

Le fentanyl transdermique pour l'analgésie post-opératoire en chirurgie cardiaque

Jimmy Côté, Alain Dumas, Pascal Daleau

Résumé

Objectif : Comparer l'efficacité du fentanyl transdermique à celle de l'analgésie usuelle chez les patients ayant subi au moins un pontage mammo-coronarien à l'Hôpital Laval.

Méthodologie : Étude ouverte, contrôlée et hasar-disée auprès de patients ayant eu un ou des pontages mammo-coronariens. Des doses variant de 25 à 50 mcg/h ont été utilisées et ajustées selon le poids. Des mesures d'échelle visuelle analogue, de consommation d'analgésiques opiacés et de rythme respiratoire ont été prises.

Résultats : Quinze patients ont été inclus dans le groupe fentanyl transdermique et neuf dans le groupe témoin. Les scores moyens d'échelle visuelle analogue ont été de $1,91 \pm 0,27$ et de $3,25 \pm 0,40$ ($p=0,0046$) pour les groupes expérimental et témoin respectivement. Les sujets du groupe fentanyl transdermique ont consommé moins d'entre-doses en équivalent mg de morphine que le groupe témoin par période de huit heures ($4,8 \pm 0,93$ mg c. $8,3 \pm 1,22$ mg; $p=0,0328$). Le rythme respiratoire moyen n'a pas été différent entre les deux groupes de traitement ($p=0,39$).

Conclusion : Le fentanyl transdermique à des doses variant de 25 à 50 mcg/h peut produire un soulagement de base significatif de la douleur après une chirurgie cardiaque. Nous pensons que cette modalité thérapeutique pourrait être applicable à des contextes cliniques comparables.

Mots-clés : chirurgie cardiaque, analgésie post-opératoire, fentanyl transdermique, analgésie, douleur.

Introduction

Le soulagement de la douleur suivant une chirurgie majeure représente un défi de taille pour l'équipe traitante. Des études ont démontré que le soulagement inadéquat des douleurs post-opératoires est la plainte la plus fréquente provenant des patients^{1,2}. Une analgésie inadéquate ou le non-contrôle du stress dans la période post-opératoire peut mener à de graves complications hémodynamiques, immunologiques et hémostatiques³. Ainsi, des études ont montré qu'un contrôle agressif sur la survenue des douleurs suivant une opération au cœur pouvait diminuer la morbidité et la mortalité^{4,5}. De plus, un tel traitement facilite la réadaptation et le rétablissement précoces⁶. L'efficacité du traitement avec les opioïdes

administrés de façon intermittente est souvent de mauvaise qualité. Les systèmes d'analgésie contrôlée par le patient (ACP) et les perfusions continues d'opiacés surmontent ce problème, mais l'équipement et le coût de ces thérapies limitent leur utilisation à grande échelle⁷. Il a été démontré que le degré d'analgésie est directement lié à la concentration d'opioïdes dans le sang au niveau des récepteurs⁸. C'est donc dire qu'une concentration constante amène de meilleures probabilités d'obtenir un soulagement adéquat. Une étude a montré que le système transdermique de fentanyl (FTD) pouvait maintenir des taux sériques constants et équivalents à ceux de la voie intraveineuse⁸.

Plusieurs études ont évalué l'efficacité du fentanyl transdermique (FTD) en le comparant au placebo ou à différents dosages de ce même médicament^{8,11-14,16,17}. De ce nombre ressortent les chirurgies abdominales, orthopédiques et gynécologiques. Dans ces études, différents dosages ont été utilisés : ils s'étendent de 25 à 100 µg/heure. Ces études ont toutes démontré une consommation d'analgésiques supplémentaires moindre pour le groupe FTD par rapport au groupe témoin. Certaines d'entre elles n'ont toutefois pas pu mettre en évidence des scores inférieurs sur l'échelle visuelle analogue (EVA)^{14,16,17}. D'autres auteurs ont, par contre, réussi à démontrer des scores inférieurs sur l'EVA¹¹⁻¹³. Cependant, à notre connaissance, aucune étude portant sur la chirurgie cardiaque et le FTD spécifiquement n'a été publiée.

Présentement, à l'Hôpital Laval, l'analgésie suivant une chirurgie cardiaque semble non optimale. Quoiqu'elle ne soit pas évaluée, cette réalité est fréquemment observée par les intervenants. De plus, on remarque que les patients ayant subi un ou des pontages au moyen d'une artère mammaire présentent davantage de douleur. Deux études ont démontré que les pontages mammo-coronariens (PMC) étaient plus douloureux que les autres types de pontage^{9,10}.

Jimmy Côté, B. Pharm., M. Sc., est pharmacien à l'Hôpital Laval.

Alain Dumas, B. Pharm., M. Sc., est pharmacien à l'Hôpital Laval.

Dr Pascal Daleau, Ph. D., est chercheur au centre de recherche de l'Hôpital Laval et professeur agrégé à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.

