

---

# UTILISATION DE LA MORPHINE DANS LES DOULEURS AIGUËS

---



---

**UTILISATION  
DE LA MORPHINE  
DANS LES  
DOULEURS AIGÜES**

---

*Édition 2006*

*UTILISATION DE LA MORPHINE  
DANS LES DOULEURS AIGUËS*

***Dr Éric Boccard**  
Coordinateur*

INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR  
3, rue Joseph Monier - BP325  
92506 Rueil-Malmaison Cedex  
Tél : 01 58 83 89 94  
Fax : 01 58 83 89 01  
E-mail : institut.upsa@bms.com  
Site : www.institut-upsa-douleur.org

*Les notions exposées dans ce livre sont destinées  
à compléter et non à remplacer les connaissances  
médicales des professionnels formés en la matière.  
Les auteurs et les coordinateurs déclinent toute  
responsabilité directe ou indirecte dans l'usage  
pouvant être fait de cet ouvrage.*

ISBN : 2-910844-14-5  
Conception : A Éditorial Paris 01 42 40 23 00  
Illustration de couverture : A CONSEIL, d'après une illustration  
extraite de l'ouvrage de Mattioli,  
"de plantis Epitome utilissima, 1586"  
Dépôt légal 4<sup>e</sup> trimestre 2006

---

# **UTILISATION DE LA MORPHINE DANS LES DOULEURS AIGÜES**

---

*Conseiller technique*

***Docteur Louis Brasseur***

*Coordinateur Scientifique*

***Professeur Richard Trèves***



## LES AUTEURS

**Pr. Dan Benhamou**, Chef de Service d'anesthésie-réanimation, Hôpital Bicêtre (AP-HP) - Le Kremlin-Bicêtre.

**Dr Louis Brasseur**, Praticien Hospitalier, Service d'anesthésie-réanimation, Centre du Traitement de la Douleur, Hôpital Ambroise Paré (AP-HP) - Boulogne-Billancourt.

**Dr François Chast**, Chef de Service de Pharmacie-Pharmacologie-Toxicologie, Hôtel Dieu (AP-HP) - Paris.

**Bénédicte Lombart**, Cadre Infirmier, Unité fonctionnelle d'analgésie pédiatrique, Hôpital Trousseau (AP-HP) - Paris.

**Dr Serge Perrot**, Rhumatologue, Consultation de la douleur et Service de médecine interne, Hôtel Dieu (AP-HP) - Paris.

**Martine Petit**, Infirmière-douleur, Clinique des Cèdres - Cornebarrieu.

**Dr Natacha Regensberg-De Andreis**, Médecin Généraliste, Réseau LCD, Hôpital Saint Antoine (AP-HP) - Paris.

**Dr Agnès Ricard-Hibon**, Praticien Hospitalier, Service d'anesthésie-réanimation-SMUR, Médecin responsable du SMUR, Hôpital Beaujon (AP-HP) - Clichy.

**Dr Barbara Tourniaire**, Pédiatre, Unité douleur et Centre de la migraine de l'enfant, Hôpital Trousseau (AP-HP) - Paris.

**Pr. Richard Trèves**, Chef de Service adjoint de Rhumatologie, CHU Dupuytren - Limoges.

**Dr Bernard Verlhac**, Rhumatologue et Gériatre, Service de Médecine Gériatrique, Hôpital Sainte Périne (AP-HP) - Paris.

# SOMMAIRE

■ <b>1 • Introduction</b> .....	<b>9</b>
Dr Louis Brasseur	
■ <b>2 • Rappels sur la morphine</b> .....	<b>13</b>
Dr François Chast	
■ <b>3 • Utilisation de la morphine en rhumatologie</b> .....	<b>33</b>
Pr. Richard Trèves, Dr Serge Perrot	
■ <b>4 • Utilisation de la morphine en médecine de ville</b> .....	<b>43</b>
Dr François Boureau, Dr Natacha Regensberg-De Andreis	
• Cas cliniques .....	<b>50</b>
■ <b>5 • Utilisation de la morphine en urgence</b> .....	<b>55</b>
Dr Agnès Ricard-Hibon	
■ <b>6 • Utilisation de la morphine à l'hôpital en post-opératoire</b> .....	<b>67</b>
Pr. Dan Benhamou	
• Cas clinique .....	<b>79</b>
■ <b>7 • Utilisation de la morphine chez le sujet très âgé (80 ans et plus)</b> .....	<b>83</b>
Dr Bernard Verlhac	
• Cas clinique .....	<b>93</b>

■ <b>8 • Utilisation de la morphine en pédiatrie</b> .....	<b>97</b>
Dr Barbara Tourniaire	
■ <b>9 • Rôle du personnel infirmier</b> .....	<b>109</b>
• L'application des protocoles - Martine Petit	
• La pratique infirmière - Bénédicte Lombart	
■ <b>10 • Situations particulières</b> .....	<b>127</b>
• <b>Morphine et insuffisance respiratoire,</b> Pr. Dan Benhamou .....	<b>127</b>
• <b>Morphine et rein,</b> Dr François Chast .....	<b>130</b>
• <b>Morphine et foie,</b> Dr François Chast .....	<b>136</b>
• <b>Morphine et douleur en cours de grossesse,</b> Pr. Dan Benhamou .....	<b>138</b>
• <b>Prise en charge de la douleur d'un patient opioïde-dépendant,</b> Dr Barbara Tourniaire .....	<b>141</b>
• <b>Morphine et douleur chronique</b> .....	<b>146</b>
Dr Serge Perrot	
• <b>Morphine et douleur neuropathique,</b> .....	<b>150</b>
Dr Louis Brasseur	
• <b>Morphine et douleur abdominale,</b> .....	<b>152</b>
Dr Agnès Ricard-Hibon	
• <b>Morphine et douleur cardio-vasculaire,</b> .....	<b>154</b>
Dr Agnès Ricard-Hibon	
• <b>Morphine et douleur traumatique,</b> .....	<b>156</b>
Dr Agnès Ricard-Hibon	
• <b>Morphine et douleur liée aux soins chez l'enfant,</b> Dr Barbara Tourniaire .....	<b>157</b>
■ <b>11 • Annexes</b> .....	<b>161</b>



# 1. INTRODUCTION

*Dr Louis Brasseur*

## ■ MORPHINE ET DOULEUR AIGÜÈ

La notion de douleur aiguë peut s'entendre de plusieurs façons, elle qualifie soit une douleur très intense, soit une douleur limitée dans le temps. Elle peut survenir seule, ou bien sur un fond de douleur chronique : dans le premier cas, elle est souvent un signal d'alarme mais peut-être la caractéristique de la pathologie sous-jacente, comme dans la névralgie du trijumeau. On la retrouve dans toutes les spécialités médicales et à tous les âges. Elle va être vécue de façon plus ou moins pénible par celui qui en est victime : elle peut, par ailleurs, entraîner un cortège de manifestations parallèles, comme des nausées, une tachycardie, une élévation de la tension artérielle, etc. qui sont susceptibles d'entraîner des complications en fonction du terrain sur lequel elles surviennent (malade coronarien, hypertendu, etc.).

Quand la douleur se répète, elle peut modifier le comportement de la personne qui en est victime, avec une altération de l'humeur et de la qualité de vie, comme ce peut être le cas lors de l'ovulation ou d'une crise de migraine. Parfois, la douleur aiguë peut être le point de départ d'un passage vers la chronicité, avec ce que cela comporte de coût personnel, mais aussi pour la société.

On a longtemps associé la douleur aiguë à la nociception : cependant, cela pourrait être un phénomène plus complexe, car, comme des travaux l'ont montré au cours des dernières années, des éléments de nature psychologique peuvent être très prévalents lors d'un épisode aigu, et favoriser alors la chronicisation. De même, certains éléments sociaux peuvent jouer un rôle : par exemple, le contexte d'un accident du travail peut avoir son propre impact. Cette recherche

d'éléments susceptibles d'avoir une importance réelle est souvent négligée en routine : elle permettrait cependant, dans nombre de cas, de mieux apprécier le problème, et d'un point de vue thérapeutique, de mieux le contrôler.

La première chose faite par un professionnel de santé face à une douleur aiguë est de la rattacher à un organe et à un mécanisme causal. Souvent, il essaiera d'évaluer son intensité, mais parfois celle-ci s'impose à lui devant un cortège de manifestations sonores ou physiologiques. Jusqu'à un passé récent s'est imposé le dogme visant à s'abstenir de tout traitement antalgique tant qu'un diagnostic certain n'était pas posé. On est revenu aujourd'hui sur de telles affirmations tant il est évident que la douleur est délétère, mais aussi parce qu'il est devenu clair que la douleur n'est plus le seul moyen d'établir le diagnostic.

De nombreux traitements ont été proposés pour contrôler une douleur aiguë, en fonction du terrain et de l'âge. Souvent l'objectif était d'éviter à tout prix la prescription d'un morphinique puissant. Il y a encore quelques années, cela pouvait éventuellement se concevoir tellement la difficulté de prescrire pouvait être perçue comme un obstacle rebutant. Aujourd'hui, avec la libéralisation de la législation, il est difficile d'avancer cet argument. Ceci ne veut pas dire que recourir aux morphiniques puissants doit se faire sans aucune réflexion : en effet, on voit se développer des prescriptions irraisonnées. La morphine a des règles de prescription qu'il faut savoir respecter. Ainsi, faut-il être particulièrement prudent chez les personnes âgées, mais aussi dans certaines situations comme l'insuffisance rénale. Une autre difficulté est liée à la susceptibilité propre à chacun, quand il s'agit de déterminer les doses à prescrire : il existe en effet une grande variabilité entre les doses prescrites et les taux plasmatiques ainsi qu'entre ces derniers et l'antalgie que l'on obtient. D'où cette notion de « titration » qui s'est imposée avec le temps : on cherche à administrer dans un temps le plus court possible de faibles doses successives de morphine, souvent inefficaces dans un premier temps, mais qui, avec l'augmentation des posologies, vont permettre l'antalgie recherchée au prix d'un minimum d'effets indésirables. Plutôt qu'éluider ces derniers, il vaut mieux bien les connaître, pour mieux les anticiper et les traiter : leur nature est d'ailleurs souvent

différente quand il s'agit de douleurs aiguës (nausées ou vomissements par exemple) par rapport à ceux que l'on retrouve lors des administrations répétées pour des douleurs chroniques (constipation). En fonction de l'urgence et de la situation dans laquelle se trouve le malade, la voie orale ou une voie parentérale sera choisie, chacune ayant sa justification propre, ses avantages et ses inconvénients.

La morphine peut passer auprès de certains pour un médicament un peu « vieillot », voire bien « compliqué » d'utilisation. En fait, il s'agit d'un produit très actuel qui fait toujours l'objet d'une recherche active pour mieux en préciser le mode d'action et la place dans l'arsenal thérapeutique. La soi-disant difficulté de maniement est plus souvent due à une méconnaissance.

Jusqu'ici, on s'était plus intéressé au maniement de la morphine pour soulager les douleurs persistantes et/ou chroniques. L'objectif de ce livre, proposé par l'Institut UPSA de la Douleur, est différent car il analyse la place de la morphine dans différentes situations de douleurs aiguës. Différents auteurs y évoquent la place de ce médicament dans le contexte de leur spécialité.

S'il existe d'autres opioïdes forts, la morphine reste toujours le produit de référence, et elle est la seule à être commercialisée, en 2006, sous toutes les formes (orales et injectables) qui présentent un intérêt dans un contexte qui est souvent celui de l'urgence ou de la semi-urgence.



## 2. RAPPELS SUR LA MORPHINE

*Dr François Chast*

La morphine est un alcaloïde produit par différentes espèces de pavots, dont les propriétés antalgiques sont mises à profit dans le traitement des douleurs sévères chroniques ou aiguës. Sa maniabilité (administration par voies orale ou injectable) et son index thérapeutique élevé (éventail des posologies efficaces très large) en font le chef de file des antalgiques centraux.

Elle possède une structure pentacyclique. Des dérivés voisins sont utilisés en thérapeutique : la codéine (alcaloïde naturel), ester méthylé de la morphine ; l'héroïne, diester acétylé, l'hydromorphone, dérivé oxydé, et la naloxone, antagoniste de la morphine, dérivé issu d'une modification de la fonction N-méthylée. D'autres dérivés synthétiques antalgiques comme la péthidine, le dextromoramide, le fentanyl et ses dérivés, ont eux une structure relativement éloignée de celle de la morphine.

La prescription de morphine est justifiée en cas de douleurs intenses aiguës (traumatisme, acte opératoire, infarctus du myocarde...) et en cas de douleurs chroniques d'origine nociceptive, non soulagées par les antalgiques de palier I et II de la classification de l'OMS. Si l'indication préférentielle de la morphine est la douleur d'origine cancéreuse, elle est de plus en plus fréquemment utilisée dans les douleurs sévères non cancéreuses, y compris chez l'enfant<sup>(1)</sup> ou la personne âgée<sup>(2)</sup>. Son risque toxicomanogène, au demeurant minime, ne doit en rien retarder la mise en œuvre du traitement chez le patient qui souffre.

**La morphine est commercialisée sous deux formes dont les propriétés pharmacologiques sont identiques :**

- Le chlorhydrate de morphine : dans les diverses présentations de morphine injectable par voie sous-cutanée, intraveineuse ou les formes buvables.

- Le sulfate de morphine : dans les spécialités pharmaceutiques à libération prolongée autorisant la réduction du nombre de prises : comprimés de Moscontin® ou gélules de Skenan® LP dont l'administration est réalisée deux à trois fois par jour; Kapanol® en gélules n'étant administré qu'une seule fois par jour. On dispose également de spécialités à libération immédiate qui permettent d'administrer des interdosés : Acti-Skénan® en gélules ou Sévredol® en comprimés.

## ■ MÉCANISME D'ACTION

La morphine est un agoniste pur, dont l'action se traduit par une courbe dose-réponse rectiligne (plus on augmente la dose, plus l'effet antalgique est accru) et un effet-plafond élevé (l'augmentation des doses peut être poursuivie longtemps avant qu'elle ne produise plus d'effet pharmacologique supplémentaire).

**La morphine est un antalgique central**, même si des récepteurs opioïdes sont présents en périphérie. Ainsi, la localisation intestinale de certains de ces récepteurs périphériques est-elle mise à profit lors de l'emploi des opioïdes comme antidiarrhéiques. On connaît moins le rôle de ces récepteurs périphériques dans l'antalgie. On évoque le blocage de la libération de substance P. On a récemment proposé l'emploi de morphine en injections intra-articulaires pour l'antalgie lors des arthroscopies<sup>(3)</sup>.

**Dans le système nerveux, la morphine agit à deux niveaux** : la moelle épinière (action spinale) ; le tronc cérébral et le cerveau (action supraspinale)<sup>(4)</sup>.

**Au niveau spinal** : les récepteurs opioïdes  $\mu$  (prépondérants et déterminants dans l'activité antalgique),  $\delta$  et  $\kappa$ , situés dans la corne postérieure de la moelle épinière, constituent la base de l'action des morphiniques<sup>(5)</sup>.

**Au niveau supraspinal** : c'est en particulier dans la substance grise péri-aqueducule (riche en récepteurs  $\mu$ ) que la morphine modifie l'influx ascendant vers le système limbique, les amygdales, le thalamus etc., ce qui peut expliquer son impact sur les composantes affectives de la douleur<sup>(6)</sup>. La morphine agit également par un renforcement de l'activité des contrôles inhibiteurs descendants<sup>(7)</sup>.

## ■ PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

**Action antalgique :** c'est un effet précoce, intense et durable.

- Douleurs par excès de nociception (viscérales, ostéo-articulaires, musculaires, vasculaires...). C'est le chef de file des antalgiques de palier III de l'OMS<sup>(8)</sup>.
- Douleurs neuropathiques, même si d'autres médicaments régulièrement plus efficaces doivent être envisagés en première intention. La morphine n'est pas indiquée dans toutes les douleurs, par exemple dans les douleurs idiopathiques (fibromyalgie, glossodynie) ou psychogènes (dépression, conversion).

**Effet sédatif :** fréquemment observé, il peut également traduire une récupération de la dette de sommeil. C'est un effet transitoire, susceptible de disparaître après une à deux semaines de traitement<sup>(9)</sup>.

**Effet dépresseur respiratoire et antitussif :** c'est la conséquence de l'action dépressive de la morphine sur le centre respiratoire bulbaire (perte de la sensibilité au CO<sub>2</sub>). Sans conséquence notable en clinique. L'action antitussive s'explique par l'action sur la *medulla oblongata* du bulbe rachidien<sup>(10)</sup>. Elle est mise à profit dans les douleurs liées à des lésions des voies bronchiques et des voies aérodigestives supérieures (toux douloureuse).

**Effet psychodysléptique :** il est variable d'un malade à l'autre. L'administration de morphine aboutit au développement d'un état de bien-être, d'euphorie, d'indifférence aux sensations désagréables, éléments qui sous-tendent un potentiel toxicomanogène qui reste exceptionnel chez le patient douloureux chronique et ne doit en rien retarder la mise en œuvre du traitement.

**Effet émétisant :** nausées et vomissements sont relativement fréquents en début de traitement. Ils s'expliquent par l'effet excitateur de la morphine sur l'*area postrema* située au plancher du IV<sup>e</sup> ventricule<sup>(11)</sup>. L'effet est rapidement résolutif.

**Effet sur le transit intestinal :** la constipation est constante. Elle est due à l'action de la morphine sur les récepteurs  $\mu$  intestinaux, ce qui ralentit le péristaltisme<sup>(12)</sup>. La morphine exerce un effet contracturant

sur les muscles circulaires sphinctériens et un effet de relâchement sur les muscles longitudinaux conduisant à une diminution des contractions propulsives. Cette propriété est utilisée pour le traitement des diarrhées. En raison des mêmes effets, on observerait un effet spastique vis-à-vis du sphincter d'Oddi<sup>(13,14)</sup>, voire de l'uretère.

**Effet urinaire :** l'hypertonie des sphincters lisses conduit à un risque de rétention urinaire<sup>(15)</sup>.

**Effet histamino-libérateur :** des phénomènes de type allergique (rash, prurit) peuvent apparaître lors de l'administration, en particulier rachidienne, de morphine<sup>(16)</sup>.

**Effet oculaire :** la morphine provoque un myosis par contraction du muscle circulaire de l'iris : signe témoignant d'une imprégnation opioïde<sup>(17)</sup>.

**Effet cardiaque :** la morphine provoque une baisse tensionnelle (amplifiée par l'histamino-libération) avec hypotension orthostatique<sup>(18)</sup>. Ce mécanisme peut contre-indiquer l'utilisation de la morphine dans l'infarctus du myocarde compliqué d'état de choc. Toutefois, l'effet antalgique qui a pour conséquence une diminution du stress et de la libération des catécholamines est souvent recherché en pathologie cardio-vasculaire<sup>(19)</sup>.

**Effet immunitaire :** la morphine déprime le système immunitaire en diminuant notamment l'activité des lymphocytes T killer<sup>(20)</sup>.

## ■ VOIES D'ADMINISTRATION DE LA MORPHINE

À efficacité égale, la voie la moins invasive est toujours préférable.

### ► Les voies parentérales

L'emploi des voies parentérales doit être pris en considération chez les patients qui présentent des difficultés de déglutition, ceux chez lesquels les troubles du transit perturbent la qualité de l'absorption, ou encore ceux qui nécessitent une réduction rapide de la douleur

(la « titration » est facilitée)<sup>(21)</sup>. L'administration des opioïdes par les voies parentérales est par ailleurs intéressante quand la douleur est accompagnée d'une symptomatologie digestive (nausées, vomissements) ou neurologique (anxiété, agitation, etc.).

**La voie intraveineuse** est la voie qui permet de mieux contrôler l'absorption de la morphine. En aigu, elle est intéressante, car elle permet une adaptation rapide des doses. En chronique, elle est requise lorsque les posologies justifient l'emploi de volumes importants. Les coefficients de conversion habituellement retenus pour passer de la voie parentérale à la voie orale sont compris entre 2 et 3<sup>(22)</sup>.

De nombreux auteurs ont préconisé l'emploi d'un système d'auto-administration (« pompes ») commandé par le malade (analgésie contrôlée par le patient = PCA pour « patient controlled analgesia »). Cette pratique est généralement très appréciée des patients<sup>(23)</sup>. Les injections sont réalisées au moyen d'une pompe portable à débit réglable. Le malade effectue lui-même, dans le temps, la « titration » de son traitement morphinique et peut adapter ses besoins en disposant de « bolus » qui sont programmés par le prescripteur. L'emploi de la PCA est plus difficile à organiser en dehors du milieu hospitalier. À l'hôpital, elle nécessite une maîtrise du procédé par le personnel soignant et son intérêt est considérable<sup>(24)</sup>.

Les sites d'accès implantables sont également utilisables<sup>(25)</sup>. Prolongés par un cathéter, ils permettent d'administrer la morphine par voie intraveineuse, péridurale, intrarachidienne intrathécale et intra-cérébroventriculaire<sup>(26)</sup>. La chambre implantable a pour fonction de faciliter l'injection puisque elle est placée par technique chirurgicale sous le plan cutané, elle permet d'injecter en intraveineux par voie transcutanée.

**On évite l'abord intramusculaire** : l'injection est douloureuse et l'absorption est inconstante. On préfère l'injection par **voie sous-cutanée**<sup>(27)</sup> discontinue (l'administration est alors réalisée toutes les 4 heures) ou continue. La résorption du produit reste toutefois difficilement prévisible avec la voie sous-cutanée. On utilise une aiguille épicroténienne fixée au plan cutané. Toutefois l'administration continue permet de mieux équilibrer la posologie<sup>(28)</sup>. Des effets indésirables surviennent le plus souvent en cas d'administration non régulée par dispositif (pompe).

**La voie intra-articulaire** a été proposée par de nombreux auteurs, en particulier lors d'arthroscopies (genou, épaule), mais les études sont peu convaincantes<sup>(29,30)</sup>.

## ► La voie orale

Les formes destinées à la voie orale sont pratiques et bien acceptées. Les formes liquides (buvables ou injectables) ou solides (gélules ou comprimés à libération immédiate ou prolongée), utilisées tant pour le traitement de fond que pour les interdosés, ont la préférence des malades. Pour le traitement des douleurs aiguës, on utilise de préférence les présentations de morphine à libération immédiate, mais le relais peut être pris par une présentation à libération prolongée. Les notions de cinétique pour la voie orale sont traitées plus loin.

### *Les formes orales liquides*

On prescrivait autrefois une préparation magistrale à faire réaliser par le pharmacien. La simplicité conduit aujourd'hui à prescrire les formes orales (comprimés, gélules, sirop ou ampoules) à libération immédiate (LI) ou à libération prolongée (LP) (comprimés, gélules).

### *Les formes solides à libération immédiate*

On dispose de gélules d'Actiskénan® à 5, 10, 20 et 30 mg et de comprimés de Sévredol® à 10 et 20 mg. Elles sont notamment utilisées pour le traitement des accès douloureux.

### *Les formes orales solides à libération prolongée<sup>(31)</sup>*

La mise sur le marché de comprimés ou de gélules à libération prolongée (10, 30, 60, 100 et 200 mg pour Moscontin® et Skénan LP® et 20, 50 et 100 mg<sup>(32)</sup> pour Kapanol®) a encouragé la prescription de morphine par voie orale. Par rapport à la morphine en solution buvable, la morphine présentée sous forme de comprimés ou de gélules contenant des microgranules à libération prolongée (Skénan® LP, Kapanol®) présente une biodisponibilité légèrement plus faible, d'environ 0,90.

Le comprimé de Moscontin® ne doit être ni coupé ni écrasé au risque de perdre ses propriétés. En revanche, avec Skénan® LP et Kapanol®, il est possible d'ouvrir la gélule pour administrer la morphine en versant le contenu de la gélule dans l'alimentation orale ou par la

sonde de nutrition du patient. Cette utilisation, après ouverture de la gélule, ne remet pas en cause l'effet de libération prolongée.

On peut commencer le traitement par une prescription initiale d'une forme à 30 mg de sulfate de morphine toutes les 12 heures. Les dosages à 60 mg et 100 mg sont rarement utilisés d'emblée.

Le passage d'une solution buvable de morphine à une forme retard doit être réalisé dose à dose : ainsi, 60 mg par jour de Skénan® LP ou de Moscontin® (2 fois 30 mg) sont équivalents à 60 mg par jour de chlorhydrate de morphine en solution buvable (6 fois 10 mg) ou de Kapanol®.

De nombreux facteurs contribuent à faire varier la posologie de morphine. Le principal d'entre eux est l'intensité de la douleur évaluée régulièrement (toutes les heures en cas de douleur aiguë), la sensibilité du sujet, les variations inter-individuelles de résorption, les médicaments associés... On peut être efficace avec une posologie de 2,5 mg toutes les 4 à 6 heures, soit 10 à 15 mg par jour chez le sujet âgé, et parfois (mais rarement dans le cas des douleurs aiguës), chez certains malades, être conduit à dépasser des posologies quotidiennes de l'ordre du gramme.

### ► Les voies rachidiennes (péridurale et intrathécale)

Les voies rachidiennes (administration de morphine dans l'espace péridural ou dans le LCR) permettent d'obtenir une antalgie intense, sélective de la nociception, avec conservation de la sensibilité et de la motricité. Enfin, les voies rachidiennes permettent d'être efficace à faibles doses mais requièrent une technicité spécifique. On utilise les ampoules de morphine sans conservateur pour les administrations rachidiennes.

Les voies rachidiennes qui permettent de n'administrer que de faibles quantités de morphine dans des conditions qui n'auront qu'un faible impact systémique, sont séduisantes à divers titres<sup>(33)</sup>. Les avis divergent pour établir un coefficient de conversion fiable entre les posologies équivalentes de morphine par voie intrathécale et par voie orale<sup>(34)</sup>. Il varie de 1/12 à 1/300. Les changements de voie d'administration doivent toujours être réalisés de manière prudente et sur des périodes de temps suffisamment longues pour s'assurer de la qualité du relais entre les voies<sup>(35)</sup>. On admet habituellement que la conversion voie parentérale/voie péridurale est de 1/10 et voie parentérale/voie intrathécale de 1/100.

Après administration péri-durale de morphine, le passage de la barrière hémato-méningée est relativement lent. La concentration s'élève tardivement dans le LCR (t<sub>max</sub> de 60 à 90 min), avec une biodisponibilité très basse de 1,7 à 3,6 %. En revanche, le pic de concentration sanguine obtenu est proche de celui obtenu après injection intramusculaire. Le T<sub>max</sub> plasmatique est compris entre 5 et 10 min et la biodisponibilité est de 87 %. L'analgésie obtenue après cette administration péri-durale est de début également lent : 30 à 45 minutes avec un soulagement complet qui peut nécessiter jusqu'à 1 h et une durée prolongée de 12 à 24 heures. La demi-vie d'élimination de la morphine du LCR, est de 3 à 6 heures<sup>(36)</sup>.

### ***Analgésie contrôlée par le patient par voie rachidienne (PCEA)***

Cette méthode d'administration repose sur l'emploi de dispositifs d'administration pré-réglés par l'équipe soignante (quantité administrée lors de chaque injection, intervalle minimum entre deux injections), mais actionnés par le malade qui, en fonction de sa douleur, peut s'auto-administrer les quantités requises d'antalgique<sup>(37)</sup>.

D'autres voies peuvent être utilisées, mais de façon beaucoup plus exceptionnelle :

#### **► La voie rectale**

Les posologies utilisées sont équivalentes à celles qui ont cours pour la voie orale. L'administration rectale est bien tolérée et présente des avantages chez les patients nauséux et dysphagiques<sup>(38)</sup>. Il existe des suppositoires à libération immédiate ou prolongée<sup>(39)</sup> ; malheureusement aucune spécialité pharmaceutique n'est disponible en France et il faut recourir à une préparation magistrale.

#### **► La voie sublinguale<sup>(40)</sup>**

La voie sublinguale est intéressante lorsque le patient n'est pas en mesure d'avaler pour diverses raisons, en cas de tumeur ou d'encombrement du massif maxillo-facial ou des voies aéro-digestives supérieures. Cependant aucune spécialité destinée à la voie sublinguale n'est commercialisée.

Une variante astucieuse de la voie orale a consisté à administrer la

morphine sous forme de glaçons préparés à partir d'une solution de morphine ; dans ce cas, les voies sublinguale et orale se mêlent pour additionner leurs intérêts respectifs. Certains auteurs préconisent l'utilisation de préparations pharmaceutiques destinées à la voie orale selon les modalités d'administration d'un médicament à visée sublinguale en fractionnant les prises de telle sorte que les volumes habituellement utilisés par voie orale (5 à 15 ml de solution) s'adaptent à l'absorption sublinguale sans phénomènes de déglutition. Il s'agit néanmoins d'un mode d'administration difficile à utiliser chez des patients peu coopérants.

## ■ PHARMACOCINÉTIQUE <sup>(41)</sup>

### ► Absorption

La biodisponibilité par voie orale est médiocre : de l'ordre de 20 à 30 % (effet de premier passage hépatique important)<sup>(42)</sup>, que la forme soit à libération immédiate ou à libération prolongée. Seul le délai d'apparition du pic est augmenté pour les formes à libération prolongée (environ 3 heures, contre 1 heure pour les formes à libération immédiate)<sup>(43)</sup>. L'étalement de la résorption permet de limiter les pics plasmatiques et donc les effets indésirables qui sont toujours corrélés avec des concentrations élevées de morphine.

### ► Concentrations tissulaires <sup>(44)</sup>

La morphine est assez peu liposoluble (contrairement à d'autres opioïdes comme le fentanyl)<sup>(45)</sup>, ce qui explique un volume de distribution faible et un délai de diffusion relativement plus prolongé.

Le délai d'action de la morphine est lié au délai d'équilibre entre les concentrations sanguines et les concentrations médullaires et cérébrales. On considère qu'il faut 30 à 40 minutes pour obtenir un tel équilibre avec la morphine (contre 1 minute pour l'alfentanil par exemple)<sup>(46)</sup>. En pratique, le délai d'apparition de l'effet est de 15 minutes et la durée d'action d'une forme galénique non modifiée d'environ 4 heures. La fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 35 %.

## ► Métabolisme <sup>(47)</sup>

La morphine est partiellement sulfo-conjuguée, mais surtout glycuconjugée, au niveau du foie (avec cycle entérohépatique). Peu d'auteurs recommandent une adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique <sup>(48)</sup>. Le 6 glycuronyl-morphine est un puissant agoniste des récepteurs  $\mu$  <sup>(49)</sup>. Certains auteurs évoquent même le rôle exclusif que pourrait avoir ce métabolite <sup>(50)</sup>. En cas d'insuffisance rénale, s'accumulant, il est à l'origine des manifestations toxiques. Le 3 glycuronyl-morphine est dépourvu d'activité antalgique et pourrait jouer le rôle d'un agoniste-antagoniste à l'égard de la morphine. Comme le métabolite N-déméthylé, la normorphine, il pourrait être à l'origine des effets psychodysléptiques et neuroexcitateurs <sup>(51)</sup>. Dans le sang et le LCR les métabolites glycuconjugés sont largement majoritaires <sup>(52)</sup>.

L'élimination de la morphine, métabolisée, est essentiellement urinaire (90 % en 24 heures). La demi-vie d'élimination est de 2 à 4 heures, nécessitant un délai de 4 heures entre les prises afin de garantir une concentration plasmatique stable si on n'utilise pas de forme à libération prolongée.

## ► Élimination de la morphine

La demi-vie plasmatique est de l'ordre de 2 heures. L'élimination est essentiellement urinaire (90 % dans les 24 heures) : dérivés glycuconjugés, 60 % ; normorphine, 12 % ; morphine, 10 %. L'élimination biliaire est minoritaire et est caractérisée par un cycle entéro-hépatique. L'élimination de la morphine est donc essentiellement rénale. L'insuffisance rénale peut être à l'origine d'une intoxication si l'on omet d'adapter la posologie <sup>(53)</sup>. Dans ce cas, l'accumulation de morphine et de ses métabolites peut être observée précocement (dès la 24<sup>e</sup> heure de traitement) et peut se traduire par un syndrome toxique <sup>(54)</sup>.

## ■ EFFETS INDÉSIRABLES

Ils sont liés aux propriétés pharmacologiques de la morphine (récepteurs d'action) et font l'objet d'une évaluation concomitante de

l'évaluation des effets thérapeutiques<sup>(55)</sup>. Ils sont le plus souvent liés à une accumulation de morphine et de ses métabolites<sup>(56)</sup>.

**Constipation :** elle est constante. Elle justifie une prévention au moyen de laxatifs osmotiques, tels les sucres (lactulose, lactilol, sorbitol) ou le macrogol. Les laxatifs lubrifiants (huile de paraffine) sont moins indiqués dans la mesure où ils peuvent compromettre l'absorption de certains médicaments<sup>(57)</sup>. En cas de constipation rebelle, certains auteurs ont recommandé l'emploi de naloxone<sup>(58)</sup> (éventuellement par voie orale) ou de procéder à une rotation de l'opioïde<sup>(59)</sup>.

**Nausées et vomissements :** ils sont fréquents en début de traitement. Ils peuvent être liés à une gêne à l'évacuation gastrique, une action centrale ou à une action sur l'oreille interne. On peut administrer un anti-émétique<sup>(60)</sup>; le plus souvent ils cèdent en quelques jours, spontanément. Le rationnel de l'utilisation des anti-émétiques est basé sur le mécanisme le plus probable des nausées et/ou vomissements.

**Dépression respiratoire :** les dépressions respiratoires sont rares mais peuvent être observées<sup>(61)</sup>. En cas de pause respiratoire, il est possible d'administrer de la naloxone. La dépression respiratoire se manifeste par des pauses, mais on ne note pas d'incidence de ce phénomène en pratique clinique – sauf chez l'insuffisant respiratoire chez qui des précautions particulières doivent être prises. La vraie détresse respiratoire avec tachypnée n'est jamais le signe de toxicité d'un opioïde. On doit plutôt évoquer un syndrome respiratoire thromboembolique ou infectieux.

**Sédation et troubles cognitifs :** la somnolence est souvent observée lors des premières administrations. La surveillance de la vigilance est le meilleur critère de surveillance de la morphine administrée en aigu. Dans certains cas, on observe une agitation. L'effet psychodysléptique induit une sensation de bien-être et d'euphorie mais peut provoquer des états confusionnels avec désorientations spatio-temporelles, hallucinations, cauchemars, notamment chez la personne âgée<sup>(62)</sup>. Les troubles cognitifs assez fréquemment observés sont une bonne indication à la « rotation des opioïdes » (substitution de la morphine par un autre opioïde du palier III).

**Autres :** on peut observer des rétentions urinaires souvent gênantes, en cas d'adénome prostatique notamment. L'action sur le détrusor est particulièrement marquée lors de l'administration par voie rachidienne<sup>(63)</sup>. Dans les coliques hépatique ou néphrétique, on suggère d'associer un antispasmodique (par exemple musculotrope comme le phloroglucinol ou le glucagon, la nitroglycérine), voire même un antagoniste comme la naloxone<sup>(64)</sup>. On note des cas d'hypotension orthostatique et parfois une augmentation de la pression intracrânienne avec vertiges. Il convient, enfin, de signaler l'abaissement du seuil convulsif (myoclonies). Enfin, un prurit peut fréquemment être observé.

**Syndrome de sevrage :** on ne l'observe qu'après traitement prolongé (> 15 jours) et arrêt brutal. Il se présente sous la forme habituelle de l'état de manque d'un toxicomane : douleurs abdominales, larmolements, excitation, etc. Dans certains cas, on l'observe lors de l'administration d'un agoniste pur ou antagoniste (buprénorphine) de manière excessivement rapprochée de celle de la morphine.

**Pharmacodépendance :** on ne l'observe qu'exceptionnellement (moins de 1 cas pour 3 000 prescriptions) et ne doit pas être un frein à la prescription de morphine.

**Surdosage :** le tableau classique associe une dépression respiratoire, une hypotension, un coma plus ou moins profond avec myosis. Des myoclonies peuvent compliquer le tableau clinique. En pratique la titration et la surveillance d'un traitement morphinique permettent de prévenir l'installation d'un tableau aussi complet. Le signe le plus précoce qu'il faut surveiller est une baisse du niveau de vigilance. Le surdosage impose un arrêt du traitement, une réanimation cardio-respiratoire et l'administration d'un antidote antagoniste des récepteurs aux opiacés : la naloxone (Narcan®) à raison de 0,1 mg par voie intraveineuse toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à la reprise d'une ventilation efficace et suivie d'un relais en intraveineux continu (la durée de vie de la naloxone étant plus courte que celle de la morphine).

La règle consiste à reconnaître les effets indésirables des opioïdes et en informer le patient pour, le cas échéant, les prévenir. Par exemple, la capacité des malades à pouvoir conduire une automobile devra faire l'objet d'une évaluation critique<sup>(65)</sup>.

## ■ PRESCRIPTION

### ► Modalités particulières

On parvient à la bonne posologie grâce à une titration<sup>(66)</sup>. En effet, il existe de grandes variations inter et intra-individuelles dans les besoins en morphiniques, ce qui en pratique peut se traduire par « à chacun sa dose ! ».

On part habituellement d'une dose fixée en fonction des précédents antalgiques utilisés en n'hésitant pas à utiliser des doses d'appoint (interdoses)<sup>(67)</sup>. Le bilan des posologies requises per os est réalisé dès la 24<sup>e</sup> heure, puis à la 48<sup>e</sup> heure, et l'ajustement est immédiatement effectué. Il est fixé sur la base d'une administration toutes les 4 heures. Lorsque l'on a atteint une posologie stable, on passe sans difficulté à une administration biquotidienne au moyen d'une préparation à libération prolongée, en établissant une correspondance dose à dose (10 mg toutes les 4 heures équivalent à 30 mg toutes les 12 heures ou 60 mg par 24 heures). Ce qui n'exclut pas les évolutions progressives éventuellement nécessaires.

