl (Ionsis®) dans l'analgésie après chirurgie urologique

Evaluation of the fentanyl iontophoretic transdermal system (Ionsis®) in postoperative analgesia after urological surgery

A T Rajaonera ^{(1)*}, N E Raveloson ⁽²⁾, J A Ch Ramorasata ⁽³⁾, S T Rakotoarivony ⁽¹⁾, J M Randriamiarana ⁽¹⁾, F Sztark ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Service de Réanimation chirurgicale. CHUA Joseph Ravoahangy Andrianavalona, BP 4150 Ampefiloha, 101 Antananarivo, Madagascar

⁽²⁾ Service Accueil - Triage - Urgences/Réanimation. CHUA Joseph Raseta Befelatanana, 101 Antananarivo, Madagascar

⁽³⁾ Service de Réanimation Polyvalente, CHUA Centre Hospitalier de Soavinandriana, BP 6 bis, rue Docteur Moss, 101 Antananarivo, Madagascar

⁽⁴⁾ Département d'Anesthésie-Réanimation I, Groupe Hospitalier Pellegrin, 33076 Bordeaux, France

RESUME

La voie intraveineuse a été longtemps privilégiée pour l'administration d'analgésiques en post opératoire; du fait de son caractère non invasif, la voie transdermique semble être une alternative intéressante.

Objectif: Le but de ce travail est d'évaluer l'analgésie procurée par le dispositif transdermique d'administration de fentanyl Ionsis® après une chirurgie urologique, ainsi que la satisfaction des patients et des paramédicaux par rapport au produit.

Méthode: Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur une période de deux mois concernant des patients adultes ayant bénéficié d'une intervention urologique sous coelioscopie ou à ciel ouvert.

Résultats et conclusion: Ionsys® seul a suffi à assurer l'analgésie pour 67% de nos malades. Pour les 33% restants se pose l'indication d'une prise en charge multimodale de la douleur. Ionsys® est en général bien accepté par les patients et le personnel paramédical en termes de facilité d'utilisation pour les patients et pour le peu de contrainte qu'il engendre pour le personnel paramédical.

Mots-clés : Analgésie post opératoire, Voie transdermique, Fentanyl

SUMMARY

The intravenous way was for a long time privileged for postoperative analgesia administrations. But for the reason of its noninvasive character, the trans-dermal way seems an interesting substitute.

Aims: The aim of this study is to evaluate the analgesia which is procured by fentanyl administration's trans-dermal equipment (Ionsis®) after urological surgery, and also to estimate the satisfaction of the patients and the paramedical personnel.

Methods: It was a prospective study, during 2 months, on urological patients of the university hospital of Bordeaux, essentially on adult men who underwent coelioscopy or laparotomy.

Results and conclusion: Only Ionsis® was enough to assure the analgesia for 67% of these patients. For the last 33% was discussed a multimodal pain's management. Ionsis® is generally accepted by the patients and the nurses, because of its facility of use by patients and the few of compelling the paramedical personnel.

Key Word: Postoperative analgesia, Trans-dermal way, Fentanyl

I. INTRODUCTION

La prise en charge de la douleur post opératoire a connu des avancées spectaculaires au cours de ces quinze dernières années. Les progrès dans la prise en charge de cette douleur ont été en grande partie initiés par la mise à disposition des patients des systèmes d'analgésie autocontrôlée. Si la pompe à morphine a été largement utilisée pour l'analgésie autocontrôlée, l'utilisation d'un dispositif iontophorétique transdermique d'administration de fentanyl (Ionsys®) semble être une alternative intéressante.

L'Ionsys® étant utilisé pour la première fois au CHU de Bordeaux en 2008. Notre étude se propose d'évaluer l'analgésie procurée par ce dispositif après chirurgie urologique ainsi que l'acceptabilité par les patients et le personnel paramédical de ce dispositif.

II. MATERIEL ET METHODE

II.1. Matériel [1,2,3,4].

Le matériel est constitué par le dispositif transdermique iontophorétique (Ionsys®) utilisé chez 15 patients.