L'objectif primaire de cette étude était de comparer l'efficacité du fentanyl transdermique (groupe expérimental) à celle de l'analgésie usuelle (groupe témoin) chez les patients ayant subi au moins un PMC à l'Hôpital Laval. L'objectif secondaire était de comparer la survenue de dépression respiratoire dans les deux groupes afin d'établir la sécurité respiratoire du produit.

Méthodologie

Devis de l'étude

Une étude ouverte, contrôlée et hasardisée a été menée auprès de la population de patients ayant subi au moins un PMC à l'Hôpital Laval pendant la période du 6 février au 8 mars 2002. Le protocole de l'étude ainsi que le formulaire de consentement ont tous deux été révisés et approuvés par le comité d'éthique à la recherche de l'Hôpital Laval. Tous les patients prenant part à l'étude ont fourni un consentement écrit éclairé.

L'admissibilité des candidats était déterminée, selon les critères d'inclusion et d'exclusion, la veille de la chirurgie après le dépouillement du dossier médical et la rencontre avec le candidat. Étaient inclus dans l'étude les candidats, autant hommes que femmes, de 18 ans et plus devant subir au moins un PMC et acceptant de participer à l'étude. Étaient exclus les patients de moins de 18 ans, souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), d'asthme ou d'apnée du sommeil. De plus, toute personne présentant une hypersensibilité au fentanyl ou aux agents adhésifs présents dans le dispositif ne pouvaient prendre part à l'étude. Étaient également exclus les patients ayant des problèmes de bradyarythmies, d'augmentation de la pression intracrânienne ou de traumatisme crânien ainsi qu'une insuffisance hépatique. Les candidats avec une histoire d'abus ou de dépendance aux opioïdes ne pouvaient également participer à l'étude. Il s'agit de contre-indications et de précautions qui étaient suggérées par la compagnie dans la monographie du produit en 2001¹⁸. Après l'opération, les patients instables sur le plan hémodynamique, c'est-à-dire sortant de la salle d'opération avec des perfusions autres que celles de dopamine et de nitroglycérine, étaient exclus malgré leur admissibilité établie avant l'opération. Il est à noter que ce dernier critère devait être évalué par le chirurgien cardiaque responsable de l'opération.

La distribution des patients dans chacun des groupes (expérimental c. témoin) se faisait au hasard selon une liste préétablie dans un rapport de 2:1 en faveur du FTD. Un nombre de 39 patients (26 c. 13) avait été fixé comme objectif au départ pour former l'échantillon. Ce nombre était basé sur le nombre moyen de chirurgies par mois.

Traitement

Les doses de FTD utilisées étaient de 25 mcg/heure si le poids était inférieur à 60 kg et de 50 mcg/heure si le poids

était supérieur ou égal à 60 kg. Le FTD était appliqué immédiatement à l'arrivée du patient aux soins intensifs et laissé en place pendant 72 heures. L'agent utilisé à titre d'entre-dose pour le groupe FTD était un comprimé renfermant à la fois 30 mg de codéine et 325 mg d'acétaminophène (Empracet-30^{md}) administré aux quatre heures, selon les besoins du patient. Pour ce qui est du groupe témoin, les patients pouvaient recevoir tout analgésique jugé adéquat par le médecin traitant. Il s'agissait d'analgésiques opioïdes (codéine, propoxyphène, morphine, hydromorphone), d'acétaminophène ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Mesures et suivi

Une fois la chirurgie complétée et l'admissibilité post-opératoire établie, des mesures d'EVA, graduée de 0 à 10 (0 = absence de douleur et 10 = la pire douleur imaginable), et de rythme respiratoire (RR) étaient recueillies auprès des patients aux huit heures en débutant immédiatement après l'arrêt de la perfusion de fentanyl intraveineux (débutée en salle d'opération) pendant un maximum de 72 heures ou 12 heures suivant le retrait du FTD. Ces mesures n'étaient pas prises lorsque le patient dormait. De plus, les entre-doses prises par le patient étaient répertoriées, en rétrospective, par période de huit heures selon les mêmes intervalles que l'EVA et transformées ensuite en équivalent mg de morphine orale (30 mg de codéine = 3 mg de morphine). À tout moment de l'étude, si le RR diminuait sous la barre des neuf respirations par minute, le FTD devait être enlevé et la surveillance habituelle était alors de mise.

Analyse statistique

La méthode du plan hiérarchisé-croisé à trois facteurs a été utilisée pour l'analyse statistique des scores d'EVA, d'entre-doses et du rythme respiratoire. Pour ce qui est de la comparaison des données démographiques, les tests exacts de Fisher ont été utilisés. Une valeur p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative pour chacun des tests. Les données ont été analysées à l'aide du programme statistique SAS v8.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Résultats

Description de la population

Dans la phase pré-opératoire, 33 patients ont rencontré les critères de sélection et ont accepté de prendre part à l'étude. Ce nombre fut réduit à 24 après l'opération étant donné la condition hémodynamique instable de sept d'entre eux. Un seul candidat s'est vu retirer le timbre par l'équipe traitante pour cause de somnolence excessive. Un autre candidat s'est vu exclure de l'analyse statistique étant donné le manque trop important de données au dossier.