### ► Règles

La morphine, comme les autres stupéfiants, est prescrite sur une ordonnance sécurisée qui doit comporter toutes les informations nécessaires au pharmacien pour une dispensation efficace et au malade, pour une bonne compréhension et une observance sans faille. Elle mentionne<sup>(68)</sup> :

- **la date** : compte tenu de la règle des 7 ou 28 jours, il est impératif de la notifier clairement ;
- **l'identification du malade** permet d'éviter un report erroné du nom du patient sur l'ordonnancier (registre spécial paraphé par le commissaire de police) tenu par le pharmacien et d'éventuelles confusions ;
- **l'âge et le poids** sont mentionnés et renforcent la sécurité thérapeutique. Ils sont notamment utiles lors d'une prescription pédiatrique ;
- **l'identification du médicament** : sa dénomination écrite lisiblement (le malade ou sa famille ne doivent pas être mis en difficulté), la forme pharmaceutique, le dosage, la posologie et le nombre d'unités à délivrer (en toutes lettres pour limiter les falsifications éventuelles) ;

**DIFFÉRENTES SPÉCIALITÉS DE MORPHINE  
COMMERCIALISÉES EN FRANCE EN 2005<sup>(69)</sup>**

<i>Durée maximale de prescription</i>	<i>Spécialité</i>	<i>Dosage</i>	<i>Boîtage</i>
<i>Morphine chlorhydrate, sulfate, libération immédiate</i>			
• 28 jours	• Actiskénan <sup>®</sup>	5-10-20-30 mg	14 gélules
	• Sévredol <sup>®</sup>	10-20 mg	14 comprimés
	• Morphine buvable Cooper <sup>®</sup>	10-20mg/ml	10 ampoules
	• Morphine Aguettant <sup>®</sup> sirop	5 mg/ml	Flacon 30 ml
	• Oramorph <sup>®</sup>	10-30-100 mg/5ml	10 récipients unidoses
<i>Morphine sulfate, libération prolongée</i>			
• 28 jours	• Skénan LP <sup>®</sup>	10-30-60-100, 200 mg	14 gélules
	• Moscontin <sup>®</sup>	10-30-60-100 200 mg	14 comprimés
	• Kapanol <sup>®</sup>	25-50-100 mg	7 gélules
<i>Morphine chlorhydrate, sans conservateur</i>			
• 7 jours  • 28 jours en cas d'injection au moyen d'un système actif	• Morphine Aguettant <sup>®</sup>	0,1-1-10-20-40 mg/ml	10 ampoules
	• Morphine Lavoisier <sup>®</sup>	10-20 mg/ml, 50-100 mg/5 mg	10 ampoules
	• Morphine Renaudin <sup>®</sup>	1-10-50 mg/5 ml 20 mg/ml ou 100 mg/20 ml	100 ampoules
	• Morphine Cooper <sup>®</sup>	10-20 mg/10 ml 10-20 mg/ml	10 ampoules
<i>Morphine sulfate, sans conservateur</i>			
• 7 jours  • 28 jours en cas d'injection au moyen d'un système actif	• Morphine Lavoisier <sup>®</sup>	1 mg/ml	1 ou 10 ampoules
		500 mg/10 ml	1 ou 10 ampoules

\* L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé a demandé une harmonisation de l'étiquetage des ampoules de solution injectable de morphine effective le 5 septembre 2005. Le nouvel étiquetage exprimera la concentration en morphine en mg/ml.

• **les horaires d'administration** sont mentionnés pour faciliter l'observance du traitement et sécuriser le malade ; **la durée de traitement** varie en fonction des besoins, mais aussi en fonction de règles particulières (voir tableau ci-contre).

### Références

1. Cimpello LB, Khine H, Avner JR., Practice patterns of pediatric versus general emergency physicians for pain management of fractures in pediatric patients, *Pediatr Emerg Care*. 2004 Apr; 20(4): 228-32.
2. Nikolaus T, Zeyfang A., Pharmacological treatments for persistent non-malignant pain in older persons, *Drugs Aging*. 2004;21(1):19-41.
3. Ho ST, Wang TJ, Tang JS, Liaw WJ, HO CM. Pain relief after arthroscopic knee surgery: intravenous morphine, epidural morphine, and intra-articular morphine, *Clin J Pain*. 2000 Jun;16(2):105-9.
4. Goodchild CS, Nadeson R, Cohen E., Supraspinal and spinal cord opioid receptors are responsible for antinociception following intrathecal morphine injections, *Eur J Anaesthesiol*. 2004 Mar; 21(3):179-85.
5. Marchand F, Ardid D, Chapuy E, Alloui A, Jourdan D, Eschalié A., Evidence for an involvement of supraspinal delta- and spinal mu-opioid receptors in the antihyperalgesic effect of chronically administered clomipramine in mononeuropathic rats, *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Oct; 307(1): 268-74.
6. Bodnar R, Paul D, Pasternak GW., Synergistic analgesic interactions between the periaqueductal gray and the locus coeruleus, *Brain Res*. 1991 Sep 6;558(2):224-30.
7. Rosen A, Zhang YX, Lund I, Lundeberg T, Yu LC., Substance P microinjected into the periaqueductal gray matter induces antinociception and is released following morphine administration, *Brain Res*. 2004 Mar 19;1001(1-2):87-94.
8. Twycross R., Cancer pain classification, *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Jan;41 (1 Pt 2):141-5.
9. Lorenz J, Beck H, Bromm B., Cognitive performance, mood and experimental pain before and during morphine-induced analgesia in patients with chronic non-malignant pain, *Pain*. 1997 Dec; 73(3):369-75.
10. Takeda S, Eriksson LI, Yamamoto Y, Joensen H, Onimaru H, Lindahl SG, Opioid action on respiratory neuron activity of the isolated respiratory network in newborn rats., *Anesthesiology*. 2001 Sep;95(3):740-9.
11. Blancquaert JP, Lefebvre RA, Willems JL, Emetic and antiemetic effects of opioids in the dog., *Eur J Pharmacol*. 1986 Sep 9;128(3):143-50.

12. Valle L, Puig MM, Pol O., Effects of mu-opioid receptor agonists on intestinal secretion and permeability during acute intestinal inflammation in mice, *Eur J Pharmacol.* 2000 Feb 18; 389(2-3):235-42.
13. Thompson DR., Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis, *Am J Gastroenterol.* 2001 Apr;96(4):1266-72.
14. Wu SD, Zhang ZH, Jin JZ, Kong J, Wang W, Zhang Q, Li DY, Wang MF: Effects of narcotic analgesic drugs on human Oddi's sphincter motility, *World J Gastroenterol.* 2004 Oct 1;10(19):2901-4.
15. Matsumoto S, Levendusky MC, Longhurst PA, Levin RM, Millington WR., Activation of mu opioid receptors in the ventrolateral periaqueductal gray inhibits reflex micturition in anesthetized rats. *Neurosci Lett.* 2004 Jun 10;363(2):116-9.
16. Mori T, Narita M, Onodera K, Suzuki T. Involvement of histaminergic system in the discriminative stimulus effects of morphine., *Eur J Pharmacol.* 2004 May 3; 491(2-3):169-72.
17. Knaggs RD, Crighton IM, Cobby TE, Fletcher AJ, Hobbs GJ, The pupillary effects of intravenous morphine, codeine, and tramadol in volunteers, *Anesth Analg.* 2004 Jul; 99(1): 108-12.
18. Mahinda TB, Lovell BM, Taylor BK, Morphine-induced analgesia, hypotension, and bradycardia are enhanced in hypertensive rats., *Anesth Analg.* 2004 Jun;98(6):1698-704.
19. Jiang X, Shi E, Nakajima Y, Sato S, Inducible nitric oxide synthase mediates delayed cardioprotection induced by morphine in vivo: evidence from pharmacologic inhibition and gene-knockout mice, *Anesthesiology.* 2004 Jul;101(1):82-8.
20. Singhal P, Kapasi A, Reddy K, Franki N, Opiates promote T cell apoptosis through JNK and caspase pathway, *Adv Exp Med Biol.* 2001;493:127-35.
21. Radbruch L, Loick G, Schulzeck S, Beyer A, Lynch J, Stemmler M, Lindena G, Lehmann KA., Intravenous titration with morphine for severe cancer pain: report of 28 cases, *Clin J Pain.* 1999 Sep;15(3):173-8.
22. Takahashi M, Ohara T, Yamanaka H, Shimada A, Nakaho T, Makoto Y, The oral-to-intravenous equianalgesic ratio of morphine based on plasma concentrations of morphine and metabolites in advanced cancer patients receiving chronic morphine treatment., *Palliat Med.* 2003 Dec;17(8):673-8.
23. 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 Mar 17; 291(11): 1333-41.
24. Smythe M, Schad RF, Prospective patient-controlled analgesia quality assurance: one year's experience, *Hosp Pharm* 1994 Jun; 29(6):561-4.

25. Davis MP, Walsh D, Lagman R, Legrand SB., Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system, *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14): 2800-1.
26. Smith TJ, Swainey C, Coyne PJ., Pain management, including intrathecal pumps, *Curr Oncol Rep*. 2004 Jul;6(4):291-6.
27. Letizia M, Shenk J, Jones TD., Intermittent subcutaneous injections of pain medication: effectiveness, manageability, and satisfaction, *Am J Hosp Palliat Care*. 1999 Jul-Aug ; 16 (4):585-92.
28. Bruera E, Gibney N, Stollery D, Marcushamer S., Use of the subcutaneous route of administration of morphine in the intensive care unit, *J Pain Symptom Manage*. 1991 May; 6(4): 263-5.
29. Rosseland LA, Stubhaug A, Grevbo F, Reikeras O, Breivik H. Effective pain relief from intra-articular saline with or without morphine 2 mg in patients with moderate-to-severe pain after knee arthroscopy: a randomized, double-blind controlled clinical study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Jul; 47(6):732-8.
30. Drosos GI, Vlachonikolis IG, Papoutsidakis AN, Gavalas NS, Anthopoulos G., Intra-articular morphine and postoperative analgesia after knee arthroscopy, *Knee*. 2002 Dec;9(4):335-40.
31. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, Chavez J, Ashley J, Lebo D, McCracken M, Portenoy RK., Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR), *Pain*. 2001 Mar; 91(1-2):123-30.
32. Bruera E, Belzile M, Neumann CM, Ford I, Harsanyi Z, Darke A., Twice-daily versus once-daily morphine sulphate controlled-release suppositories for the treatment of cancer pain. A randomized controlled trial, *Support Care Cancer*. 1999 Jul;7(4):280-3.
33. Chauvin M, Samii K, Schermann JM, Sandouk P, Bourdon R, Viars P., Plasma morphine concentration after intrathecal administration of low doses of morphine, *Br J Anaesth*. 1981 Oct; 53(10):1065-7.
34. Sylvester RK, Lindsay SM, Schauer C, The conversion challenge: from intrathecal to oral morphine, *Am J Hosp Palliat Care*. 2004 Mar-Apr; 21(2): 143-7.
35. Mercadante SG, When oral morphine fails in cancer pain: the role of the alternative routes. *Am J Hosp Palliat Care*. 1998 Nov-Dec; 15(6):333-42.
36. Cauté B, Monsarrat B, Gouarderes C, Verdier JC, Lazorthes Y, Cros J, Bastide R., CSF morphine levels after lumbar intrathecal administration of isobaric and hyperbaric solutions for cancer pain, *Pain*. 1988 Feb;32(2):141-6.
37. Upton RN, Semple TJ, Macintyre PE, Pharmacokinetic optimisation of opioid treatment in acute pain therapy. *Clin Pharmacokinet*. 1997 Sep ; 33 (3): 225-44.

38. Moolenaar F, Meijler WJ, Frijlink HW, Visser J, Proost JH, Clinical efficacy, safety and pharmacokinetics of a newly developed controlled release morphine sulphate suppository in patients with cancer pain, *Eur J Clin Pharmacol.* 2000 Jun;56(3):219-23.
39. Du X, Skopp G, Aderjan R., The influence of the route of administration: a comparative study at steady state of oral sustained release morphine and morphine sulfate suppositories, *Ther Drug Monit.* 1999 Apr; 21(2): 208-14.
40. Manara AR, Shelly MP, Quinn KG, Park GR., Pharmacokinetics of morphine following administration by the buccal route, *Br J Anaesth.* 1989 May; 62(5): 498-502.
41. Glare PA, Walsh TD., Clinical pharmacokinetics of morphine, *Ther Drug Monit.* 1991 Jan;13(1):1-23.
42. Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, Chapman D, Littleton P, Filshie J., The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers, *Br J Clin Pharmacol.* 1989 Apr;27 (4):499-505.
43. Thirlwell MP, Sloan PA, Maroun JA, Boos GJ, Besner JG, Stewart JH, Mount BM., Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients, *Cancer.* 1989 Jun 1;63 (11 Suppl):2275-83.
44. Lotsch J, Skarke C, Tegeder I, Geisslinger G., Drug interactions with patient-controlled analgesia., *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(1):31-57.
45. Roy SD, Flynn GL, Solubility behavior of narcotic analgesics in aqueous media: solubilities and dissociation constants of morphine, fentanyl, and sufentanil, *Pharm Res.* 1989 Feb; 6 (2): 147-51.
46. Yamada H, Ishii K, Ishii Y, Ieiri I, Nishio S, Morioka T, Oguri K., Formation of highly analgesic morphine-6-glucuronide following physiologic concentration of morphine in human brain, *J Toxicol Sci.* 2003 Dec;28(5):395-401.
47. Westerling D, Persson C, Hoglund P, Plasma concentrations of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine-6-glucuronide after intravenous and oral administration to healthy volunteers: relationship to nonanalgesic actions., *Ther Drug Monit.* 1995 Jun;17(3):287-301.
48. Tegeder I, Lotsch J, Geisslinger G., Pharmacokinetics of opioids in liver disease., *Clin Pharmacokinet.* 1999 Jul;37(1):17-40.
49. Lotsch J, Weiss M, Ahne G, Kobal G, Geisslinger G, Pharmacokinetic modeling of M6G formation after oral administration of morphine in healthy volunteers, *Anesthesiology,* 1999 Apr; 90 (4):1026-38.
50. Lotsch J, Geisslinger G, Morphine-6-glucuronide: an analgesic of the future? *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(7):485-99.
51. Smith MT., Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000 Jul;27 (7): 524-8.

52. Quigley C, Joel S, Patel N, Baksh A, Slevin M., Plasma concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide and their relationship with analgesia and side effects in patients with cancer-related pain, *Palliat Med.* 2003 Mar;17(2):185-90.
53. Portenoy RK, Foley KM, Stulman J, Khan E, Adelhart J, Layman M, Cerbone DF, Inturrisi CE., Plasma morphine and morphine-6-glucuronide during chronic morphine therapy for cancer pain: plasma profiles, steady-state concentrations and the consequences of renal failure, *Pain.* 1991 Oct;47(1):13-9.
54. Peterson GM, Randall CT, Paterson J, Plasma levels of morphine and morphine glucuronides in the treatment of cancer pain: relationship to renal function and route of administration, *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(2):121-4.
55. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, Lau J, Carr D; American Pain Society., Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review., *J Pain.* 2003 Jun;4(5):231-56.
56. Hagen NA, Foley KM, Cerbone DJ, Portenoy RK, Inturrisi CE., Chronic nausea and morphine-6-glucuronide, *J Pain Symptom Manage.* 1991 Apr; 6(3): 125-8.
57. Mancini I, Bruera E, Constipation in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1998 Jul;6(4):356-64.
58. Friedman JD, Dello Buono FA., Opioid antagonists in the treatment of opioid-induced constipation and pruritus, *Ann Pharmacother.* 2001 Jan; 35 (1):85-91.
59. Daeninck PJ, Bruera E., Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: a report of four cases. *J Pain Symptom Manage.* 1999 Oct; 18(4): 303-9.
60. Tarkkila P, Torn K, Tuominen M, Lindgren L., Premedication with promethazine and transdermal scopolamine reduces the incidence of nausea and vomiting after intrathecal morphine., *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995 Oct;39(7):983-6.
61. Bigler D, Eriksen J, Christensen CB, Prolonged respiratory depression caused by slow release morphine, *Lancet.* 1984 Jun 30; 1(8392): 1477.
62. Tassin V, Attal N, Fletcher D, Brasseur L, Degieux P, Chauvin M, Bouhassira D., Long term effects of oral sustained release morphine on neuropsychological performance in patients with chronic non-cancer pain, *Pain.* 2003 Jul; 104(1-2):389-400
63. Kuipers PW, Kamphuis ET, Van Venrooij GE, Van Roy JP, Ionescu TI, Knape JT, Kalkman CJ. Intrathecal opioids and lower urinary tract function: a urodynamic evaluation. *Anesthesiology.* 2004 Jun; 100(6):1497-503.
64. Toyoyama H, Kariya N, Hase I, Toyoda Y., The use of intravenous nitroglycerin in a case of spasm of the sphincter of Oddi during laparoscopic cholecystectomy, *Anesthesiology.* 2001 Apr; 94(4) :708-9.

65. Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E., Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia, *Lancet*. 1995 Sep 9; 346(8976): 667-70.
66. Davis MP. Acute pain in advanced cancer: an opioid dosing strategy and illustration., *J Hosp Palliat Care*. 2004 Jan-Feb; 21(1):47-50.
67. Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR, Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain, *Palliat Med*. 2003 Apr; 17(3): 248-56.
68. Anonyme, Article R 5194 (Décret n°99-242 du 31 mars 1999), Article R 5213 (Décret n°99-242 du 31 mars 1999), Article R 5214 (Décret n°99-242 du 31 mars 1999), Code de la Santé Publique.
69. Vidal, *Le Dictionnaire*, édition 2004, Paris.

### 3. UTILISATION DE LA MORPHINE EN RHUMATOLOGIE

*Pr. Richard Trèves, Dr Serge Perrot*

#### ■ CARACTÉRISTIQUES DE LA DOULEUR AIGÜE EN RHUMATOLOGIE

Les malades atteints d'affections ostéoarticulaires peuvent ressentir des douleurs aiguës, soudaines ou d'évolution paroxystiques sur un fond douloureux chronique : les douleurs aiguës sont soit **radiculaires** (les névralgies, sciatiques, crurales et cervico-brachiales), soit **abarticulaires** (les tendinites hyperalgiques), soit **fracturaires**, **infectieuses** ou **inflammatoires**.

Ces malades sont souvent âgés, polymédicamentés à cause de comorbidités multiples, et reçoivent souvent anti-dépresseurs et/ou anti-épileptiques et/ou benzodiazépines, ce qui ne manque pas de susciter bien des questions sur l'innocuité ou sur les risques d'interactions médicamenteuses avec l'introduction de la morphine.

Le recours aux opioïdes forts (regroupement des analgésiques centraux dits morphiniques, agonistes  $\mu$  ou agonistes-antagonistes) en rhumatologie a connu sa traversée du désert. Plus ancienne sur le marché, la buprénorphine avait bénéficié d'une position de pionnière ; elle a permis d'amorcer la prise de conscience sur le recours aux opiacés dans de telles situations, mais les effets indésirables, la nécessité de multiplier les prises et la probable action plafond en ont peut-être limité l'emploi. Il reste paradoxal de voir combien les préventions de certains sont restées tenaces contre leur utilisation dans des situations pathologiques chroniques ; pourtant, la littérature est à ce sujet particulièrement diserte. Il est curieux de ne rien lire sur les opioïdes forts dans des pathologies aiguës rhumatologiques. On doit entendre « pathologie aiguë » comme un moment de souffrance peu durable au cours d'une maladie rhumatologique chronique et évolutive.

De nombreuses questions peuvent être soulevées avant de traiter pendant quelques jours, en cure courte, un symptôme douloureux intense avec des opioïdes forts :

- Quels sont les médicaments autorisés en tenant compte de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ?
- Dans quelles situations « aiguës » les opioïdes forts peuvent-ils être utilisés ?
- Quelles sont les précautions à prendre, même pour quelques jours de traitement ?

***Une CURE COURTE d'opioïdes forts se définit comme une prescription :***

- *d'emblée ou après essai des autres antalgiques,*
- *pour une période de 7 jours ou moins*
- *selon un schéma adapté à la pathologie et aux intensités douloureuses.*

Les tableaux suivants résument les médicaments ou opioïdes forts autorisés dans les affections rhumatologiques non cancéreuses (tableau A) et ceux qui n'ont pas reçu l'AMM en 2006 (tableau B).

Depuis l'arrivée sur le marché des sulfates de morphine à libération prolongée (LP), l'accessibilité et la prescription des opioïdes forts comme la morphine ont été facilitées par leur présentation orale (maniable) et répartie toutes les 12 heures. Les formes immédiates (LI) sont peut-être encore mieux adaptées à une situation aiguë, encore que l'association des deux soit un compromis qui renforce l'efficacité : la forme immédiate est alors utilisée en « interdoses » (ou doses de secours) entre deux prises de forme LP.

Quant aux formes injectables de chlorhydrate de morphine, elles restent très peu utilisées dans la pratique rhumatologique aiguë et courante.

Le recours aux pompes à morphine reste encore insuffisant.

La pratique montre qu'une antalgie bien conduite permet le plus souvent d'éviter la co-prescription de benzodiazépines à visée myorelaxante.

**TABLEAU A : OPIOIDES FORTS AUTORISES  
DANS LES AFFECTIONS RHUMATOLOGIQUES NON CANCEREUSES**

<i>Produits commercialisés et dosages</i>	<i>Durées légales de prescription</i>	<i>Conditionnement par boîte</i>
<b><i>Chlorydrate de morphine*</i></b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morphine Aguetant® amp. Inj. 10 mg</li> <li>• Morphine Cooper® amp. Buv.</li> <li>• Morphine Lavoisier® amp. Inj.</li> <li>• Morphine Meram® amp. Inj.</li> <li>• Morphine Renaudin® amp. Inj.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>7 jours</li> <li>7 jours</li> <li>7 jours</li> <li>7 jours</li> <li>7 jours</li> </ul>	Sauf pompe Portable : 28 jours
<b><i>Sulfate de morphine*</i></b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morphine Aguetant sirop 5 mg/ml</li> <li>• Skenan® LP 10, 30, 60, 100, 200 mg</li> <li>• Moscontin® LP 10, 30, 60, 100 mg</li> <li>• Actiskenan® 5, 10, 20, 30 mg</li> <li>• Sevredol® 10, 20 mg</li> <li>• Kapanol® LP 20, 50, 100 mg</li> <li>• Oramorph® 10, 30, 100 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>28 jours</li> </ul>	1 flacon 30 ml 14 gélules (à 200 mg : 28 gélules) 14 comprimés 14 comprimés 14 comprimés 7 gélules 10 récipients unidoses
<b><i>Buprénorphine*</i></b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temgesic comprimés à 0,2 mg ampoule à 0,3 mg</li> </ul>	30 jours renouvelable	2 comprimés 1 ampoule
<b><i>Nalbuphine Chlorhydrate*</i></b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nalbuphine Renaudin® 20mg/2ml Inj</li> <li>• Nalbuphine Aguetant® 20mg/2ml Inj</li> <li>• Nalbuphine Merck® 20mg/2ml Inj</li> <li>• Nalbuphine Serb® 20mg/2ml Inj</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liste 1</li> <li>Liste 1</li> <li>Liste 1</li> <li>Liste 1</li> </ul>	10 ampoules 10 ampoules 10 ampoules 5, 10 ampoules

\* Noms pharmacologiques. Dénomination commune internationale.

Abréviations utilisées : Amp. Inj. : ampoule injectable ; Amp. Buv. : ampoule buvable ;  
Gel : gélule ; Cp : comprimé.

**TABLEAU B : AUTRES OPIOIDES FORTS SANS AMM  
DANS LES AFFECTIONS RHUMATOLOGIQUES NON CANCEREUSES**

<i>Produits commercialisés et dosages</i>	<i>Durée légale de prescription</i>	<i>Conditionnement par boîte</i>
<i>Hydromorphone</i>		
• Sophidone LP 4, 8, 16, 24 mg	28 jours	14 gélules
<i>Fentanyl</i>		
• Durogesic 25, 50, 75, 100 gamma	28 jours	14 gélules
• Actiq 200, 400, 600, 800, 1200 1600 µg	28 jours	3 comprimés
<i>Oxycodone</i>		
• Oxycotin LP 10, 20, 40, 80 mg	28 jours	28 comprimés pelliculés
• Oxynorm 5, 10, 20 mg	28 jours	14 gélules

## ■ LES INDICATIONS DES OPIOÏDES PRESCRITS EN CURE COURTE

- **Les radiculalgies intenses**, très douloureuses surtout lorsqu'elles sont récentes, à moins que cela soit une exacerbation liée à une récurrence d'une souffrance neurologique déjà connue non traitée (comme une sciatique chronique subissant une poussée douloureuse); la sciatique par conflit disco-radiculaire d'origine commune (discarthrose, scoliose...), la cruralgie, dont on connaît par expérience le caractère très intense, souvent insomniant de la douleur, la névralgie cervico-brachiale quelle qu'en soit la cause. Certaines localisations de rhumatisme abarticulaire comme la tendinite hyperalgique de l'épaule (liée souvent à une migration calcique) ou la tendinite du moyen fessier, sont des indications possibles des opioïdes forts pendant quelques jours.
- **Une fracture spontanée ou traumatique**, d'origine surtout ostéoporotique, peut être radicalement soulagée par les opiacés et par le repos, même s'il n'abolit pas à l'évidence les accès douloureux paroxystiques liés aux changements de position : fracture vertébrale, fracture sacrée, fracture costale, fracture pubienne, etc.
- **Une arthrite infectieuse**, par définition aiguë, souvent intense,

peut être à l'origine d'une douleur insupportable ; qu'il s'agisse d'une arthrite périphérique ou d'une spondylodiscite (arthrose, hernie discale) ou d'une cervicalgie aiguë post-traumatique, ces pathologies relèvent des opioïdes forts.

• **Certains Syndromes Régionaux Dououreux Complexes** (algodystrophie) peuvent bénéficier d'un traitement opioïde, en combinaison à d'autres approches médicamenteuses ou non.

## ■ PRÉCAUTIONS À PRENDRE EN CAS DE PRESCRIPTION EN CURE COURTE

Nous prescrivons soit de la morphine à la pompe soit de la morphine à libération immédiate toutes les 6 heures, soit de la morphine à libération prolongée. Il n'existe pas dans la littérature d'arguments permettant de privilégier une de ces attitudes thérapeutiques.

Dans tous les cas et dès le début du traitement, il faut associer une prévention de la constipation. En revanche, la prévention des nausées et vomissements n'est pas systématique ; un traitement symptomatique est à prévoir si nécessaire et ne remet pas en cause la justification du traitement morphinique.

Dans une étude récente (Scotto Di Fazano et al), nous avons montré dans une série de 132 malades atteints d'affections rhumatologiques et traités en moyenne 6 jours, que les nausées et vomissements surviennent très précocement (dans les 72 premières heures) chez 38 % des sujets traités et que l'utilisation systématique de métoclopramide diminue l'incidence de 17 % dans le groupe le recevant par rapport au groupe sans métoclopramide.

La rotation des opioïdes peut s'envisager en cas d'effets indésirables non contrôlables ou en cas d'insuffisance de résultats malgré une adaptation des doses bien conduite.

Il convient parfois, et cela procède de cette notion de rotation, de franchir « l'interdit », c'est-à-dire prescrire un opioïde, n'ayant pas encore l'AMM, dans les douleurs non cancéreuses.

Il est possible, une fois l'antalgie obtenue en quelques jours, de changer de traitement, d'arrêter tout opioïde fort : le risque de syndrome de sevrage est théoriquement nul. En cas de besoin, la prescription sera poursuivie avec réévaluation de la situation clinique.

Il est sûrement utile de rappeler que les opioïdes forts sont autorisés

pendant la grossesse alors que l'aspirine et les A.I.N.S. sont contre-indiqués au cours du troisième trimestre.

## ■ COMMENT PRESCRIRE EN PRATIQUE ?

Envisageons plusieurs situations de prescription :

**► Le malade n'a reçu aucun traitement antalgique et un opioïde fort est choisi en première intention, on peut proposer soit :**

### *1) Titration de la morphine par voie orale (distinguer le début forme LP et forme LI)*

- Débuter par 10 à 30 mg toutes les 12 heures de morphine à libération prolongée (LP) (une dose différente entre le matin et le soir est évidemment possible en fonction de l'horaire et de l'intensité de la douleur).
- Rajouter des interdoses de morphine à libération immédiate (LI), à proposer au patient toutes les 4 heures si l'intensité de la douleur évaluée par l'EVA est identique ou supérieure à la douleur initiale. La dose au départ est de 10 mg, mais peut être augmentée, représentant classiquement 1/6<sup>e</sup> à 1/10<sup>e</sup> de la dose quotidienne de morphine. L'intervalle entre les interdoses peut être raccourci jusqu'à une heure si la douleur est intense. Chaque interdose doit être notée sur une fiche de surveillance indiquant l'heure, la dose et l'EVA. Au bout de 24 heures, il faut effectuer le calcul de la dose totale de morphine consommée et réajuster en fonction les doses de morphine LP, (ex : si consommation de morphine LP : 60 mg/24 h, soit 30 mg matin et soir, interdoses : 6 x 10 mg/24 h, dose totale : 120 mg augmenter la dose de morphine LP à 60 mg matin et soir, et ainsi de suite jusqu'à ce qu'il n'y ait plus besoin d'interdose).
- Chez les personnes âgées : il est préférable de débuter avec uniquement de la morphine à LI et à faible dose car le risque d'accumulation de la morphine et la fréquence des effets indésirables sont plus élevés. La clairance de la créatinine est essentielle pour adapter le traitement.

### *2) Titration de la morphine par voie intraveineuse*

La titration par voie IV a pour but d'assurer une analgésie très rapidement. Elle peut être justifiée dans les douleurs très intenses en tenant

compte de l'âge. La dose recommandée pour le bolus initial est de 0,05 mg/kg à 0,1 mg/kg. Elle est délivrée d'emblée.

La poursuite de la titration peut se faire selon le protocole suivant :

- diluer 1 ampoule (1 ml) de 10 mg de chlorhydrate de morphine dans 9 ml de sérum physiologique (1 ml = 1 mg),
- injecter un bolus de 2 mg lentement, puis réinjecter de 2 mg en 2 mg toutes les 6 à 10 minutes jusqu'à sédation de la douleur,
- oxygénothérapie au masque (3 l/minute), si nécessaire
- prescription éventuelle d'un anti-émétique :
- en prophylaxie : dropéridol (0,6 à 1,25 mg en IV),
- en curatif si échec du dropéridol : utiliser les sétrons (pas d'AMM),
- surveillance permanente de la conscience, des fréquences respiratoire et cardiaque, de la pression artérielle (si état hémodynamique instable) et évaluation répétée de la douleur.

Si le malade est difficile à réveiller ou si la fréquence respiratoire est inférieure ou égale à 10/min, il faut arrêter l'injection de morphine et utiliser éventuellement la naloxone (antidote) (dilution d'une ampoule à 0,4 mg dans 4 ml de sérum physiologique et injection IV de 1 ml toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à correction de la fréquence respiratoire). Chez les sujets âgés de plus de 75 ans, la dose du bolus doit être réduite à 1 mg.

## ► Le malade a déjà reçu un antalgique de niveau II

C'est-à-dire un opioïde faible comme la codéine, le dextropropoxyphène ou le tramadol. Il n'y a pas de délai à respecter entre la prise de ces antalgiques et celle de la morphine.

Il convient de connaître les équivalences théoriques des opioïdes faibles en morphine, qui servent alors de référence (voir tableau).

<i>30 mg de codéine</i>	5 mg de morphine
<i>30 mg de dextropropoxyphène</i>	3 mg de morphine
<i>50 mg de tramadol (voie orale)</i>	8 mg de morphine (voie orale)

Cette notion a son importance, mais il est facile de passer d'un niveau II à un niveau III : on opte alors soit pour le sulfate de morphine à libération prolongée à la dose de 20 mg deux fois par 24 heures et non pas de 30 mg, soit par le sulfate de morphine à libération immédiate (choix ici préférable) dosé à 5 mg toutes les 4 heures, ce qui permet une meilleure adaptation et titration.

## ■ QUE FAIRE EN CAS D'EFFET INDÉSIRABLE ?

- Si le malade est difficile à réveiller, il faut interrompre le traitement et le rediscuter. En cas de détresse vitale, la naloxone (antidote) sera utilisée : dilution d'une ampoule à 0,4 mg dans 4 ml de sérum physiologique et injection IV de 1 ml toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à correction de la fréquence respiratoire.
- En cas de nausées et vomissements, prescrire chlorpromazine 5 à 10 gouttes x 2 fois/24 heures ou Haloperidol 2 à 5 mg x 2 fois/24 heures ou métoclopramide.
- En cas de confusion ou d'hallucination, il faut soit réduire la dose d'opioïde fort, soit l'arrêter, soit faire une rotation des opioïdes, soit en cas de psychotropes déjà associés, les supprimer. Les hallucinations seront ensuite traitées par chlorpromazine ou halopéridol.
- Il faut enfin penser à rechercher une rétention aiguë d'urine ou un fécalome, surtout s'il existe des antécédents d'adénome prostatique ou chez le sujet âgé.

## ■ CONCLUSION

Les opioïdes forts sont déjà utilisés dans certaines situations pathologiques, viscérales, particulièrement intenses ou intolérables comme les coliques néphrétiques ou l'infarctus du myocarde.

La disparition des réticences dans ces indications doit inciter à élargir maintenant le champ d'action des antalgiques de niveau III dans les affections rhumatologiques aiguës.

Vouloir prescrire en fonction de l'intensité de la douleur est plus louable que s'escrimer à suivre une graduation progressive des antalgiques en fonction des réponses au traitement : il convient par souci

d'efficacité de plutôt choisir un niveau III de l'OMS pour revenir à un palier inférieur.

L'enjeu de la cure courte est multiple : être rapidement efficace, soulager au plus vite (ce que nos malades nous réclament) et éviter le passage à la chronicité, c'est-à-dire à une douleur qui dure plus de 3 à 6 mois (ce qui reste à démontrer dans une grande étude de cohorte pour répondre à cette question centrale et de première importance).

### *Références*

- B. Bannwarth, J. Schmidt, P. Queneau. Antalgiques non morphiniques Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs, p.102-108, Med-Line Editions, 2001.
- American Pain Society; Principles of analgesic in the treatment of acute pain and cancer pain. 4e edition 1999.
- Attard A.R., Corlett M.J., Kidner N.J., Leslie A.P., Fraser I.A. Safety of early pain relief for acute abdominal pain. Br. Med. J. 1992, 305 : 554-556.
- Scotto Di Fazano C., Vergne P., Grilo R.M., Bonnet C., Bertin P., Treves R. Intérêt de la prévention des nausées et vomissements chez des patients traités par morphiniques pour des douleurs bénignes d'origine rhumatologique. Rev. Fr. Pharmacol. Clin. (à paraître).
- Vergne P., Bertin P., Treves R., Queneau P. Quelle place pour les opioïdes forts dans les douleurs bénignes? Dans « le médecin, le malade et la douleur », Patrice Queneau et Gérard Ostermann, Ed. Masson, 2000.
- Perrot S., Bannwarth B., Bertin P., Treves R. et al. Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses. Les Recommandations de Limoges. Rev. Rhum., 1999, 66 : 651-7.

## QUELQUES DÉFINITIONS

Douleur aiguë	C'est une douleur d'installation récente depuis moins de 3 mois.
Douleur neuropathique	Douleur causée par une lésion du système nerveux central ou périphérique.
Douleur nociceptive	Douleur causée par un excès de stimulation nociceptive, de cause traumatique, infectieuse, dégénérative...
Rotation des opioïdes	Alternative thérapeutique au sein d'une même classe (palier III en cas de diminution de l'efficacité antalgique malgré des doses adaptées ou en cas d'apparition d'effets indésirables insupportables).
Dépendance	La dépendance physique est un phénomène pharmacologique lié à la stimulation chronique des récepteurs qui se traduit par un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de la substance ; cela ne s'observerait qu'exceptionnellement en cas de cure courte. La dépendance psychique ou addiction est un trouble du comportement qui conditionne une recherche compulsive et abusive du médicament.
Accoutumance	Nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet thérapeutique, surtout dans les maladies chroniques et tumorales.
Titration	Recherche d'une dose adaptée aux premiers besoins immédiats qui permettra de mieux déterminer la dose capable de contrôler durablement la douleur par le biais d'une prise unique ou bi-quotidienne somme des prescriptions intermittentes : cette titration est calculée sur les résultats de l'évaluation de la douleur.

## 4. UTILISATION DE LA MORPHINE EN MÉDECINE DE VILLE

*Dr. François Boureau (†), Dr Natacha Regensberg-De Andreis*

### ■ INTRODUCTION

Dans sa pratique quotidienne, le médecin généraliste a besoin de recommandations simples, faciles à mettre en œuvre pour gérer les douleurs aiguës. Il est important de se familiariser avec un schéma thérapeutique, applicable dans de nombreuses situations de la pratique quotidienne. La morphine reste l'opioïde de référence pour les douleurs nociceptives intenses malgré la mise à disposition de nombreuses alternatives dans le palier III.

La stratégie de mieux en mieux connue, dite de l'OMS, préconise une approche séquentielle des antalgiques : on propose, en première intention, un antalgique de palier I, en cas d'échec on passe à un palier II, puis si besoin on utilise le palier III. Dans le cas d'une douleur aiguë, pour lequel le soulagement ne doit pas attendre, il faut savoir utiliser une approche stratifiée qui conduit devant une douleur intense à proposer d'emblée un antalgique de palier III.

Dans de nombreux cas, le traitement antalgique est entrepris avant la confirmation du diagnostic pendant l'attente des examens paracliniques ou avant l'apparition retardée des effets antalgiques du traitement étiologique. C'est donc l'intensité d'une douleur dont l'origine nociceptive est certaine, ou hautement probable, qui conduit le médecin à proposer de la morphine.