II.1.1. Principes d'administration iontophorétique

L'iontophorèse est un procédé physique qui délivre un

courant de faible intensité, permettant d'améliorer la diffusion des agents à travers la peau dans la circulation systémique. Les molécules chargées électriquement sont dissoutes dans une solution électrolytique (gel de chlorure de fentanyl) où se trouve l'électrode de même polarité placée au contact de la peau (anode). Le circuit est complété par la cathode située à distance. Lorsque le courant électrique de faible intensité est appliqué, l'agent libéré de son électrode traverse la couche cornée pour se diriger vers la cathode. Le déplacement des molécules chargées est à l'origine d'un courant de convection du solvant qui entraîne les molécules non chargées (Figure 1).

Du Département d'Anesthésie-Réanimation I, CHU Bordeaux, Université Victor Segalen de Bordeaux2, France.

* **Auteur correspondant:**

Dr. RAJAONERA Andriambelo Tovohery

Médecin Anesthésiste Réanimateur

Adresse: Service de réanimation chirurgicale
Hôpital Joseph Ravoahangy Andrianavalona
BP 4150 Antananarivo Madagascar

Téléphone : +261 32 40 541 89

E-mail: randriambelotovohery@yahoo.fr

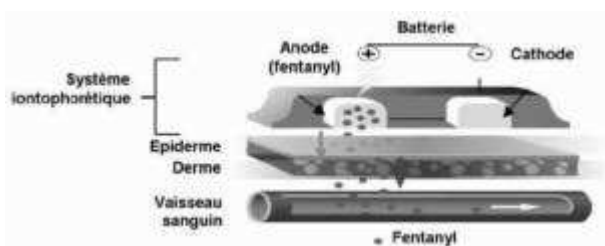


Fig.1: Principe de l'iontophorèse appliqué au fentanyl

II.1.2. Le dispositif d'Analgésie Contrôlée par le Patient (ACP) transdermique de fentanyl

Le dispositif ACP transdermique de fentanyl est approximativement de la taille d'une carte de crédit (Figure 2) et est appliqué au niveau de la région supéro externe du bras ou du torse.

Ce système est réservé aux adultes et à un usage hospitalier. Il est indiqué dans les douleurs postopératoires aiguës modérées ou sévères. Sa durée maximale d'utilisation est de 72 heures. Le patient initie une dose en pressant le bouton de demande à 2 reprises en moins de 3 secondes. Un bip et une lumière continue rouge sont émis indiquant que la dose a été initiée. Le dispositif peut être interrogé pendant ou après l'administration d'une dose pour obtenir le nombre approximatif de doses administrées (chaque flash représentant 1 à 5 doses administrées).

Ionsys® a été programmé pour délivrer une dose de 40µg fentanyl pendant 10 minutes avec un système de verrouillage qui empêche d'initier une nouvelle dose pendant cette période. La dose de 40 µg est la plus appropriée car elle apporte un soulagement identique par rapport aux doses plus élevés avec moins de dépression respiratoire [2]. Les patients peuvent au maximum s'administrer 6 doses par heure. Le dispositif s'inactive au bout de 24 heures ou 80 doses délivrées.

II.1.3. Données pharmacocinétiques du dispositif

Approximativement 41% de la dose de 40µg délivrée par le dispositif sont absorbés au niveau plasmatique au cours de la première heure. L'absorption est de 100 % après 10 heures de traitement. Toutes situations susceptibles de modifier la circulation du territoire cutané pourraient interférer avec la vitesse de diffusion systémique du fentanyl. L'hypothermie et les états d'insuffisance circulatoire limitent l'utilisation du dispositif transdermique.

II.1.4. Gestion du dispositif après usage

Le dispositif ACP transdermique usagé doit être retourné à la pharmacie pour élimination. Même si les 80 doses ont été délivrées, il persiste une quantité importante de fentanyl dans le dispositif.

II.2- Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective qui s'est déroulée au cours des mois de juillet et août 2008 au bloc de chirurgie urologique. Étaient inclus dans l'étude les patients susceptibles de présenter une douleur moyenne à sévère en postopératoire, classés ASA I, II ou III, devant rester à l'hôpital plus de 24 heures après la chirurgie et capables de comprendre le mécanisme et d'utiliser la PCA transdermique. Tout personnel devant manipuler le dispositif ont reçu une formation avant le début de l'étude. Tous les patients ont reçu les informations spécifiques sur le dispositif la veille de l'intervention.