Les données démographiques ainsi que le nombre de pontages aorto-coronariens (PAC) des 24 patients analy-

sés sont présentés au tableau I. À la fin de l'étude, 15 patients ont reçu le FTD et neuf ont été inclus dans le groupe témoin. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre le groupe FTD et le groupe témoin concernant l'âge, le poids et la taille. Il s'agit donc de groupes comparables. On peut également remarquer que la majorité des patients, quel que soit le groupe de traitement, a subi trois ou quatre PAC (86,7 % c. 79,8 %; pourcentages combinés).

Tableau I : Caractéristiques de base des 24 patients

Caractéristiques	Groupe FTD (N = 15)	Groupe témoin (N = 9)	P
Sexe			
hommes	13 (86,7)	7 (77,8)	0,61
femmes	2 (13,3)	2 (22,2)	
Âge (années)	58,8 ± 8,41 (43 à 70)	59,67 ± 8,99 (41 à 71)	0,81
Poids (kg)	78,43 ± 9,8	76,74 ± 13,73	0,72
Taille (cm)	168,63 ± 8,58	169,61 ± 7,03	0,78
Diabète	2 (13,3)	1 (11,1)	1,00
Nombre PAC			
2	1 (6,67)	0 (0)	
3	7 (46,67)	2 (22,2)	
4	6 (40)	5 (55,6)	
5	0 (0)	2 (22,2)	
6	1 (6,67)	0 (0)	

Données présentées sous forme de n (%), moyenne ± écart-type ou intervalle de données FTD : groupe fentanyl transdermique; PAC : pontage aorto-coronarien

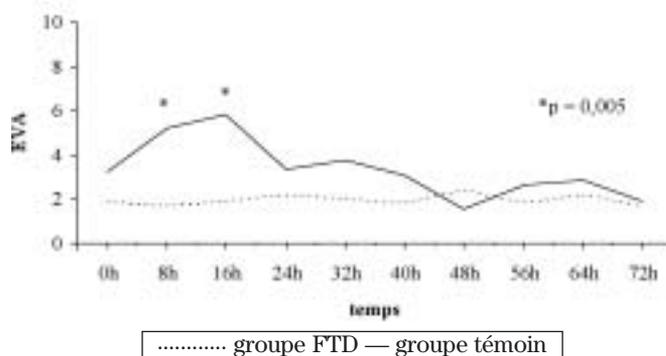
Effacité selon l'EVA

L'évaluation de la douleur par l'EVA aux différents temps est représentée à la figure 1. En général, les scores de l'EVA n'ont pas montré de différences statistiquement significatives concernant les profils globaux des courbes ($p = 0,1495$). En regardant les résultats à un temps donné, on remarque que la différence est statistiquement significative à la huitième et à la seizième heure. Les scores moyens d'EVA pour toute la durée de l'étude, quant à eux, sont statistiquement significatifs ($1,91 \pm 0,27$ c. $3,25 \pm 0,40$; $p = 0,005$). Ces scores représentent la somme des moyennes calculées pour chacun des temps. Il est à noter que le pourcentage de mesures recueillies pour cette évaluation a été de $65,6 \pm 8,8$ % et de $80 \pm 13,6$ % pour les groupes FTD et témoin respectivement. Dans le meilleur scénario, on aurait obtenu 100 % des mesures, c'est-à-dire un score d'EVA à tous les temps prévus. Les données manquantes sont dues soit à l'oubli de prendre la mesure, soit au sommeil des patients. Toutefois, les moyennes ont été calculées et ajustées en fonction de ces données manquantes.

Effacité selon les entre-doses en équivalent mg morphine orale

La consommation moyenne d'entre-doses en équivalent morphine par période d'observation est présentée à la

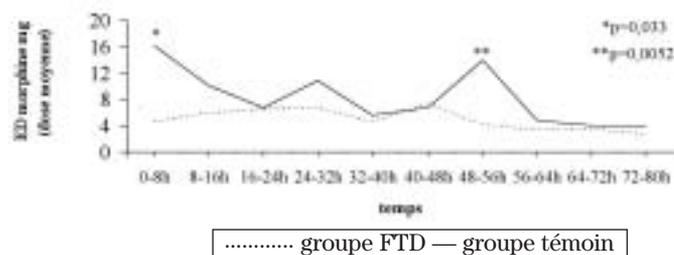
Figure 1 : Score sur EVA en fonction du temps



EVA : échelle visuelle analogue
FTD : fentanyl transdermique

figure 2. Le profil général des courbes a montré une différence statistiquement significative ($p = 0,04$). En général, les patients sous FTD ont consommé significativement moins d'entre-doses dans le temps que les patients recevant le traitement standard. En effet, la dose moyenne était de $4,80 \pm 0,93$ mg et de $8,30 \pm 1,22$ mg respectivement pour les groupes FTD et témoin ($p = 0,03$). Il est important de noter que l'analyse de cet élément a été effectuée avec 23 candidats, car un patient dans le groupe traitement standard s'est vu administrer à plusieurs reprises un anti-inflammatoire. Il n'existe aucune équivalence entre ces agents et les opioïdes.