Ceci implique que le médecin soit familier avec l'évaluation de l'intensité d'une douleur.

## ■ ÉVALUATION DE LA DOULEUR

L'évaluation de l'intensité de la douleur est une étape essentielle de la prise en charge de la douleur en médecine générale.

En fonction de l'ancienneté de sa pratique, le médecin a pris, ou non, l'habitude de recourir à des échelles standardisées.

Le rôle du médecin généraliste est essentiel pour apprendre aux patients à « chiffrer » une douleur. Expliquer pour la première fois le principe d'une des trois échelles classiquement utilisées pour évaluer l'intensité d'une douleur peut prendre du temps. En outre, le moment n'est pas optimum en cas d'accès intense de douleur. Idéalement le rôle du médecin généraliste est d'expliquer et d'apprendre au patient le principe des échelles lors de consultations systématiques. Une fois entraîné le patient sera mieux apte à décrire son ressenti à l'aide d'une échelle d'auto-évaluation.

### ► Les échelles sont aujourd'hui bien connues

- **EVA** : échelle visuelle analogique  
(0 = absence de douleur, 10 = douleur maximale imaginable)
- **EN** : échelle numérique (de 0 à 10)
- **EVS** : échelle verbale simple : douleur faible, modérée, intense, extrêmement intense.

Précisons toutefois que si l'intensité de la douleur oriente le choix du palier de l'antalgique, il est en revanche très difficile de le déterminer uniquement sur un score de douleur. Les échelles EN, EVA et EVS, sont dites globales car elles intègrent différentes composantes de la douleur : sensorielle et émotionnelle. La prise de décision thérapeutique se fait plus sur les données d'une évaluation globale incluant l'entretien, l'examen, le diagnostic retenu ou hautement probable. Un score supérieur ou égal à 6 sur une EN ou EVA ou une douleur intense avec l'EVS doit orienter vers un palier III (Voir annexe p. 163).

D'autres paramètres vont interférer dans la décision. Il faut, en effet, que l'entretien fasse apparaître que l'origine « douleur » est clairement nociceptive (ou à la rigueur neuropathique), sans participation importante de facteurs émotionnels ou cognitifs qui réclameraient une autre réponse thérapeutique (anxiété, dépression) ou qui contre indiqueraient le recours à la morphine (risque d'usage détourné, risque d'effets

psychodysléptiques chez des patients à structures psychotiques).

Une difficulté est que trop souvent les facteurs psychologiques associés à une douleur ont, de façon excessive, servi d'alibi pour ne pas donner des antalgiques puissants à des malades qui pourtant en avaient besoin. En fait, recourir à un antalgique puissant, même si on ne l'utilise qu'à petite dose, n'est pas en soi une erreur et permettra de soulager un patient. La première prise sert à l'ajustement thérapeutique en évaluant le soulagement d'une part, les effets secondaires (sommolence) d'autre part.

Dans tous les cas, les échelles permettent une évaluation régulière et répétée de l'intensité avant et après traitement. Elles ont ici tout leur intérêt en objectivant le soulagement chez un malade donné.

Chez les patients qui ont une communication verbale altérée, on sera attentif aux manifestations pouvant évoquer la présence de douleur : expression du visage, positions antalgiques, comportement... On peut utiliser certains items des échelles d'observation chez le sujet non communicant : Doloplus, ECPA (Voir annexes p.164 et 166).

## ■ INDICATIONS DANS LES DOULEURS AIGÜES

La morphine a sa place en médecine de ville dès lors que la douleur est à forte prédominance nociceptive et intense ou que les antalgiques de palier II ne sont pas suffisants pour soulager un patient. Les douleurs neuropathiques aiguës peuvent également être une indication : par exemple une sciatique ou une névralgie cervico-brachiale.

En pratique de ville, les douleurs habituellement concernées sont de cause extrêmement variables :

- douleurs rhumatologiques (sciatique, névralgie cervico-brachiale...);
- douleurs traumatiques (accident, entorse...);
- douleurs dentaires ;
- zona aigu intense (à ce stade il s'agit de la composante nociceptive inflammatoire de la douleur) ;
- douleurs viscérales (infarctus du myocarde, douleur abdominale, colique néphrétique) ;
- accès aigu d'une douleur chronique.

Ne sont pas des indications à la morphine :

- les céphalées primaires et les migraines ;
- les douleurs de mécanisme mal élucidé, idiopathiques (par exemple la fibromyalgie) ;
- les douleurs psychogènes.

Dans ces cas, la douleur n'est généralement pas soulagée par les traitements de palier III ou de manière transitoire. Il convient d'être attentif à des demandes réitérées et préférer des traitements courts et rapidement réévalués.

En fait, il faut surtout insister sur le bon usage de la morphine qui n'est pas la réponse à toute douleur. Ainsi, on recherchera systématiquement un syndrome dépressif. Une meilleure évaluation des composantes d'une douleur morale permettra de trouver des réponses thérapeutiques mieux adaptées : antidépresseurs, psychothérapie. La non reconnaissance de ce type de facteurs psychologiques peut conduire, outre une prescription non adaptée, à des effets adverses (sédation entretenant le syndrome dépressif) ou abus médicamenteux plus ou moins entretenus par la recherche d'effets dysphoriques.

Dans certains cas cliniques, la prise en charge du facteur anxieux ou dépressif associé autorise l'utilisation d'un morphinique pour la composante nociceptive en restant attentif aux effets cumulés des différents traitements (par exemple : benzodiazépines, tricycliques et morphine).

## ■ MODALITÉS D'UTILISATION ET DE PRESCRIPTION DE LA MORPHINE

### ▷ Choix de la voie d'administration

Lorsqu'on évoque les douleurs aiguës, le degré d'urgence est important à considérer : le médecin généraliste répond généralement à des urgences différées. De ce fait, il va le plus souvent recourir à la morphine sous-cutanée ou per os à libération immédiate ou prolongée aux dosages habituels (morphine LI 10 mg, morphine LP 30 mg). Il recourt rarement à la voie intraveineuse qui reste le mode d'administration de choix pour les urgences pré hospitalières ou hospitalières.

## ► La prescription

Toute ordonnance de morphinique en ville doit se faire sur une ordonnance sécurisée (Voir annexe p. 162), qu'il s'agisse ou non d'une ALD. Le nom du patient et son prénom doivent figurer, ainsi que sa date de naissance et son adresse. La date doit être écrite en toutes lettres, ainsi que le nom du prescripteur.

Le nom de la spécialité doit être lisible et le dosage écrit en toutes lettres et non en chiffres. De même, la posologie quotidienne figure en toutes lettres, ainsi que les intervalles de prise. Enfin, suivant les produits, la prescription maximale peut se faire pour quatorze ou vingt-huit jours. En pratique, en situation d'urgence, il est important de revoir le patient dans des délais rapprochés afin de réévaluer la situation.

On rédige donc une ordonnance en fonction du prochain rendez-vous en laissant toutefois une marge pour éviter les ruptures de traitement (une note ou un schéma explicatifs peuvent accompagner l'ordonnance pour aider à la bonne compréhension de la prescription).

En pratique, la majorité des douleurs aiguës rencontrées en médecine de ville ne vont pas excéder 7 à 14 jours.

Chez l'adulte, sans facteurs de risque particuliers (âge, insuffisances rénale et respiratoire), on va prescrire une association de morphine LI et morphine LP aux doses habituelles :

- Morphine LP: 30 mg matin et soir, à horaires fixes ;
- Morphine LI: 10 mg, à prendre si besoin, toutes les 4 heures (ce délai pourrait si nécessaire être réduit à 1 heure).

Pour les personnes âgées les doses initiales doivent être réduites à 10 mg de morphine LP matin et soir avec, si besoin, des interdoses de 5 mg de morphine LI.

Il est en effet possible, et même souhaitable, d'associer sur la même ordonnance une morphine de longue durée d'action et des interdoses de courte durée d'action.

Un autre schéma thérapeutique serait de débiter uniquement par la morphine LI toutes les 4 heures ou en cas besoin. La réévaluation permettra de savoir s'il faut passer à la morphine LP associée à de la morphine LI en cas de besoin. On adapte les doses de morphine LP en fonction des besoins quotidiens du patient. Ainsi en cas de 4 prises

par jour de morphine LI 10 mg on pourra proposer 20 mg matin et soir de morphine LP.

Il est impossible de prévoir la dose efficace chez un malade. Il faut donc inviter le malade à contacter le prescripteur en cas de douleur insuffisamment calmée dans les 24 - 48 heures

Lors de la réévaluation de l'efficacité comme de la tolérance, la somme de ces interdoses permettra de déterminer la nouvelle dose quotidienne de fond à prescrire. Cette réévaluation doit se faire toutes les 24 à 48 heures.

Les nausées sont très fréquentes, surtout en début de traitement, et doivent être anticipées (prescription d'anti-émétiques si besoin). Une prescription de laxatif doit systématiquement être associée à celle de morphine, en préférant les laxatifs osmotiques, ou de lest, à la paraffine, qui peut gêner l'absorption des autres médicaments.

Le traitement de la cause est fondamental et doit faire l'objet d'investigations complémentaires si nécessaire.

En cas de composante inflammatoire, de dépression ou de douleur neuropathique associée, toutes les prescriptions nécessaires (A.I.N.S., corticoïdes, IRS ou tricycliques, anticonvulsivants...) peuvent être établies sur la même ordonnance.

Le nombre total des médicaments prescrits doit obligatoirement figurer dans le petit carré prévu à cet effet, en bas à droite de l'ordonnance.

Il faut par ailleurs tenir compte avant la prescription, du poids et de l'état d'hydratation du patient, en commençant par de très petites doses, voire uniquement une morphine à libération immédiate chez des sujets âgés ou insuffisants rénaux. Dans ces cas on débute par des doses plus faibles (morphine LI 5 mg).

Enfin, il peut être utile de se mettre en contact avec la pharmacie où le patient se fait délivrer les médicaments ; cela a pour effet à la fois de rassurer le pharmacien et de lui permettre de constituer un petit stock en cas de changement rapide de posologie.

Le patient sera lui aussi rassuré par la sensation d'être pris en charge de façon concertée par les différents acteurs de son traitement.

De façon systématique, une prescription de morphine s'accompagne d'explications et de corrections des habituelles croyances erronées. Il peut être important de démystifier la morphine, en expliquant bien au patient et à son entourage :

- que le traitement par morphine n'est pas un traitement des cas désespérés (« Morphine » est encore trop proche de « Mort » pour certains),
- qu'il n'y a pas de risque d'accoutumance lorsque la morphine est prescrite pour une douleur,
- que le médicament est habituellement bien toléré,
- que la douleur en elle-même, persistante, n'a aucun intérêt tant diagnostique que thérapeutique, et peut en revanche avoir des retentissements psycho-affectifs et sur la mobilité gênant la guérison ou le traitement du patient.

Une relation de confiance doit donc s'établir entre le patient et les différents acteurs du traitement, qui doivent donc pouvoir se joindre facilement et régulièrement.

Il n'est pas nécessaire avec la forme orale de prévoir une surveillance de la vigilance avec une échelle de sédation. On explique au patient que le but recherché est de calmer la douleur sans effet secondaire. On explique également au patient que l'apparition d'une somnolence peut être un signe de surdosage.

**A**rnaud, 34 ans, consulte pour une lombalgie aiguë. C'est un homme en bonne santé, sportif irrégulier, père d'un petit garçon de 4 ans; il est commercial, se déplace régulièrement à moto et fume environ un demi paquet par jour.

Il a déjà consulté pour lombalgies et surtout dorsalgies au cours de ces dix dernières années, et sa tension artérielle est assez labile. La douleur, modérée au départ, est apparue depuis huit jours, son intensité s'est aggravée depuis quelques jours. Elle siège dans la région lombaire et la fesse droite et descend le long de la face antérieure de la cuisse droite jusqu'au genou; elle est associée à une disparition du réflexe rotulien droit. Un traitement par A.I.N.S., myorelaxant et antalgique de palier II est débuté le jour même de cette première consultation.

Une semaine après, Arnaud revient consulter avec une aggravation nette de sa douleur du membre inférieur droit, à laquelle s'associent maintenant des paresthésies, une allodynie et des accès de décharges électriques de la face antérieure de cuisse. La lombalgie de départ s'est un peu atténuée, mais il prend, sans être soulagé de façon durable, 8 à 10 gélules de Diantalvic® par jour. Il dort très mal, a maigri, et fait état pour la première fois de difficultés professionnelles. L'interrogatoire établira l'existence d'un syndrome anxio-dépressif marqué chez cet homme qui a probablement connu des épisodes dépressifs non traités.

Un antidépresseur IRS est prescrit, ainsi que du clonazépam et qu'un neuroleptique peu sédatif en cas d'angoisse (le premier myorelaxant est interrompu).

Lorsque le patient revient au bout d'une semaine, et après une consultation de rhumatologie qui a confirmé le diagnostic de cruralgie, il souffre toujours intensément malgré la prescription de 40 mg de Cortancyl®/jour en remplacement de l'A.I.N.S.. Il a admis le diagnostic de dépression et prend régulièrement son antidépresseur et 50 mg d'amisulpride (préciser le motif de la prescription) tous les soirs. Devant l'intensité de la douleur

(EN = 7) et le non soulagement par des paliers II, on lui propose de remplacer l'antalgique de palier II par de la morphine, en associant 30 mg x 2 par jour de morphine à libération prolongée et des interdoses de 10 mg à libération rapide.

Arnaud prendra de la morphine pendant 7 jours, en ne dépassant pas 100 mg/jour. Au terme de ce traitement, il repasse de lui-même à de petites doses de palier II et garde uniquement en traitement de fond son antidépresseur et du clonazepam qu'il réduit progressivement.

Arnaud posait un triple problème :

- une douleur résistant aux antalgiques usuels ;
- un mécanisme mixte (neuropathique du fait de la radiculalgie) ;
- un contexte dépressif.

### *Ce cas appelle les commentaires suivants*

Dans cette histoire, c'est principalement la résistance aux antalgiques usuels qui a conduit à recourir à la morphine. La stratégie séquentielle habituelle des antalgiques a donc été utilisée.

L'évaluation globale a permis d'identifier et faire reconnaître au patient le facteur dépressif. Il était important de faire la part des choses et de ne pas administrer des doses importantes de morphine d'emblée sans prendre en charge la dépression. L'explication donnée au patient, à savoir un seuil douloureux abaissé du fait de la dépression associée à une augmentation des contractures musculaires et à un effet dépressogène de la douleur, a facilité la prise en charge des différents facteurs.

La co-prescription d'un traitement plus habituel sur les douleurs neuropathiques a permis d'avoir également un effet sur la composante paroxystique. Signalons à ce sujet que dans les radiculalgies, on peut supposer que le mécanisme est mixte, à la fois nociceptif et neuropathique.

Signalons également qu'il n'y a eu aucun problème de sevrage, les buts à atteindre avec les différents traitements ayant été pré-établis et acceptés. ■

**M**me Dominique G., 58 ans, attachée de direction, vient consulter le 14 octobre 2005 pour des lombalgies et une douleur intense du membre inférieur droit.

Elle vit seule, a un fils, est très active professionnellement et voyage beaucoup. Elle présente un tabagisme coté à 40 paquets/années entraînant une BPCO, et a été opérée fin 2001 d'un cancer du sein. Elle a souffert à plusieurs reprises de lombosciatiques et garde des séquelles au niveau du membre inférieur droit à type de crampes, d'hypoesthésie de la face postérieure de jambe droite et d'une disparition de l'achilléen droit.

Lors de sa consultation, Mme G. s'est traitée par 6 cp/jour de dextropropoxyphène-paracétamol, et la douleur est telle qu'elle ne trouve pas de position antalgique, tant la nuit que le jour.

L'examen met en évidence une lombosciatique hyperalgique de topographie L5, et dans une moindre mesure, L4. Il existe une douleur en barre lombaire, associée à une fessalgie droite, puis à une impression d'étau ou de tension du membre inférieur droit (face antérieure) allant jusqu'au dos du pied. Mme G. signale également des paresthésies dans ce territoire.

Un traitement par Skenan® 30 mg deux fois par jour est instauré, avec des interdoses de Sevredol® 10 mg, du Biprofenid® 150 mg deux fois par jour, et du Panos® afin de lever la contracture musculaire lombaire. Un arrêt de travail de huit jours est prescrit. La prescription de laxatif est systématiquement associée.

La consultation de réévaluation trois jours plus tard met en évidence une prise de 50 à 60 mg de Sevredol® par jour, ce qui amène à augmenter le Skenan®; la patiente redoutant d'être trop somnolente, le traitement est amené progressivement à 40 puis 50 mg de Skenan® deux fois par jour, en association à des interdoses de Sevredol® de 15 puis 20 mg.

Du Laroxyl® est également introduit dès le 19 octobre afin de prendre en charge la composante neuropathique, et amené progressivement à la dose de vingt gouttes en une prise le soir.

Le 26 octobre, la patiente signale une disparition de la lombalgie et de la fessalgie, ce qui amène à interrompre le Bi-profenid® et le Panos®, mais la douleur du membre inférieur droit persiste.

À partir du 2 novembre, la patiente peut reprendre son travail et une décroissance du traitement morphinique est amorcée: elle diminue spontanément les interdoses, ce qui amène à décroître progressivement le Skenan®, jusqu'à l'arrêt total du traitement morphinique le 23 novembre 2005.

Le Laroxyl® est poursuivi à la même dose pendant trois mois, et une rééducation est entreprise. Un relais par antalgique de palier II est prévu, mais peu utilisé par la patiente, uniquement en cas d'effort.

Il reste à ce jour une impression de tension modérée de la face antéro-externe de la jambe droite, uniquement en cas d'effort prolongé. Mme G. a repris son travail de façon complète et elle envisage un long voyage en Asie...

Une mycose buccale est intervenue début novembre, peut-être en rapport avec la sécheresse muqueuse liée au traitement, mais sûrement favorisée par la prise de Symbicort® et de Laroxyl®.

La décroissance du traitement morphinique n'a entraîné aucun syndrome de sevrage.

En conclusion, le traitement morphinique, dont la patiente redoutait beaucoup les effets secondaires (notamment la somnolence) a été remarquablement toléré, n'entraînant notamment pas de nausées et permettant une reprise rapide des activités intellectuelles et physiques. ■



## 5. UTILISATION DE LA MORPHINE EN URGENCE

*Dr Agnès Ricard-Hibon*

### ■ INTRODUCTION

La douleur aiguë est un symptôme fréquemment rencontré en médecine d'urgence préhospitalière, mais encore trop souvent sous-estimé et insuffisamment traité <sup>(1,2)</sup>. Alors que de nombreux progrès ont été réalisés pour le traitement de la douleur post-opératoire, la douleur en situation d'urgence reste encore insuffisamment traitée, aboutissant au concept « d'oligo-analgésie » <sup>(3)</sup>, observé aussi bien en urgence intra-hospitalière <sup>(4,5)</sup> qu'extra-hospitalière <sup>(1,2)</sup>. De nombreuses barrières, psychologiques et éducatives, contribuent à cette insuffisance d'analgésie, aboutissant à des inégalités thérapeutiques en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et/ou du niveau intellectuel <sup>(6)</sup>.

### ► Causes de « l'oligo-analgésie » en situation d'urgence

Les raisons expliquant cette oligo-analgésie sont multiples et souvent liées à des préjugés erronés et à un défaut d'enseignement des personnels soignants, reléguant le traitement de la douleur au second plan <sup>(6,7,8)</sup> : la peur des effets indésirables liés aux morphiniques <sup>(6)</sup>, la notion de fatalité de la douleur en situation d'urgence <sup>(1)</sup>, la nécessité de préserver le symptôme douleur pour établir un diagnostic, la notion de priorité aux détresses vitales, et surtout une sous-estimation de l'importance de la douleur évaluée par le personnel soignant <sup>(6)</sup>. Pourtant, les conséquences néfastes de la douleur sur l'organisme ont été largement démontrées, pouvant précipiter un état clinique déjà précaire, justifiant largement l'instauration précoce d'une antalgie <sup>(9)</sup>. En dehors de la nécessité éthique évidente de soulager toute douleur pour le confort du patient, la mise en œuvre d'une antalgie facilite la

prise en charge du patient sans compromettre l'analyse diagnostique contrairement aux idées reçues <sup>(10,11)</sup>. La peur des effets indésirables liés à la morphine est injustifiée si l'on respecte les règles de prescription de celle-ci <sup>(7)</sup>. En effet, la prescription de morphine en médecine d'urgence ne présente pas plus de risques d'effets indésirables qu'en post-opératoire. Le soulagement de la douleur doit faire partie des priorités thérapeutiques en situation d'urgence. La médicalisation préhospitalière autorise l'utilisation de médicaments et de techniques efficaces dans des conditions de sécurité parfaitement respectées <sup>(12)</sup>.

## ■ ÉVALUATION DE LA DOULEUR EN URGENCE EXTRA-HOSPITALIÈRE

La non reconnaissance de l'importance de la douleur est un des facteurs principaux expliquant l'oligo-analgésie en situation d'urgence. La fréquence et l'intensité de la douleur en situation d'urgence sont très nettement sous-estimées, soit parce que la question n'est pas posée au patient, soit parce que sa réponse est sujette à interprétation par le personnel soignant, jugeant la douleur moindre que celle réellement ressentie <sup>(1,6,13)</sup>. La douleur ne peut être bien traitée que si elle est identifiée et correctement évaluée. L'évaluation systématique de la douleur est devenue un objectif prioritaire, permettant de reconnaître le patient algique, d'instaurer et de suivre l'efficacité du traitement entrepris. L'administration des antalgiques ne peut être guidée sur la seule réclamation spontanée du patient. En effet, certains patients, même pour des douleurs intenses, ne verbalisent pas spontanément leur douleur et ne réclament que rarement l'administration d'antalgiques <sup>(1)</sup>. D'autres verbalisent beaucoup, mais la classique notion de « syndrome méditerranéen » est un a priori qui ne doit pas aboutir à une insuffisance de traitement.

Le dépistage de la douleur repose sur l'interrogatoire du patient. La question « *avez-vous mal?* » doit être systématiquement posée au début de la prise en charge, et sera suivie d'une évaluation quantitative de la douleur. La quantification de l'intensité douloureuse repose sur l'emploi d'outils objectifs, reproductibles et adaptés à la pratique de la médecine d'urgence. La perception de la douleur étant multifactorielle, incluant diverses composantes émotionnelle, culturelle, affec-

tive, la sévérité de la douleur ne peut être réellement estimée que par celui qui souffre imposant, lorsqu'elle est possible, une évaluation par le patient lui-même. Cette auto-évaluation est souvent considérée, à tort, comme difficile à réaliser dans le contexte de l'urgence. En effet, l'utilisation des échelles d'auto-évaluation a été évaluée en médecine d'urgence intra- et extra-hospitalière et a montré un taux de faisabilité, après une période d'adaptation des personnels soignants, de plus de 80 % (7,13,14). Les échelles recommandées dans ce contexte sont en première intention les échelles d'auto-évaluation comme l'échelle numérique (EN) ou l'échelle visuelle analogique (EVA). En cas d'impossibilité de l'utilisation de ces dernières (enfant de moins de 5 ans, personnes âgées, troubles du langage ou de la compréhension), les échelles catégorielles telles que l'échelle verbale simple (EVS) ou les échelles d'hétéro-évaluation telles que l'échelle Doloplus 2 peuvent être utilisées. L'adhésion du personnel soignant à l'échelle d'évaluation de la douleur est un facteur déterminant de réussite de la procédure d'assurance qualité sur la douleur. En effet, si le personnel soignant du service n'adhère pas à la méthode d'évaluation de la douleur choisie, l'amélioration du traitement de la douleur ne pourra pas se pérenniser dans le temps. Il semble que les services d'urgence intra-hospitaliers aient une préférence pour l'EN et les services d'urgence extra-hospitaliers une préférence pour l'EVA (12,14,16). La littérature ne permettant pas de recommander formellement l'EN ou l'EVA dans le contexte de l'urgence, l'échelle choisie sera celle qui emportera l'adhésion du personnel du service.

Les règles de prescription de la morphine vont être basées sur l'intensité de la douleur évaluée par ces échelles, permettant d'adapter au mieux le traitement antalgique à l'intensité de la douleur ressentie par le patient (Voir annexes p. 161).

Deux conférences d'expert organisées par les sociétés savantes (SFAR et SFMU) ont établi des recommandations concernant la sédation-analgésie en urgence intra- et extra-hospitalière ; elles permettent une uniformisation des pratiques dans ce contexte (12,20). L'évaluation répétée de l'intensité douloureuse au cours du transport et l'utilisation large de la morphine titrée pour des douleurs significatives sont des éléments déterminants pour améliorer la qualité de la prise en charge de la douleur aiguë en médecine d'urgence préhospitalière.

## ■ INDICATIONS

- Toutes douleurs aiguës si EVA  $\geq 6$
- Toutes douleurs aiguës persistantes avec EVA  $\geq 3$  malgré traitement antalgique de palier II.
- Certaines douleurs spécifiques avec EVA comprise entre 3 et 6 : douleur d'origine coronarienne, douleur d'origine vasculaire...
- Douleurs prévisibles (par exemple mobilisation d'un blessé) : l'administration de morphine seule est rarement suffisante et l'association à d'autres antalgiques tels que le MEOPA (Mélange Equimoléculaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote) est recommandé.

## ► Non indications /contre-indications

Il n'y a aucune contre-indication à l'utilisation de la morphine intraveineuse en pré-hospitalier mais il y a des précautions d'emploi chez les patients fragilisés (insuffisances respiratoire, rénale, hypovolémie...). Il y a cependant des non-indications (patient justifiant d'une anesthésie générale, douleur d'intensité modérée).

## ■ MODALITÉS DE PRESCRIPTION (règles de prescription, associations possibles, gestion des effets indésirables)

La stratégie thérapeutique doit être basée sur des protocoles thérapeutiques établis selon l'intensité de la douleur, la pathologie et les éventuelles précautions d'emploi liées au terrain ou à la pathologie <sup>(12)</sup>. Ces algorithmes décisionnels doivent être enseignés et validés au sein de chaque service avec un suivi organisé de l'efficacité de ces traitements dans un programme d'assurance qualité <sup>(7)</sup>. Il ne suffit pas de mettre en place les protocoles thérapeutiques, leur mise en application pratique par l'ensemble du personnel soignant doit être régulièrement suivie avec des contrôles répétés de l'efficacité analgésique <sup>(18)</sup>.

La stratégie thérapeutique est basée sur l'évaluation de l'intensité de la douleur. La morphine intraveineuse titrée est le traitement antalgique de référence qui doit être utilisé en première intention pour toute douleur aiguë sévère, c'est-à-dire pour des intensités douloureuses cotées comme supérieures ou égales à 6 sur l'EN et/ou l'EVA <sup>(12)</sup>. Pour les douleurs d'intensité moindre, la morphine titrée intraveineuse ne

sera utilisée qu'en cas d'échec des autres antalgiques ou en première intention, en cas de douleurs spécifiques (telles que la douleur angineuse) ou en cas de majoration de la douleur prévisible (acte diagnostique ou thérapeutique douloureux, mobilisation d'un patient traumatisé)<sup>(12)</sup>. La morphine intraveineuse titrée peut être utilisée seule ou en association à d'autres antalgiques. L'utilisation de thérapeutiques analgésiques en association à la morphine, bien que discutée par certains, présente un intérêt en pré-hospitalier (voir paragraphe « Autres traitements antalgiques pouvant être associés à la morphine »).

L'orientation hospitalière des patients pris en charge en pré-hospitalier se fait souvent vers des services hospitaliers variés avec des protocoles d'antalgie divers, voire parfois inexistant. L'utilisation de techniques antalgiques associées à la morphine titrée permet, outre l'effet synergique, voire additif pendant la prise en charge préhospitalière, de s'assurer d'une prolongation de l'effet analgésique lors de l'admission hospitalière si la titration morphinique est interrompue. Les périodes d'investigation complémentaire lors de la prise en charge intra-hospitalière sont des périodes parfois peu propices à un suivi de l'antalgie, l'administration préalable d'un antalgique, même mineur, permet au moins de limiter l'intensité douloureuse.

## ► Prescription de la morphine intraveineuse

La morphine est un agoniste pur produisant une analgésie puissante, dose-dépendante, sans effet plafond. C'est l'analgésique de référence pour les douleurs intenses en situation d'urgence<sup>(7,12)</sup>. Son efficacité en toute sécurité a été largement démontrée, que ce soit en intra-hospitalier pour la douleur post-opératoire<sup>(15)</sup>, ou en pré-hospitalier dans un système médicalisé<sup>(7)</sup>. La morphine titrée intraveineuse est indiquée en première intention pour toute douleur aiguë avec un score sur l'EN ou l'EVA supérieur ou égal à 6/10.

Son utilisation en médecine d'urgence doit se faire de manière « titrée » - c'est-à-dire en adaptant progressivement les doses en fonction de la réponse - afin d'obtenir le niveau d'analgésie adéquat tout en limitant la survenue des effets indésirables. Ses effets indésirables sont principalement une dépression respiratoire, des nausées-

vomissements, une rétention urinaire, un prurit, et un ralentissement du transit intestinal. La dépression respiratoire, à l'origine d'apnées centrales et obstructives est comme l'analgésie, dose-dépendante, et prévenue par l'utilisation de la méthode de titration. Une étude pré-hospitalière a évalué l'incidence des effets indésirables après utilisation de morphiniques en ventilation spontanée avec une incidence de 5,5 %, principalement liés à la survenue de nausées-vomissements<sup>(30)</sup>. Aucun incident majeur lié à l'utilisation de morphine intraveineuse n'a été observé dans cette étude (dépression respiratoire et hémodynamique nécessitant des manœuvres de réanimation). En revanche, un incident majeur a été observé secondairement à l'utilisation de fentanyl en ventilation spontanée.

La voie intraveineuse est la seule recommandée en urgence préhospitalière, les voies parentérales (intramusculaire et sous-cutanée) n'étant pas adaptées du fait de leur délai d'action plus long et de la résorption plasmatique aléatoire. La titration de la morphine intraveineuse se fait par un bolus initial de 0,05 mg/kg suivi de bolus successifs de 1 à 4 mg toutes les 5 minutes jusqu'à obtention d'un score sur l'EN ou sur l'EVA inférieur à 3<sup>(7,12)</sup>.

L'utilisation de la morphine titrée en situation d'urgence impose une surveillance rapprochée du patient, à la fois clinique et paraclinique, comprenant une surveillance régulière de l'état de conscience, du niveau de douleur (mesures répétées par les échelles d'auto-évaluation), de la fréquence respiratoire, de l'hémodynamique et de la saturation en oxygène<sup>(12)</sup>. Cette surveillance ne pose aucun problème en pré-hospitalier du fait de la présence permanente et continue de l'équipe médicale jusqu'à l'admission intra-hospitalière du patient. Cette surveillance doit être poursuivie en intra-hospitalier, en particulier lors des transferts pour investigations complémentaires, en raison du risque de dépression respiratoire retardé. L'administration de morphine titrée doit être interrompue dans les situations suivantes : sédation excessive avec score de Ramsay > à 2, dépression respiratoire avec fréquence respiratoire à 10, désaturation avec SpO2 < à 95 % (sujet indemne de pathologie respiratoire) ou lors d'une chute de SpO2 de plus de 3 %, ou lorsque les scores sur l'EN ou l'EVA sont inférieurs à 3.

Le délai d'obtention d'une analgésie efficace a été récemment étudié, il est d'environ 12 minutes lorsque le protocole de titration est respecté<sup>(25)</sup>. En revanche, lorsque le protocole de titration n'est pas respecté (dose

initiale insuffisante et/ou délai de réinjections espacés de plus de 5 minutes), le délai d'obtention de l'analgésie est significativement allongé, atteignant en moyenne 22 minutes, d'où l'importance du respect des doses et des délais de réinjections.

La morphine est antagonisable par la naloxone en cas de survenue d'événements indésirables majeurs. En cas de dépression respiratoire majeure ou de sédation excessive, l'utilisation de la naloxone est indiquée ; elle est utilisée en titration par bolus de 0,04 mg, éventuellement répétés, jusqu'à obtention d'une fréquence respiratoire égale à 12 et/ou un score de Ramsay égal à 2 (patient calme et coopérant). La surveillance du patient doit être poursuivie de manière prolongée en raison du risque de récurrence des effets secondaires, la durée d'action de la naloxone étant inférieure à celle de la morphine.

La survenue de nausées-vomissements après administration de morphine peut être traitée. L'utilisation de métoprololamide (Primpéran<sup>®</sup>) à la dose de 10 mg IV est possible mais peu efficace. En revanche, l'administration de dropréridol (Droleptan<sup>®</sup>) à faible dose (0,75 mg IVD) est efficace et, le plus souvent, dénuée d'effets secondaires.

## ► Prescription des autres morphiniques

Les autres agonistes morphiniques ne sont pas, à ce jour, recommandés pour l'antalgie du patient laissé en ventilation spontanée en médecine d'urgence extrahospitalière.

Bien que le fentanyl et le sufentanil aient été proposés en utilisation intraveineuse dans cette indication, aucune étude n'a démontré, que ce soit en termes d'efficacité analgésique ou en termes de délai, l'obtention du soulagement<sup>(29)</sup>.

Les agonistes-antagonistes tels que la nalbuphine n'ont pas leur place en médecine d'urgence préhospitalière du fait d'un effet plafond limitant leur efficacité. Le risque de dépression respiratoire est le même que la morphine pour des doses équianalgésiques<sup>(23)</sup>. Cette molécule est principalement utilisée dans les pays où le système pré-hospitalier est non médicalisé interdisant l'utilisation d'agonistes purs<sup>(24)</sup>.

Les agonistes partiels, tels que la buprénorphine, sont proscrits en pré-hospitalier du fait du risque de dépression respiratoire non anta-

gonisable par la naloxone. Les effets indésirables sont importants pour une efficacité moindre que celle de la morphine du fait d'un effet plafond.

## ► Autres traitements antalgiques pouvant être associés à la morphine

Les associations d'antalgiques sont recommandées en particulier avec le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.), voire avec le nefopam (Acupan®).

### *Le MEOPA*

Une place particulière doit être réservée au MEOPA qui est particulièrement intéressant en médecine d'urgence préhospitalière en raison de sa rapidité d'action et de son utilisation par voie inhalée, ce qui permet l'instauration d'une analgésie avant la mise en place d'une voie veineuse. Il est particulièrement utile en traumatologie, en association à d'autres antalgiques, à la fois pour des gestes courts tels que la réduction de fractures mais également pour l'analgésie continue pendant le transport.

Le MEOPA est contre-indiqué dans les situations suivantes : traumatisme crânien avec troubles de la conscience, traumatisme maxillo-facial, présence d'une cavité aérienne close dans l'organisme (pneumothorax spontané ou lié à un traumatisme thoracique, embolie gazeuse, distension gastrique ou intestinale), température ambiante < 0 °C.

### *La kétamine*

L'utilisation de la kétamine ne devrait pas être banalisée. À très faibles doses (0,1 à 0,3 mg/kg en intraveineux lent sur 10 à 15 minutes), elle entraîne une analgésie-sédation sans effet indésirable majeur. Elle est proposée pour l'analgésie du traumatisé incarcéré en raison de son innocuité en cas d'accès difficile aux voies aériennes<sup>(12)</sup>.

### *L'Anesthésie Loco-Régionale* <sup>(26, 27)</sup>

L'administration de morphine titrée peut être associée à des techniques d'ALR. Certaines anesthésies loco-régionales ont particulièrement leur place dans la prise en charge de la douleur en situation d'urgence<sup>(12,28)</sup> et font l'objet d'une conférence d'expert<sup>(27)</sup>. Le bloc

du nerf fémoral est, sans nul doute, la technique d'ALR la plus répandue en urgence extrahospitalière<sup>(26, 27, 28)</sup>. Cette ALR est simple à réaliser, accessible à tout médecin et procure de manière prévisible une analgésie d'excellente qualité sans effet indésirable notable. Le bloc du nerf fémoral est indiqué pour les fractures de la diaphyse fémorale. Sa simplicité et son innocuité en font une technique tout à fait adaptée à l'urgence extrahospitalière. Ces techniques d'ALR nécessitent souvent le positionnement du patient dans un environnement compatible avec la réalisation d'une ALR, justifiant souvent l'utilisation d'une analgésie première intraveineuse (par exemple, lors de fracture du fémur sur les pistes de ski ou chez les patients nécessitant une désincarcération).

### *Sédation associée à l'analgésie en situation d'urgence*

L'agitation et l'anxiété sont fréquemment observées en médecine d'urgence. Cependant, ces états sont le plus souvent liés au phénomène algique et sont le plus fréquemment calmés par la réalisation d'une analgésie bien conduite associée à un contact verbal de qualité. L'association d'une antalgie morphinique avec une sédation par benzodiazépines n'est justifiée qu'en cas de persistance d'une agitation malgré une antalgie bien conduite. En effet, le risque lié à l'utilisation conjointe de benzodiazépines et de morphiniques est important en raison du cumul des effets indésirables. Les benzodiazépines entraînent une dépression cardiovasculaire avec diminution du retour veineux, de la pression artérielle et du débit cardiaque. Ces effets sont modérés chez les patients normovolémiques, mais peuvent être importants chez les sujets hypovolémiques, même à très faible dose. Si une sédation est indiquée, la benzodiazépine la plus adaptée au contexte de l'urgence est le midazolam (Hypnovel®) en raison de ses caractéristiques pharmacocinétiques. Son utilisation doit être titrée en raison d'une variabilité inter-individuelle importante, par bolus de 1 mg, éventuellement répétés<sup>(12)</sup>.