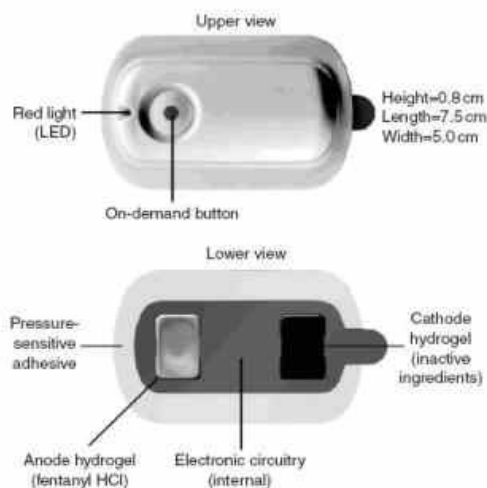


Fig.2: Système iontophorétique d'administration transcutanée de fentanyl. The fentanyl iontophoretic transdermal system (fentanyl ITS). Source: Provided by Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium

Ils ont tous reçu la même prémédication (hydroxyzine). Leur anesthésie était standardisée et comprenait une induction au sufentanil, propofol et atracurium ; et un entretien par du sevoflurane en inhalation, du sufentanil et de l'atracurium. De même, une analgésie standard était débutée au bloc opératoire et comprenait 1g de paracétamol et 100mg de tramadol, 1 heure avant la fin d'intervention. Une instillation péritonéale après cœlioscopie ou une infiltration sous cutanée après laparotomie de ropivacaine à la fermeture cutanée a été réalisée. En salle de surveillance post interventionnelle (SSPI), après extubation, la douleur était évaluée avec l'échelle numérique simple (ENS) coté de 0 à 10. Une titration morphinique était initiée en cas de ENS supérieure à 5 pour obtenir une ENS inférieure ou égale à 5. L'Ionsis® a été utilisé lorsque l'ENS était inférieure ou égale à 5, chez un patient sans dépression respiratoire, coopérant et capable de comprendre l'utilisation de la PCA transdermique. L'Ionsys® était posé au niveau du bras et le patient pouvait initier une première dose de morphinique. Le patient était transféré par la suite en soins intensifs. Aux soins intensifs, l'ENS, les paramètres hémodynamiques et respiratoires étaient notés toutes les 4 heures pendant 48 heures, ainsi que les effets indésirables liés au dispositif : dépression respiratoire, nausées et vomissements, prurit, éruptions cutanées au niveau du point d'application. L'indice de satisfaction des patients et du personnel paramédical par rapport au dispositif était recueilli. Le dispositif était remplacé et changé de place à la fin de la 24^{ème} heures. En SSPI ou aux soins intensifs, si l'ENS était toujours supérieure à 5 malgré la titration de morphine et le patch de Ionsys®, on administrait une « analgésie de secours » composé de paracétamol, de kétoprofène et de néfopam. A la 48^{ème} heure, le Ionsys était enlevé et remplacé par du tramadol ou de l'Actiskénan® en per os.

Ont été analysés: la répartition des malades selon le type de chirurgie, l'ENS initiale juste après l'extubation ; la répartition des patients selon le besoin de titration morphinique ; l'ENS et le nombre d'impulsion en fonction de l'heure de la pose du premier Ionsys®, la répartition des patients selon l'efficacité du protocole analgésique ; les effets secondaires de Ionsis®; la répartition selon l'entrave à la mobilité causée par Ionsys® et le taux de satisfaction des patients ; les contraintes de soin et de temps causées par Ionsys® et le taux de satisfaction des paramédicaux.

III. RESULTATS

Le nombre total des patients inclus dans l'étude est de 15 dont 10 hommes (67%) et 5 femmes (33%). L'âge moyen est de 54±16ans, le poids moyen est de 76±20kg. Neuf malades ont bénéficié d'une chirurgie coelioscopique et 6 d'une laparotomie (Tableau 1).