Figure 2 : Moyenne des sommes d'entre-doses en équivalent mg morphine orale en fonction du temps



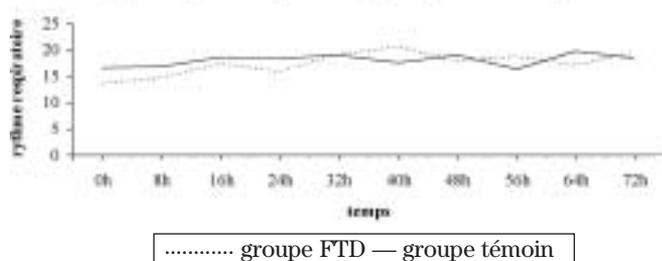
ED : entre-dose
FTD : fentanyl transdermique

Sécurité respiratoire

Les courbes représentant le RR de chacun des groupes à travers le temps sont présentées à la figure 3. Tout au long de la période d'observation, il n'y a eu aucune différence entre les groupes ($p = 0,3923$), et l'interaction groupe-temps (profil général des courbes) s'est également avérée non significative ($p = 0,2488$). Plus spécifiquement, quatre patients du groupe FTD ont présenté, momentanément pendant l'évaluation, un RR de huit ou neuf respirations par minute comparativement à un sujet dans le groupe témoin. Il ne s'agit pas d'une différence statistiquement significative. Aucune intervention n'a été effectuée par

l'équipe traitante à ces moments, et les sujets ont vu leur RR revenir à des valeurs jugées normales. Les pourcentages de mesures recueillies pour ce paramètre étaient de 64,4 % et de 69,3 % pour les groupes FTD et témoin respectivement. Tout comme pour l'EVA, les moyennes présentées ont été calculées et analysées en fonction de ces données manquantes.

Figure 3 : Rythme respiratoire moyen en fonction du temps



FTD : fentanyl transdermique

Discussion

La rationalité qui a mené à l'utilisation du FTD dans un contexte d'analgésie post-opératoire est que l'établissement et le maintien de concentrations sériques constantes peuvent produire un soulagement de la douleur relativement stable dans le temps. Cette idée a été vérifiée par plusieurs auteurs dans des travaux où des perfusions continues intraveineuses de fentanyl et de morphine ont soulagé efficacement les patients après une opération. Pour chacun de ces agents, une relation entre les concentrations sériques et le soulagement de la douleur post-opératoire a été établie^{7,19,21}. De plus, une étude a démontré que l'administration de fentanyl par voie transcutanée procurait des concentrations équivalentes à la perfusion intraveineuse⁸.

Le FTD présente certaines caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques que nous avons prises en considération lors de l'établissement de la méthode. En voici les principales, tirées d'une étude de Gourlay et coll. réalisée en 1989 : [1] le timbre maintient des concentrations relativement constantes dans le sang; [2] il y a un délai de 12 à 18 heures pour l'obtention de concentrations thérapeutiques; et [3] il y a un délai d'environ la même durée (12-18 heures) qui est requis pour observer une diminution des concentrations sous la zone thérapeutique après le retrait du timbre²². Le choix d'installer le FTD à l'arrivée du patient à l'unité de soins intensifs se basait sur ce délai dans le début d'action. En effet, les sujets avaient une perfusion intraveineuse de fentanyl qui durait en moyenne de 16 à 24 heures. Cette période permettait donc une activité maximale du timbre lors de la cessation de la perfusion. Par ailleurs, par souci de sécurité respiratoire, l'observation devait se poursuivre jusqu'à 12 heures suivant le retrait du dispositif. Bien que les concentrations

sériques de fentanyl aient été mesurées dans plusieurs études du même genre, nous ne les avons pas considérées comme élément de monitoring étant donné les évidences claires de la relation [concentration-effet soutenu] dans la littérature précédemment citée^{8,11-14,16,17}. Enfin, le métabolisme du fentanyl se fait au foie par N-déalcoylation; les variations inter-individuelles dans les concentrations sériques sont ainsi peu probables¹⁸. Les métabolites sont éliminés à 75 % par voie urinaire¹⁸.