## ■ CONCLUSION

La douleur aiguë en situation d'urgence est encore trop fréquemment sous-traitée, voire négligée, alors que des douleurs intenses sont fréquemment observées dans ce contexte. L'utilisation de la

morphine titrée intraveineuse en pré-hospitalier est devenue incontournable car c'est un facteur indiscutable d'amélioration de l'analgésie. La mise en place de protocoles thérapeutiques favorisant largement l'utilisation de la morphine titrée intraveineuse est à promouvoir, associés à un suivi de l'application de ces procédures thérapeutiques. La réalisation d'audits répétés sur la qualité de l'analgésie au sein des services d'urgence devrait permettre d'améliorer la prise en charge de la douleur aiguë dans ce contexte.

### Références

1. Ricard-Hibon A, Leroy N, Magne M, Leberre A, Chollet C, Marty J. Évaluation de la douleur aiguë en médecine préhospitalière. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997;16:945-949.
2. Chambers J, Guly H. The need for better pre-hospital analgesia. *Arch Emerg Med* 1993;10:187-192.
3. Wilson JE, Pendleton JM. Oligoanalgesia in the emergency department. *Am J Emerg Med* 1989;7:620-623.
4. Lewis L, Lasater L, Brooks C, and the St. Louis Physicians' association research group. Are emergency physicians too stingy with analgesics? *South Med J* 1994;87:7-9.
5. Morgan-Jones R. Pre-operative analgesia after injury. *Injury* 1996;27:539-541.
6. Ducharme J. Acute pain and pain control: state of the art. *Ann Emerg Med* 2000;35(6):592-603.
7. Ricard-Hibon A, Chollet C, Saada S, Loridant B, Marty J. A quality control program for acute pain management in pre-hospital critical care medicine. *Ann Emerg Med* 1999;34:738-744.
8. Hibon A, Marty J. Sédation et analgésie en pratique préhospitalière. Quelles techniques ? Quels médicaments ? Pour quels médecins ? In: Sfar, editor. *Médecine d'urgence*. 37<sup>e</sup> Congrès National de la SFAR. Paris: Masson; 1995. p. 65-73.
9. Sfar. Retentissement de la douleur post-opératoire, bénéfices attendus des traitements. Conférence de consensus : Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998;17(6):540-554.
10. Vermeulen B, Morabia A, Unger PF, Goehring C, Grangier C, Skljarov I, et al. Acute appendicitis: influence of early pain relief on accuracy of clinical and US findings in the decision to operate - a randomized trial. *Radiology* 1999;210:639-643.

11. McHale P, F L. Narcotic analgesia in the acute abdomen - a review of prospective trials. *Eur J Emerg Med* 2001;8:131-136.
12. Sfar. Modalités de la sédation et/ou de l'analgésie en situation extrahospitalière : Conférence d'experts. *Ann Fr Anesth Réanim* 2000;19(3):fi56-fi62. [www.sfar.org](http://www.sfar.org)
13. Bletterey B, Ebrahim L, Honnart D, Aube H. Les échelles de mesure de la douleur dans un service d'accueil des urgences. *Réan Urg* 1996;5(6):691-697.
14. Berthier F, Potel G, Leconte P, Touze MD, Baron D. Comparative study of methods of measuring acute pain intensity in an ED. *Am J Emerg Med* 1998;16(2):132-6.
15. Sfar. Conférence de consensus : Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998;17:445-470.
16. Chollet C, Ricard-Hibon A, Fossay C, Marty J. Sédation-analgésie en médecine préhospitalière : résultats d'une enquête nationale [Résumé]. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999;18:R476.
17. Garrec F, Struillou L, Longo C, Vial I, Lemant J, Le Conte P. Évaluation de la douleur aiguë en urgence et en pré-hospitalier. In: France S-Sd, editor. *Urgence 2000 - Cours supérieurs d'urgence*. Paris: Arnette; 2000. p. 181-190.
18. Ricard-Hibon A, Ducassé JL. Évaluation en médecine d'urgence : Prise en charge de la douleur en situation d'urgence. In: SFMU SdFe, editor. *Urgences 2002 : Enseignements supérieurs et conférences*. Paris: Arnette; 2002. p. 395-403.
19. Jones J. Assessment of pain management skills in emergency medicine residents: the role of a pain education program. *J Emerg Med* 1999;17:349-354.
20. Sfum. Troisième conférence de consensus en médecine d'urgence de la Société francophone d'urgence médicale. Le traitement médicamenteux de la douleur de l'adulte dans un service d'accueil et d'urgence. *Réan Urg* 1993;2(3bis):321-327.
21. Sfar. Quels sont les propriétés et les inconvénients des produits utilisés? In: Sfar, editor. *Modalités de la sédation et/ou de l'analgésie en situation extrahospitalière : conférence d'expert*. Paris: Elsevier; 2000. p. 9-23.
22. Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, Gillon MC, Kuhlman L, Mirand A, et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia* 2001;56:520-525.
23. Chauvin M. Traitement morphinique de la douleur aiguë durant la période préopératoire. In: Sfar, editor. *Médecine d'urgence. 37<sup>e</sup> Congrès National de d'Anesthésie-Réanimation, SFAR*. Paris: Masson; 1995. p. 123-129.
24. Hyland-McGuire P, Guly H. Effects on patient care of introducing prehospital intravenous nalbuphine hydrochloride. *Accid Emerg Med* 1998;15:99-101.
25. Belpomme V, Ricard-Hibon A, Chollet C, Duchateau FX, Marty J. Délai d'obtention de l'analgésie en pré-hospitalier. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002;21:R263.

26. Viel E, De la Coussaye J, L'Hermitte J, Eledjam J. Place des techniques locorégionales pour l'urgence pré et intra-hospitalière (SMUR et SAU). In: France S-Sd, editor. Urgence 2000 - Cours supérieurs d'urgence. Paris:Arnette; 2000. p. 201-207.
27. Sfar. Recommandations concernant la pratique de l'anesthésie locale et locorégionale en urgence en dehors du bloc opératoire. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; à paraître.
28. Barriot P, Riou B, Ronchi L, Bellaïche S. Femoral nerve block in prehospital management of fractured shaft of femur. *JEUR* 1988;1:21-24.
29. Galinski M, Dolveck F, Borron SW, Tual L, Van Laer V, Lardeur JY, Lapostolle E, Adnet EA randomized, double-blind study comparing morphine with fentanyl in prehospital analgesia. *Am J Emerg Med*. 2005 Mar;23(2):114-9.
30. Ricard-Hibon A, Chollet C, Belpomme V, Duchateau FX, Marty J. Epidemiology of adverse effects of prehospital sedation analgesia. *Am J Emerg Med* 2003 Oct;21(6):461-6.

## 6. UTILISATION DE LA MORPHINE À L'HÔPITAL EN POST-OPÉATOIRE

*Pr Dan Benhamou*

### ■ INTRODUCTION

L'emploi de la morphine pour le traitement de la douleur post-opératoire a été diversement apprécié au cours des années. Sa place, essentielle dans ce contexte car d'une efficacité généralement supérieure à celle des molécules non opioïdes, a été mise en valeur dès les années cinquante par les travaux de Lasagna et Beecher <sup>(1)</sup>. Cependant, cette prise de conscience de la nécessité de l'emploi de la morphine n'a pas été suivie d'effet pendant plus de trois décennies, au cours desquelles de multiples audits, réalisés dans plusieurs pays et dans des contextes variés (malades médicaux ou chirurgicaux, douleur aiguë ou chronique) ont tous souligné la rareté de l'emploi de la morphine et les idées fausses qui accompagnaient l'utilisation de cette molécule <sup>(2,3)</sup>. Les barrières à son emploi ont été largement décrites <sup>(4,5)</sup>, mais ceci n'a pas été suivi d'effet pendant de nombreuses années. Tout s'est passé comme si l'évolution de l'emploi de la morphine a suivi un processus exponentiel (à l'instar d'ailleurs de nombreux processus étudiés dans les sciences biomédicales) : une (trop) longue phase au cours de laquelle son emploi, bien que reconnu comme utile, a stagné à un niveau d'utilisation extrêmement faible, a été suivie au tournant des années 1990 par le « décollage » vers une utilisation large. Aujourd'hui, bien que de nombreuses imperfections et dysfonctionnements persistent, on peut tout de même considérer que la morphine a maintenant acquis « droit de cité » et qu'elle est reconnue comme le pilier central du traitement antalgique post-opératoire. C'est dans ce contexte que s'élèvent maintenant, et à juste titre, des voix cherchant à en réduire l'utilisation, en raison du taux élevé d'effets indésirables associés à son emploi.

## ■ LES EFFETS INDÉSIRABLES EN POST-OPÉRATOIRE

Ceux-ci sont de deux sortes :

- Les premiers, visibles facilement, sont les **effets indésirables « directs »** (au sens classique du terme), c'est-à-dire les effets non recherchés, autrement dit tous les effets de la morphine autres que l'analgésie. Citons les principaux : dépression respiratoire, prurit, nausées, rétention urinaire, ileus. Ceux d'entre eux qui sont désagréables mais ne mettent pas en jeu le pronostic vital, sont un véritable obstacle à l'adhésion du patient à son traitement, réduisant l'efficacité analgésique par un effet de réduction de la dose employée. Les autres, plus rares mais potentiellement graves, font obstacle à la prescription et exigent la mise en œuvre de dispositifs de surveillance (humaine ou instrumentale) plus élaborés qui en limitent la diffusion. C'est ainsi que la grande puissance analgésique de la morphine administrée par voie neuraxiale (péridurale ou intrathécale) est associée à un risque accentué de dépression respiratoire grave <sup>(6)</sup>, justifiant de modalités de surveillance plus « serrées », difficiles à mettre en œuvre dans les unités de soins post-opératoires peu dotées en personnel.
- Le second type d'effet indésirable, plus récemment mis en évidence et plus subtil, est l'**effet d'hyperalgésie** - tolérance induite par l'emploi de morphiniques. L'attention a été initialement attirée par la douleur post-opératoire intense et d'installation brutale après emploi peropératoire de rémifentanil <sup>(7,8)</sup>, mais rapidement les investigateurs ont montré qu'il s'agit d'un effet de classe et que tous les morphiniques peuvent induire cette séquence (i.e. hyperalgésie - tolérance) <sup>(9,10)</sup>.

## ■ ÉPARGNE MORPHINIQUE ET RÉDUCTION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Tous ces effets indésirables étant dose-dépendants, il est aisé de comprendre pourquoi de nombreux travaux ont recherché comment réduire la dose de morphine employée, tout en maintenant son emploi, reconnaissant la puissance de l'antalgie qu'elle procure. Schématiquement, tous les analgésiques non-morphiniques administrés par voie générale (per os ou intraveineuse) réduisent chacun la consommation de morphine d'environ 30 % et exercent ainsi un effet significatif d'épargne morphinique <sup>(11-17)</sup>. Seule l'association à une

technique d'anesthésie locorégionale exerce un effet d'épargne plus significatif, permettant même parfois d'éviter l'emploi de la morphine chez certains patients.

Bien que chaque analgésique non-morphinique ait un effet significatif d'épargne morphinique, les études mettent difficilement en évidence une réduction des effets indésirables <sup>(11,12)</sup>. Il est ainsi probable qu'un tel niveau de réduction de morphine consommée soit encore insuffisant pour qu'un effet clinique soit visible. Cette réflexion oriente donc vers l'analyse de l'effet d'épargne morphinique prodigué par l'emploi de deux (voire trois) analgésiques non opioïdes en association à la morphine. Malheureusement aujourd'hui, bien que certaines études soient encourageantes et suggèrent une efficacité accrue <sup>(18)</sup>, il n'est pas encore clairement démontré que cette stratégie réduit réellement la consommation de morphine et les effets indésirables induits par cette molécule <sup>(16)</sup>.

## ■ ÉVALUATION DE LA DOULEUR EN POST-OPÉATOIRE

Trois objectifs essentiels sont sous-tendus dans cette analyse : vérifier l'efficacité des traitements antalgiques en surveillant les caractéristiques de la douleur au cours du temps, s'assurer de l'absence d'effets indésirables liés au traitement antalgique et enfin prévoir une méthodologie de recueil telle qu'une procédure d'assurance-qualité soit facilement réalisable.

Les méthodes d'évaluation de la douleur ont été longuement décrites dans la Conférence de Consensus Française de 1997. Schématiquement, on retiendra que :

- seule l'intensité de la douleur est surveillée en routine ;
- trois échelles sont largement répandues : échelle verbale simple (EVS), échelle numérique simple (ENS) et échelle visuelle analogique (EVA). Pour la plupart des auteurs, l'EVA est à privilégier car celle-ci répondrait globalement mieux aux qualités métrologiques exigées. Cependant, aucune étude n'a permis de vérifier scientifiquement cette impression. De plus, une étude récente, réalisée en post-opératoire <sup>(19)</sup> démontre que les valeurs obtenues pour l'ENS et l'EVA sont très proches (Voir annexe p. 163) ;
- les échelles doivent être utilisées au mieux pour mesurer à chaque

temps la douleur au repos et en condition dynamique (mouvement, toux) <sup>(20)</sup> ;

- la douleur doit être évaluée sur l'instant et non de façon rétrospective <sup>(21)</sup> ;
- la fréquence avec laquelle la douleur doit être surveillée n'a pas fait l'objet d'études spécifiques. D'une façon générale, la plupart des experts admettent qu'en cas d'administration systémique des antalgiques, une périodicité de mesure de 4 à 6 heures est adéquate. Bien sûr, une structure ayant les moyens humains de raccourcir les intervalles (par exemple à 3 heures) ne doit pas être découragée.

Lorsqu'il s'agit d'anesthésie loco-régionale notamment neuraxiale (péridurale ou intrathécale), les exigences quant à l'efficacité et à la surveillance doivent être accrues toutes les deux heures dans les 12 premières heures puis 4 heures ultérieurement. Comme il n'existe pas de moment privilégié de survenue des complications (notamment respiratoires), la régularité de cette surveillance doit être maintenue jusqu'à l'ablation du dispositif lorsqu'il s'agit d'un agent analgésique à durée d'action courte (exemple anesthésique local et/ou morphinique liposoluble). Elle doit être étendue jusqu'à la disparition du risque (c'est-à-dire 12 à 18 heures supplémentaires) en cas d'administration de morphine. La surveillance au repos et en condition dynamique doit aussi être exigée en cas d'emploi d'anesthésie neuraxiale. Le seuil de recours à une administration complémentaire d'analgésique (« red flag ») <sup>(22)</sup> doit être identifié de façon claire et inscrit par protocole dans tous les dossiers avec la thérapeutique à mettre en œuvre, par exemple pour toute EVA supérieure à 3/10 au repos (alors qu'un seuil à 5/10 serait probablement acceptable au mouvement).

## ■ INDICATIONS ET NON INDICATIONS/CONTRE-INDICATIONS

Les indications de l'emploi de la morphine en post-opératoire sont extrêmement larges et rares sont les situations chirurgicales où la molécule n'est pas utile de principe. Citons pour mémoire les interventions mineures (exemples : résection transurétrale de prostate, interruption volontaire de grossesse) ou exclusivement réalisées sous

anesthésie locorégionale et peu douloureuses en post-opératoire (exemple : chirurgie de la cataracte). Un recours à la morphine est toujours possible quand le niveau de douleur le nécessite.

Les contre-indications sont exceptionnelles et sont surtout représentées par le refus du patient de recevoir de la morphine, ou par l'existence d'antécédents d'intolérance locale ou générale avec ce produit.

## ■ PROTOCOLES PROPOSÉS

### ► Titration en Salle de Soins Post-Interventionnelle (SSPI)

Cette technique très utilisée dans les pays anglo-saxons (et notamment aux USA) depuis plusieurs décennies n'a fait son apparition en France que dans les années 1980-1990.

La titration (c'est-à-dire l'administration progressive de doses limitées et cumulatives) est basée sur l'évolution de la douleur du patient après chaque injection. Chez l'adulte, classiquement, la titration est débutée en général dès que le niveau douloureux est supérieur à 3/10 sur une EVA ou une ENS ou lorsque le patient exprime une douleur modérée ou sévère sur une EVS. Classiquement chez l'adulte, la titration intraveineuse utilise des bolus de 3 à 5 mg toutes les 5 à 10 minutes <sup>(24)</sup>. La dose titrée est peu prédictive des besoins morphiniques ultérieurs <sup>(23,24,25)</sup>, même si certaines études ont suggéré une telle relation <sup>(26)</sup>. La titration ne doit pas dépasser 20 mg, dose au-delà de laquelle un risque accru de désaturation a été mis en évidence. De même, une somnolence excessive doit conduire à arrêter l'injection des doses supplémentaires et accroître la surveillance oxymétrique. En cas de douleur persistante malgré une titration avec 20 mg de morphine, l'évaluation doit rechercher une complication chirurgicale précoce, un mauvais positionnement du patient ou un globe vésical. Ce n'est qu'après avoir fait ce diagnostic différentiel que d'autres antalgiques seront prescrits. L'administration d'un antalgique non morphinique usuel (type paracétamol, néfopam ou A.I.N.S.) peut être envisagée après avoir revu les contre-indications potentielles et/ou l'intervalle écoulé depuis la dernière injection. La kétamine par voie intraveineuse (0,5 mg/kg) peut être très efficace dans ces types de douleurs rebelles.

## ► En service d'hospitalisation

Dans tous les cas et quelle que soit la voie d'administration, l'administration de morphine ne peut se concevoir sans une surveillance régulière des scores de douleur. Un protocole dans lequel des modifications du traitement antalgique sont prévues en fonction des scores douloureux est mis en place. Il est couplé à une surveillance de la conscience, voire de la fréquence respiratoire. On utilisera ce protocole après qu'il ait été validé localement et il sera « audité » régulièrement <sup>(27,28)</sup>. De même, une prévention et/ou un traitement curatif des effets indésirables doivent être systématiquement prévus. Le personnel infirmier doit être formé régulièrement et la direction des soins infirmiers doit avoir un rôle moteur dans l'organisation de ces formations. Les équipes chirurgicales doivent être informées de ces protocoles et au minimum les valider. Idéalement, ces protocoles devraient être construits avec les chirurgiens et s'intégrer dans un programme de soins péri-opératoires spécifique à chaque type de chirurgie (« chemins cliniques » ou « clinical pathways ») <sup>(29,30)</sup> et considérant la thérapeutique antalgique comme un élément central (mais insuffisant à lui seul) de la réhabilitation post-opératoire <sup>(31,32)</sup>.

## ■ VOIES D'ADMINISTRATION

### ► Administration par voie générale

C'est le mode le plus courant de prescription. Le mode PCA intraveineux est aujourd'hui très largement utilisé et rares sont les unités qui ne sont pas équipées de façon adéquate en pompes. Cette méthode produit une analgésie meilleure que la voie sous-cutanée à la demande <sup>(33)</sup>, elle est par ailleurs associée à une plus grande satisfaction des patients <sup>(35)</sup>; et permet de réduire la dose consommée d'environ 30 % par rapport à des injections systématiques. Elle réduit la charge en soins des infirmières, mais l'utilisation de la PCA a des effets mal définis sur les coûts de l'analgésie post-opératoire <sup>(34,36)</sup>.

Le protocole le plus habituel chez l'adulte est une administration par bolus sans perfusion continue avec un bolus de 1 mg toutes les 5 - 10 minutes. L'addition d'une perfusion continue n'améliore pas les scores douloureux, augmente la quantité totale consommée et le taux

d'effets indésirables <sup>(37)</sup>. Un bolus de 2 mg a les mêmes effets alors qu'un bolus de 0,5 mg s'avère insuffisant <sup>(38)</sup>.

Cette méthode impose cependant le maintien d'une voie veineuse et une gestion du parc de pompes, d'autant que de nombreuses interventions chirurgicales ne conduisent pas à un arrêt du transit et pourraient être associées à un traitement analgésique par voie orale. Connaissant l'effet de premier passage hépatique et l'équivalence des doses en fonction de la voie d'administration (PO = 3 x IV et PO = 2 x SC), un relais (ou un remplacement d'emblée) par un morphinique oral est à privilégier. Il existe encore peu de données sur l'emploi de la morphine orale à libération immédiate en post-opératoire <sup>(39)</sup>. Cependant, cette méthode présente de nombreux avantages et devrait être utilisée plus largement, soit en relais de la voie intraveineuse (après reprise de l'alimentation et des boissons), soit d'emblée dans toutes les chirurgies où la voie orale est maintenue en post-opératoire. Une administration par PCA orale est intéressante <sup>(40)</sup>.

En France, la voie intramusculaire n'est que très rarement utilisée et est remplacée par la voie sous-cutanée pour laquelle les paramètres pharmacocinétiques et les posologies sont considérés comme proches de ceux de la voie intramusculaire. En raison de la demi-vie courte d'élimination de la morphine (environ 2 heures), la répétition des doses doit être théoriquement fréquente (usuellement toutes les 4 heures). Lorsque la morphine est combinée avec d'autres antalgiques avec lesquels existe un effet synergique (renforcement de la puissance analgésique et de la durée), un intervalle de prescription de 6 heures est acceptable.

Par voie sous-cutanée et chez l'adulte, la dose unitaire est de l'ordre de 5 à 10 mg.

La voie intramusculaire (ou sous-cutanée en France) est classiquement peu efficace. Cette notion est retrouvée dans de nombreuses études, mais cette efficacité limitée est souvent le fait d'une mauvaise adhésion des infirmières à l'injection de morphine. Il est classique de dire que le rapport morphine reçue/morphine prescrite est de l'ordre de 50 %, traduisant les réticences des infirmières à administrer la morphine.

Lorsque la morphine est administrée par voie intramusculaire (ou sous-cutanée) à la demande (et donc avec des doses inférieures à celles nécessaires), cette méthode est moins efficace que la PCA intra-

veineuse <sup>(33)</sup>. En revanche, lorsque les intervalles et les doses sont respectés, les scores douloureux et l'efficacité sont identiques à ceux observés avec la PCA <sup>(34)</sup>.

## ► Administration par voie péri-médullaire (neuraxiale)

Qu'il s'agisse de l'administration péridurale ou intrathécale (sous-arachnoïdienne), la morphine injectée par cette voie constitue l'une des méthodes antalgiques les plus puissantes à notre disposition. L'action passe par la fixation de la morphine sur les récepteurs médullaires et il s'agit donc d'une action spinale. Les produits lipophiles (fentanyl et ses dérivés) ont une action essentiellement métamérique et systémique (car réabsorbés en quantité significative) alors que les produits hydrosolubles (la morphine notamment) ont une action médullaire prédominante mais s'étendant progressivement en direction céphalique <sup>(41)</sup>. De plus, l'installation est lente (30 à 60 min) et la durée d'action de la morphine péridurale/intrathécale est longue (> 12 heures), dose-dépendante et pouvant atteindre 36 à 48 heures avec les fortes doses (> 0,5 mg par voie intrathécale) <sup>(42,43)</sup>. Les effets indésirables (prurit, nausée, rétention urinaire, dépression respiratoire) sont également dose-dépendants <sup>(42,43)</sup> et l'emploi intrathécal de doses > 200 µg chez l'adulte jeune (ou > 100 µg chez le sujet âgé) nécessite une surveillance accrue <sup>(43)</sup>. L'administration neuraxiale de morphine n'exclut pas au contraire l'association à d'autres antalgiques.

Les co-analgésiques non-opioïdes (exemple paracétamol, néfopam, AINS) sont systématiquement associés (après exclusion de leurs contre-indications) et un anesthésique local toujours associé lorsqu'il s'agit d'une analgésie péridurale continue postopératoire avec cathéter. En effet, l'administration péridurale continue d'anesthésique local seul, bien que produisant une analgésie puissante, est associée à plus ou moins brève échéance (24 heures en général) à une réduction de l'action analgésique par tachyphylaxie ou compartimentalisation de l'anesthésique local <sup>(44)</sup>. Cette perte d'efficacité de l'anesthésique local est prévenue par l'association à un opiacé administré par la même voie. L'association d'anesthésique local à un opiacé permet également la réduction de la dose (en général de la concentration) tout en maintenant une excellente analgésie grâce à un effet synergique entre les deux classes de molécules démontré expérimentalement.

Cette diminution de la dose d'anesthésique local conduit à une réduction du bloc-moteur et facilite donc la réhabilitation post-opératoire, voire la déambulation <sup>(45)</sup>.

## Références

1. Lasagna L, Beecher HK. The optimal dose of morphine. *J Am Med Assoc.* 1954 Sep 18; 156(3):230-4.
2. Donovan M, Dillon P, McGuire L. Incidence and characteristics of pain in a sample of medical-surgical inpatients. *Pain.* 1987 Jul;30(1):69-78.
3. Abbott FV, Gray-Donald K, Sewitch MJ, Johnston CC, Edgar L, Jeans ME. The prevalence of pain in hospitalized patients and resolution over six months. *Pain.* 1992 Jul;50(1):15-28.
4. Larue F, Colleau SM, Fontaine A, Brasseur L. Oncologists and primary care physicians' attitudes toward pain control and morphine prescribing in France. *Cancer.* 1995 Dec 1;76(11):2375-82.
5. Stomberg MW, Wickstrom K, Joelsson H, Sjostrom B, Haljamae H. Postoperative pain management on surgical wards—do quality assurance strategies result in long-term effects on staff member attitudes and clinical outcomes? *Pain Manag Nurs.* 2003 Mar;4(1):11-22.
6. Ko S, Goldstein DH, VanDenKerkhof EG. Definitions of "respiratory depression" with intrathecal morphine postoperative analgesia: a review of the literature. *Can J Anaesth.* 2003 Aug-Sep;50(7):679-88.
7. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology.* 2000 Aug; 93(2):409-17.
8. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, Chauvin M. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology.* 2005 Jul;103(1):147-155.
9. Richebe P, Rivat C, Laulin JP, Maurette P, Simonnet G. Ketamine improves the management of exaggerated postoperative pain observed in perioperative fentanyl-treated rats. *Anesthesiology.* 2005 Feb;102(2):421-8.

10. Kang YJ, Vincler M, Li X, Conklin D, Eisenach JC. Intrathecal ketorolac reverses hypersensitivity following acute fentanyl exposure. *Anesthesiology*. 2002 Dec;97(6):1641-4.
11. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2005 Apr;94(4):505-13.
12. Aubrun F, Kalfon F, Mottet P, Bellanger A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. *Br J Anaesth*. 2003 Mar;90(3):314-9.
13. Beck DH, Schenk M, Doepfner U, Kox WJ. Rectal paracetamol has a significant morphine-sparing effect after hysterectomy. *Br J Anaesth*. 2000 Oct;85(4):658-9.
14. Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage*. 1995 May;10(4):279-86.
15. Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, Gillon MC, Kuhlman L, Mirand A, Soilleux H, Fletcher D. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia*. 2001 Jun;56(6):520-5.
16. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2005 Jun;102(6):1249-60.
17. Reuben SS, Connelly NR. Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth Analg*. 2000 Nov;91(5):1221-5.
18. Montgomery JE, Sutherland CJ, Kestin IG, Sneyd JR. Morphine consumption in patients receiving rectal paracetamol and diclofenac alone and in combination. *Br J Anaesth*. 1996 Oct;77(4):445-7.
19. DeLoach IJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg*. 1998 Jan;86(1):102-6.
20. Dahl JB, Rosenberg J, Hansen BL, Hjortso N-C, Kehlet H. Differential analgesic effects of low-dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery. *Anesth Analg*. 1992;74:362-5.
21. Liu WHD, Aitkenhead AR. Comparison of contemporaneous and retrospective assessment of postoperative pain using the visual analogue scale. *Br J Anaesth*. 1991;67:768-71.
22. American Pain Society Quality of Care Committee. Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain. *JAMA*. 1995 Dec 20;274(23):1874-80.
23. Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine in the elderly patient. *Anesthesiology*. 2002 Jan;96(1):17-23.

24. Aubrun F, Valade N, Riou B. Titration intraveineuse de morphine. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004 Oct;23(10):973-85.
25. Varrassi G, Marinangeli F, Agro F, Aloe L, De Cillis P, De Nicola A, Giunta F, Ischia S, Ballabio M, Stefanini S. A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth Analg.* 1999 Mar;88(3):611-6.
26. Pico L, Hernot S, Negre I, Samii K, Fletcher D. Perioperative titration of morphine improves immediate postoperative analgesia after total hip arthroplasty. *Can J Anaesth.* 2000 Apr;47(4):309-14.
27. Gordon DB, Dahl JL. Quality improvement challenges in pain management. *Pain.* 2004 Jan;107(1-2):1-4.
28. Dahl JL, Gordon D, Ward S, Skemp M, Wochos S, Schurr M. Institutionalizing pain management: the post-operative pain management quality improvement project. *J Pain.* 2003 Sep;4(7):361-71.
29. Webster TM, Baumgartner R, Sprunger JK, Baldwin DD, McDougall EM, Herrell SD. A clinical pathway for laparoscopic pyeloplasty decreases length of stay. *J Urol.* 2005 Jun;173(6):2081-4.
30. Soria V, Pellicer E, Flores B, Carrasco M, Candel Maria F, Aguayo JL. Evaluation of the clinical pathway for laparoscopic cholecystectomy. *Am Surg.* 2005 Jan;71(1):40-5.
31. Basse L, Jakobsen DH, Bardram L, Billesbolle P, Lund C, Mogensen T, Rosenberg J, Kehlet H. Functional recovery after open versus laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study. *Ann Surg.* 2005 Mar;241(3):416-23.
32. Foss NB, Kristensen MT, Kristensen BB, Jensen PS, Kehlet H. Effect of postoperative epidural analgesia on rehabilitation and pain after hip fracture surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology.* 2005 Jun;102(6):1197-204.
33. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, Dear KB, Angelillo IF, Mosteller F. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analysis of initial randomized control trials. *J Clin Anesth.* 1993 May-Jun;5(3):182-9.
34. Choiniere M, Rittenhouse BE, Perreault S, Chartrand D, Rousseau P, Smith B, Pepler C. Efficacy and costs of patient-controlled analgesia versus regularly administered intramuscular opioid therapy. *Anesthesiology.* 1998 Dec;89(6):1377-88.
35. Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. Patient-controlled analgesia following cesarean section: a comparison with epidural and intramuscular narcotics. *Anesthesiology.* 1988 Mar;68(3):444-8.
36. Macario A, McCoy M. The pharmacy cost of delivering postoperative analgesia to patients undergoing joint replacement surgery. *J Pain.* 2003 Feb;4(1):22-8.

37. Owen H, Plummer JL, Armstrong I, Mather LE, Cousins MJ. Variables of patient-controlled analgesia. 1. Bolus size. *Anaesthesia*. 1989 Jan;44(1):7-10.
38. Owen H, Szekely SM, Plummer JL, Cushnie JM, Mather LE. Variables of patient-controlled analgesia. 2. Concurrent infusion. *Anaesthesia*. 1989 Jan;44(1):11-3.
39. Bellissant E, Estebe JP, Sebille V, Ecoffey C. Effect of preoperative oral sustained-release morphine sulfate on postoperative morphine requirements in elective spine surgery. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004 Dec;18(6):709-14.
40. Dallison A. Self administration of oral pain relief. *Nursing (Lond)*. 1991 May 23-Jun 12;4(35):30-1.
41. Bromage PR, Camporesi EM, Durant PA, Nielsen CH. Rostral spread of epidural morphine. *Anesthesiology*. 1982 Jun;56(6):431-6.
42. Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 1999 Dec;91(6):1919-27.
43. Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, Lu JK, Timmins BS, Foster W, Pace NL, Stanley TH. Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology*. 1993 Jul;79(1):49-59; discussion 25A.
44. Mogensen T, Simonsen L, Scott NB, Henriksen JH, Kehlet H. Tachyphylaxis associated with repeated epidural injections of lidocaine is not related to changes in distribution or the rate of elimination from the epidural space. *Anesth Analg*. 1989 Aug;69(2):180-4.
45. Bonnet F, Marret E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *Br J Anaesth*. 2005 Jul;95(1):52-8.

**M**adame A., 54 ans, sans antécédent particulier, doit être opérée d'une lithiase vésiculaire par voie coelioscopique sous anesthésie générale sans cholangiographie peropératoire. Une hospitalisation de 24 heures est prévue (admission le matin de l'intervention et sortie le lendemain matin). Mme A. est inquiète du risque de douleur post-opératoire et en parle spontanément lors de la consultation pré-opératoire. Il lui est expliqué que la coelioscopie minore le risque de douleur postopératoire <sup>(1)</sup> et qu'il est possible grâce à une analgésie multimodale, incluant plusieurs antalgiques administrés par voie intraveineuse puis orale et une infiltration intrapéritonéale d'anesthésique local <sup>(2)</sup> de réduire les scores douloureux <sup>(3)</sup>.

Mme A. a entendu dire que l'antalgie utilisant la PCA procurait de meilleurs résultats et une meilleure satisfaction <sup>(4)</sup> et voudrait donc que cet appareil soit utilisé. Le médecin confirme que la PCA sera utilisée mais lui précise que dans le cas d'une cholécystectomie, l'administration de morphine par cet appareil ne devrait plus être utile dès la 16-20<sup>e</sup> heure post-opératoire <sup>(5)</sup>. En conséquence, un relais par une analgésie multimodale orale sera pris dès cette période compte tenu du fait que le transit intestinal n'est pas interrompu après cette chirurgie simple <sup>(6)</sup>. Il est même rappelé que, dans certaines institutions, cette intervention est réalisée en conditions ambulatoires <sup>(7)</sup>. De plus, pour éviter tout rejet de la voie orale, une thérapeutique anti-émétique préventive puissante sera prescrite et administrée en per-opératoire <sup>(8)</sup>. Le médecin explique aussi que celle-ci s'impose d'autant plus que la patiente est une femme, que des morphiniques seront administrés en per et post-opératoire, et qu'une coelioscopie sera utilisée <sup>(8)</sup>. Le médecin explique le fonctionnement général de la pompe PCA en s'aidant d'une brochure et de dessins et remet un petit livret à la patiente décrivant la PCA et répondant aux principales questions que se posent les patients en période pré-opératoire. Après s'être assuré que la patiente a bien compris et n'a plus d'autres questions à poser <sup>(9)</sup>, ils se donnent rendez-vous le jour de l'intervention.

## Descriptif de la prescription faite à Mme A.

### *En per-opératoire*

- Dexaméthasone 4 mg IVL en début d'intervention <sup>(10)</sup>
- Dropéridol 1 mg IVL et ondansétron 4 mg IVL en fin d'intervention <sup>(11,12)</sup>
- Infiltration intrapéritonéale par le chirurgien avec ropivacaïne 100 mg dans 40 mL <sup>(2)</sup> et infiltration des points d'entrée des trocarts avec 100 mg de ropivacaïne 1 % (1 mg/ml)
- Paracétamol injectable 1 g IVL <sup>(13)</sup>, néfopam 20 mg IVL et kétoprofène 50 mg IVL <sup>(14)</sup> en fin d'intervention, environ 45 minutes avant la fin prévue de la chirurgie

### *En salle de réveil*

- Titration avec morphine par doses successives de 3 mg/5 minutes jusqu'à dose maximum de 20 mg <sup>(15)</sup>
- Installation du dispositif de PCA et nouvelle explication du fonctionnement de la pompe
- Vérification du confort thermique et de l'absence de nausées

### *En salle d'hospitalisation, jusqu'au lendemain matin*

- Surveillance des signes vitaux et de la douleur au repos et à la toux toutes les 4 heures
- PCA IV morphine avec 1 mg/ml bolus 1 mg et intervalle réfractaire de 7 minutes sans administration continue <sup>(16)</sup>
- Paracétamol injectable 1 g IVL, néfopam 20 mg IVL et kétoprofène 50 mg IVL toutes les 6 heures
- Boissons administrées dès le retour en chambre et alimentation légère reprise dès le premier repas du soir
- Lever autorisé le soir même

### *Le lendemain matin*

- Arrêt de la pompe PCA et de l'administration des agents intraveineux après vérification que les scores douloureux sont < 3/10 au repos
- Relais per os du kétoprofène à la même dose (50 mg/6 heures) à maintenir pendant les 72 premières heures <sup>(17)</sup>
- Relais per os du paracétamol par une association codéinée (Dafalgan codéiné® 2 c/6 heures) pendant 72 heures <sup>(18)</sup> puis relais par du paracétamol simple
- Lever, alimentation solide et rédaction des documents de sortie.

## Références (cas clinique)

1. McMahon AJ, Russell IT, Baxter JN, Ross S, Anderson JR, Morran CG, Sunderland G, Galloway D, Ramsay G, O'Dwyer PJ. Laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy: a randomised trial. *Lancet*. 1994 Jan 15;343(8890):135-8.
2. Labaille T, Mazoit JX, Paqueron X, Franco D, Benhamou D. The clinical efficacy and pharmacokinetics of intraperitoneal ropivacaine for laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 2002 Jan;94(1):100-5.
3. Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*. 1996 Jan;82(1):44-51.
4. Eisenach JC, Grice SC, Dewan DM. Patient-controlled analgesia following cesarean section: a comparison with epidural and intramuscular narcotics. *Anesthesiology*. 1988 Mar;68(3):444-8.
5. Wiesel S, Grillas R. Patient-controlled analgesia after laparoscopic and open cholecystectomy. *Can J Anaesth*. 1995 Jan;42(1):37-40.
6. Bisgaard T, Klarskov B, Kehlet H, Rosenberg J. Recovery after uncomplicated laparoscopic cholecystectomy. *Surgery*. 2002 Nov;132(5):817-25.
7. Fassiadis N, Pepas L, Grandy-Smith S, Paix A, El-Hasani S. Outcome and patient acceptance of outpatient laparoscopic cholecystectomy. *JSLs*. 2004 Jul-Sep;8(3):251-3.
8. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, Kovac A, Philip BK, Sessler DI, Temo J, Tramer MR, Watcha M; Department of Anesthesiology, Duke University Medical Center. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg*. 2003 Jul;97(1):62-7.
9. Larson EB, Yao X. Clinical empathy as emotional labor in the patient-physician relationship. *JAMA* 2005 ;293 :1100-1106.
10. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Liu YC, Ho CM. The use of dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting in females undergoing thyroidectomy: a dose-ranging study. *Anesth Analg*. 2000 Dec;91(6):1404-7.
11. Henzi I, Sonderegger J, Tramer MR. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth*. 2000 Jun;47(6):537-51.
12. Tramer MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology*. 1997 Dec;87(6):1277-89.

13. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology*. 2005 Apr;102(4):822-31.
14. Sunshine A, Olson NZ, Zigelboim I, De Castro A. Ketoprofen, acetaminophen plus oxycodone, and acetaminophen in the relief of postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1993 Nov;54(5):546-55.
15. Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine. *Eur J Anaesthesiol*. 2001 Mar;18(3):159-65.
16. Russell AW, Owen H, Ilsley AH, Kluger MT, Plummer JL. Background infusion with patient-controlled analgesia: effect on postoperative oxyhaemoglobin saturation and pain control. *Anaesth Intensive Care*. 1993 Apr;21(2):174-9.
17. Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, Spitz PW, Hennessy S, Feldman H, Kimmel S, Carson JL. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA*. 1996 Feb 7;275(5):376-82.
18. de Craen AJ, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers JE, Kessels AG, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review. *BMJ*. 1996 Aug 10;313(7053):321-5.

## 7. UTILISATION DE LA MORPHINE CHEZ LE SUJET TRÈS ÂGÉ (80 ANS ET PLUS)

*Dr Bernard Verlbac*

### ■ INTRODUCTION

Les morphiniques sont maintenant prescrits en France dans les douleurs cancéreuses et en péri-opératoire.

Cependant, il persiste une réticence d'utilisation pour les douleurs d'autre origine <sup>(1)</sup> et chez les plus de 80 ans, surtout en milieu non gériatrique.

Le sujet âgé et surtout très âgé (de 80 ans et plus) est assez souvent victime de douleurs mal traitées.

**Selon la population étudiée, la prévalence de la douleur varie <sup>(2)</sup>:**

- dans une étude chez des personnes ambulatoires, 4 sur 10 allèguent une douleur ;
- parmi une population handicapée, plus du double dit souffrir.

Cette douleur n'est au mieux soulagée qu'une fois sur deux. Chez les déments, le soulagement est moins fréquent, en partie parce que la douleur s'exprime souvent de manière différente.

**La douleur chez la personne âgée apparaît le plus souvent associée à des affections graves** (dans 52 % des cas contre 35 % chez l'adulte jeune  $p < 0.05$ ) <sup>(2)</sup>.

**La douleur est décrite comme intense** chez 61 % des personnes âgées contre 44 % des adultes jeunes ( $p < 0.05$ ) et même insupportable chez 54 % des âgés contre 44 % des jeunes (NS) <sup>(2)</sup>.

**Le caractère aigu de la douleur** est difficile à juger dans les enquêtes, l'interrogatoire du sujet âgé pouvant ne pas être fiable. Néanmoins une enquête faite « un jour donné » <sup>(3)</sup> a retrouvé 43,4 %

de douloureux ayant une pathologie récente, avec une fréquence double dans les services de rééducation ou de soins de suites par rapport aux services de soins de longue durée : 61 % versus 27 %.

En pratique courante, si le sujet âgé communique mal, c'est la modification brutale du comportement qui va faire évoquer une douleur aiguë.

### ► Pourquoi cette douleur semble-t-elle mal prise en charge ?

La prise en charge paraît insuffisante en raison d'une évaluation difficile et d'idées préconçues concernant la douleur.

Dans cette génération, souffrir est un peu considéré comme une fatalité... mais malheureusement l'entourage considère aussi assez souvent que c'est normal « *car il (elle) se plaint toujours* ». Parfois même la douleur est mise en doute (peut-être pour avoir bonne conscience) : « *il se plaint... pour se faire plaindre* » !

Enfin la douleur voit son expression modifiée par la coexistence de multiples pathologies et, par ailleurs, elle induit des troubles du comportement qui rendent difficile son évaluation : communication perturbée, agitation, prostration, confusion, syndrome de glissement. Ainsi, il semblerait que 34 % des douleurs ne soient pas détectées dans cette population <sup>(4)</sup>.

Chez le sujet âgé, les signes fonctionnels à valeur d'orientation sont souvent mal exprimés, l'interprétation des symptômes est compliquée par la polyopathie liée au vieillissement et les risques de décompensation sont toujours présents. Dans ce contexte, chaque signe doit être minutieusement investigué et rapporté à une seule pathologie.

La qualité de la relation malade-médecin est capitale afin que les symptômes ne soient pas banalisés et attribués trop vite au grand âge.

## ■ LA CONDUITE À TENIR : SOULAGER POUR DÉDRAMATISER

L'examen du patient souffrant de douleur aiguë est rendu difficile du fait des déficiences auditive, visuelle, mnésique liées au vieillissement, en raison d'une gêne au déshabillage provoquée parfois par une douleur diffuse, dont l'intensité entraîne une incapacité fonctionnelle et favorise

l'installation d'une certaine apathie ou, à l'inverse, d'une agitation. L'interrogatoire de l'entourage sur les antécédents, les bilans radiologiques et biologiques antérieurs sont une aide précieuse au diagnostic.

Déramatiser la situation est primordial, soulager la douleur un impératif avant de poursuivre toute investigation. Les antalgiques de niveau 2 ou, si la douleur est difficilement supportable, les morphiniques à dose progressive pour tester leur tolérance, soulagent rapidement le patient.

## ► L'évaluation de la douleur en gériatrie

Il faut privilégier l'évaluation verbale ou par l'EVA quand elle est possible. En cas d'autonomie diminuée ou de difficultés à utiliser l'EVA, une hétéro évaluation est nécessaire, chez 30 à 70 % des personnes âgées <sup>(5)</sup>:

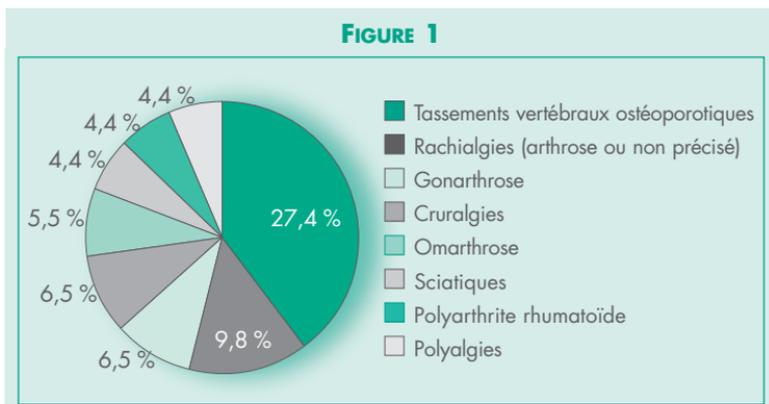
- à l'hôpital, cette hétéro-évaluation doit être faite avec une grille si possible validée telle que Doloplus 2 ou ECPA (Échelle Comportementale de la Personne Âgée), voire ECS (Échelle Comportementale Simplifiée) non validée, mais facile à remplir comme son nom l'indique <sup>(5,6,7)</sup> (Voir annexes p. 161), et remplie par le personnel soignant qui connaît le patient dans son état de santé habituel. Une modification du comportement peut correspondre à l'apparition d'une douleur et conduit à faire remplir une telle grille. Une nouvelle échelle d'hétéro-évaluation de la douleur du sujet âgé vient d'être présentée : Algoplus <sup>(8)</sup>. Elle comporte 9 items (fréquence): froncement des sourcils (41 %), grimaces (33 %), désignation de la zone douloureuse (33 %), changement dans la mobilité (32 %), plaintes verbales (27 %), vocalisation (cris gémissements) (19 %), regard implorant (18 %), crispation, rictus (17 %), agitation (10 %) ;
- en ville, l'interrogatoire d'un proche (membre de la famille, aide ménagère, auxiliaire de vie...) peut permettre une évaluation grossière. En effet, le patient dans cette situation vient le plus souvent en consultation avec ce proche (ou celui-ci est présent lors de la visite au domicile).

## ► Les indications

Les rachialgies dominent les étiologies, principalement les dorsalgies et les lombalgies, souvent secondaires à des complications fracturaires de l'ostéoporose ou à l'arthrose. Mais ces « douleurs du dos » peuvent aussi révéler... un infarctus du myocarde, une embolie pulmonaire ou d'autres urgences viscérales.

### Quelques chiffres

- Dans notre enquête rhumato-gériatrique <sup>(8)</sup>, les indications (91 prescriptions) sont très variées, mais dominées par les fractures tassements vertébraux et les rachialgies d'autre origine (figure 1).



- Dans l'enquête faite « un jour donné » <sup>(3)</sup>, l'étiologie des douleurs concernait :

74,7 %	le rachis et les membres
10,5 %	l'abdomen et l'appareil digestif
3,7 %	des céphalées
2,8 %	des douleurs thoraciques
0,9 %	ORL
0,5 %	des douleurs psychiques
6,8 %	des douleurs d'origine inconnue

## ► En cas de doute, faut-il traiter ?

En cas de changement de comportement d'un sujet âgé non ou mal communicant, après un examen le plus complet possible (en fonction du trouble du comportement) à la recherche d'une cause de douleur nécessitant un traitement étiologique particulier, telle une rétention aiguë d'urine, une occlusion intestinale... une évaluation d'une possible douleur doit être faite par une des échelles sus citées.

Un score supérieur à 5/30 sur l'échelle Doloplus 2 doit faire évoquer une douleur et donc envisager son traitement. En pratique dans cette échelle, les items « plaintes », « comportement lors de la toilette et de l'habillage » et « possibilités de mouvement » ont une valeur importante d'information. Plus le score est élevé, plus cette douleur est intense a priori, et surtout c'est la cinétique de modification du score sous traitement qui permettra de conclure à l'efficacité du traitement. La morphine peut être prescrite d'emblée en cas de suspicion de douleur très intense.

Pour les autres échelles, il n'y a pas de note seuil et soit le score est spontanément élevé ou sinon le bénéfice du doute revient au malade, soit il le devient lors des soins et la probabilité d'existence d'une douleur devient alors importante. En effet, l'ECPA et l'ECS sont bâties sur l'existence ou l'aggravation d'une douleur liée aux soins. Pour cette douleur liée aux soins, et d'une manière générale d'ailleurs, ce n'est pas parce qu'une douleur est évoquée qu'il faut d'emblée prescrire un morphinique. En revanche, il est important d'anticiper le traitement de cette douleur aiguë programmée (les soins). Néanmoins, en pratique hospitalière, les morphiniques injectables par voie sous cutanée sont volontiers utilisés du fait de leur rapidité d'action, de leur efficacité aux petites doses, comme on le reverra <sup>(16)</sup> - prouvée par la diminution des scores, et de leur bonne tolérance. Ceci pour les soins courants, comme la simple mobilisation lors de la toilette du matin chez un patient ayant par exemple des rétractions post AVC - le « plus difficile » étant d'y penser - mais également « plus évident », lors du traitement local des escarres. Pour ces dernières l'utilisation du protoxyde d'azote peut être une alternative aux morphiniques mais une formation supplémentaire du personnel est nécessaire... et celui-ci est souvent insuffisant en gériatrie, la dépendance des patients ne faisant qu'augmenter (parallèlement avec la moyenne d'âge et le pourcentage de démence).

Il est important néanmoins de noter que la prescription d'antalgique ne résume pas la prise en charge du soin infirmier potentiellement douloureux. Ainsi le comportement réfléchi du (au mieux des) soignant(s) avant et pendant les soins permet d'éviter les cofacteurs de la douleur : les explications du soin prévu pour éviter l'anxiété, un matériel adapté et une mobilisation à plusieurs diminuent la douleur induite, respect de la pudeur, de la fatigabilité du patient <sup>(10)</sup>...

## ► Les précautions d'emploi

**Insuffisance rénale :** l'élimination rénale de la morphine, sous la forme d'un métabolite actif, impose de débiter le traitement à posologie réduite, en adaptant par la suite, comme chez tout patient, les doses ou la fréquence d'administration à l'état clinique.

Les abaques tenant compte de l'âge, du sexe, du poids, permettent de calculer la clairance de la créatinine en fonction de son taux sérique. Classiquement, un chiffre inférieur à 30 ml/mn définit l'insuffisance rénale - la plupart des sujets âgés des unités de long séjour gériatrique approche ce chiffre.

### Autres

- Chez l'insuffisant respiratoire, la fréquence respiratoire sera surveillée attentivement. La somnolence constitue un signe d'appel d'une décompensation. En dehors de ce contexte, il n'y a pas de dépression respiratoire avec les morphines orales, en dehors d'un surdosage, qui sera dû le plus souvent à une aggravation de la fonction rénale par déshydratation.
- Si la morphine est associée à une co-prescription de psychotropes, le risque de survenue d'effets indésirables comme la confusion, la somnolence ou la dépression respiratoire est augmenté.
- Une pathologie uréthro-prostatique, fréquente dans cette population, expose au risque de rétention urinaire.

## ► La prévention des effets indésirables

**Si possible faire un « état des lieux » avant le traitement :** un bilan pré-thérapeutique, tel celui élaboré à l'hôpital Sainte-Périne par l'équipe de J.-M. Gomas <sup>(11)</sup>, paraît indispensable (voir bilan-type ci-contre). Il permet :

## BILAN AVANT MORPHINE ET PENDANT LE SUIVI <sup>(4)</sup>

Nom :

	<i>Avant morphine</i>	<i>+ 12 h</i>	<i>+ 24 h</i>	<i>+ 36 h</i>
<b>1- Respirer</b>				
• Fréquence respiratoire				
• Pauses respiratoires ?				
<b>2- Eliminer</b>				
Dernières selles moulées le :				
• si >2j : TR (fécalome ?)				
• mictions régulières ?				
• globe vésical ?				
<b>3- Boire et manger</b>				
• Nausées ?				
• Vomissements ?				
• Fausses routes ?				
<b>4- Dormir</b>				
• Sommeil nocturne ?				
• Somnolence matinale ?				
• Somnolence l'après midi ?				
• Facilement réveillable ?				
<b>5- Communiquer</b>				
• Démence connue ? (MMS )				
• Confusion ?				
• Agitation ?				
• Délire ?				
• Hallucinations ?				

- de ne pas attribuer au traitement des effets indésirables « abusifs » qui préexistaient en fait, telle une constipation, une tendance à la somnolence (somnifères ou anxiolytiques?)... en les notant dans l'observation initiale ;
- d'effectuer une prévention plus ciblée ;
- de déceler des contre indications (troubles psychiques)... mais aussi de régler des problèmes préexistants (recherche d'un globe urinaire, voire un fécalome).

**Donner un traitement préventif systématique** non seulement pour la constipation mais aussi pour les nausées, quitte à l'adapter ou l'arrêter ensuite. En effet, en début de traitement, l'effet positif n'est pas atteint alors que les effets indésirables sont déjà parfois importants, et de ce fait la morphine est rejetée... parfois définitivement. Si le patient a déjà un traitement laxatif, il convient, au moment de la prescription de morphine, de réévaluer l'efficacité de ce traitement qui souvent doit être remplacé par un laxatif plus adapté.

**Rechercher systématiquement les troubles psychiques chez la personne âgée** (hallucinations, désorientation, cauchemars éveillés...) qui risquent d'être sous-évalués. Une augmentation très progressive des doses pourrait en limiter l'incidence. Peu d'études se sont attachées à objectiver ce problème, le chiffre de 5 % retrouvé dans la population générale adulte <sup>(12)</sup> n'est probablement pas transposable aux sujets âgés.

**S'assurer de la bonne compréhension** de la part du patient et de son entourage, surtout en pratique de ville.

En effet, chez le sujet âgé, il est capital de bien expliquer le but du traitement, ses modalités de prise et la nécessité d'adapter les doses et donc la prévention des effets indésirables (sans pour autant dramatiser ceux-ci). Un entourage est souhaitable dès qu'on a un doute sur la coopération, en son absence il faut se renseigner sur la famille proche, voire demander le passage d'une infirmière.

## ► Les produits utilisés

La morphine orale est le plus souvent utilisée. Le choix de la forme galénique dépend un peu du lieu de prescription :

- **À l'hôpital**, la forme à libération immédiate est de plus en plus prescrite au début, à 5 mg toutes les 4 heures (au moins dans la journée, la nuit si le sommeil est obtenu un intervalle de 6 heures peut être suffisant), pour permettre une titration. Ensuite, la conversion est faite avec la forme d'action prolongée, avec possibilité d'interdose avec la morphine à libération immédiate à 5 mg.

Dans notre enquête de 2005 <sup>(13)</sup>, on s'aperçoit que la voie sous cutanée est souvent utilisée à l'hôpital (63,6 %) du fait de la mauvaise coopération des patients. Dans ce cas, de petites doses peuvent suffire

pour prévenir une douleur aiguë prévisible, par exemple lors des soins ou mobilisation (1 à 2 mg), jusqu'à 4 fois/jour.

- **En ambulatoire**, la forme à libération prolongée est prescrite à 10 mg matin et soir (surtout si le patient n'a jamais eu ce type de traitement - c'est la dose moyenne retrouvée dans notre enquête <sup>(9)</sup> en ville (alors que 20 mg étaient prescrits à l'hôpital). La prescription de morphine à libération immédiate en interdose va dépendre du degré de compréhension et surtout de la présence d'un entourage fiable ou non. Le paracétamol en interdose sera préféré sinon.

## ► La surveillance et l'adaptation des doses

L'adaptation en cours de traitement va, bien sûr, être faite en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Il est certain que cela est plus facile à l'hôpital, où on peut revoir le patient, avant la prochaine prise, et la surveillance moyenne de 12 heures est d'ailleurs retrouvée dans notre première étude <sup>(9)</sup>.

En ville, il est souvent difficile de revoir le patient à court terme, et les 7 jours retrouvés entre deux consultations dans notre enquête <sup>(9)</sup> prouvent qu'un effort est fait. Néanmoins, ce délai risque d'être un frein pour un traitement optimal (risque de sous traiter pour obtenir une tolérance acceptable); aussi une surveillance téléphonique peut être une solution pour aider le patient à adapter les doses et à mieux gérer les effets indésirables.

Les doses maximales nécessaires utilisées chez le sujet âgé, dans les douleurs non cancéreuses, semblent pratiquement la moitié de celles de l'adulte d'âge moyen de l'ordre de 60 mg/jour versus 120 mg/jour. Dans notre enquête <sup>(9)</sup> la durée du traitement variait de 2 à 130 jours (médiane = 10 jours). Il est évident que cette durée va dépendre de plusieurs paramètres: efficacité, tolérance et surtout étiologie de la douleur.

En rhumato-gériatrie se pose le problème des poussées aiguës des affections dégénératives chronique et, par la suite, de l'arrêt des morphiniques, d'où cette disparité de durée de traitement. Si la peur du traitement freine certains prescripteurs à poursuivre le traitement de manière chronique <sup>(14)</sup>, une fois la crise passée, la morphine peut le plus souvent être relayée par un antalgique de niveau II.

## ► Les cas difficiles

L'aide des équipes de soins de la douleur spécialisées en gériatrie permet une approche pluridisciplinaire (infirmière clinicienne spécialiste de la douleur, psychomotricien en particulier) pour les cas complexes <sup>(15)</sup>. Ces équipes peuvent intervenir au lit du patient, en concertation avec l'équipe soignante habituelle. Des consultations externes peuvent également être organisées, avec éventuelle hospitalisation. L'utilisation de la morphine est alors souvent couplée à une prise en charge psycho comportementale.

## ■ CONCLUSION

La morphine peut être utilisée dans les douleurs intenses non cancéreuses chez les personnes âgées. Au cours d'une pathologie chronique, il y a actuellement moins d'hésitation à traiter les poussées douloureuses intenses par morphine <sup>(16,17)</sup>.

En institution gériatrique, la morphine est largement utilisée dans des douleurs intenses dans des étiologies diverses, parfois mal individualisées. Cependant, en ville, les arrêts pour effets indésirables sont encore trop fréquents (40 % en ville versus 20 % à l'hôpital), soulignant par là même la nécessité de recommandations précises :

- doses adaptées pour plus d'efficacité ;
- prévention des effets indésirables ;
- surveillance (par téléphone, passage d'une infirmière...).

Il faudrait donc envisager, dans ce domaine, des études cliniques prospectives spécifiques du sujet de 80 ans et plus <sup>(18)</sup>.

**M**adame A, 76 ans, présente une perte de l'autonomie physique du fait d'une maladie de Parkinson évoluée et est hospitalisée en service de soins de longue durée. Elle a une séquelle en varus équin de son pied droit. La cheville droite devient très douloureuse lors du positionnement au fauteuil le matin (vers 10 heures) puis se poursuit quand on la recouche dans l'après midi, jusqu'en soirée.

Il n'y a pas de signe inflammatoire.

Les antalgiques de niveau II sont insuffisants.

La patiente est mise sous morphine immédiate per os (Actiskenan® 5 mg) à 8 h, 12 h, 16 h et 20 heures.

En outre l'ergothérapeute aménage le positionnement par une cale en mousse.

La patiente retrouve le sourire dès le lendemain, n'exprimant plus de douleur.

Néanmoins une somnolence s'installe au 3<sup>e</sup> jour et on diminue les doses : une prise d'Actiskenan® 5 mg à 12 heures et 16 heures calment aussi bien... mais la somnolence post prandiale reste inhabituelle.

Aussi décide-t-on de ne prescrire qu'un Skenan® 10 mg LP le matin. La douleur est toujours bien calmée et la vigilance redevient correcte « comme d'habitude ».

Au total dans cette courte histoire, on voit qu'il faut rechercher comme toujours un bon rapport efficacité/tolérance, le médicament ne résumant pas le soin. Les différentes formes galéniques de la morphine permettent d'ajuster au mieux le type, les doses et l'horaire de prise selon la cinétique de la douleur.

## Références

1. Langlade A., Serrie A., Thurel C. Utilisation actuelle des morphiniques. *Lettre du pharmacologue* 1993;7 :149-53.
2. Radar F, Servat-Marcucci S, Lancrenon S, Alla P. La douleur chez le sujet âgé. *Étude de 183 sujets hospitalisés de façon consécutive en médecine gériatrique* *Presse Med* 1999 ; 28 :1924-8.
3. Cornu HP, Chah-Wakilian A, Lambert C. Emile Roux, un jour, la douleur . Enquête de prévalence dans un hôpital gériatrique. *Rev Gériatr* 1997, 22 : 155-62.
4. Durand - Gasselien B, Vincent H. Les aspects trompeurs de la douleur du sujet âgé in *Douleurs rhumatologiques et vieillissement*. Sous la direction de P Khalifa 2000 pp 76-81. Édition et communication médicales Paris.
5. Wary B. et le collectif DOLOPLUS. L'évaluation de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles cognitifs. *La Revue du généraliste et de la Gérontologie* 2000;7:162-8.
6. Jean A, Morello R, Alix M. Évaluation de la douleur du sujet âgé hospitalisé en long séjour. *Rev Gériatr* 1998 ;23:253-6.
7. Le Quintrec JL, Maga M, Baulon A. L'échelle comportementale Simplifiée (ECS) : un nouvel outil d'évaluation de la douleur en long séjour gériatrique. *Rev Gériatrie* 1995;20 :363-8.
8. P. Rat, E. Jouve, L. Nguyen, C. Zeller, M. Michel, F. Gauquelin, S. Chapiro, S. Bonin-Guillaume et Collectif Doloplus. Développement d'une échelle comportementale d'évaluation de la douleur chez le sujet âgé: Algoplus. VIII<sup>e</sup> Congrès International Francophone de Gérontologie et Gériatrie (1<sup>er</sup> - 4 octobre 2006 Québec).
9. Verlhac B, Taillandier J, Alemanni M , Le Quintrec JL, Tortrat D, Le Parc JM. Enquête sur les morphiniques dans la douleur rhumatologique chez l'octogénaire. Communication par affiche au XV<sup>e</sup> Congrès Français de Rhumatologie CNIT. La Défense Paris le 19 novembre 2002.
10. Gautier I, Geroffroy B, Malaquin Pavan E, Simon L, Toque M, Vuninu M. Améliorer les soins infirmiers potentiellement douloureux. *Soins Gérontologie* 2000 /11-12, n° 26 :29-31.
11. Petrognani A, Gomas JM. « Point clinique » avant la morphine : que doit on vérifier avant de débiter les morphiniques chez le sujet âgé? *Rev Gériatrie* 2000, 25 : 421-2.
12. Madjlessi A. Morphiniques chez les sujets âgés *La Revue du généraliste et de la gérontologie* 2001, 8 : 175-8.

13. Verlhac B, Le Quintrec JL, Taillandier J, Alemanni M, Peng CL, Mahandia R. Enquête sur les morphiniques dans la douleur de l'octogénaire. Comparaison des prescriptions dans les services hospitaliers de rhumatologie et de gériatrie. Communication par affiche au XVIII<sup>e</sup> Congrès Français de Rhumatologie CNIT La Défense Paris, le 5 décembre 2005.
14. Verlhac B, Le Quintrec JL Les morphiniques dans la douleur rhumatologique chez l'octogénaire. 2<sup>e</sup> journée Rhumatologie Et Vieillesse 13 - 16 mai 2004 Cagliari (Sardaigne), Italie.
15. Gomas JM, Petrognani A, Cudennec T, Jousselin Ch, Leroux F, Delaporte J, Knoreck F, Le Dastumer B. Aspects cliniques et thérapeutiques de la douleur. Soins Gériatrie 2002 /10, n° 37:21-27.
16. Perrot S et coll Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses : les recommandations de Limoges Rev Rhum 1999;66 : 651.
17. Le Quintrec JL. La douleur en rhumatologie. Entretiens de Bichat 1988. Présentation orale à Paris, le 29 sept 1988.
18. Verlhac B, Forette B. Notre expérience d'évaluation de la douleur du sujet âgé au cours des études thérapeutiques. Rev Rhum 1996 ;63 :847.



## 8. UTILISATION DE LA MORPHINE EN PÉDIATRIE

*Dr Barbara Tourniaire*

### ■ INTRODUCTION

Encore plus que chez l'adulte, la douleur de l'enfant a longtemps été négligée, voire niée. Depuis plusieurs années, des avancées considérables ont été réalisées. Il est maintenant bien admis que, dès la naissance et même intra-utéro, l'enfant est capable de ressentir la douleur. Les voies de la douleur sont matures dès la 25<sup>e</sup> semaine. Après la naissance, les voies inhibitrices descendantes de la douleur (système de contrôle de la douleur) sont immatures, laissant penser qu'en période néonatale la douleur peut être plus intense pour un stimulus égal. Il n'y a pas d'arguments permettant de penser que la douleur puisse être profitable. Des études princeps<sup>(1,2,3)</sup> ont montré qu'une expérience douloureuse chez un bébé laisse des traces mnésiques, avec un comportement de douleur plus important dans cette population lors d'un stimulus douloureux ultérieur. D'autres ont mis en évidence une augmentation de la morbidité et de la mortalité lorsque la douleur est mal prise en compte<sup>(4)</sup>. Tous ces éléments ont permis le développement d'une meilleure prise en charge de la douleur en pédiatrie ces dernières années et la publication de recommandations nationales dans ce domaine (recommandations de l'HAS en 2000 sur l'évaluation et la prise en charge de la douleur aiguë en pédiatrie)<sup>(5)</sup>. En pratique, des progrès restent à faire actuellement en pédiatrie. Actuellement, les pratiques sont très variables d'un service à l'autre. Encore trop d'enfants ne reçoivent pas de morphine ou en reçoivent à posologie insuffisante dans certaines situations aiguës. À l'inverse, la banalisation de l'utilisation de la morphine conduit aussi actuellement à des dérives et prescriptions abusives.

## ■ INDICATIONS ET RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

Les indications de la morphine sont les mêmes que chez l'adulte : toute douleur nociceptive très intense d'emblée, ou insuffisamment soulagée par un antalgique de niveau inférieur (EVA restant supérieure à 3/10).

Comme chez l'adulte, le traitement antalgique doit être rapide, adapté au type et à l'intensité de la douleur, et prescrit en parallèle du traitement étiologique. Les injections sous-cutanées et intramusculaires sont à proscrire chez l'enfant, car la douleur de l'injection et la peur de la piqûre leur font souvent préférer de taire la douleur liée à la pathologie initiale. De même, et sauf en cas d'extrême urgence la mise en place d'un cathéter veineux pour une perfusion de morphine devra être faite avec des moyens antalgiques adaptés tels que la crème EMLA® et/ou le mélange équimoléculaire oxygène-protoxyde d'azote (MEOPA).

## ■ NON INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

- Il n'existe pas de contre-indication formelle à la morphine.
- Les migraines et céphalées ne sont pas une indication de la morphine (ni des antalgiques de palier II). Souvent le diagnostic n'est pas posé devant une céphalée aiguë car cette pathologie demeure sous diagnostiquée en pédiatrie.
- Les douleurs neuropathiques ne seront pas traitées en première intention ou en monothérapie par la morphine.
- Les douleurs soulagées par un antalgique de niveau inférieur ne nécessitent pas de morphine.
- Les douleurs psychogènes ne sont pas une indication ; leur diagnostic n'est pas toujours facile en urgence, mais dès qu'il est retenu, tout traitement morphinique doit être contre-indiqué.

## ■ ÉVALUATION DE LA DOULEUR EN PÉDIATRIE

La prescription est conditionnée par l'évaluation. Celle-ci pose problème chez l'enfant incapable de s'auto-évaluer (avant quatre à

cinq ans), et rend indispensable l'utilisation d'échelles d'hétéro-évaluation. Cela reste un des freins à l'utilisation de la morphine chez les plus petits enfants. À partir de quatre à six ans, l'enfant est capable de réaliser une auto-évaluation ; les outils utilisables sont l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle des visages ou l'échelle numérique simple (EVS) (plutôt à partir de huit ans). En deçà, il sera nécessaire d'utiliser des outils d'hétéro-évaluation, basés sur l'observation du comportement de l'enfant, ses plaintes et/ou des variables physiologiques. Aucun outil n'est parfait ; chaque service devra sélectionner la ou les échelles qui correspondent au type d'enfant et de pathologies traités et se familiariser avec leur maniement. Les principaux outils d'évaluation de la douleur de l'enfant en situation aiguë figurent dans le tableau ci-dessous. L'ensemble des données figure dans les recommandations de l'HAS <sup>(5)</sup>. En dehors du milieu hospitalier, il n'existe actuellement pas de données sur l'utilisation de ces outils. Outre l'auto-évaluation, réalisable facilement, et en l'absence d'échelle d'hétéro-évaluation, le professionnel de santé devra observer l'enfant et s'efforcer de restaurer ses activités de base que sont : parler, manger, bouger, jouer, dormir <sup>(5)</sup>. Une échelle française d'évaluation de la douleur aux urgences vient d'être validée <sup>(6)</sup> en France pour les enfants de moins de sept ans <sup>(7,8)</sup>.

### OUTILS D'ÉVALUATION EN FONCTION DE L'ÂGE

<i>Outil</i>	<i>Âge d'utilisation</i>	<i>Seuil*</i>
• EVA	À partir de six ans	3/10
• Visages	À partir de quatre – cinq ans	4/10
• CHEOPS	À partir de 1 an	9/13
• OPS	À partir de 2 mois	3/10
• NFCS abrégée	Prématuré et nouveau-né	1/4
• DAN	Prématuré et nouveau-né	3/10
• EVENDOL	Enfant de moins de sept ans urgences	4/15

\* Objectif du traitement antalgique : diminuer la douleur en-dessous de ce seuil de douleur.

## ■ OBJECTIFS DU TRAITEMENT

- L'objectif immédiat du traitement est de ramener, si possible, l'intensité de la douleur en dessous du seuil de 3/10 sur l'EVA. Parfois, ce but ne peut être atteint, et l'on s'efforce alors de rendre la douleur tolérable, la tolérabilité étant fixée par l'enfant. Les épisodes douloureux à répétition tels que les crises vaso-occlusives chez les enfants drépanocytaires conduisent souvent à ce type de douleurs, difficiles à contrôler malgré l'utilisation de morphine à fortes doses associée aux antalgiques de palier I.
- L'efficacité antalgique doit rapidement être évaluée, après une à deux prises et les posologies seront réadaptées en fonction du niveau de douleur résiduelle.
- Si une antalgie correcte est obtenue, la prévention de la réapparition des douleurs se fait grâce à des prises d'antalgiques systématiques (y compris la nuit), pour la durée prévisible de la douleur.
- Si la douleur reste supérieure à 3/10, une intensification du traitement antalgique doit être programmée rapidement. Cette augmentation de posologie doit être prévue dès la première prescription, avec des explications précises aux familles.
- Cette augmentation se fait par paliers de 30 à 50 % sans limitation de posologie tant que les effets indésirables peuvent être contrôlés.
- Lorsque l'enfant est au domicile, ces consignes de réadaptation doivent impérativement figurer sur l'ordonnance, pour que les familles puissent avoir une certaine autonomie, sans attendre la visite suivante du médecin. De même, les consignes de surveillance doivent être écrites.

## ■ L'INFORMATION AUX FAMILLES

L'information à l'enfant et sa famille est primordiale en pédiatrie. Elle se doit d'être la plus claire possible, délivrée à l'enfant dans un vocabulaire adapté à son âge, et porter sur l'évaluation et la morphine. Pour les parents, elle doit comporter des données sur l'évaluation de la douleur de leur enfant (outil d'évaluation, signes de la douleur...), les bénéfices attendus de la morphine, les effets indésirables et leur surveillance. Un médecin doit pouvoir être joint en cas de difficulté des familles. Il existe des fiches d'information réalisées par des

experts <sup>(9)</sup> sur la morphine et sur la PCA, . Enfin, les réticences éventuelles des familles vis-à-vis de la morphine doivent être abordées même si elles sont devenues plus rares ; la question de la toxicomanie reste au premier plan pour certaines familles. Si elle n'est pas abordée directement avec le prescripteur, le traitement antalgique sera peu ou pas donné. Il est important que les familles comprennent le manie- ment de la morphine, le fait que des réadaptations de dose seront sans doute nécessaires, que la « bonne » posologie sera celle qui soulagera l'enfant sans entraîner trop d'effets indésirables, que ceux-ci seront au mieux anticipés, prévenus et traités dès leur apparition.

## ■ LES POSOLOGIES ET LES VOIES D'ADMINISTRATION

Comme chez l'adulte il n'existe pas de posologie maximale. La bonne posologie est celle qui soulage au mieux sans entraîner d'effet indési- rable majeur.

### ► La morphine orale

#### *Titration*

En cas de douleur très intense, il est recommandé de commencer par une titration orale avec une dose de charge de 0,5 mg/kg (maximum 20 mg), puis des prises répétées toutes les 30 minutes de 0,2 mg/kg jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante.

#### *Posologies habituelles*

En dehors de ce contexte d'urgence, les posologies initiales habi- tuelles sont de 0,2 mg/kg/4h de morphine à libération immédiate. Comme pour toute prescription de morphine, il est important de prévoir des augmentations de posologie (30 à 50 %) dès la prescrip- tion initiale. La morphine peut être prescrite en sirop, en comprimés ou en gélules ouvrables (dans ce cas, il est préférable que la prise soit donnée dans un petit volume d'une substance semi-liquide, telle que yaourt, compote...).

#### *Morphine à libération prolongée (LP)*

Lorsque la posologie efficace est mise en évidence grâce à des prises de morphine à libération immédiate, cette dose peut être convertie

en morphine à libération prolongée, en répartissant la dose quotidienne en deux doses de morphine LP.

Toute prescription de morphine LP doit s'accompagner de doses supplémentaires de morphine à libération immédiate, pour la gestion des pics douloureux entre deux prises. Habituellement, ces interdoses de morphine correspondent au 1/6<sup>e</sup> à 1/10<sup>e</sup> de la dose quotidienne. Des comprimés ou des gélules ouvrables peuvent être proposés.

### **Exemple de prescription**

Prescription initiale pour un enfant de 20 kg : 4 mg de morphine toutes les 4 heures ; si la douleur persiste une heure après la première prise, redonner 2 mg de plus ; si cela permet une amélioration, prévoir de donner plutôt 6 mg à la prise suivante, puis 6 mg toutes les 4 heures de manière systématique.

Si cette dose est efficace, il est possible de poursuivre ce traitement régulier toutes les quatre heures ou de donner le lendemain 20 mg deux fois par jour de morphine à libération prolongée pour éviter les prises nocturnes. Dans ce cas, il est important de maintenir en recours des interdoses de morphine à libération immédiate de 4 mg pour les pics douloureux.

## **► La morphine en intraveineux**

### **Titration**

Il est recommandé de réaliser d'emblée une titration pour obtenir rapidement une analgésie correcte. L'examen clinique de l'enfant est nécessaire avant cette titration. Celle-ci débute par une dose de charge de 0,1 mg/kg (maximum 6 mg), puis des injections répétées toutes les 5 minutes de 0,025 mg/kg jusqu'à obtention d'une analgésie satisfaisante. En pratique, cette titration peut être réalisée par un personnel paramédical coutumier de la méthode, mais si plus de trois injections sont nécessaires, l'enfant doit être réévalué par un médecin. La titration sera interrompue si l'analgésie est obtenue ou si des effets indésirables apparaissent ; le plus souvent la somnolence est le principal effet qui conduit à l'arrêt de la titration, une baisse de la fréquence respiratoire peut survenir rapidement ensuite ; parfois, un prurit gênant ou des vomissements empêchent aussi la poursuite de cette conduite thérapeutique.

Une fois l'antalgie obtenue, la morphine sera poursuivie, soit en intra-

veineux continu, soit en PCA si l'enfant est en âge d'en comprendre le fonctionnement (habituellement aux alentours de six ans, parfois plus tôt).

### **La morphine en intraveineux continu**

La posologie initiale est habituellement de 0,5 à 1 mg/kg/j ; selon l'évaluation, des augmentations régulières seront faites par paliers de 30 à 50 % jusqu'à antalgie correcte.