Tabl. 1: Répartition selon le type de chirurgie

Voies d'abord	Types de chirurgie	Nombre
Coelioscopie	Prostatectomie totale	3
	Néphrectomie simple	4
	Promontofixation	1
	Cure de jonction pyélo urétérale	1
Laparotomie	Néphrectomie élargie	3
	Cystectomie totale et dérivation urodigestive	1
	Castration et cure de hernie inguinale	1
	Surrénalectomie bilatérale	1

Les 5 patients dont l'ENS initiale après extubation fût supérieure à 5 (Tableau 2) recevaient une titration de morphine en SSPI (Tableau 3).

Tabl. 2: Répartition des valeurs initiales de l'ENS après l'extubation

ENS initiale	Nombre	%
≤ 5	10	67 %
> 5	5	33 %
Total	15	100 %

Tabl. 3: Les titrations morphiniques en SSPI

Doses de morphine reçues en SSPI	Nombre	%
2 mg	0	0 %
4 mg	2	13,34 %
6 mg	0	0 %
8 mg	3	20 %

La valeur médiane des ENS atteignait sa maximale à la 8ème heure, puis diminuait au fur et à mesure jusqu'à 1 en moyenne à la 48ème heure. Le nombre d'impulsions atteignait 6 en moyenne à la 24^{ème} heure, soit 1200µg de fentanyl (Figure 3).

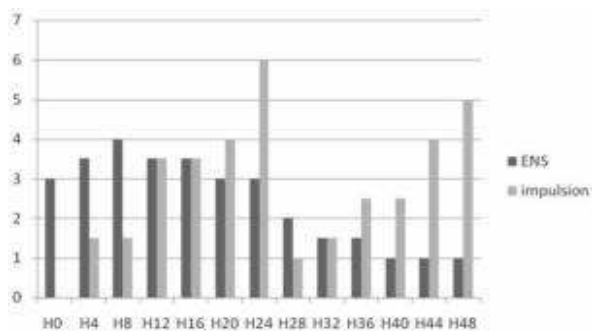


Fig. 3: ENS et impulsions en fonction de l'heure de pose du Ionsys®

L'Ionsis® seul suffisait à garantir une analgésie chez 2 patients sur 3 en SSPI et/ou soins intensifs (Tableau 4).

Tabl. 4: Répartition selon l'efficacité de l'analgésie par Ionsis® en SSPI ou aux soins intensifs

	Nombre	%
Ionsis® seul comme analgésie	10	67 %
Ionsis® + Analgésie complémentaire	5	33 %

Concernant les effets secondaires de Ionsis®, un cas d'érythème autour du patch a été noté mais il est régressé spontanément après l'ablation du patch. Il n'y avait aucun cas de nausées-vomissements, dépression respiratoire, prurit et perturbations hémodynamiques n'a été signalé.

Le pourcentage de satisfaction globale était bonne. L'Ionsys® n'entravait pas du tout la mobilité chez 12 patients sur 15 (80%) (Tableau 5).

Tabl. 5: Pourcentage des contraintes ou de satisfaction des patients

	Nombre	%
Entrave minime à la mobilité	3	20 %
Pas d'entrave à la mobilité	12	80 %

Les contraintes de soins et de temps liés à Ionsys® sont estimés comme moyennes pour 3 personnels et faibles pour les 12 autres. La satisfaction est bonne pour 13cas.