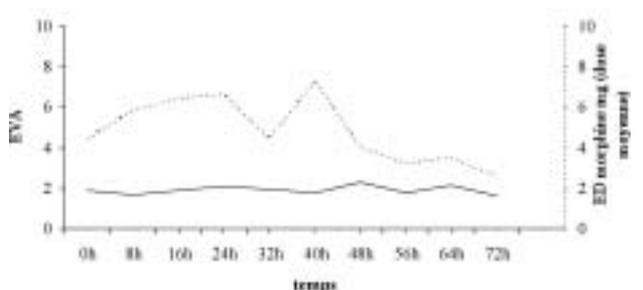
Dans cette étude, il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant le profil général des courbes pour les scores de l'EVA. Cette donnée suggère que l'intensité de la douleur à travers le temps était similaire dans les deux groupes. Il ne s'agit pas ici d'une donnée surprenante compte tenu du fait que tous les patients pouvaient demander des analgésiques à tout moment pour soulager leur douleur. En contre-partie, les scores moyens pour toute la durée de l'étude sont statistiquement inférieurs dans le groupe FTD. Ces données sont semblables à certaines études déjà publiées¹¹⁻¹³. Celles-ci détectaient toutefois des différences pour des doses plus élevées (75 µg/h) que celles utilisées dans notre étude (25-50 µg/h). D'autres études, par contre, n'ont pas montré de différences statistiquement significatives sur ce point^{14,16,17}. Si l'on considère les scores d'EVA pris séparément, on observe des différences statistiquement significatives à la huitième et à la seizième heure, signe que le soulagement après l'arrêt de la perfusion intraveineuse est plus efficace avec le FTD. On remarque également que les scores sur l'EVA sont à toutes fins utiles constants pour toute la durée d'observation pour le groupe FTD comparativement au groupe témoin où les variations sont importantes. Encore une fois, l'allure de ces données est logique et concorde avec le fait que le FTD libère de façon constante l'analgésique à la manière d'une perfusion continue, d'où le peu de variabilité dans l'intensité de la douleur. Notre méthode d'évaluation de la douleur avec une EVA semble faire l'unanimité dans la littérature. C'est le personnel infirmier qui a procédé à la prise des mesures à des intervalles réguliers. Cependant, les moments de son utilisation divergent. En effet, dans certaines études, celle-ci a été évaluée à la fois au repos et aux mouvements, ce qui semble mieux refléter la réalité^{13,14}. D'autres auteurs l'ont fait à intervalles réguliers^{8,11,12,16,17}. On aurait également pu l'évaluer juste avant la prise d'une entre-dose; ces données auraient reflété, de façon générale, la tolérance des patients à la douleur.

Dans la présente étude, nous avons prouvé le fait que l'application du timbre de fentanyl menait à une consommation moyenne d'entre-doses par période d'observation (par intervalles de huit heures) significativement inférieure comparativement au groupe témoin. Ceci démontre que le FTD procure une partie importante du soulagement de la douleur durant la phase post-opératoire de chirurgie cardiaque. En effet, les deux groupes se sont comportés

différemment dans le temps. De plus, on remarque une consommation relativement constante d'entre-doses à travers le temps pour le groupe sous FTD. On note toutefois une hausse (pic) d'analgésie de secours au temps 40 heures. C'est donc dire que de la trente-deuxième à la quarantième heure, les candidats ont eu davantage de douleur. Ce pic peut s'expliquer par le fait que les patients sont davantage mobilisés durant cette période. Il faut également prendre en considération que quelques patients du groupe témoin ont reçu une ou plusieurs doses d'AINS. Ceci a pour effet de diminuer la consommation d'entre-doses et, incidemment, de la sous-estimer. Toutefois, étant donné le peu de doses d'AINS données, il serait peu probable que cela affecte les résultats de manière importante, puisque que le patient en ayant reçu le plus a été exclu de l'analyse de ce paramètre. Nos résultats concordent avec ceux déjà observés dans les investigations du même genre^{8,11-14,16,17}. En effet, la moyenne d'analgésie supplémentaire des groupes FTD était très souvent significativement inférieure à celle des groupes témoins. Dans l'étude du groupe de Gourlay, le groupe FTD a consommé presque deux fois moins de morphine que le groupe témoin, ce qui correspond aux données de notre étude (4,4 mg c. 8,3 mg)²². Par ailleurs, tous les patients du groupe FTD ont pris, à un moment ou l'autre de l'étude, une entre-dose pour soulager la survenue de douleur aiguë. Tout comme les études précédentes l'avaient démontré, le FTD seul n'arrive pas à procurer une analgésie complète. Cependant, le timbre fournit un soulagement de base efficace et constant dans le temps par rapport au groupe témoin où l'on observe des fluctuations qui sont probablement reliées à la courte durée d'action des différents analgésiques utilisés.

La figure 4 présente les courbes d'EVA et d'entre-doses pour le groupe FTD. Chaque mesure sur l'EVA correspond à un moment précis alors que la dose en équivalent mg de morphine comprend la totalité de doses consommées dans les huit heures précédentes. Cette figure montre que, malgré la fluctuation de la quantité d'entre-doses, les scores sur l'EVA demeurent relativement stables pour la durée d'observation. Les entre-doses amènent donc un soulagement fin de la douleur déjà comblé en majorité par le FTD.