### **La morphine sur une pompe PCA**

Comme chez l'adulte, la littérature ne montre pas la supériorité d'un débit continu associé à des bolus, par rapport aux bolus seuls <sup>(10)</sup>. Mais l'expérience prouve que chez l'enfant petit (moins de huit ans) et pour les premières utilisations, un débit continu améliore le confort, car l'enfant petit attend souvent trop longtemps avant de faire un bolus, il perd vite confiance et arrête complètement d'utiliser la pompe si l'efficacité n'est pas rapidement évidente. Les enfants en post-opératoire immédiat ou en mauvais état général sont eux aussi plus confortables avec un débit continu leur permettant de ne pas être en permanence réveillés par la douleur, ou aux aguets quant à sa réapparition. Pour toutes ces raisons, les explications à l'enfant sont primordiales. Il est souvent nécessaire de rester auprès de lui pour les premiers bolus, de lui demander s'ils sont efficaces, de réadapter leur posologie rapidement et avec l'enfant, jusqu'à trouver avec lui la dose de bolus efficace. Par ailleurs, l'enfant peut avoir peur de faire trop de bolus, ou des informations de ce type lui sont renvoyées par l'entourage familial ou professionnel : « *il appuie trop, il appuie beaucoup...* ». Ce type de problèmes doit être identifié rapidement car il est un des écueils à une bonne utilisation, et donc à une bonne antalgie. L'explication correcte de la période réfractaire permet à l'enfant et sa famille de comprendre qu'il ne peut pas se « tromper » ou appuyer trop sans le vouloir. Celle-ci est fixée le plus souvent entre six et huit minutes.

Lorsqu'un débit continu est prescrit, les posologies initiales sont le plus souvent comprises entre 0,02 et 0,04 mg/kg/h. Comme pour toute prescription de morphine, la réadaptation sera rapide, avec des augmentations ou diminutions de 30 à 50 %.

Les bolus initiaux habituellement préconisés sont de 0,02 à 0,04 mg/kg. Des bolus inférieurs (0,01 mg/kg), tels qu'ils étaient

fréquemment prescrits lors des premières années d'apparition des pompes PCA en France, sont moins efficaces <sup>(11)</sup>. Des doses beaucoup plus fortes peuvent parfois être nécessaires rapidement surtout lorsqu'un débit continu n'est pas associé.

## ■ LE NOUVEAU-NÉ ET LE BÉBÉ DE MOINS DE 3 MOIS

### ► Posologies

Chez le prématuré, le nouveau-né et le nourrisson avant 3 mois, les doses initiales doivent être réduites en raison du métabolisme encore imparfait de la morphine dans cette population d'enfants <sup>(12,13)</sup>. Lors de la première prescription, 1/4 à 1/3 des posologies habituelles sont recommandées. Ensuite l'adaptation des posologies se fait comme pour les plus grands, par paliers de 30 à 50 %.

La surveillance de ces nourrissons est particulièrement importante. Néanmoins, la tolérance s'avère le plus souvent aussi bonne que pour les plus grands enfants, à condition de bien respecter ces adaptations de prescription.

### ► AMM de la morphine

L'AMM de la morphine orale indique qu'elle est autorisée à partir de six mois de vie alors que la morphine en intraveineux est autorisée dès la naissance. Pour le nourrisson de moins de six mois, la prescription initiale de morphine orale est de ce fait le plus souvent réalisée en milieu hospitalier, le temps d'obtenir l'équilibre. Mais les prises suivantes peuvent se faire sans problème au domicile, sous réserve que la famille puisse surveiller l'apparition d'effets indésirables.

## ■ LA SURVEILLANCE

### ► La sédation et la fréquence respiratoire

Tout enfant sous morphine en intraveineux pour des douleurs aiguës doit bénéficier d'une surveillance intensive tant pour vérifier l'efficacité de l'analgésie que les paramètres physiologiques. La mise en

place d'un saturomètre est indispensable. Une fois l'analgésie obtenue, le premier critère de surveillance est la somnolence. La somnolence excessive est le premier signe de surdosage. Elle doit être systématiquement recherchée à l'aide d'une échelle de sédation. Une cotation à 2 ou 3 doit entraîner une réévaluation globale du patient avant de diminuer, voire d'arrêter, la morphine et d'intensifier la surveillance du patient. La dépression respiratoire survient après une sédation importante non diagnostiquée. Une fréquence respiratoire en dessous des seuils d'alerte doit faire réévaluer l'enfant, arrêter temporairement l'administration de morphine et revoir la prescription. La naloxone (Narcan®) est utilisée pour antagoniser la dépression respiratoire aux doses de 2 à 5 µg/kg renouvelable.

Des fiches de surveillance précises doivent accompagner les feuilles de prescription et comporter des critères d'alerte précis et des conduites à tenir.

Si la sédation et la fréquence respiratoire doivent en permanence être surveillées, tous les effets indésirables ne doivent pas être mis sur le compte de la morphine. Ainsi, fréquemment, des associations médicamenteuses à d'autres psychotropes (benzodiazépines...) entraînent des effets indésirables et en font porter à tort à la morphine la seule responsabilité.

### ÉCHELLE DE SÉDATION

<i>Cotation</i>	
0	Patient bien réveillé
1	Patient somnolent éveillable par stimulation verbale
2	Patient somnolent éveillable par stimulation physique
3	Patient difficilement éveillable

### SEUILS D'ALERTE DE LA FRÉQUENCE RESPIRATOIRE (EN DEHORS DU PRÉMATURÉ)

Âge	<i>Moins d'un an</i>	<i>1 à 5 ans</i>	<i>6 ans et plus</i>
Seuil d'alerte	< 20 / min	< 15 / min	< 10 / min

## ► Les autres effets indésirables

Les effets indésirables sont les mêmes que chez l'adulte. Ils doivent être expliqués aux familles avant l'instauration du traitement ; leur apparition peut être un frein à la bonne utilisation de la morphine, ils doivent donc être prévenus, recherchés et traités activement. Si l'antalgie est correcte, une légère baisse des antalgiques suffira parfois. Sinon, les doses de morphine ne doivent pas être diminuées en première intention, mais chaque symptôme indésirable doit être traité. Des travaux récents ont mis en évidence l'efficacité d'antagonistes de la morphine dans la prévention et le traitement de ces effets indésirables. En parallèle de la perfusion de morphine, du Narcan® en intraveineux continu sur 24 heures est prescrit à la dose de 0,5 à 1 µg/kg/h. Même si les données sont actuellement controversées <sup>(14, 15, 16)</sup>, l'utilisation pratique montre que ce traitement peut améliorer considérablement certains des effets, en particulier le prurit et les nausées. Exemple de prescription de naxolone : pour un enfant de 33 kg : perfusion de 16 à 33 µg/h soit 1 à 2 ampoules de 0,4 mg par 24 heures.

Les nausées et vomissements peuvent être traités par une prescription de métoprolamide (Primpéran®) intraveineux, et/ou d'un sétron (Zophren®) en intraveineux (attention à la majoration de la constipation avec ces molécules), Droleptan® dans la PCA : 1 à 2,5 mg pour 50 mg de morphine.

La constipation est quasiment constante après 48 heures de traitement par la morphine. Elle doit être prévenue par l'administration systématique d'emblée d'un traitement préventif (Lansoyl® ou Duphalac®, par exemple). Si la constipation persiste, le macrogol (Forlax®) peut être prescrit (1 sachet pour 30 kg, à augmenter chaque jour en l'absence de selles).

La rétention d'urine nécessite un traitement rapide, par bolus de Narcan® 0,5 à 1 µg/kg répétés toutes les 5 minutes jusqu'à l'obtention d'une miction (une ampoule de 0,4 mg et compléter à 10 ml ; injecter 1 ml pour 40 kg ; 0,5 ml pour 20 kg) ; le sondage vésical (réalisé sous MEOPA) n'est réalisé qu'en cas d'inefficacité de la naloxone.

Pour le prurit, les antihistaminiques ont des effets sédatifs qui peuvent potentialiser de façon peu prévisible ceux de la morphine. Il vaut mieux utiliser la naloxone en première intention.

## ■ CONCLUSION

Aujourd'hui, nous disposons en France des molécules et de tout le matériel nécessaire à une prise en charge optimale. L'arrivée sur le marché de gélules, comprimés et sirops faciles à prescrire, sur des ordonnances sécurisées et l'abandon des carnets à souches facilitent beaucoup les prescriptions. Un des principaux freins tient actuellement au manque de formation ou de réactualisation des connaissances, certainement plus encore au niveau médical que paramédical. Même si des études randomisées peuvent encore faire avancer les connaissances (par exemple, faut-il ou non associer un débit continu aux bolus de morphine lors d'une PCA...), des données suffisamment précises sont disponibles. Le but de ce chapitre est de proposer des règles de prescription et des recommandations de posologies simples à mettre en œuvre. La surveillance des paramètres vitaux et des effets indésirables fait partie intégrante de la prescription. Ces critères ne doivent pas être un frein à l'utilisation de la morphine. L'antalgie est l'affaire de tous les prescripteurs et ne doit pas être le domaine réservé des anesthésistes et des unités douleur.

### *Références*

1. Porter EL, Grunau R.E., Anand K.J.S. Long-term effects of pain in infants. *Dev Behav Pediatr*, 1999, 20, 4, 253 - 261.
2. Anand K.J.S. Scalzo EM. Can adverse neonatal experiences alter brain development and subsequent behavior? *Biol Neonate*. 2000 Feb;77(2):69-82.
3. Marshall RE, Stratton WC, Moore JA, Boxerman SB. Circumcision. I. Effectes upon newborn behavior. *Infant Behav Dev* 1980; 3:1-14.
4. Schechter NL, Berde CB, Yaster M. Pain in infants, children and adolescents. Baltimore: Williams and Wilkins 1993.
5. ANAES 2000 : Recommandations pour la pratique clinique: évaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans. [www.anaes.fr](http://www.anaes.fr)
6. Stewart B., Lancaster G., Lawson J., Williams K., Daly J. Validation of the Alder Hey Triage Pain Score. *Arch Dis Childhood* 2004. 89:625-629.

7. Fournier-Charrière E, Lassaige F, Tourniaire B, Ricard C, Carbajal R, Falissard B, Lemus M, Cimerman P, Turquin P, Lombart B, Nouyrigat V. Elaboration d'une échelle comportementale de douleur pour l'enfant de moins de 6 ans aux urgences pédiatriques. *Arch Pediatr* 2006; 13, 922, P129.
8. Fournier-Charrière E., Reiter F, Lassaige F, Tourniaire B., Ricard C., Carbajal R., Falissard B., Descot C., Cimerman P., Turquin P., Nouyrigat V., Lombart B. Validation de l'échelle Evendol, une échelle comportementale de douleur pour l'enfant de moins de six ans aux urgences pédiatriques. *Arch Pediatr* 2006; 13, 922, P130.
9. [www.sparadrap.org](http://www.sparadrap.org).
10. Gall O. Analgésie auto-contrôlée; dans Ecoffey C., Murat I.: La douleur chez l'enfant. Médecine-sciences. Flammarion Ed 1999.
11. Doyle E., Harper L., Morton NS. Comparison of different bolus of morphine for Patient Controlled Analgesia in children. *Br J Anesth* 1994, 72: 160-163.
12. Mc Rorie TI, Lynn AM, Nespeca MK : The maturation of morphine clearance and metabolism. *Am J Dis Child* 1992, 147: 972-976.
13. Carbajal R, Lenclen R, Jugie M, Paupe A, Barton BA, Anand KJ : *Pediatrics*. 2005 Jun; 115(6):1494-500.
14. Kjellberg F, Tramer MR: Pharmacological control of opioid-induced pruritus : a quantitative systematic review of randomised trial. *Eur J Anaesthesiol*, 2001, 18, 0, 346 - 357.
15. Sartain JB, Barry JJ, Richardson CA, Branagan HC : Effects of combining naloxone and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Anesthesiology*, 2003, 99, 0, 148 -151.
16. Kendrick WD., Daly MY., DiFazio C. Naloxone versus nalbuphine infusion for prophylaxis of epidural morphine-induced pruritus. *Anesth Analg*, 1996, 82, 3, 641-647.

## 9. RÔLE DU PERSONNEL INFIRMIER

### L'APPLICATION DES PROTOCOLES

*Martine Petit*

Rappel : **La loi du 4 mars 2002 N° 2002-303** relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé ainsi que les règles professionnelles (code de déontologie médicale, décret infirmier du 11 février 2002) obligent tout professionnel de santé intervenant dans la chaîne des soins à prévenir, évaluer et traiter la douleur.

#### ■ PROGRAMMES NATIONAUX DE LUTTE CONTRE LA DOULEUR

**Le Plan triennal de lutte contre la douleur 1998/2000 et la circulaire DGS/SQ2/DH/DAS n° 99-84 du 11 février 1999** relative à la mise en place de protocoles de prise en charge de la douleur aiguë par les équipes pluridisciplinaires médicales et soignantes des établissements de santé et institutions médico-sociales.

Ils demandent la mise en place de protocoles de soins visant à traiter la douleur et permettant aux infirmiers d'utiliser certains antalgiques afin d'agir de façon efficace, rapide et sûre pour le patient, le soignant et le médecin.

L'amélioration de la prise en charge de la douleur aiguë des personnes malades concerne l'ensemble des services hospitaliers, notamment les services d'urgences ainsi que les institutions médico-sociales. Cette démarche repose sur **un travail d'équipe formée et sachant utiliser les outils d'évaluation de la douleur**. Dans ce cadre, les personnels médicaux et infirmiers doivent agir sur protocoles de soins. **La mise en œuvre de ceux-ci peut, dans des conditions prédéterminées, être déclenchée à l'initiative de l'infirmier.**

### **Cadre général de mise en place d'un protocole de soins**

Les protocoles de soins sont :

- élaborés conjointement par les personnels médicaux et infirmiers impliqués dans leur mise en œuvre avec, si besoin, l'aide de médecins expérimentés dans la prise en charge de la douleur ;
- validés par l'ensemble de l'équipe médicale, par le pharmacien hospitalier ou pharmacien-gérant de l'établissement et par le directeur du service de soins, obligatoirement datés et signés par le médecin responsable et le cadre de santé du service ;
- diffusés à l'ensemble du personnel médical et non médical du service, au directeur de l'établissement, au directeur du service de soins et au pharmacien hospitalier ;
- remis à chaque nouveau personnel dès son arrivée ;
- accessibles en permanence dans le service (placés dans un classeur identifié et selon l'organisation du service affiché) ;
- évalués et, si nécessaire, réajustés et, dans ce cas, redatés et signés ;
- revus obligatoirement au moins une fois par an ;
- revalidés systématiquement à chaque changement de l'un des signataires et rediffusés.

Le protocole établi doit annoncer explicitement d'une part, qu'il peut être mis en œuvre à l'initiative de l'infirmier et, dans ce cas, il doit en préciser les critères sur lesquels l'infirmier va fonder sa décision d'intervention et d'autre part, il doit indiquer précisément les conditions dans lesquelles cette initiative est autorisée.

**Le Plan quadriennal 2002/2005 et la circulaire DHOS/E2 N°2002-266 du 30 avril 2002** relative à la mise en œuvre du programme national de lutte contre la douleur 2002-2005 dans les établissements de santé

*« Les protocoles de prise en charge de la douleur, qui doivent permettre à l'infirmier, dans certaines conditions, de mettre en œuvre et suivre un traitement antalgique sont rarement utilisés ».*

*« 1.4. La mise en place de protocoles de prise en charge de la douleur. Les protocoles de prise en charge de la douleur constituent des outils dont doivent se doter les établissements de santé dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge de la douleur. Ils permettent notamment aux infirmiers d'intervenir sans délai, de personnaliser la prescription et d'utiliser des procédures reconnues*

*pour leur efficacité. Ils sont considérés comme des prescriptions anticipées ou des conduites à tenir.*

*Une attention particulière doit être portée à la mise en place de ces protocoles. En effet, pour être effective, leur mise en place nécessite une réflexion d'équipe préalable menée avec le prescripteur; c'est-à-dire le médecin. Cette réflexion suscitée et accompagnée par le personnel d'encadrement médical et paramédical de chaque service doit mener l'équipe à s'interroger sur l'intérêt d'un protocole de prise en charge de la douleur pour la personne malade et les soignants, la responsabilité respective du médecin et de l'infirmier, l'organisation de soins.*

*Les domaines prioritaires devant donner lieu à la mise en place de protocoles concernant notamment la prise en charge de la douleur provoquée avant, pendant et après la réalisation de soins potentiellement douloureux (soins d'hygiène et de confort, rééducation), d'actes invasifs (ponction, biopsie, pansement douloureux) et de chirurgie.»*

**Le Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010** : le premier axe du plan élargit la question de la douleur de l'enfant, l'une des priorités du programme 2002-2005, aux « *populations les plus vulnérables* », parmi lesquelles sont mentionnés, outre les enfants, les adolescents, les personnes polyhandicapées, les personnes âgées et les personnes en fin de vie. Le deuxième axe vise à « *améliorer la formation initiale et continue des professionnels de santé pour mieux prendre en compte la douleur des patients* », reprenant l'une des priorités du premier programme 1998-2002 et l'un des objectifs définis dans le deuxième. La troisième priorité concerne les traitements médicamenteux et non pharmacologiques de la douleur qui doivent être administrés « *dans des conditions de sécurité et de qualité* ». La quatrième et dernière priorité du plan vise à structurer la filière de soins, en particulier en poursuivant le développement des structures de prise en charge des douleurs chroniques rebelles dont les difficultés de fonctionnement étaient pointées dans un rapport remis à la Dhos.

Grâce à ces différents plans, la mise en place de protocoles tend à se généraliser dans les services de soins. Ils ont permis aux infirmiers une autonomie plus importante face à la demande des patients douloureux mais également en matière de prévention de la douleur (voir page suivante exemple de protocole).

## PROTOCOLE D'ANALGÉSIE CONVENTIONNELLE POST-OPÉRAIRE AIGÜÈ CHEZ L'ADULTE DE PLUS DE 15 ANS

Rédigé par le groupe de travail constitué par des anesthésistes, le directeur du service de soins, un référent douleur, un représentant de cadres infirmiers et un représentant du corps infirmier et aide-soignant, vérifié par le collège d'anesthésie et le pharmacien, approuvé par le responsable Assurance-Qualité et le directeur des soins, daté et signé

### *Contenu*

- Principe de l'analgésie post-opératoire et schémas thérapeutiques

### *Structures concernées*

- Les unités d'hospitalisation traditionnelles et ambulatoires
- Les SSPI (Salle de Surveillance Post-Interventionnelle)

### *Fonctions concernées*

- Les IDE
- Les praticiens prescripteurs

### *Responsabilités*

- Les praticiens prescripteurs

### *Principes*

- L'application des protocoles d'analgésie par l'infirmière est soumise à une prescription médicale écrite, datée et signée
- L'efficacité des protocoles repose sur l'administration systématique (l'antalgie « à la demande » est à proscrire)
- Le corollaire indispensable à l'administration thérapeutique est la surveillance systématique de l'EVA qui doit être tracée au dossier du patient

### *Qui*

- Le médecin prescripteur fait le choix du protocole, de la surveillance et assure le suivi médical du patient
- L'infirmier est responsable de l'application du protocole, de la surveillance des patients et de la tenue du dossier infirmier

### *Quand*

- L'application des protocoles d'analgésie doit être le plus précoce possible
- L'arrêt des protocoles est décidé par le praticien en concertation avec l'équipe soignante et le patient, à l'aide des résultats cliniques et des scores de l'EVA

>>>

>>>

### *Comment*

- 1. Suivre les schémas d'analgésie décrits dans les fiches techniques ci-dessous :
  - Fiche n°1 : Paracétamol oral - A.I.N.S. oral - Morphine S/C
  - Fiche n° 2 : Paracétamol injectable - A.I.N.S. injectable - Morphine S/C
  - Fiche n° 3 : Annexe Morphine S/C
  - Fiche n° 4 : Relais antalgique post-opératoire
  - Fiche n° 5 : Gestion des effets secondaires
- 2. Respecter les posologies et les heures d'administration
- 3. Assurer la traçabilité des traitements et des surveillances au dossier du patient
- 4. Faire appel aux infirmières du service de la douleur en cas de difficultés dans l'application du protocole
- 5. Informer le praticien responsable du patient en cas :
  - d'inefficacité du traitement
  - d'effets secondaires
  - d'impossibilité à appliquer le protocole

## EXEMPLE DE FICHES

### *Fiche n° 1*

- Surveillance :
  - per-op et SSPI\* : PA, pouls, sédation du patient, EVA (de 0 à 10) (\*salle de surveillance post-interventionnelle = salle de réveil)
  - J0, J1 et J2 : EVA toutes les 4 heures minimum et 1 heure après administration de morphine
- Traitement :
  - Paracétamol oral\*1 g/6 heures (\*ex : Dafalgan®, Efferalgan®, Doliprane®)
  - A.I.N.S. oral\* au repas matin et soir dès reprise alimentaire (\*ex : Apranax® 550, Bi-Profenid® 100 mg)
  - sinon A.I.N.S. injectable/12 heures (ex : Profenid® 100 mg)
  - Si EVA > 4, rajouter MORPHINE S/C selon fiche n° 3
- À partir de J3, se référer à la fiche n° 4 (relais antalgique post-opératoire)

### Fiche n° 2

- Si EVA > 4, score de sédation du patient = 0 ou 1, fréquence respiratoire > 10/min. et pression systolique > 10 :
  - Administration de MORPHINE S/C :
    - 10 mg si patient > 66 kg et < 70 ans
    - 7,5 mg si patient de 40 à 65 kg et < 7 ans
    - 3 à 5 mg si patient > 70 ans
- Faire EVA 1 heure après l'administration :
  - Si patient calmé, renouveler l'administration 4 heures (ou 6 heures) après, selon EVA et paramètres cités ci-dessus (sédation, fréquence respiratoire et pression systolique)
  - Sinon, administrer 2,5 mg de Morphine S/C si paramètres précédents réunis
- Faire EVA 1 heure après la deuxième administration de Morphine
  - Si patient calmé, renouveler l'administration 4 heures (ou 6 heures) après, selon EVA et paramètres cités ci-dessus (sédation, fréquence respiratoire et pression systolique)
  - Sinon, appeler l'anesthésiste
- Surveillance et gestion des effets secondaires : se référer à la fiche n° 5
- Ne pas associer Morphine et Benzodiazepine ou neuroleptiques (hors prescription médicale)

## ■ RESPONSABILITÉS DE L'INFIRMIER(E)

### ► Cadre juridique concernant l'infirmier et les protocoles

#### Décret N° 2002-194 du 11 février 2002 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier

*«... L'infirmier est habilité à pratiquer les actes suivants soit en application d'une prescription médicale qui, sauf urgence, est écrite, qualitative et quantitative, datée et signée, soit en application d'un protocole écrit, qualitatif et quantitatif, préalablement établi, daté et signé par un médecin :... Injection et perfusions,... Administration de médicaments ... Pose de dispositifs transcutanés et surveillance de leurs effets... » (article 6)*

*« L'infirmier est habilité à entreprendre et à adapter les traitements antalgiques, dans le cadre des protocoles préétablis, écrits, datés et signés par un médecin. Le protocole est intégré dans le dossier de soins infirmiers. » (article 7)*

L'infirmier est responsable de ses gestes et actes. Le protocole est considéré comme une prescription médicale s'il est nominatif. La responsabilité de l'infirmier est engagée dès qu'il effectue un geste ou un soin. Il en est de même quand il s'agit de l'application d'un protocole. Toute erreur d'interprétation ou d'application de sa part sera condamnable. Toute personne soignante est fortement incitée à vérifier les interactions en cas de traitements associés au protocole.

### **Circulaire du DGS/DH/DAS N° 99/84 du 11 février 1999 sur la prise en charge de la douleur dans les services hospitaliers et notamment dans les services d'urgence**

*«... Pour résoudre les situations d'attente de personnes malades qui peuvent se produire en service d'urgences, l'infirmier peut mettre en œuvre un protocole après autorisation du médecin ayant identifié l'origine de la douleur présentée par le patient. Dans ce cas, l'infirmier doit avoir procédé à l'évaluation de l'intensité de la douleur présentée par la personne malade au moyen de l'échelle EVA dont il dispose et avoir transmis ce résultat au médecin.*

*Le protocole mis en œuvre doit répondre aux exigences du cadre général.*

*L'infirmier doit obligatoirement informer le médecin de son initiative et la consigner dans le dossier de soins... ».*

La circulaire prévoit deux limites d'application de protocoles: entre les services d'urgences et les services hospitaliers. Dans la mesure où l'infirmier applique le protocole en respectant les conditions d'application, il n'y a pas de limites si ce n'est les limites inscrites dans le protocole (limites liées à l'âge, à la dose maximale, aux contre-indications...). Néanmoins, ce protocole doit faire apparaître les limites à l'utilisation de celui-ci (détermination de l'arrêt de son utilisation et des situations exclues et de ce protocole) mais aussi les limites pour les patients (précisions sur les critères d'exclusion qui peut être par exemple l'altération de son état, sur le refus du patient à recevoir un antalgique).

## ■ L'ÉVALUATION DE LA DOULEUR

Un protocole de prise en charge de la douleur ne peut être mis en place **que si le personnel est formé à l'évaluation et possède les outils permettant cette évaluation.**

Cette prise en charge de la douleur débute par une évaluation de l'intensité de la douleur régulièrement et systématiquement. Cette évaluation de la douleur peut être faite à l'aide de réglettes permettant de « quantifier » l'intensité de la douleur d'un patient : échelle numérique (EN) ou échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 10 ou de 0 à 100, des échelles verbales simples (EVS = pas du tout douloureux, un peu douloureux...) ou par des échelles comportementales chez les personnes ne pouvant pas s'exprimer.

Les outils d'évaluation doivent être précisés dans le protocole et consignés sur une feuille de surveillance et/ou dans le dossier de soins.

## ■ L'INFIRMIER DE SERVICE ET LES PROTOCOLES

Grâce à la mise en place de protocoles de soins, l'infirmier(e) est apte à mettre en œuvre une thérapeutique antalgique efficace en relation avec le protocole prescrit par le médecin, l'évaluation de la douleur et avec l'état du patient et les contre-indications éventuelles.

En effet, un protocole précise la thérapeutique à mettre en œuvre en fonction de l'évaluation de la douleur.

L'infirmier doit se référer au protocole désigné par le médecin (le protocole est spécifié sur une fiche nominative).

Une EVA de contrôle de l'efficacité du traitement administré doit être réalisée une heure après une administration médicamenteuse.

L'infirmier doit vérifier et traiter la survenue d'effets secondaires et/ou indésirables tels que, par exemple pour la morphine, les nausées, les vomissements, la rétention urinaire...

Il est également habilité à faire une adaptation du traitement antalgique (**Article 7 du décret N° 2002-194 du 11 février 2002**) dans le respect du protocole. L'infirmier se basera sur l'évaluation de la douleur faite une heure après l'administration médicamenteuse.

Chaque acte infirmier doit être consigné dans le dossier de soins infirmier.

## ■ L'INFIRMIER DE NUIT

La nuit est surtout marquée par l'absence de médecins sur place. L'infirmier se retrouve alors seul face à un patient douloureux, il hésite souvent à déranger le médecin de garde pour une prescription d'antalgiques.

La mise en place de protocoles antalgiques a donc favorisé une meilleure prise en charge de la douleur la nuit puisque la thérapeutique à mettre en place lors de situations précises est indiquée clairement. En effet, un protocole est valable jour et nuit sauf indication contraire.

Donc, la nuit, le patient doit pouvoir bénéficier du même traitement que la journée.

L'infirmier a les mêmes responsabilités et les mêmes droits et devoirs que le personnel de jour. En outre, il est possible qu'une précision soit apportée pour la nuit (ex : précisions pour un somnifère...) lors de l'élaboration d'un protocole.

Il s'agit, dans tous les cas, d'une réflexion collective.

## ■ L'INFIRMIER ET LES URGENCES

### **Décret N° 2002-194 du 11 février 2002 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier**

*«... L'infirmier est habilité à mettre en œuvre des protocoles de soins d'urgences, préalablement écrits, datés et signés par le médecin responsable.» (article 13)*

Afin de traiter au mieux la douleur aux urgences, il est nécessaire d'identifier les situations potentiellement douloureuses pour lesquelles la réalisation et la mise en œuvre de protocoles antalgiques adaptés sont possibles. Pour cela, le médecin-urgentiste doit avoir examiné le patient au préalable. Il indique alors, à l'infirmier, le protocole antalgique adapté à cette situation.

## ■ CONCLUSION

La mise en place des plans nationaux de lutte contre la douleur depuis 1998 a joué un rôle important dans l'autonomie des prescriptions des infirmiers. Il ne s'agit pas de prescriptions des infirmiers mais d'application de prescriptions médicales. Le soignant, grâce à la mise en œuvre de protocoles peut et doit soulager la douleur des patients. Il a l'obligation d'évaluer la douleur, de la notifier et d'adapter la thérapeutique antalgique (selon le protocole) en cas d'efficacité insuffisante.

Les protocoles ont apporté un effet positif sur l'autonomie de l'infirmier face à une situation donnée, ils lui permettent de diminuer les délais de prescription et l'attente des patients face à la douleur. Mais tous ces actes doivent être indiqués dans le dossier de soins infirmier car il engage sa responsabilité dans chacune de ses décisions.

Une meilleure prise en charge de la douleur post-opératoire favorise une réhabilitation plus rapide et une meilleure qualité de soins pour les patients. Le rôle de l'infirmier est donc primordial dans une prise en charge de la douleur rapide et efficace et semble désormais indispensable aux yeux de chacun (soignants – soignés).

# LA PRATIQUE INFIRMIÈRE

*Bénédicte Lombart*

## ■ CONTEXTE GÉNÉRAL

Historiquement les infirmières ont été les pionnières dans la prise en charge de la douleur à l'hôpital. Cependant celles-ci ne sont pas épargnées par les préjugés concernant les analgésiques notamment les morphiniques. L'utilisation de la morphine traîne, encore aujourd'hui, son cortège d'idées reçues qui entrave l'administration adaptée de cet antalgique puissant et efficace.

Parfois ce sont des « histoires » qui retracent un surdosage dramatique et qui se transmettent au sein des équipes. Elles perpétuent une phobie partagée par toute une équipe. D'autre fois ce sont des croyances personnelles exprimées ou tues qui ralentissent ou interdisent l'administration de la morphine

Les croyances associées à ce produit participent aux sous dosages, aux défauts d'application de la prescription, à des absences de réajustements de la posologie alors que l'état douloureux du patient le nécessite. Par conséquent, il est nécessaire de dépoussiérer les préjugés à propos de la morphine pour une utilisation optimale.

## ► Une obligation légale

Les infirmières, de part leur décret du code de la santé publique n° 2004-802 du 29 juillet 2004, 5<sup>e</sup> article sont tenues de « participer à la prévention et au soulagement de la douleur et de la détresse physique et psychique des personnes... »

Cette obligation implique une **évaluation objective** de la douleur et la mise en place de moyens antalgiques pharmacologiques et non médicamenteux. La perception de la douleur résulte de l'intrication de composantes émotionnelles, comportementales, sensori-discriminatives et cognitives.

La démarche infirmière face à un patient douloureux s'inscrit par conséquent dans un **processus de soins élargi** où la connaissance de la pharmacopée et a fortiori celle des morphiniques reste indispensable.

## ■ CONNAÎTRE POUR RECONNAÎTRE

Des éléments de connaissances sur la physiologie de la douleur sont indispensables.

- La perception de la douleur répond à plusieurs composantes ;
- Il existe trois grands mécanismes de la douleur : origine nociceptive et/ou neuropathique et psychogène ;
- Les douleurs aiguës sont le plus souvent d'origine nociceptive : un stimulus douloureux active des terminaisons nerveuses (au niveau des téguments, du muscle, des articulations ou encore de la paroi des viscères). Le message nociceptif est ensuite transmis par l'intermédiaire de fibres nerveuses appelées nocicepteurs qui peuvent être activées et/ou sensibilisées par des substances responsables d'un phénomène inflammatoire ;
- Les morphiniques traitent les douleurs d'origine nociceptive.

## ■ RECONNAÎTRE LA DOULEUR POUR LA TRAITER

*Les objectifs de l'évaluation sont multiples :*

- **Dépister systématiquement** la douleur car la plainte douloureuse n'est pas systématique ;
- **Fixer une cotation de base** qui permettra d'évaluer l'efficacité du traitement ;
- **Réduire les risques d'interprétations aléatoires** des comportements de la personne ;
- **Déterminer le mécanisme responsable** de la douleur.

La démarche d'évaluation ne se réduit pas à l'utilisation d'outils d'évaluation (EVA ou EN). Évaluer la douleur implique une observation clinique.

*Les moyens d'évaluation, hétéro ou auto-évaluation : comment choisir ?*

- Contexte d'hospitalisation ;
- Âge du patient (démarche spécifique aux âges extrêmes de la vie ; enfants, personnes âgées) ;
- La capacité de communication, le mode de communication ;
- La compétence cognitive.

Face à une situation de crise où une douleur intense est évidente : pas de démarche d'évaluation laborieuse, réponse antalgique immédiate : évaluation a posteriori.

*C'est le niveau de douleur qui guide le choix de l'antalgique.  
D'où l'intérêt d'une évaluation efficace par l'infirmière.  
Évaluer permet d'avertir!*

## ■ AVERTIR LE PRESCRIPTEUR

L'identification d'une douleur chez un patient doit impérativement être suivie d'une démarche antalgique. L'infirmière a **la responsabilité** d'alerter le médecin sans délai afin de répondre efficacement et rapidement aux besoins de la personne. C'est également le rôle de l'infirmière de signifier au médecin le contexte de survenue ou de réapparition de la douleur, son intensité et le cas échéant l'antalgique déjà administré. Ces informations sont primordiales car elles permettent de rapidement poser l'indication d'un morphinique et de gagner un temps précieux.

*Toute douleur nociceptive, d'emblée très intense ou insuffisamment soulagée par un antalgique de niveau inférieur, est une indication à l'administration de la morphine.*

L'efficacité d'un premier traitement doit être évaluée et prise en compte. On constate encore trop souvent un manque de réajustement après une administration d'antalgique inefficace. Dans ce contexte les idées reçues ont la vie longue. « *Je ne peux pas vous refaire un calmant, je viens de vous en faire un, il faut attendre!* », « *Vous ne pouvez plus avoir mal, je viens de vous donner le médicament* »... Ces phrases, trop souvent entendues, entravent l'adaptation des antalgiques. Car il s'agit bien d'adapter le traitement aux besoins du patient et non l'inverse.

L'infirmière doit connaître les délais d'action des antalgiques selon leur voie d'administration afin d'alerter le prescripteur en cas de soulagement insuffisant. Si après ce délai l'analgésie n'est pas obtenue de façon satisfaisante, un réajustement est nécessaire.

### *Délai d'efficacité d'un antalgique*

- Voie intraveineuse directe --- moins de 10 minutes
  - Administration Per Os ----- 30 à 60 minutes
- Après ce délai l'efficacité ne fait que décroître !

## ■ LE CHOIX DE LA VOIE D'ADMINISTRATION DE LA MORPHINE

L'infirmière a un rôle à jouer dans le choix de la voie d'administration en collaboration directe avec le médecin prescripteur. Ils évaluent ensemble différents éléments qui guident le mode d'administration.

### *Les différentes voies d'administration de la morphine :*

- sous-cutanée, intraveineuse et per os.

### *Comment choisir la voie d'administration ?*

#### **Évaluation du patient :**

- capacité à autogérer les prises d'antalgique (PCA, IV ou orale...);
- niveau d'anxiété, de dépression qui influe sur l'expression de la douleur, l'intensité de la douleur et qui peut modifier la réponse aux antalgiques;
- intensité de la douleur (= choix de la voie d'administration la plus rapide);
- préférence du patient;
- capital veineux;
- niveau de compréhension du patient (selon son âge et ses capacités cognitives...);
- tolérance digestive;
- asthénie (exemple : l'administration en systématique d'un morphinique per os doit se faire toutes les 4 heures cette voie d'administration est à discuter en cas de grande fatigue).

#### **Évaluation de la structure de soin**

- niveau de formation de l'équipe vis-à-vis de la morphine;
- maîtrise de l'utilisation de la pompe à morphine par l'équipe infirmière;
- capacité organisationnelle du service (nombre d'infirmières par patient de nuit comme de jour).

## Contexte de survenue de la douleur

- situation aiguë post-opératoire ;
- pathologies cancéreuses ;
- douleur provoquée par les soins.

La simplicité et la rapidité guident le choix du mode d'administration. L'antalgie peut être obtenue efficacement quel que soit le mode d'administration à condition de respecter des règles d'analgésie : dose de charge, adaptation de la posologie jusqu'à obtention du soulagement et possibilité d'interdoses pour faire face à un pic douloureux.

## ■ L'INFORMATION DU PATIENT

L'explication médicale sur le traitement morphinique au patient et à sa famille est relayée par les infirmières. Les informations se complètent et doivent être cohérentes. Pour ce faire il est important que l'information médicale soit donnée en présence de l'infirmière.

Les explications portent sur :

- le mode d'action de ce médicament ;
- l'utilité d'un antalgique puissant face à une douleur sévère ;
- les éléments de surveillance ;
- l'intérêt de la participation du patient pour réajuster les posologies
- la possibilité d'adapter les posologies en fonction des besoins antalgiques : la bonne dose est celle qui soulage !
- prévenir qu'il faut parfois un peu de temps pour trouver la posologie qui convient tout en précisant que des augmentations se font par palier sans risque ;
- les effets indésirables et les moyens qui les diminuent.

L'infirmière doit rechercher la représentation que le patient a de la morphine pour lui permettre d'exprimer ses réticences et ses craintes. D'où l'importance de la clarté des représentations propres à l'infirmière elle-même.