IV.COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Nous avons choisi d'évaluer l'efficacité de Ionsys® sur la douleur après une chirurgie urologique sous coelioscopie et à ciel ouvert ; ces deux types de chirurgie peuvent être à l'origine d'une douleur modérée à intense. L'analgésie post opératoire associant du tramadol et du paracétamol a été anticipée chez tous nos patients. Chez les sujets à douleur modérée ou sévère, l'efficacité de 100mg de tramadol en intraveineux est comparable à 5 à 15 mg de morphine, le pic d'analgésie est atteint en une heure et la durée d'action est de 6 heures [5]. Le paracétamol débuté une heure avant la fin de l'intervention permet une épargne morphinique de 20 à 40% des cas selon la sévérité de la douleur post opératoire [6,7]. L'association tramadol paracétamol est synergique [5,6,7]. L'infiltration pariétale aux anesthésiques locaux bloque transitoirement la transmission de la nociception et limite les phénomènes d'auto entretien de la douleur au niveau de la lésion périphérique. L'instillation d'anesthésiques locaux dans le péritoine peut être considérée comme un infiltrat. Cette technique est basée sur une diffusion la plus large possible de l'anesthésique. [8,9]. Dans notre étude, le maximum de douleur se situe à la huitième heure après la pose du premier Ionsys®. Après 24 heures de traitement, l'ENS moyenne se situe à 3. Viscusi et al [10] retrouvent des scores moyens de douleur à 3 à la 24^{ème} heure. Dans la même étude, les patients s'administraient le plus de doses pendant les 6 premières heures. Dans notre série, le maximum de doses est administré pendant les 12 premières heures. Cela pourrait s'expliquer par l'atténuation de l'effet des analgésiques non morphiniques. La consommation moyenne de fentanyl en 24 heures est de 1200µg. Ce chiffre est retrouvé dans la littérature où la consommation moyenne en 24 heures est de 1244µg [10]. A la 48^{ème} heure, on notait que même si l'intensité de la douleur diminue, les demandes en fentanyl restaient toujours égales à celles des premières 24^{èmes} heures. Le lendemain de l'intervention, les patients commençaient à être mobilisés pour les soins, cela pouvait entraîner une exacerbation de la douleur et une demande accrue en morphinique. L'Ionsys® était efficace sur 10 (67%) de nos patients. Pour les 5 patients restant (33%), une analgésie de secours a été prescrite. Ce taux de sortie de l'étude s'échelonne de 22 à 33% pour d'autres études. Viscusi et al [10,11] en comparant PCA morphine versus Ionsys® montrent que le taux de malades retirés de l'étude pour analgésie inadéquate est plus important pour le groupe fentanyl mais cette différence n'est pas significative. L'analgésie insuffisante pourrait être palliée en associant à l'Ionsys® des analgésiques non morphini-

ques conformément au concept d'analgésie multimodale. L'utilisation exclusive de morphinique en post opératoire expose le patient au risque de développer une hyperalgésie (12). Concernant le relais du Ionsys® à la 48^{ème} heure, la prescription de morphinique per os semble être l'alternative la plus valable cela permet d'éviter un sevrage trop brutal et d'entraîner une exagération de la douleur. Nous n'avons observé qu'un cas d'érythème (7%) autour du patch dans notre série. Cet érythème présent chez 6% dans une étude (11) est en rapport avec la vasodilatation et disparaît sans séquelle à l'ablation du patch. Une étude comparant les effets secondaires dans le groupe PCA morphine et groupe Ionsys® a montré que l'incidence des effets secondaires est comparable entre les groupes avec un pourcentage de prurit significativement plus bas pour le groupe fentanyl et un taux de céphalées significativement plus élevé pour le fentanyl ; l'incidence de l'hypoxie et de l'hypotension artérielle est la même pour les 2 groupes [13]. Le fentanyl n'a pas de métabolite actif, n'induit pas d'histaminolibération et est plus sûr pour la gestion de la douleur chez l'insuffisant rénale. L'administration à la demande de fentanyl par le dispositif iontophorétique transdermique correspond aux impératifs de la douleur postopératoire. Ce dispositif possède en outre une période réfractaire évitant ainsi la survenue de surdosage. Le patch est limité par son manque de flexibilité pour les doses, ce qui le rend inadéquat pour les personnes tolérantes aux opioïdes [13, 14]. Tous nos patients ont été satisfaits du dispositif. Des études retrouvent des taux de satisfaction de 80%. Quatre vingt sept pour cent des paramédicaux ayant utilisé le patch étaient satisfaits. Toujours en comparant la PCA morphine et le patch Ionsys®, le patch transdermique est associé à une moindre incidence de défaillance du système d'administration, et à une réduction du temps du personnel et de la consommation de ressources pour l'administration du dispositif transdermique [15]. La principale limite de notre étude est le faible effectif de sa population. Quoi qu'il en soit une tendance se dessine et devrait être confirmée ou infirmée par d'autres études ultérieures avec des échantillons plus importants.