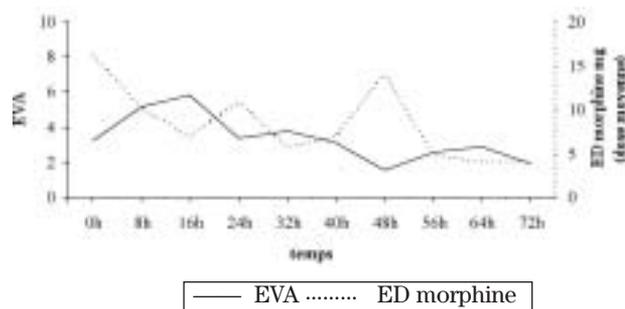
Figure 4 : Scores EVA et moyenne ED mg morphine : groupe FTD



EVA : échelle visuelle analogue
 ED : entre-dose
 FTD : fentanyl transdermique

La figure 5 présente le même type de données que la figure 4, mais cette fois-ci pour le groupe témoin. On note ici des variations à la fois sur l'EVA et sur le nombre d'entre-doses. Il n'est pas surprenant d'observer un « creux » sur l'EVA alors que l'on remarque le contraire sur la courbe entre-dose, puisque l'augmentation du nombre d'entre-doses mène inévitablement à un meilleur soulagement. On peut aussi affirmer, à partir de ce graphique, que l'analgésie par entre-doses intermittentes fait fluctuer le degré de soulagement dans le temps. La courte durée d'action de ces agents est ici une explication plausible.

Figure 5 : Scores et moyenne ED mg morphine EVA : groupe témoin



EVA : échelle visuelle analogue
 ED : entre-dose

Cependant, l'aspect sécuritaire du produit doit aussi être évalué. Comme la dépression respiratoire représente le principal danger du FTD, il est pertinent de surveiller ce paramètre. Tout au long de l'étude, il n'y a eu aucune différence statistiquement significative ($p = 0,24$) entre les groupes concernant le rythme respiratoire (RR), comme l'illustre la figure 3. Bien qu'il n'y ait eu aucun sujet retiré de l'étude pour cause de dépression respiratoire, quatre sujets du groupe FTD et un du groupe témoin ont présenté des RR inférieurs à dix respirations par minute (plus précisément 8 et 9 respirations par minute). Pour les patients traités au FTD, trois de ces diminutions du RR sont survenues immédiatement après la cessation de la perfusion de fentanyl. L'autre est survenue après l'administration de l'équivalent de 30 mg morphine par voie orale. Pour ce qui est du candidat du groupe témoin, on a vu son RR glisser sous la barre des dix respirations par minute après l'administration de 6 mg sous-cutané d'hydromorphone. Il est important de noter que ces baisses du RR ont été momentanées et qu'elles sont rentrées dans l'ordre d'elles-mêmes, sans interventions particulières de la part du personnel soignant. Il a été démontré que l'incidence de dépression respiratoire était directement reliée aux concentrations plasmatiques de fentanyl²³. On peut donc facilement expliquer ces baisses du RR par une forte concentration d'agents opioïdiques aux récepteurs suivant de fortes doses de ceux-ci. L'administration concomitante d'un tel analgésique doit se faire prudemment et à dose croissante dans le but de limiter cet effet indésirable. Dans le même ordre d'idées, on pourrait favoriser l'utilisa-

tion d'autres analgésiques non opioïdes comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui n'ont pas d'effets additifs avec celui du fentanyl sur la survenue de dépression respiratoire. Lehman et coll. ont utilisé dans leur étude le ketorolac intramusculaire à titre d'entre-dose et n'ont observé aucune dépression respiratoire ni désaturation de l'hémoglobine à l'oxygène¹⁴. Il faut toutefois être prudent avec ce type de médicament, surtout chez une population relativement âgée, qui représente la majorité des cas de chirurgie cardiaque. Il faut s'assurer qu'il n'y ait pas de contre-indication à cette classe (ulcères et insuffisance rénale, entre autres) ou même d'interactions médicamenteuses significatives (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, entre autres). Dans les études qui ont utilisé le FTD en phase post-opératoire, l'incidence de dépression respiratoire (définie généralement comme étant un RR inférieur à huit à dix respirations par minute) varie de 3 à 23 %^{8,11-14,16,17}. Elle est également fonction de la dose de FTD administrée. Notre résultat est légèrement supérieur (26 %). Ceci s'explique, premièrement, par l'administration concomitante de fortes doses d'analgésiques opioïdes. Deuxièmement, la petite taille de l'échantillon du groupe FTD (n=15) fait en sorte que l'on surestime son incidence. Dans notre investigation, nous avons évalué la sécurité respiratoire du produit au moyen du RR. Cette méthode, bien qu'elle soit utilisée dans les autres études du genre, aurait pu être combinée à la saturation à l'oxygène ou à l'analyse du gaz artériel. Celles-ci auraient permis une meilleure comparaison avec les résultats des autres études et auraient apporté davantage d'éléments à la discussion. Toutefois, nous croyons en la sécurité respiratoire du produit en autant que le monitoring soit réalisé à intervalles réguliers et rapprochés afin de détecter toute baisse du RR. La rigueur est également de mise sur ce point.