## ■ LE DÉMARRAGE DU TRAITEMENT

L'intensité de la douleur de la personne détermine le degré d'urgence pour débiter le traitement. La mise en place de la morphine ne doit

pas être reportée lorsqu'il s'agit d'une douleur intense non soulagée. C'est une priorité!

Quel que soit le mode d'analgésie choisi, en cas de douleur très intense, une « dose de charge » de morphine doit être administrée pour permettre un équilibrage du niveau de douleur et débiter plus rapidement « la titration ». Celle-ci consiste en l'administration répétée de bolus intraveineux ou de prises orales de morphine jusqu'à obtention d'un soulagement. Ces règles sont incontournables pour obtenir une analgésie rapide et efficace. Cela nécessite néanmoins de la disponibilité et la connaissance des morphiniques.

## ■ LA SURVEILLANCE DU PATIENT SOUS MORPHINE

Les éléments de surveillance d'un patient sous morphine sont souvent sources de confusion. En effet, il n'est pas rare de constater une confusion entre effets secondaires et signes de surdosage. Il est important de les différencier car la conduite à tenir n'est pas la même. Les signes de surdosage imposent, au moins temporairement, l'arrêt de la morphine, alors que les effets indésirables peuvent être gérés sans suspendre l'analgésie.

### ► L'analgésie

L'analgésie est le premier élément à surveiller par l'infirmière chez un patient sous morphine. Il est impératif d'évaluer régulièrement l'efficacité du traitement afin d'adapter la posologie aux besoins antalgiques. L'objectif de l'analgésie étant d'équilibrer les bénéfices et les inconvénients.

### ► Les signes de surdosage

**La somnolence** excessive est le premier signe de surdosage. Elle doit être systématiquement recherchée à l'aide d'une échelle de sédation :

0 = patient bien réveillé

1 = patient somnolent éveillable par stimulation verbale

2 = patient somnolent éveillable par stimulation physique

3 = patient difficilement éveillable

Une cotation à 2 ou 3 doit entraîner une réévaluation globale du patient. Le médecin doit être averti. La surveillance du patient doit être intensifiée. La dose de morphine suivante ne doit pas être administrée avant avis médical.

**La dépression respiratoire (DR)** survient après une sédation importante non diagnostiquée. Les seuils d'alerte de la fréquence respiratoire sont : Fréquence respiratoire inférieure à 10 par minute chez l'adulte et le grand enfant, moins de 15 par minute chez l'enfant de 1 à 5 ans et moins de 20 par minute chez l'enfant de moins d'un an.

En cas de baisse de la fréquence respiratoire (FR), voire de bradypnée (FR inférieure aux seuils d'alerte), il faut appeler le médecin, stimuler la personne, l'inciter à respirer profondément. Si la détresse respiratoire est plus intense, ou en cas de non-réponse à la stimulation, injecter de la naloxone (Narcan®), l'antagoniste de la morphine.

## ► Les effets indésirables

- **La constipation** est constante après 48 heures de traitement par la morphine. L'infirmière doit solliciter la prescription systématique d'un laxatif. Il faudra inciter le patient à boire beaucoup, à avoir une alimentation riche en fibres. Des massages abdominaux pourront être proposés.
- **Les nausées ou vomissements** peuvent être traités par une prescription d'anti-émétiques
- **La rétention d'urine** doit être systématiquement dépistée en vérifiant l'apparition d'un globe vésical notamment dans les situations cliniques où la diurèse n'est pas contrôlée de façon systématique et chez les personnes non communicantes.
- **Le prurit** apparaît en particulier au niveau de la bouche et du nez. Il faut rassurer le patient et lui expliquer que ce prurit est lié à l'administration de morphine et signaler cet effet à l'équipe médicale.

## ■ L'UTILISATION DE LA MORPHINE EN PRÉVENTION DE LA DOULEUR PROVOQUÉE PAR LES SOINS

Les soins provoquent souvent des douleurs. Les infirmières ne sont pas préparées à jouer ce rôle de « pourvoyeur de douleur ». Il arrive alors que des mécanismes de défense se mettent en place pour éviter de voir la douleur que génère tel ou tel soin. La douleur provoquée par les pansements ou autres soins n'est alors pas prise en compte. Comme en témoigne une phrase telle que : « *ce n'est pas aussi douloureux que ça...* »

Lorsque la douleur générée par un soin est reconnue on peut alors y répondre et l'anticiper. L'administration d'un morphinique avant le soin est efficace à la condition que les délais d'action soient respectés. L'infirmière sollicite la prescription et organise le soin en fonction de ce délai en évaluant tout au long du soin son efficacité. Si l'analgésie est insuffisante, le soin doit être suspendu et repris après une adjonction antalgique et/ou anxiolytique.

Cette médication s'envisage dans une prise en charge globale qui intègre écoute, attention, proposition de participation au soin, exercices sur la respiration voire même de méthodes de distraction ou de relaxation.

## ■ CONCLUSION

Il est du ressort de l'infirmière de solliciter la prescription la plus adaptée, de l'administrer et de surveiller ses effets. La morphine est un médicament puissant efficace et utile. Les infirmières doivent encourager sa prescription. Leur connaissance du produit et leurs compétences étant des éléments clés.

Le professionnalisme des équipes infirmières démystifie l'usage de ce médicament en assurant une surveillance précise et objective du patient. C'est dans ce domaine en particulier que nous avons à assumer nos responsabilités au bénéfice des personnes que nous soignons.

## 10. SITUATIONS PARTICULIÈRES

### MORPHINE ET INSUFFISANCE RESPIRATOIRE

*Pr. Dan Benhamou*

La morphine étant le prototype des molécules antalgiques d'action centrale ayant une action dépressive sur les centres de la commande ventilatoire, elle est a priori contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë ou chronique. La morphine induit des apnées centrales et obstructives par sédation et relâchement des muscles des voies aériennes qui contribuent au maintien de la filière aérienne.

La douleur doit être traitée efficacement chez les patients avec une insuffisance respiratoire. L'utilisation d'une analgésie multimodale est essentielle. Chaque fois que possible, un ou plusieurs antalgiques non opiacés sont utilisés en première intention, le recours aux dérivés morphiniques n'étant accepté qu'en cas d'insuffisance d'efficacité des antalgiques non morphiniques. Dans ce cas, la morphine sera utilisée en association à des produits non morphiniques permettant d'en réduire la dose grâce à leur effet d'épargne <sup>(1)</sup>. L'anesthésie loco-régionale (péridurale ou bloc nerveux périphérique) permet d'éviter le recours à la morphine dans de nombreuses circonstances. Les antalgiques non morphiniques peuvent et doivent être associés à une analgésie régionale. On notera cependant qu'en cas de chirurgie de l'épaule et du membre supérieur, le bloc interscalénaire sera proscrit car cette technique est associée à une paralysie diaphragmatique constante <sup>(2)</sup> ayant une durée en rapport avec l'anesthésique local choisi et qui peut précipiter le patient fragile dans une détresse respiratoire. L'emploi d'un opiacé (morphine ou produit liposoluble tel que fentanyl ou sufentanil) est théoriquement à éviter en cas d'analgésie péridurale post-opératoire car les produits administrés par cette

voie sont partiellement résorbés par la circulation systémique <sup>(3)</sup> et peuvent alors produire une dépression respiratoire. Cependant, il ne peut s'agir que d'une contre-indication relative car en leur absence, l'analgésie péridurale peut perdre de son efficacité <sup>(4)</sup> et obliger à recourir à des doses d'anesthésique local plus élevées qui peuvent avoir leurs propres effets indésirables <sup>(5)</sup>. Lorsqu'un opiacé est utilisé par voie périmédullaire, la surveillance des patients insuffisants respiratoires est aussi intense qu'avec l'emploi d'une voie systémique en sachant que la dépression ventilatoire, si elle survient, sera progressive et facilement détectée par une surveillance régulière.

Lorsque l'intensité douloureuse justifie l'administration d'un opiacé, la codéine peut être utilisée et semble associée à un moindre risque de dépression respiratoire <sup>(6)</sup>. Une étude récente chez l'homme a confirmé la plus grande sécurité d'emploi avec la buprénorphine qu'avec le fentanyl <sup>(7)</sup>.

La morphine elle-même peut cependant être utilisée chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique, comme en atteste l'efficacité en cas de BPCO avec une dyspnée très gênante. Des études randomisées ont montré que l'administration de morphine (à libération immédiate ou prolongée selon les études) améliorerait significativement la sensation de dyspnée sans produire une dépression respiratoire notable <sup>(9,11)</sup>.

Si l'administration de morphine est décidée, un monitoring régulier de la fréquence respiratoire et de la sédation est indispensable. Les autres produits susceptibles de potentialiser une dépression respiratoire centrale sont aussi proscrits (hydroxyzine, benzodiazépines, et autres sédatifs en général) <sup>(12,13)</sup>. La surveillance par oxymétrie de pouls est un additif utile, surtout en situation d'altération associée des échanges gazeux. La naloxone doit être disponible à tout instant (ampoule à 0,4 mg diluée dans 4 ml, injection progressive de 1 ml toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à récupération d'une fréquence respiratoire suffisante).

Notons enfin que la réalisation d'un bloc puissamment analgésique chez un patient ayant reçu de la morphine peut conduire à un arrêt respiratoire en raison du blocage complet des afférences douloureuses qui exercent un effet stimulant.

En conclusion, il est préférable d'éviter la morphine chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique en raison de son puissant effet dépressur. En cas de douleurs intenses, elle sera néanmoins utilisée de façon titrée sous surveillance régulière et associée à d'autres antalgiques qui permettront d'en réduire la dose.

### Références

1. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials.
2. Urmei WF, Talts KH, Sharrock NE. One hundred percent incidence of hemidiaphragmatic paresis associated with interscalene brachial plexus anesthesia as diagnosed by ultrasonography. *Anesth Analg*. 1991 Apr;72(4):498-503.
3. Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology*. 1984 Sep;61(3):276-310.
4. Mogensen T, Simonsen L, Scott NB, Henriksen JH, Kehlet H. Tachyphylaxis associated with repeated epidural injections of lidocaine is not related to changes in distribution or the rate of elimination from the epidural space. *Anesth Analg*. 1989 Aug;69(2):180-4.
5. Albaladejo P, Bouazziz H, Benhamou D. Epidural analgesics: how safety and efficacy can be improved? *CNS Drugs* 10, 91-104, 1998.
6. Munck LK, Christensen CB, Pedersen L, Larsen U, Branebjerg PE, Kampmann JP. Codeine in analgesic doses does not depress respiration in patients with severe chronic obstructive lung disease. *Pharmacol Toxicol*. 1990 May;66(5):335-40.
7. Dahan A, Yassen A, Bijl H, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, Danhof M. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *Br J Anaesth*. 2005 Jun;94(6):825-34.
8. Szoke MO, Blais D, Cuveliez SG, Lavoie JP. Effects of buprenorphine on cardiovascular and pulmonary function in clinically normal horses and horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Vet Res*. 1998 Oct;59(10):1287-91.
9. Abernethy AP, Currow DC, Frith P, Fazekas BS, McHugh A, Bui C. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ*. 2003 Sep 6;327(7414):523-8.
10. Schonhofer B, Kohler D. [Value of orally administered retard morphine for therapy of severe pulmonary emphysema of the pink-puffer type. A pilot study]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1998 Nov 27;123(48):1433-8. [Article in German]
11. Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med*. 1981 Dec 31;305(27):1611-6.

12. Zsigmond EK, Flynn K, Shively JG. Effect of hydroxyzine and meperidine on arterial blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1993 Mar;31(3):124-9.
13. Zsigmond EK, Shively JG, Flynn K. Diazepam and meperidine on arterial blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pharmacol.* 1975 May-Jun;15(5-6):464-9.

## MORPHINE ET REIN

*Dr François Chast*

Les conséquences de l'insuffisance rénale ont une traduction pharmacocinétique pour tout médicament dont l'excrétion dépend de manière significative de l'intégrité de la fonction rénale. En fonction de la dose administrée, les concentrations circulantes et tissulaires des médicaments sont modifiées avec des conséquences pharmacologiques et éventuellement toxicologiques. Les modifications de la fonction rénale dépendent de l'intégrité de l'organe (impact des néphropathies diabétiques, glomérulopathies, tubulopathies, rein polykystique, syndrome néphrotique, etc.) mais aussi de son hémodynamique (sténose de l'artère rénale). Le flux sanguin rénal a une influence notable sur la clairance de la créatinine et toute situation clinique ou pharmacologique détériorant ce flux a des conséquences négatives sur la capacité du rein à épurer les médicaments<sup>(1)</sup>. En pratique, cette situation se traduit par une diminution de l'élimination des médicaments, une augmentation de leur concentration dans les milieux biologiques : le sang et les tissus où ils s'accumulent, ce qui peut conduire à des manifestations toxiques.

Les médicaments qui sont éliminés par le rein doivent passer par une étape métabolique située dans le foie, au niveau des hépatocytes. Le métabolisme hépatique transforme le plus souvent des médicaments liposolubles en dérivés plus hydrosolubles ce qui facilite leur élimination urinaire. La morphine subit au niveau hépatique un métabolisme intense et en particulier une glycurono-conjugaison, qui en cas de cirrhose hépatique est ralentie, ce qui conduit à une diminution de la

clairance et une augmentation de la biodisponibilité<sup>(2)</sup>. C'est la raison pour laquelle la morphine est sensible à une double atteinte, rénale et hépatocytaire<sup>(3)</sup>.

Un des facteurs les plus constants, en matière de dégradation de la fonction rénale, est le rôle du vieillissement<sup>(4)</sup>. Ainsi, au-delà de l'âge de 30 ans, le rein perd chaque année 1 % de sa capacité d'épuration, ce qui se traduit par une perte de masse de l'ordre de 20 % entre 40 et 80 ans. On observe également une diminution de la vascularisation, du flux sanguin total et un déclin de la fonction glomérulaire. Ce qui se traduit, lorsqu'on applique la fameuse formule de Cockcroft et Gault par le fait que pour une même valeur de créatininémie, par exemple 140 µg/L, la filtration glomérulaire est évaluée à 75 ml/min pour un homme de 20 ans et à 30 ml/min pour un homme de 80 ans<sup>(5)</sup>. Malheureusement, la dégradation de la fonction rénale est souvent cliniquement muette et régulièrement sous-estimée par les prescripteurs qui, trop souvent, prescrivent les médicaments en général et les opioïdes en particulier comme s'ils avaient à faire à de jeunes adultes<sup>(6)</sup>.

Lorsque l'on prescrit de la morphine, il est indispensable de connaître la fonction rénale du patient afin de le mettre à l'abri d'une mauvaise surprise pouvant se traduire par un syndrome toxique rapidement sévère. La bonne connaissance des risques encourus et des circonstances de survenue de ceux-ci permet de minimiser ces manifestations<sup>(7)</sup>. Les symptômes de cette intoxication sont ceux que l'on peut aussi rencontrer chez le patient « normo-rénal » : nausées, vomissements, constipation, sédation, pauses respiratoires, mais aussi, en cas d'accumulation plus importante des métabolites toxiques, troubles cognitifs avec désorientation spatio-temporelle, hallucinations, myoclonies, convulsions, etc.<sup>(8)</sup>. Ce risque est d'autant plus élevé que l'insuffisant rénal est déshydraté, traité par des diurétiques et qu'il présente déjà d'autres troubles morbides<sup>(9)</sup>. Il faut, par ailleurs, rappeler que l'hémodialyse par elle-même ne met pas à l'abri d'une intoxication par les opioïdes, même si certains opioïdes sont dialysables<sup>(10)</sup>. De plus, il convient également de rappeler que le patient hémodialysé est un constipé chronique, et que, d'une manière générale, il est extrêmement fragile à l'égard de ces médicaments<sup>(11)</sup> dont les risques d'accumulation sont accompagnés de signes d'intoxication dont la seule réponse est l'emploi d'un antidote comme la naloxone (Narcan<sup>®</sup>)<sup>(12)</sup>.

On ne note pas de corrélation claire entre la dose de morphine administrée, le profil de sa concentration plasmatique et la production de ses métabolites. Ce qui, en revanche, est bien établi et de manière constante et reproductible, est l'accumulation de la morphine en cas d'insuffisance rénale<sup>(13)</sup>. Par ailleurs, cette accumulation est observée dans diverses circonstances cliniques (cancérologie, réanimation). Les nombreux métabolites de la morphine sont le produit de réactions d'oxydation et de conjugaison<sup>(14)</sup>. La 6-glucuronyl-morphine est un puissant agoniste des récepteurs  $\mu$ <sup>(15)</sup>. Si elle est à l'origine d'une bonne part de l'efficacité antalgique de la morphine<sup>(16)</sup>, elle est aussi à l'origine de la plupart de ses effets indésirables<sup>(17)</sup>. Quant à la 3-glucuronyl-morphine, majoritaire, son rôle est moins bien connu, mais de nombreux indices concourent à lui attribuer un rôle d'antagoniste des récepteurs  $\mu$ ; elle pourrait également jouer un rôle dans les manifestations neurologiques et les troubles cognitifs en cas d'accumulation<sup>(18)</sup> à l'instar d'un autre métabolite, la normorphine, qui jouerait également un rôle toxique. En cas d'insuffisance rénale, les conjugués de la morphine s'accumulent, y compris dans le liquide céphalo-rachidien. Il est indispensable d'en tenir compte lors de l'établissement des règles posologiques : débiter par une fraction (le quart) de la dose qu'on aurait prescrite chez un sujet normo-rénal<sup>(19)</sup>.

La morphine et la 6-glucuronyl-morphine sont épurées en cas de dialyse, mais pas lors d'une dialyse péritonéale ambulatoire<sup>(20)</sup> ou d'une hémofiltration. La production des métabolites de la morphine subit des modifications considérables en fonction de l'âge, de la qualité de la fonction rénale mais aussi de la voie d'administration<sup>(21,22)</sup>. L'insuffisance rénale décuple la demi-vie d'élimination de la 6-glucuronyl-morphine : on passe de 4 heures ( $\pm 1,5$  h) à 50 heures ( $\pm 37$  h)<sup>(23)</sup>. Ainsi, chez le sujet insuffisant rénal, après administration intraveineuse, on observe une multiplication par deux du ratio M6G/M par rapport au patient normo-rénal. Ce ratio est multiplié par dix en cas d'administration par voie orale. Le rapport M3G/M est toujours supérieur au rapport M6G/M. Il est multiplié par cinq environ, quelle que soit la tranche d'âge<sup>(24)</sup>. Les études menées chez le transplanté rénal aboutissent à des résultats identiques dans la période post-opératoire<sup>(25)</sup>.

Si la morphine reste utilisable chez l'insuffisant rénal, il est indispensable de lui consacrer une surveillance accrue et de veiller au strict respect des règles de bon usage. On réalise toujours une titration

attentive au moyen d'une forme à libération immédiate (Sévrédol<sup>®</sup>, Acti-Skénan<sup>®</sup>) ou une forme liquide, solution buvable de morphine. La posologie est toujours modérée (10 mg deux fois par jour par exemple). Le passage à une forme retard (Moscontin<sup>®</sup>, Skénan<sup>®</sup> LP, mais jamais Kapanol<sup>®</sup> dont la phase d'absorption est trop lente) est prudent. Si la morphine n'est pas formellement contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale terminale et chez le patient dialysé, elle doit être prescrite avec une grande prudence.

L'insuffisant rénal subit, non seulement les risques thérapeutiques habituels de cette classe thérapeutique, mais il est exposé, en plus, à des risques d'accumulation redoutables. C'est la raison pour laquelle, il convient de mettre en place des « garde-fous » tels qu'une titration prudente et une augmentation de posologie très progressive. De plus, il est indispensable de procéder, non seulement à l'évaluation de la qualité de l'antalgie obtenue, mais aussi de surveiller cliniquement les fonctions supérieures : vigilance, respiration, comportement, afin de prévenir troubles neurologiques et cognitifs divers. De plus, l'insuffisant rénal est sensible au risque de nausées et vomissements mais aussi aux troubles du transit avec une fréquence d'iléus plus élevée que dans la population générale. Une des difficultés du clinicien repose sur le caractère aléatoire de ces manifestations. Les manifestations toxiques, souvent spectaculaires, sont imprévisibles, déconcertantes pour l'entourage et très invalidantes pour le malade lui-même. Les cures courtes d'opioïdes diminuent le risque, mais les phénomènes toxiques peuvent survenir prématurément et brutalement. La conduite à tenir repose tant sur la diminution des doses que sur l'allongement de l'intervalle entre les prises. Certains auteurs proposent l'utilisation d'autres opioïdes, tels que l'hydromorphone, l'oxycodone ou le fentanyl<sup>(26)</sup>.

Ce n'est qu'au prix de précautions importantes que l'emploi de la morphine chez l'insuffisant rénal est possible. Si une altération de la fonction rénale n'est pas un obstacle à la prescription des opioïdes, une meilleure connaissance de la pharmacologie des opioïdes est un facteur de renforcement de la sécurité pour le prescripteur et son malade. Mais surtout, une bonne connaissance de la fonction rénale des malades auxquels on prescrit de la morphine est, à l'évidence, indispensable<sup>(27)</sup>.

## Références

1. Parmar ms. , Chronic renal disease., *BMJ*. 2002 Jul 13;325(7355):85-90.
2. Tegeder I, Lotsch J, Geisslinger G., Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Jul; 37(1): 17-40.
3. Volles DF, mcgory R. Pharmacokinetic considerations. *Crit Care Clin*. 1999 Jan;15 (1):55-75.
4. Muhlberg W, Platt D., Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications., *Gerontology*. 1999 Sep-Oct;45(5):243-53.
5. hu kt, Matayoshi A, Stevenson FT., Calculation of the estimated creatinine clearance in avoiding drug dosing errors in the older patient., *Am J Med Sci*. 2001 Sep;322(3):133-6.
6. Wong NA, Jones HW., An analysis of discharge drug prescribing amongst elderly patients with renal impairment. *Postgrad Med J*. 1998 Jul;74(873):420-2.
7. Chan GL, Matzke GR., Effects of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics. *Drug Intell Clin Pharm*. 1987 Oct;21(10): 773-83.
8. Cherny NI., Opioid analgesics: comparative features and prescribing guidelines., *Drugs*. 1996 May;51(5):713-37.
9. Lawlor PG., The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer: a critical literature appraisal. *Cancer*. 2002 Mar 15;94(6):1836-53.
10. Dean M., Opioids in renal failure and dialysis patients., *J Pain Symptom Manage*. 2004 Nov;28(5) :497-504.
11. St Peter WL, Clark JL, Levos OM., Drug therapy in haemodialysis patients. Special considerations in the elderly. *Drugs Aging*. 1998 Jun;12(6):441-59.
12. Mercadante S, Villari P, Ferrera P., Naloxone in treating central adverse effects during opioid titration for cancer pain., *J Pain Symptom Manage*. 2003 Aug;26(2):691-3.
13. BaLL M, MCQuay HJ, Moore RA, Allen MC, fisher a, Sear J., Renal failure and the use of morphine in intensive care. *Lancet*. 1985 Apr 6;1(8432):784-6.
14. Milne RW, Nation RL, Somogyi AA, Bochner F, Griggs WM., The influence of renal function on the renal clearance of morphine and its glucuronide metabolites in intensive-care patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1992 Jul;34(1):53-9.
15. Mercadante S., The role of morphine glucuronides in cancer pain. *Palliat Med*. 1999 Mar;13(2):95-104.
16. Lotsch J, Weiss M, Ahne G, KobaL G, Geisslinger G., Pharmacokinetic modeling of M6G formation after oral administration of morphine in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1999 Apr;90(4): 1026-38.

17. Portenoy RK, Thaler HT, Inturrisi CE, Friedlander-Klar H, Foley KM., The metabolite morphine-6-glucuronide contributes to the analgesia produced by morphine infusion in patients with pain and normal renal function. *Clin Pharmacol Ther.* 1992 Apr;51(4):422-31.
18. Wood MM, Ashby MA, Somogyi AA, Fleming BG., Neuropsychological and pharmacokinetic assessment of hospice inpatients receiving morphine. *J Pain Symptom Manage.* 1998 Aug;16(2):112-20.
19. Ashby M, Fleming B, Wood M, Somogyi A., Plasma morphine and glucuronide (M3G and M6G) concentrations in hospice inpatients. *J Pain Symptom Manage.* 1997 Sep;14(3):157-67.
20. Paull-Magnus C, Hofmann U, Mikus G, Kuhlmann U, Mettang T., Pharmacokinetics of morphine and its glucuronides following intravenous administration of morphine in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Apr;14(4):903-9.
21. Klepstad P, Dale O, Kaasa S, Zahlén K, Aamo T, Fayers P, Borchgrevink PC., Influences on serum concentrations of morphine, M6G and M3G during routine clinical drug monitoring: a prospective survey in 300 adult cancer patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003 Jul;47(6):725-31.
22. Faura CC, Collins SL, Moore RA, MCQuay HJ. Systematic review of factors affecting the ratios of morphine and its major metabolites. *Pain.* 1998 Jan;74(1):43-53.
23. Glare PA., Walsh T.D., Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monitor.* (1991), 13 : 1-23.
24. Peterson GM, Randall CT, Paterson J., Plasma levels of morphine and morphine glucuronides in the treatment of cancer pain: relationship to renal function and route of administration. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(2):121-4.
25. Sear JW, Hand CW, Moore RA, MCQuay HJ., Studies on morphine disposition: influence of renal failure on the kinetics of morphine and its metabolites. *Br J Anaesth.* 1989 Jan; 62(1):28-32.
26. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *Pain Symptom Manage.* 2004 Nov; 28(5):497-504.
27. Mercadante S., Arcuri E. Opioids in renal function. *J Pain* 2004 Feb; 5(1) :2-19.

## MORPHINE ET FOIE

*Dr François Chast*

Le site primaire du métabolisme de la morphine (M) est le foie. Mais les conséquences cliniques des altérations hépatiques (cytolyse, abaissement du flux sanguin hépatique, liaison aux protéines) restent controversées. On note toutefois lors de l'administration de morphine chez les patients présentant une altération hépatiques, une augmentation de la fréquence des effets indésirables (sédation notamment).

Le foie est le site majeur des biotransformations de la morphine, en particulier la glycurono-conjugaison, principale transformation métabolique. Alors que la 3-glucuronyl-morphine (M3G) est inactive, la 6-glucuronyl-morphine (M6G), présente en quantité moins élevée, est plusieurs fois plus puissante que la morphine. La normorphine également produite par le foie est probablement active<sup>(1)</sup>.

Les études sont rares. La pratique montre que les perturbations hépatiques ne sont pas une contre-indication à l'utilisation de la morphine qui n'est pas hépato-toxique. Les posologies utilisées seront les mêmes chez l'insuffisant hépatique que pour le reste de la population avec surveillance de la survenue d'éventuels effets indésirables en particulier neuro-psychologiques.

En cas d'insuffisance hépatique (IH), la pharmacocinétique de la morphine est affectée à divers titres.

- Le ratio des concentrations plasmatiques M6G/M, voisin de 10, n'est pas modifié en cas de traitement prolongé. En effet, si, en cas d'IH, les réactions d'oxydation des médicaments sont sévèrement altérées, les glycurono-conjugaisons sont, elles, peu affectées<sup>(2)</sup>.
- En revanche, le ratio M3G/M semble abaissé.
- Même si la glycuronidation de la morphine est relativement peu affectée par l'IH, la clairance de la morphine est réduite,
- La demi-vie d'élimination est augmentée (on passe de 2 à 4 heures)
- La biodisponibilité par voie orale est accrue (biodisponibilité apparente de l'ordre de 100 %), ce qui peut inciter à réduire la posologie<sup>(3)</sup>.

En cas de cancer du foie (primitif ou métastatique), la biodisponibilité

de la morphine est augmentée. L'élimination de la morphine est seulement perturbée en cas de cancer primitif<sup>(4)</sup>.

En cas de cirrhose hépatique consécutive à une infection virale (hépatite C), on observe une diminution de la clairance hépatique de la morphine (-25 %)<sup>(5)</sup>, une augmentation des concentrations circulantes et une demi-vie d'élimination multipliée par 2<sup>(6)</sup>.

Après administration de morphine, on peut noter une hausse du tonus du sphincter d'Oddi. L'élévation modérée de la pression biliaire observée avec tous les opioïdes est plus marquée pour la morphine, ce qui provoque une cholestase dose dépendante. Aucune étude ne permet pourtant de rejeter l'utilisation de morphine en cas de pancréatite aiguë<sup>(7)</sup>.

De la même manière - alors que certains auteurs recommandent de rester vigilant chez les patients présentant des calculs biliaires par crainte de précipiter une crise de colique hépatique - aucune donnée publiée ne permet d'exclure l'utilisation de la morphine<sup>(8)</sup>.

Les autorités de santé préconisent que la morphine soit contre-indiquée en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère (avec encéphalopathie); ce qui est vraisemblablement excessif notamment pour les formes injectables, moins affectées que les formes orales. En pratique, seules les altérations sévères de la fonction hépatique nécessitent une diminution de la posologie de morphine. Il faut noter toutefois que, contrairement à la fonction rénale qui dispose, avec la créatinine plasmatique, d'un bon marqueur fonctionnel, il n'existe pas de marqueur simple reflétant la fonction épuratrice du foie.

## Références

1. Glare PA, Walsh TD., Clinical pharmacokinetics of morphine. Ther Drug Monit. 1991 Jan;13(1):1-23.
2. Callaghan R, Desmond PV, Paull P, Mashford ML., Hepatic enzyme activity is the major factor determining elimination rate of high-clearance drugs in cirrhosis. Hepatology. 1993 Jul;18(1):54-60.
3. Hasselstrom J, Eriksson S, Persson A, Rane A, Svensson JO, Sawe J., The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis. Br J Clin Pharmacol. 1990 Mar;29(3):289-97.

4. Kotb HI, EL-Kady SA, Emara SE, Fouad EA, EL-Kabsh MY., Pharmacokinetics of controlled release morphine (MST) in patients with liver carcinoma. *Br J Anaesth.* 2005 Jan;94(1):95-9. Epub 2004 Oct 29.
5. Crotty B, Watson KJ, Desmond PV, Mashford ML, Wood LJ, Colman J, Dudley FJ. Hepatic extraction of morphine is impaired in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol.* 1989;36(5):501-6.
6. Thompson DR., Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis., *Am J Gastroenterol.* 2001 Apr;96(4):1266-72.
7. Thompson DR., Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis., *Am J Gastroenterol.* 2001 Apr;96(4):1266-72.
8. Butler KC, Selden B, Pollack CV Jr., Relief by naloxone of morphine-induced spasm of the sphincter of Oddi in a post-cholecystectomy patient. *J Emerg Med.* 2001 Aug;21(2):129-31.

## MORPHINE ET DOULEUR EN COURS DE GROSSESSE

*Pr. Dan Benhamou*

Les phénomènes douloureux sont très fréquents tout au long de la grossesse et les causes en sont multiples. Le tableau ci-contre résume les principales caractéristiques et étiologies des douleurs au cours de la grossesse.

Du fait de la fréquence des syndromes douloureux, l'emploi d'antalgiques au cours de la grossesse est fréquent, avec une part importante d'automédication qu'il est nécessaire de limiter en raison des risques pour l'embryon, le fœtus ou le nouveau-né.

L'aspirine (inhibiteur des prostaglandines) utilisée à dose faible (< 100 mg/jour) et au long cours (prévention de la pré-éclampsie et de ses complications) est bien tolérée dans la plupart des études bien que des séries isolées suggèrent un risque accru de gastroschisis. Les

## PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES ET ÉTILOGIES DES DOULEURS EN COURS DE GROSSESSE

<i>Sites douloureux</i>	<i>Étiologies</i>	<i>Commentaires</i>
Douleurs en rapport avec la grossesse	Contractions utérines Syndrome de Lacomme	Très fréquent, secondaire à la distension des articulations sacro-iliaques et/ou de la symphyse pubienne, surtout au dernier trimestre
	Rétroversion utérine	Surtout au 1 <sup>er</sup> trimestre parfois associée à une symptomatologie urinaire
	Hématome rétroplacentaire	Utérus de bois, métorragies, anomalies du RCF
	Pré-éclampsie	Douleurs épigastriques, en barre, nausées et vomissements, céphalées
Douleurs gynécologiques	Kyste ovariens Fibrome Salpingite Vaginite	Valeur de l'échographie
Douleurs digestives	Reflux gastro-œsophagien Colite spasmodique	Très fréquent
	Appendicite	Difficulté diagnostique liée aux modifications anatomiques
	Lithiase vésiculaire	Favorisée par la grossesse : si intervention nécessaire, plutôt après la grossesse ou au cours du 2 <sup>e</sup> trimestre
Douleurs thoraciques	Embolie pulmonaire Reflux gastro-œsophagien	
Douleurs urinaires	Cystite Pyélonéphrite Colique néphrétique	ECBU, Échographie Bandelettes de dépistage
Douleurs ostéo-articulaires	Lombalgies Syndrome du canal carpien Ostéonécrose aseptique de la tête fémorale	Favorisées par la grossesse, le surpoids, l'hyperlordose
Céphalées	Migraine	Volontiers améliorée pendant la grossesse

## EMPLOI D'ANTALGIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE

Stade de la grossesse				
0 – 12 semaines d'aménorrhée	13 – 20 semaines d'aménorrhée	21 – 36 semaines d'aménorrhée	> 37 semaines d'aménorrhée	Allaitement
<b>Paracétamol</b>				
Possible, 1 <sup>o</sup> intention	Possible, 1 <sup>o</sup> intention			
<b>Aspirine</b>				
À éviter	À éviter	non	non	À éviter
<b>AINS</b>				
À éviter	À éviter	non	non	Possible
<b>Codéine</b>				
Possible, associé si besoin au paracétamol	Possible, associé si besoin au paracétamol	Possible, associé si besoin au paracétamol	Possible mais à l'approche du terme, prévenir l'accoucheur et le pédiatre du risque de sevrage	Possible, associé si besoin au paracétamol
<b>Dextropropoxyphène</b>				
Possible, associé si besoin au paracétamol	Possible, associé si besoin au paracétamol	Possible, associé si besoin au paracétamol	Possible mais à l'approche du terme, prévenir l'accoucheur et le pédiatre du risque de sevrage	Possible, associé si besoin au paracétamol
<b>Morphine</b>				
Possible, si douleur intense	Possible, mais durée brève	Possible, mais durée brève	Possible, mais à l'approche du terme, prévenir l'accoucheur et le pédiatre du risque de sevrage	Possible, si douleur intense
<b>Tramadol</b>				
À éviter	Possible, en cure courte	Possible, en cure courte	Possible, en cure courte	Possible, mais suspendre l'allaitement si prises répétées

femmes enceintes ne devraient pas absorber des doses d'aspirine > 150 mg régulièrement au cours de la grossesse. L'aspirine est classée parmi les médicaments contre-indiqués (ou au minimum à éviter) chez les femmes allaitantes.

Le paracétamol est l'antalgique de choix chez la femme enceinte (quel que soit le terme) et allaitante.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.) sont contre-indiqués au cours du 3<sup>e</sup> trimestre, même en prise ponctuelle. Les A.I.N.S. peuvent conduire à une fermeture du canal artériel et à un oligoamnios par oligurie. Leur prescription doit être bien pesée au cours des deux premiers trimestres. Ils sont en revanche compatibles avec l'allaitement. Ces recommandations s'appliquent aussi aux anti-Cox 2.

De nombreux morphiniques sont utilisables chez la femme enceinte dès lors que les douleurs intenses justifient leur emploi. Le risque de sevrage ou de dépression respiratoire lorsque ces produits sont utilisés juste avant l'accouchement justifie une surveillance néonatale. De même, en cas d'allaitement maternel, leur emploi est possible si nécessaire et, dès lors, une surveillance du nouveau-né est utile en cas de doses élevées ou prolongées.

## **PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CHEZ UN PATIENT OPIOÏDE-DÉPENDANT**

*Dr Barbara Tourniaire*

*Deux situations bien distinctes existent :*

- Le patient douloureux chronique sous morphine, présentant un épisode douloureux aigu qui nécessite un réajustement des posologies de morphine.
- Le patient opioïde dépendant, toxicomane, connu ou non, chez qui un épisode aigu va nécessiter une prescription de morphine à visée antalgique.

Nous ne fixerons ici que les grandes règles de prise en charge de la douleur chez ces patients dans les situations aiguës où la douleur doit être traitée rapidement ; dans les situations non urgentes, l'adaptation

et les règles de prescription seront fixées dans une consultation spécialisée.

### *Quelques rappels nosologiques*

1) L'accoutumance (la tolérance anglo-saxonne) est un état d'adaptation qui conduit à la baisse d'efficacité des antalgiques dans le temps et donc à la nécessité d'augmenter progressivement les doses pour obtenir le même effet.

2) La pseudo-accoutumance (ou pseudo-tolérance anglo-saxonne) correspond à la nécessité d'augmenter les doses de morphine non par accoutumance mais par d'autres causes : progression de la maladie, nouvelle maladie ou complication, augmentation de l'activité physique du patient... Parfois le manque d'observance est en cause, ou une interaction médicamenteuse. Il ne s'agit donc pas d'une dépendance psychique (addiction).

3) Parfois une dépendance est suspectée alors qu'il ne s'agit que d'une pseudo-accoutumance. Les signes cliniques de la dépendance et de la pseudo-accoutumance sont quasiment identiques et le diagnostic ne pourra être fait que de manière rétrospective : si l'augmentation des doses et l'adaptation à la nouvelle situation sont bien prises en charge, le comportement de recherche de doses supplémentaires s'arrêtera. Chez un patient toxicomane la « recherche active » ou les demandes de morphine s'arrêtent lorsque l'épisode douloureux a cédé (par exemple après la fin d'une crise drépanocytaire aiguë), alors que chez le patient devenu dépendant, elle continuera entre les épisodes douloureux <sup>(1)</sup>.