V. CONCLUSION

Le Ionsys® est efficace pour l'analgésie post opératoire chez 67% de nos patients. Chez quelques cas, Ionsys® seul ne suffit pas et l'approche multimodale devrait être discuté, même si le dispositif a été généralement bien adopté par les patients et le personnel paramédical. de réhabilitation postopératoire plus rapide ayant pour objectif de réduire la morbidité postopératoire et de raccourcir la durée d'hospitalisation. Le caractère non invasif de la voie transdermique pourrait favoriser la mobilisation rapide des malades en postopératoire et entre dans le concept de réhabilitation postopératoire plus rapide ayant pour objectif de réduire la

morbidité postopératoire et de raccourcir la durée d'hospitalisation. Malgré les imperfections qu'on peut lui attribuer, ce produit est appelé à s'améliorer et pourrait être la future voie d'administration d'autres molécules.

VI. REFERENCES

1. G Lebuffe. Principe de l'administration iontophorétique de fentanyl. *Le Praticien en anesthésie réanimation* 2008; 9(1 hors série): 7-10.
2. Camu F, Van Aken H, Boville JG. Postoperative analgesia effects of three demand dose sizes of fentanyl administered by patient controlled analgesia. *Anesthesia Analgesia* 1998; 87 :890-5.
3. Bonnet F, Ott M. Fentanyl transcutané iontophorétique : évaluation d'un nouveau système d'analgésie autodéveloppée. *Le Praticien en anesthésie réanimation* 2008; 9(1 hors série): 11-14.
4. Alfonso P, Chauvin M. Intégration de la prise en charge de la douleur dans le cadre de la réhabilitation post-opératoire. *Le Praticien en anesthésie réanimation* 2008; 9(1 hors série): 3-6.
5. Adam F, Chauvin M. Quelle est la place du tramadol dans l'analgésie postopératoire. *JEPU* 2004; 377-384.
6. Mac Quay H, Edwards J. Meta analysis of single dose of oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *European Journal of Anaesthesiology* 2003; 20(Suppl 28): 19-22.
7. Martin F, Fletcher D. Place des antalgiques non morphiniques dans l'analgésie post opératoire. *JEPU* 2006; 75-8.
8. Beaussier M, El Ayoubi H. Infiltrations cicatricielles et intra articulaires pour l'analgésie postopératoire. Evaluation et traitement de la douleur. *Congrès National d'Anesthésie Réanimation*, 2008: 827-37.
9. Boddy A, Mehta SA, Rhodes M. The effect of intra peritoneal local anesthesia in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta analysis. *Anesthesia Analgesia* 2006;103: 682-8.
10. Viscussi E, Reynolds L, Chung F, Atkinson L, Khanna S. Patient controlled transdermal fentanyl hydrochloride versus intra venous morphine pump for post operative pain. *JAMA* 2004; 291(11): 1333-41.
11. Viscussi E, M Siccardi M, Damaraju CV, Hewitt D, Kershaw P. The safety and efficacy of fentanyl iontophoretic transdermal system compared with morphine intravenous patient controlled analgesia for postoperative pain management: an analysis of pooled data from three randomized active controller clinical studies. *Pain medicine* 2007 ; 105(5): 1428-36.
12. Chauvin M. Les morphiniques pour l'analgésie postopératoire : traitement de première intention ou médicament de secours. *JEPU* 2007: 123-8.
13. Viscussi E, Reynolds L, Tast S, Nelson T, Atkinson L. An iontophoretic fentanyl patient activated analgesic delivery system for postoperative pain: a double bind placebo controlled trial. *Anaesthesia Analgesia* 2006; 102: 188-94.
14. Panchal S, Damaraja CV, Nelson W, Hewitt D, Scheen D. System related events and analgesic gaps during postoperative pain management with the fentanyl iontophoretic transdermal system and morphine intra venous patient controlled analgesia. *Anesthesia Analgesia* 2007; 105: 1437-41.
15. Chelly J, Grass J, Houseman T, Minkowitz H, Pue H. The safety and efficacy of fentanyl patient controlled transdermal system for acute postoperative analgesia: a multicenter, placebo controlled trial. *Anesthesia Analgesia* 2004; 98: 427-33.