Par ailleurs, il importe de discuter des doses utilisées dans notre étude. En fait, les patients de 59 kg recevaient un timbre de 25 µg/h alors que ceux de 60 kg en recevaient le double. Ceci pourrait avoir comme effet de surestimer les scores de l'EVA et la consommation d'entre-doses pour les patients de plus petit poids du groupe FTD. Toutefois, il faut tenir compte du fait qu'une dose trop élevée aurait pu causer davantage de dépressions respiratoires. Ainsi, nous pensons que les doses à l'étude étaient adéquates tant en ce qui a trait au soulagement qu'à la sécurité. Ce fait est d'autant plus vrai qu'à tout moment, les patients pouvaient recevoir un soulagement d'appoint en fonction de leur douleur.

Finalement, la satisfaction des patients envers le traitement aurait été un élément intéressant à évaluer. En effet, à la lumière des résultats obtenus, le soulagement constant procuré avec le FTD et la consommation moindre d'analgésiques opioïdes nous portent à croire à

une meilleure appréciation du traitement par les patients. On pourrait l'expliquer par la diminution des effets secondaires des médicaments servant au soulagement d'appoint étant donné la consommation plus faible de ceux-ci. De plus, la diminution des fluctuations du soulagement de la douleur, comme l'ont montré les scores d'EVA, est pour nous un avantage. Cette donnée a d'ailleurs été recueillie dans deux études du même genre^{12,16}. Tout d'abord, Caplan et coll. ont évalué, avec un questionnaire standardisé, l'impression des patients après 48 heures de traitement¹². L'agent comparateur était la morphine administrée par voie intramusculaire. Pour ce qui est de la satisfaction globale, 79 % des patients du groupe FTD se disaient satisfaits alors que 44 % du groupe témoin en faisaient autant¹². De plus, 37 % des patients sous FTD mentionnaient spontanément qu'ils avaient été soulagés de façon constante lors de l'étude alors qu'aucun ne le faisait dans le groupe témoin¹². Dans l'autre étude, Van Bastelaere et coll. ont fait évaluer la satisfaction des sujets sur une échelle numérique de 1 à 5, 5 étant la meilleure appréciation et 1, la pire¹⁶. Les patients étaient questionnés au retrait du timbre. Le score moyen fut de 4,2 dans le groupe FTD contre 3,4 dans le groupe placebo. Cette différence s'est avérée significative sur le plan statistique ($p < 0,05$). La qualité du sommeil a également été meilleure pour les patients sous FTD ($p = 0,01$)¹⁶.

Conclusion

L'évaluation individuelle de la douleur et de l'analgésie peut poser certains problèmes lors de l'évaluation de l'efficacité du médicament dans une étude ouverte comprenant un petit échantillon. Toutefois, à partir des résultats obtenus, le FTD utilisé à des doses variant de 25 à 50 µg/h, complété par la prise d'analgésiques à début d'action rapide et à courte durée d'action, peut produire un soulagement de base significatif de la douleur après une chirurgie cardiaque. Le FTD limite les fluctuations de la douleur dans le temps ainsi que la consommation d'analgésiques d'appoint. Du point de vue respiratoire, quelques dépressions respiratoires mineures ont été notées et auraient probablement pu être limitées par une administration plus ajustée des entre-doses d'opioïdes. Bien que cette indication ne soit pas reconnue par la compagnie pharmaceutique Janssen-Ortho, fournisseur de Duragesic^{md}/FTD, nous pensons que cette modalité thérapeutique est applicable à des contextes chirurgicaux semblables à ceux de l'Hôpital Laval en autant qu'elle respecte les limites identifiées dans cette étude. Cette méthode représente un moyen simple et acceptable pour produire une analgésie efficace chez les patients ayant subi au moins un PMC. Il faudra toutefois d'autres études de plus grande envergure, menées en double-aveugle et évaluant davantage de paramètres avant de généraliser les résultats à toute la population ayant subi une chirurgie cardiaque avec pontages.

Pour toute correspondance :
Jimmy Côté
Département de pharmacie
Hôpital Laval
2725, chemin Sainte-Foy
Sainte-Foy (Québec) G1V 4G5
Téléphone : (418) 656-4590
Télécopieur : (418) 656-4656
Courriel : Jimmy.Cote@ssss.gouv.qc.ca

Remerciements

Nous aimerions remercier monsieur Serge Simard, biostatisticien, pour l'analyse statistique des résultats de l'étude ainsi que les docteurs Patrick Mathieu et Dany Côté pour leurs commentaires et collaboration à l'accomplissement de ce projet.

Abstract

Objective: To compare the efficacy of transdermal fentanyl to the usual analgesia administered in patients having undergone a mammo-coronary bypass at the Laval Hospital.

Methods: An open, controlled and randomized study was conducted in patients having had one or many mammo-coronary bypasses. Doses ranging from 25-50 mg/h were used and adjusted according to body weight. Visual analog scales, narcotic analgesic consumption records and respiratory rate measurements were used.

Results: Fifteen patients were included in the transdermal fentanyl group while 9 patients were included in the control group. Average scores on the visual analog scales were 1.91 ± 0.27 and 3.25 ± 0.40 ($p=0.0046$) for the case and control groups, respectively. Per 8-hour period, patients in the transdermal fentanyl group needed less morphine (per mg equivalent) breakthrough dosing compared to the control group (4.8 ± 0.93 mg vs $8.3 \pm 1, 22$ mg; $p=0.0328$). Average respiratory rate did not differ between the two treatment groups ($p=0.39$).

Conclusion: At doses ranging from 25-50 mg/h, transdermal fentanyl produces significant relief from baseline pain in post-cardiac surgery. This therapeutic alternative can be applied to similar clinical situations.

Key words: cardiac surgery, post operative analgesia, transdermal fentanyl, analgesia, pain.

Références

1. Ulting JE, Smith JM. Postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1979;34:320-32.
2. Hug CC Jr. Improving analgesic therapy. *Anesthesiology* 1980;5:411-3.
3. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for caediac surgery. *Anesth Analg* 1997;84:1211-21.
4. Mangano DT, Siliciano D, Hollenberg M, Leung JM, Browner WS, Goehner P et coll. Postoperative myocardial ischemia : therapeutic trial using intensive analgesia following surgery. *Anesthesiology* 1992;76:342-53.
5. Anand KJS, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992;326:1-9.
6. Wheatley RG, Samaan AK. Postoperative pain relief. *Br J Surgery* 1995;82:292-4.
7. Nimmo VS, Todd JG. Fentanyl by constant rate infusion for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 1985;57:220-54.
8. Lersberghe C, Camu F, de Keersmaecker E, Sacré S. Continuous administration of fentanyl for postoperative pain : a comparison of the epidural, intravenous, and transdermal routes. *J Clin Anesth* 1994;6:308-14.
9. Eng J, Weels FC. Morbidity following coronary artery revascularisation with the internal mammary artery. *Int J Cardiol* 1991;30:55-9.
10. Mueller XM, Tinguely F, Tevaearai HT, Revelly JP, Ciolero R, von Segesser LK. Pain pattern and left internal mammary artery grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;70:2045-9.
11. Broome LJ, Wright BM, Bower S, Reilly CS. Postoperative analgesia with transdermal fentanyl following lower abdominal surgery. *Anaesthesia* 1995;50:300-3.
12. Caplan RA, Ready LB, Oden RV, Matsen FA, Nessler ML, Olsson GL. Transdermal fentanyl for postoperative pain management. *JAMA* 1989;261:1036-9.
13. Sandler AN, Baxter AD, Katz J, Samson B, Friedlander M, Norman P. A double-blind, placebo-controlled trial of transdermal fentanyl after abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1994;81:24-8.
14. Lehmann LJ, Desio JM, Radvany T, Bikhazi GB. Transdermal fentanyl in postoperative pain. *Reg Anesth* 1997;22:24-8.
15. Sandler AN. Transdermal fentanyl : acute analgesic clinical studies. *J Pain Symptom Management* 1992;7(suppl 3):S27-S35.
16. Van Bastelaere M, Rolly G, Abdullah NM. Postoperative analgesia and plasma levels after transdermal fentanyl for orthopedic surgery : double-blind comparison with placebo. *J Clin Anesth* 1995;7:26-30.
17. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cherry DA, Szekely SM, Mather LE et coll. The efficacy of transdermal fentanyl in the treatment of postoperative pain : a double-blind comparison of fentanyl and placebo systems. *Pain* 1990;40:21-8.
18. Association canadienne des pharmaciens. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : Association canadienne des pharmaciens, 2001; 503-5.
19. Rutter PC, Murphy G, Dudley HAF. Morphine : controlled trial of different methods of administration for postoperative pain relief. *Br Med J* 1980;1:12-3.
20. Dalhstrom B, Tamsen A, Paalzow L, Hartvig P. Patient controlled analgesic therapy IV. Pharmacokinetics and analgesic plasma concentrations of morphine. *Clin Pharmacokinet* 1982;7:266-79.
21. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cousins MJ, Armstrong PJ. Fentanyl blood concentration-analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. *Anesth Analg* 1988;67:329-37.
22. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cherry DA, Gaukroger P, Cousins MJ. The transdermal administration of fentanyl in the treatment of postoperative pain : pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. *Pain* 1989;37:193-202.
23. Hill HF. Clinical pharmacology of transdermal fentanyl. *Eur J of Pain* 1990;11:81-91.