4) L'addiction après un traitement antalgique morphinique semble rare <sup>(2)</sup> mais nous ne disposons pas de données pour déterminer une incidence exacte. Néanmoins, l'augmentation de l'utilisation médicale des morphiniques ces dernières années n'a pas conduit à l'accroissement de la toxicomanie avec ces produits (Onson, 2000).

5) La toxicomanie est un trouble du comportement avec consommation excessive et compulsive d'un médicament ou d'une drogue et perte de contrôle des limites.

6) Certaines données actuelles avancent qu'il existerait un terrain génétique à l'addiction.

7) Les patients toxicomanes mentent souvent sur leurs consommations pour obtenir les produits qu'ils souhaitent et inventent des histoires très convaincantes pour un « novice ».

### ***Les grandes règles pour la prise en charge d'une douleur aiguë chez un patient douloureux chronique:***

1) La dose quotidienne de morphine consommée doit être connue pour pouvoir calculer la dose nécessaire pour soulager l'épisode douloureux intercurrent.

2) Les patients douloureux chroniques ont habituellement une prescription de morphine à libération prolongée (LP) systématiques et des interdoses de morphine à libération immédiate (LI) à la demande pour les pics douloureux, de 1/6<sup>e</sup> à 1/10<sup>e</sup> de la dose quotidienne de morphine.

3) Par exemple, si un patient cancéreux prend habituellement 120 mg de morphine par jour (morphine à libération prolongée (LP): Skénan® ou Moscontin® 60 mg deux fois par jour), les interdoses nécessaires pour un pic douloureux lié à sa maladie sont de 10 à 20 mg de morphine à libération immédiate.

4) Deux situations distinctes peuvent se présenter :

- un épisode intercurrent suraigu (exemple: fracture ou brûlure...)
- ou l'apparition ou l'aggravation progressive en quelques heures ou jours d'une douleur surajoutée (progression de la maladie, reprise d'une activité physique chez un patient auparavant alité...).

5) Pour le soulagement de l'épisode aigu surajouté, le principe des interdoses supplémentaires doit être respecté (morphine à libération immédiate LI), et cette dose doit être ajoutée à la dose que l'on souhaite prescrire pour l'épisode aigu.

- par exemple, en cas de fracture, où une dose de charge est souvent nécessaire (morphine à libération immédiate : Actiskénan® ou Sevredol® 0,5 mg/kg, maximum 20 mg), la dose de morphine LI à

prescrire chez ce patient est de 30 à 40 mg (20 mg + 10 à 20 mg).

6) En cas d'apparition ou aggravation des douleurs progressivement en quelques heures ou jours, la posologie de base doit être augmentée par paliers de 30 à 50 %. Par exemple, passer de 60 mg de morphine LP deux fois par jour à 80 ou 90 mg par prise.

- Si la douleur n'est pas soulagée au bout de 24 heures, l'augmentation sera poursuivie au même rythme.
- Si plusieurs augmentations sont nécessaires rapidement, une accoutumance (tolérance anglo-saxone) sera suspectée. Il est parfois alors nécessaire de changer de morphinique (principe de la rotation des opioïdes).

### ***Les grandes règles pour la prise en charge d'une douleur aiguë chez un patient toxicomane :***

1) Utiliser préférentiellement des morphiniques oraux. Attention aux demandes de morphine injectable.

2) Utiliser préférentiellement des formes à libération prolongée. On pourra débiter avec des doses à « libération immédiate » (LI) pour soulager rapidement la douleur avant de passer à des formes à libération prolongée (LP).

3) Ne pas prescrire les prises « à la demande » dans ce contexte, mais seulement des prises conditionnées à une évaluation de la douleur et très vite converties en forme LP.

4) Ne pas utiliser d'agonistes partiels chez un utilisateur d'agoniste  $\mu$ .

5) Si la voie veineuse doit être utilisée (urgence, contexte de douleur très intense), privilégier la voie intraveineuse continue et non les bolus à la demande. La douleur doit alors être réévaluée très régulièrement par le personnel qui adaptera rapidement les posologies puisque le patient ne pourra le faire lui-même. Le passage à la voie orale se fera dès l'équilibre obtenu.

6) Évaluer la douleur avec des outils précis (EVA, EVS).

7) Prendre en compte la dette en opioïdes qui correspond à la dose

habituellement consommée par le patient ; celle-ci doit être ajoutée aux doses que l'on souhaite utiliser à visée antalgique.

8) Faire attention à la première dose : les patients opioïde-dépendants peuvent être plus sensibles à la douleur (seuils douloureux plus bas) et moins répondeurs à la morphine (besoins supérieurs).

9) En ambulatoire, réaliser des prescriptions limitées dans le temps (une semaine).

10) Revoir le patient très régulièrement pour réévaluer la douleur et les consommations d'antalgiques.

11) Les prescriptions doivent être réalisées par un seul prescripteur, et être retirées dans une seule pharmacie (à contacter éventuellement au préalable).

12) Éviter le plus possible les associations médicamenteuses.

13) Prêter attention aux comportements inhabituels chez le patient (excitation, agitation, sourires...) pouvant faire craindre une récurrence de la consommation addictive.

### *Références*

1. Lusher J, Elander J, Bevan D, Telfer P, Burton B. Analgesic addiction and pseudoaddiction in painful chronic illness. *Clin J Pain*. 2006 Mar-Apr;22(3):316-24.
2. Portenoy RK, Dole V, Joseph H, Lowinson J, Rice C, Segal S, Richman BL. Pain management and chemical dependency. Evolving perspectives. *JAMA*. 1997 Aug 20;278(7):592-3.

## MORPHINE ET DOULEUR CHRONIQUE

*Dr Serge Perrot*

La douleur est habituellement classée en différents mécanismes : nociceptifs, neuropathiques ou psychogènes, ou selon un cadre temporel : aigu ou chronique. En fait, un grand nombre de patients se plaignent de douleurs de mécanismes intriqués et des douleurs aiguës peuvent survenir chez des patients souffrant depuis longtemps de douleurs chroniques. Cette situation, assez fréquente, pose des difficultés d'évaluation et de prise en charge, notamment médicamenteuse, qui doivent être connues des médecins mais aussi de tous les soignants impliqués dans le traitement.

Il existe un certain nombre d'obstacles et de spécificités dans la prise en charge d'un accès aigu chez un patient douloureux chronique, notamment dans des douleurs non cancéreuses. Ainsi, on peut se trouver confronté à :

- la difficulté d'évaluer une douleur aiguë sur un fond douloureux chronique, comportant déjà des aspects multifactoriels à intégrer dans cette douleur aiguë ;
- la difficulté de fixer des objectifs thérapeutiques réalistes pour le soulagement de la crise aiguë, chez un patient en échec de traitement chronique, notamment pour une douleur non cancéreuse ;
- la difficulté de traiter un patient ayant déjà eu recours à différentes approches, à des doses parfois importantes de médicaments, et ayant déjà été confronté à des échecs thérapeutiques.

Dans ce contexte, la prescription de morphiniques est particulièrement complexe, elle doit tenir compte du type de morphinique déjà utilisé pour les douleurs chroniques, de la durée d'action des produits, des effets secondaires préalablement induits et surtout des objectifs fixés dans le traitement de l'accès aigu. En fait, il faut différencier d'emblée l'accès douloureux paroxystique survenant chez un patient cancéreux et l'épisode aigu chez un patient douloureux chronique non cancéreux, souffrant par exemple d'une lombalgie chronique, d'une fibromyalgie, d'une douleur arthrosique, voire d'une douleur neuropathique.

### ***Difficultés d'évaluation de la douleur aiguë chez un douloureux chronique***

L'apparition d'un accès aigu chez un patient douloureux chronique est un événement qui doit à la fois faire mettre en place une prise en charge rapide et qui nécessite aussi une évaluation parfois très approfondie. Il ne faut donc pas se précipiter pour adjoindre immédiatement un nouvel antalgique ou une nouvelle technique, comportant un risque iatrogène (lié aux interactions médicamenteuses) et un risque d'échec rapide (lié aux expériences préalables ou à la pathologie). À l'inverse, ce n'est pas parce que l'on est dans un contexte chronique qu'il faut laisser le patient sans nouvelles ressources lors d'un épisode aigu.

Dans un contexte de douleur aiguë survenant chez un douloureux chronique, il faudra donc rechercher :

- l'exacerbation du phénomène déjà en cause dans la pathogénie de la douleur chronique ;
- l'apparition d'une autre douleur ou d'une complication de la pathologie initiale ;
- une modification thérapeutique, parfois un écart d'observance, difficile à mettre en évidence. Il peut parfois s'agir d'un changement inapproprié de forme : un traitement à libération prolongée remplacé par un traitement à action rapide ;
- l'apparition d'une résistance à un traitement, éventuellement une accoutumance aux opioïdes ou à d'autres substances ;
- l'intrication à une problématique nouvelle : problème social, psychologique, voire un litige ;
- la modification des objectifs thérapeutiques induite par un changement de la vie du patient.

### ***Difficultés de prise en charge d'une douleur aiguë chez un patient déjà traité pour une douleur chronique***

Souvent les patients ne sont pas capables d'énumérer les traitements en cours ou antérieurs et il est difficile de savoir ce qu'il est possible de modifier ou d'introduire sans risque lors de l'accès aigu. Cela est particulièrement vrai dans les douleurs non cancéreuses où les approches sont multiples, et parfois mal coordonnées entre les diffé-

rents intervenants, par exemple dans une arthrose des membres inférieurs ou une lombalgie chronique. En général, dans les douleurs cancéreuses, les traitements antalgiques sont mieux connus, mieux codifiés et les ordonnances de morphiniques, réalisées à intervalle de 28 jours, permettent de mieux assurer le suivi médicamenteux.

Un patient déjà traité pour une douleur chronique reçoit en général différents antalgiques, de classes différentes. Il est donc indispensable de connaître son traitement pour :

- éviter les surdosages médicamenteux ;
- éviter les interactions iatrogènes ;
- éviter d'additionner deux médicaments de la même famille, notamment les A.I.N.S., sauf si l'on combine des traitements de durées d'action différentes ;
- savoir ce qu'il est possible d'introduire pour améliorer la prise en charge.

Dans ce cas, il faudra combiner les approches thérapeutiques utilisées dans la douleur chronique et la douleur aiguë :

- avoir une vision multidisciplinaire dans un contexte aigu ;
- renforcer les différents axes de la prise en charge, autant médicamenteux que non médicamenteux ;
- évaluer les problématiques psycho-sociales ayant pu favoriser l'accès aigu ;
- tout ceci dans l'urgence pour assurer une sédation rapide.

Chez un patient cancéreux, dans un accès douloureux paroxystique prévisible (lié aux soins par exemple) ou non, la prescription de morphine est bien codifiée, centrée sur les formes à libération immédiate : orale, transmuqueuse, voire sous-cutanée ou intraveineuse. Les doses de morphine à action immédiate sont calculées selon les doses de morphine à action prolongée déjà prescrites.

Chez un patient non cancéreux souffrant d'un accès aigu d'une douleur chronique, la prescription de morphine immédiate nécessite une évaluation et une réflexion approfondies. Il n'existe pas d'étude validée permettant de calculer les doses de morphine à action immédiate nécessaires et l'on se réfère aux douleurs cancéreuses bien que le mécanisme soit très différent. De même, le schéma des paliers de

l'OMS pour la prescription de morphine n'est pas pertinent ici. Il faut donc, dans cette situation aiguë, garder le schéma de traitement d'une douleur chronique, multidimensionnelle, à traiter dans l'urgence. Ainsi, la prise en charge des douleurs post-opératoires des patients douloureux chroniques traités par morphiniques au long cours est parfois délicate.

En conclusion, la prise en charge d'une douleur aiguë chez un patient déjà traité pour une douleur chronique implique donc tous les acteurs du traitement de cette douleur chronique : personnels soignants, psychothérapeutes, assistants sociaux, kinésithérapeutes, et différents spécialistes médicaux. La situation sera très différente selon qu'il s'agisse d'une douleur cancéreuse ou non, notamment pour les prescriptions médicamenteuses. Dans tous les cas, la coordination de l'équipe sera fondamentale et elle devra s'impliquer en urgence pour assurer au patient un soulagement rapide et efficace.

### *Références*

- Cooper RG, Booker CK, Spanswick CC. What is pain management, and what is its relevance to the rheumatologist? *Rheumatology* 2003 ;42 :1133-7.
- Curtiss CP, Haylock PJ. Managing cancer and noncancer chronic pain in critical care settings. Knowledge and skills every nurse needs to know. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2001 ; 13 : 271-80.
- Gordin V, Weaver MA, Hahn MB. Acute and chronic pain management in palliative care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001 ; 15 : 203-34.
- Fitzgibbon DR, Posner KL, Domino KB, Caplan RA, Lee LA, Cheney FW; American Society of Anesthesiologists. Chronic pain management: American Society of Anesthesiologists Closed Claims Project. *Anesthesiology*. 2004 ;100:98-105.
- Goldstein FJ. Adjuncts to opioid therapy. *JAOA* 2002 ; 102 : (suppl 3) S15-S20.
- Hansen GR. Management of chronic pain in the acute care setting. *Emerg Med Clin North Am* 2005 ; 23: 307-38.
- Svenson JD, Davis JJ, Johnson KB. Postoperative care of the chronic opioid-consuming patient.

## MORPHINE ET DOULEUR NEUROPATHIQUE

*Dr Louis Brasseur*

Le milieu de la neurologie a longtemps été méfiant vis-à-vis de la morphine. Ce n'est que depuis une quinzaine d'années que sa place dans le traitement de la douleur neuropathique est réellement envisagée.

### *Pourquoi identifier la douleur neuropathique ?*

La notion de douleur neuropathique s'est imposée de façon de plus en plus évidente au cours des dernières années. Elle correspond à la douleur associée à une lésion du système nerveux périphérique et/ou central. Si les mécanismes sont loin d'être tous bien connus, on s'accorde à l'identifier en clinique sur une symptomatologie basée par l'utilisation de mots caractéristiques pour la définir (« brûlure », « décharges électriques », etc.) associée à un examen neurologique et un certain nombre d'examen complémentaires (IRM, explorations électrophysiologiques). Récemment un questionnaire français (DN4) a été mis au point pour faciliter le diagnostic <sup>(1)</sup>.

### *Morphine et douleur neuropathique*

Depuis longtemps, cette douleur est considérée comme difficile à traiter. On s'accorde pour considérer que les antidépresseurs, et en particulier les tricycliques, ainsi que les antiépileptiques sont efficaces <sup>(2)</sup>. Cependant, il n'est pas exceptionnel que cette efficacité ne soit que partielle. La place des opioïdes est plus difficile à définir. Il y a une vingtaine d'années, il existait une sorte de dogme considérant qu'il n'y avait aucune place pour ces médicaments dans ce type de douleur <sup>(3)</sup>. Avec le temps, cette idée a été remise en cause <sup>(4,5)</sup>. Il a en effet été remarqué que de nombreux patients avaient une réponse favorable, tout au moins à une phase initiale. Et dans certains cas, on évoque la possibilité que la douleur puisse être mixte, à la fois neuropathique et nociceptive <sup>(6)</sup>, ce qui pourrait être une explication au bénéfice observé. Il a également été montré que l'association d'un opioïde à une autre molécule (antiépileptique) permettait d'améliorer les résultats <sup>(7)</sup>.

### *Un exemple à part: les « breakthrough pain » (douleurs fulgurantes ou paroxystiques)*

Un exemple de douleur aiguë neuropathique est retrouvé en cancérologie dans ce que l'on définit comme « breakthrough pain »<sup>(8)</sup>; ces douleurs paroxystiques ou épisodiques qui surviennent brutalement sur un fond continu et qui rendent inefficace un traitement par ailleurs efficace sur la douleur de fond. La morphine immédiate per os permet d'une façon relativement rapide de revenir à un niveau acceptable: le malade averti doit prendre son (ses) comprimé(s) dès qu'il ressent les premières manifestations du paroxysme douloureux. Les doses sont souvent importantes pour ces prises, et la commodité d'un sixième de la dose quotidienne, qui a pu être proposée, est souvent insuffisante.

En conclusion, un patient atteint de douleurs neuropathiques peut donc bénéficier de la prise d'un opioïde, et en particulier de morphine « immédiate », pour une douleur aiguë. L'attitude pratique s'impose donc, en titrant, parfois avec des doses qui peuvent paraître importantes par rapport à ce que l'on propose habituellement pour des douleurs nociceptives.

### *Références*

1. Bouhassira D et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004,108(3) : 248-257.
2. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ et al. Algorithm for neuropathic pain treatments :An evidence based proposal. *Pain*, 2005, 118 : 289-305.
3. Arner S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1988 ;33 : 11-23.
4. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain : new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain* 1990, 43 : 273-286.
5. DelleMijn P. Are opioids effective in relieving neuropathic pain ? *Pain* 1999, 80 : 453-462.
6. Ashbury AK, Fields HL. Pain due to peripheral nerve damage: a hypothesis. *Neurology* 1984 ;34 : 1587-90.

7. Gilron I, Bailey JM, Dongsheng Tu ME, Holden RR, Weaver DF, Ph.D, Houlden RL. Morphine, Gabapentin, or Their Combination for Neuropathic Pain. *N Engl J Med*, 2005, 352 (13) : 1324-1334.
8. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*, 1990, 41(3) : 273-281.

## MORPHINE ET DOULEUR ABDOMINALE

*Agnès Ricard-Hibon*

Une jeune femme de 38 ans arrive dans un contexte fébrile aux urgences de l'hôpital pour une douleur abdominale aiguë. Elle n'a pas d'ATCD connu - ni médical, ni chirurgical - et ne prend aucun traitement en dehors d'une contraception orale. Elle se plaint d'une douleur abdominale violente en fosse iliaque droite avec une température à 38,5 °C, des nausées sans vomissements.

***Que peut faire l'infirmière (IOA) à l'accueil de la patiente pour ces douleurs avant avis médical?***

***Dans quelles conditions?***

- Évaluation de l'intensité de la douleur;
- Traitement sur protocole par antalgiques de niveau 1 (paracétamol);
- Protocole infirmier validé par équipe médicale et appel du médecin en priorité en raison de l'intensité de la douleur.

***Peut-on évaluer la douleur en urgence? Comment?***

- Oui, par une échelle d'auto-évaluation type EN ou EVA.

Vous avez examiné la patiente et vous trouvez une défense dans la fosse iliaque droite. La douleur est très intense, considérée comme insupportable par la patiente. Vous êtes en attente des examens radiologiques et de l'avis d'un chirurgien.

***Est-il possible de traiter la douleur aiguë abdominale par morphine avant l'examen clinique fait par un chirurgien ?***

- Oui.

***Pourquoi ?***

- Pas d'erreur diagnostique ou thérapeutique après traitement morphinique ;
- Amélioration des conditions d'examen clinique ;
- Éthique.

***Quels traitements antalgiques instituez-vous dans ce contexte ? Décrivez votre prescription.***

- Morphine titrée intraveineuse ;
- Bolus initial de 0,05 mg/kg puis 2 à 3 mg toutes les 5 minutes ;
- Association à antalgiques de niveau I type paracétamol discuté (1 g/8 heures) ;
- Jusqu'à obtention d'une EVA < 3/10 ;
- Surveillance clinique : FR, conscience et EVA/EN et SpO<sub>2</sub> ;
- Poursuite de la surveillance pendant les examens complémentaires.

**Les examens orientent vers une salpingite. Le traitement antalgique que vous avez institué a soulagé la douleur initiale. Vous hospitalisez la patiente à l'Unité d'Hospitalisation de Courte Durée.**

***Décrivez votre prescription du relais antalgique.***

- Relais morphine PCA ou morphine sous-cutanée (1/2 dose initiale pour obtention du soulagement/4 heures).

**Les chirurgiens de votre hôpital sont opposés au traitement de la douleur abdominale aux urgences avant un examen clinique fait par eux. Quels sont les arguments que vous pouvez développer pour les convaincre de la nécessité de traiter efficacement la douleur abdominale aux urgences ?**

**• Arguments scientifiques :**

Six études publiées dans la littérature internationale, et dont certaines sont des méta analyses, montrent que la morphine administrée pour soulager les douleurs abdominales ne masque pas l'étiologie de ces douleurs et n'expose pas à des erreurs ou à des retards diagnostiques

- Attard et al. Br Med J 1992 ;305 :554-6.
- Pace and Burke. Acad Emerg Med 1996;3:1086-92.
- Lo Vecchio et al. J Emerg Med 1997;15:775-9.
- Vermeulen et al. Radiology 1999 ;210 :639-43.
- McHale and Lo Vecchio. Eur J Emerg Med 2001 ;8 :131-6.
- Thomas et al. J Am Coll Surg 2003 ;1196 :18-31.

À l'inverse, il n'existe pas d'étude pour prouver le contraire.

### Arguments de terrain

Pour convaincre, il faut donner des chiffres: effectuer un audit des malades ayant des douleurs abdominales aux urgences pour notamment évaluer:

- l'intensité des douleurs aux urgences ;
- les délais entre la demande d'avis diagnostique du médecin urgentiste et l'arrivée du chirurgien ;
- les traitements antalgiques reçus, leurs horaires d'administration ainsi que leur efficacité.

Finaliser par la rédaction d'une procédure commune entre urgentistes et chirurgiens sur la prise en charge de la douleur abdominale aux urgences (avec utilisation de la morphine titrée).

## MORPHINE ET DOULEUR CARDIO-VASCULAIRE

*Dr Agnès Ricard-Hibon*

Une femme appelle le SAMU pour son mari de 47 ans, qui souffre d'une douleur coronarienne. Ce patient a comme facteur de risque cardiovasculaire: le tabac, le stress professionnel, ATCD familiaux d'IDM. À l'arrivée du SAMU, la douleur est toujours présente, il est en sueurs. Sa PA est à 170/90 mmHg, FC 120/min, Fresp 25/min. L'examen clinique montre quelques crépitations aux bases. L'ECG montre un sus-décalage ST en antéroseptal.

### *L'intensité douloureuse de ce patient est-elle évaluable?*

Oui. Toute douleur peut-être évaluée en MU (faisabilité des échelles

à plus de 80 %). L'intensité de la douleur doit être évaluée par les échelles d'auto-évaluation comme l'EVA ou l'EN. En deuxième intention, l'EVS pourra être utilisée.

***La douleur dans ce contexte doit-elle être traitée ?***

Oui. En dehors de la nécessité éthique de soulager le patient, la douleur est délétère dans ce contexte car elle provoque une tachycardie par activation du système sympathique, ce qui peut aggraver l'ischémie myocardique et la survenue de troubles du rythme. Le soulagement de la douleur fait partie du traitement de cette détresse vitale.

***La morphine intraveineuse titrée est-elle contre-indiquée dans ce contexte ?***

Non.

***Quelle est votre stratégie thérapeutique concernant la douleur de ce patient. Quels médicaments utilisez vous ?***

Morphine titrée intraveineuse systématique pour des EVA-EN > 6 et à discuter pour des EVA-EN entre 4 et 6. Bolus initial de 0,05 mg/kg suivi de bolus itératifs de 2 à 4 mg toutes les 5 minutes jusqu'à obtention d'une EVA-EN < 3. Surveillance de la fréquence respiratoire et du score de sédation. Association possible à des antalgiques de niveau I, type paracétamol 1 g toutes les 6 heures.

***Le cardiologue à son arrivée vous reproche la stratégie thérapeutique que vous avez choisie, sous prétexte que cela interfère avec les décisions thérapeutiques à visée cardiovasculaire. Que répondez-vous ?***

Aucune donnée dans la littérature pour justifier ce reproche. Effets bénéfiques de l'analgésie sur la tachycardie et les troubles du rythme (cf. 2<sup>e</sup> question). La stratégie thérapeutique de reperfusion coronaire est basée sur d'autres critères que la persistance ou non de la douleur. Nécessité éthique de soulager la douleur.

## MORPHINE ET DOULEUR TRAUMATIQUE

*Dr Agnès Ricard-Hibon*

Vous êtes médecin de garde dans une équipe du SMUR et vous êtes amené à prendre en charge un patient âgé de 35 ans, victime d'un accident de la voie publique. Le patient est conscient, et présente une fracture fermée de la diaphyse fémorale droite très déplacée. Le reste du bilan traumatique est normal. La PA est à 140/80, la FC à 110. Le patient est algique.

***Quelle est votre stratégie concernant l'antalgie de ce patient en ventilation spontanée? Citer deux stratégies thérapeutiques. Expliquer votre choix et préciser la technique utilisée et les précautions à prendre.***

Évaluation de l'intensité de la douleur (EVA et/ou EN) et antalgie guidée par l'intensité douloureuse. Protection contre l'hypothermie et explications au patient. Immobilisation après réduction de la fracture sous antalgie bien conduite.

- Bloc du nerf fémoro-cutané latéral : (technique du bloc ilio-fascial ou bloc 3 en 1 de Winnie).
  - Précaution : Absence de troubles vasculo-nerveux d'aval, pas de troubles de coagulation, pas d'infection au point de ponction. Surtout pas de bupivacaïne. Monitoring hémodynamique et respiratoire en place. Matériel de réanimation vérifié.
  - Aiguille à biseau court pour Anesthésie Loco-Régionale (ALR). Lidocaïne à 1 % adrénalinée : 20 à 30 ml après un test d'aspiration. Immobilisation +++. Surveillance.
  - Association au MEOPA inhalé.
- Analgésie intraveineuse
  - Précautions : monitoring hémodynamique et respiratoire en place. Matériel de réanimation vérifié. Antidotes disponibles.
  - Morphine titrée intraveineuse ± associée à des antalgiques mineurs (paracétamol injectable, MEOPA). Guidée sur les valeurs de l'EVA. Dose initiale de 0,05 mg/kg (ou bolus initial de 1 à 4 mg) puis morphine titrée par bolus de 1 à 4 mg IVD toutes les 5 à 7 minutes. Surveillance : échelle de douleur, FR, SpO<sub>2</sub>, score de Ramsay. Objectifs d'analgésie-sédation : EVA < 3/10 et/ou EVS < 2 et score de Ramsay à 2.

- Éviter l'association aux benzodiazépines (cumul des effets secondaires). Réservés uniquement en cas de persistance d'une agitation malgré une antalgie bien conduite. Titration de midazolam : 1 mg par 1 mg.
- Pas de fentanyl en bolus chez le patient en ventilation spontanée.
- Précaution particulière : la réalisation d'une ALR après une titration morphinique intraveineuse peut entraîner des risques de surdosage par levée du stimulus douloureux.

## MORPHINE ET DOULEUR LIÉE AUX SOINS CHEZ L'ENFANT

*Dr Barbara Tourniaire*

**Une attention toute particulière doit être portée à la douleur provoquée par les soins chez l'enfant. Selon son âge et son niveau cognitif, la nécessité du soin peut ne pas être perçue par l'enfant, ce qui participe à majorer la peur et la douleur.**

Cette peur des enfants a souvent été mise en avant pour ne pas prendre en charge correctement la douleur : « *Il a peur, il n'a pas mal* », « *ça ne fait pas si mal que ça* », « *ça n'est rien, juste une petite piquûre* ». Encore plus que chez l'adulte, la variabilité de la tolérance aux douleurs des soins est importante chez l'enfant. Ainsi, un prélèvement sanguin peut être bien accepté et « géré » par certains enfants et entraîner, chez un autre, une panique. Ces différences feront passer les deuxièmes pour des enfants qui « *en rajoutent* », exagèrent, n'ont « *pas si mal que ça* ».

Les études montrent bien qu'effectivement la peur majore la douleur <sup>(1,2)</sup>. Ainsi, la prévention de la douleur induite par les soins passe par des moyens médicamenteux, mais aussi par l'accompagnement par des moyens psychologiques.

### **La présence des parents**

Les parents, longtemps exclus au moment des soins, sont actuellement mieux acceptés. De nombreuses études confirment que, non seulement leur présence ne gêne pas le soin, mais, le plus souvent,

elle permet un déroulement dans de meilleures conditions <sup>(5,4)</sup>. De manière très majoritaire, les parents et les enfants souhaitent cette présence. La pratique quotidienne montre par ailleurs que les services qui acceptent cette présence sont aussi ceux qui utilisent le mieux et le plus les moyens antalgiques. Ceux-ci sont en effet les garants d'un soin dans des conditions acceptables et la présence des parents ne sera alors pas gênante. Bien préparés (quel sera le rôle des parents, où seront-ils par rapport à l'enfant, que peuvent-ils mettre en place : raconter une histoire, tenir la main, garder l'enfant sur leurs genoux...), les parents sont souvent une aide précieuse pour l'enfant et même le soignant <sup>(5)</sup>.

### *L'information*

Une information compréhensible par l'enfant doit lui être apportée, et elle doit être adaptée à son niveau cognitif. Des supports d'information se développent (Cd-rom, films, fiches <sup>(6)</sup>, poupées, jeux <sup>(7)</sup>...), et facilitent beaucoup la compréhension des soins et donc l'adhésion de l'enfant. Cette information doit expliquer le déroulement du soin mais aussi les moyens antalgiques utilisables. Au mieux, des règles d'« arrêt de soin » seront fixées : si le soin se passe mal, est trop douloureux, il sera interrompu, un antalgique supplémentaire et/ou un sédatif seront alors administrés...

### *L'installation de l'enfant, la distraction*

Le confort de l'enfant lors du soin est important. Il est important de laisser à l'enfant une marge de manœuvre, de ne pas forcément l'allonger si ce n'est pas nécessaire (un prélèvement sanguin peut être fait sur les genoux des parents par exemple), de lui laisser choisir dans la mesure du possible sa position, le côté du prélèvement, de le laisser décoller lui-même le pansement...

### *L'hypnose et la relaxation*

Ces méthodes, souvent très efficaces, peuvent être proposées à l'enfant par un personnel formé, en association aux autres moyens.

### *Les moyens médicamenteux*

Ces moyens ne seront pas détaillés ici ; leurs modes d'utilisation et posologies... sont détaillées dans de nombreux ouvrages pédiatriques et sur le site [www.pediadol.org](http://www.pediadol.org). Selon l'intensité de la douleur du

soin, un ou plusieurs de ces antalgiques seront prescrits. Parfois une sédation-analgésie sera nécessaire, voire une anesthésie générale.

- La crème EMLA® doit être appliquée systématiquement pour les prélèvements veineux, sauf si l'enfant le refuse. Elle est nécessaire en association d'autres antalgiques pour les ponctions lombaires, les myélogrammes, les gestes dermatologiques superficiels...

- Le MEOPA (mélange équimoléculaire oxygène protoxyde d'azote). L'inhalation de MEOPA permet une analgésie de surface et une anxiolyse. L'AMM précise que ce médicament peut être administré par tout soignant bien formé et accoutumé de la méthode. Cette méthode a révolutionné les soins chez l'enfant et doit être proposée pour tout soin douloureux : ponction lombaire, myélogramme, pansement, radiographie sur un membre cassé ou douloureux... mais aussi kinésithérapie, toilette, mobilisation... Le MEOPA sera le plus souvent associé à un morphinique pour les soins les plus douloureux, ce qui permet une potentialisation mutuelle des effets antalgiques.

- Les solutions sucrées : saccharose 30 % ou glucose 30 % entraînent une analgésie chez le nouveau-né et jusqu'à l'âge d'environ 3 mois. Tout soin douloureux peut être une indication. L'administration doit se faire deux minutes avant le soin.

- Les morphiniques : la nalbuphine (Nubain®) est le principal morphinique utilisé pour les prémédications des soins, en intrarectal (0,4 mg/kg) ou en intraveineux (0,2 mg/kg). Si un enfant reçoit de la morphine pour une douleur sous-jacente, bien entendu la nalbuphine ne devra pas être administrée pour le geste en raison de son action partiellement antagoniste.

La morphine peut être utilisée, soit par voie orale (0,5 mg/kg trente à soixante minutes avant un soin), soit par voie intraveineuse en bolus (demander à l'enfant de faire un ou deux bolus de la PCA si cela est le cas, ou bolus intraveineux réalisé par l'infirmier en l'absence de PCA : 0,1 mg/kg, plus ou moins suivi d'autres bolus). Selon le niveau de douleur, elle sera le plus souvent associée au MEOPA ou à un anxiolytique.

### Références

1. The association of preprocedural anxiety and the success of procedural sedation in children: Schreiber KM, Cunningham SJ, Kunkov S, Crain EF : Am J Emerg Med. 2006 Jul;24(4):397-401.

2. Adjunctive non-pharmacological analgesia for invasive medical procedures: a randomised trial. *Lancet*. 2000 Apr 29;355(9214):1486-90. Lang EV, Benotsch EG, Fick LJ, and co.
3. The role of parental presence in the context of children's medical procedures : a systematic review: Piira T, Sugiura T, Champion GD, Donnelly N, Cole ASJ. *Child Care Health Develop* 2005 ; 31 : 233-243.
4. Family members do not disrupt care when present during invasive procedures: Sacchetti A, Paston C, Carraccio C. : *Acad Emerg Med* 2005 May ; 12(5) : 477-9
5. Film : « soins douloureux en pédiatrie, avec ou sans les parents » ; auteurs : EGalland, R.Carbajal, D.Chen Salmon.
6. Fiches Sparadrap sur la ponction lombaire, la cystographie, la fibroscopie digestive haute, la prise de sang, les points de suture: [www.sparadrap.org](http://www.sparadrap.org)
7. Film édité par Sparadrap: « informer par le jeu à l'hôpital. Pour préparer un enfant à un soin, un examen, une intervention ».

# 11. ANNEXES

---

Annexe 1 : Ordonnance sécurisée

Annexe 2 : Échelles EVA, EN, EVS

Annexe 3 : Échelle DOLOPLUS 2

Annexe 4 : Échelle ECPA

Annexe 5 : Échelle comportementale simplifiée (ECS)

## Annexe 1 : Ordonnance sécurisée

La morphine ne peut être délivrée que sur ordonnance sécurisée qui doit comprendre la date, l'identification du patient (nom, âge, poids), l'identification du médicament, les horaires d'administration, la durée du traitement.

Docteur Mathieu Bertoïn  
Médecin Généraliste  
44 rue de la Libération  
63 000 Clermont-Ferrand  
Tél : 04 73 62 35 21

Sur rendez-vous

Monsieur Clément Gounod  
38 ans, 72 kg, de sexe  
masculin  
Résidant 26 rue du Ruisseau  
Clermont-Ferrand

1) Skénan LP 30 mg :  
Une gélule à trente milligramme matin et soir pendant sept jours, soit  
quatorze gélules

2) Laxatif pendant 7 jours

Le neuf janvier deux mille cinq



2

0H102771000100

Membre d'une association agréée, le paiement des honoraires par chèque est  
accepté

## Annexe 2 : Échelles EVA, EN, EVS

### L'ÉCHELLE VISUELLE ANALOGIQUE (EVA)



Graduation de la ligne horizontale au verso de l'échelle (qui mesure 10 cm). L'emplacement du curseur donne l'intensité douloureuse, notée de 0 à 10.

### ÉCHELLE NUMÉRIQUE (EN)

*Douleur au moment présent :*

Pas de douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

*Douleur habituelle depuis les 8 derniers jours :*

Pas de douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

*Douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours :*

Pas de douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

### ÉCHELLE VERBALE SIMPLE (EVS)

*Douleur au moment présent :*

0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
--------------	-------------	--------------	--------------	--------------------------

*Douleur habituelle depuis les 8 derniers jours :*

0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
--------------	-------------	--------------	--------------	--------------------------

*Douleur la plus intense depuis les 8 derniers jours :*

0 absente	1 faible	2 modérée	3 intense	4 extrêmement intense
--------------	-------------	--------------	--------------	--------------------------

## Annexe 3 : Échelle DOLOPLUS 2

### Échelle DOLOPLUS 2

Nom : ----- Prénom :-----

Service : -----

OBSERVATION COMPORTEMENTALE		dates			
<b>RETENTISSEMENT SOMATIQUE</b>					
1. Plaintes somatiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pas de plainte</li> <li>• plaintes uniquement à la sollicitation</li> <li>• plaintes spontanées occasionnelles</li> <li>• plaintes spontanées continues</li> </ul>	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
2. Positions antalgiques au repos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pas de position antalgique</li> <li>• le sujet évite certaines positions de façon occasionnelle</li> <li>• position antalgique permanente et efficace</li> <li>• position antalgique permanente inefficace</li> </ul>	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
3. Protection de zones douloureuses	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pas de protection</li> <li>• protection à la sollicitation n'empêchant pas la poursuite de l'examen ou des soins</li> <li>• protection à la sollicitation empêchant tout examen ou soins</li> <li>• protection au repos, en l'absence de toute sollicitation</li> </ul>	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
4. Mimique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mimique habituelle</li> <li>• mimique semblant exprimer la douleur à la sollicitation</li> <li>• mimique semblant exprimer la douleur en l'absence de toute sollicitation</li> <li>• mimique inexpressive en permanence et de manière inhabituelle (atone, figée, regard vide)</li> </ul>	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
5. Sommeil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sommeil habituel</li> <li>• difficultés d'endormissement</li> <li>• réveils fréquents (agitation motrice)</li> <li>• insomnie avec retentissement sur les phases d'éveil</li> </ul>	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3

**RETENTISSEMENT PSYCHOMOTEUR**

6. Toilette et/ou habillage	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0
	• possibilités habituelles peu diminuées (précautionneux mais complet)	1	1	1	1
	• possibilités habituelles très diminuées, toilette et/ou habillage étant difficiles et partiels	2	2	2	2
	• toilette et/ou habillage impossibles, le malade exprimant son opposition à toute tentative	3	3	3	3
7. Mouvements	• possibilités habituelles inchangées	0	0	0	0
	• possibilités habituelles actives limitées (le malade évite certains mouvements, diminue son périmètre de marche)	1	1	1	1
	• possibilités habituelles actives et passives limitées (même aidé, le malade diminue ses mouvements)	2	2	2	2
	• mouvement impossible, toute mobilisation entraînant une opposition	3	3	3	3

**RETENTISSEMENT PSYCHOSOCIAL**

8. Communication	• inchangée	0	0	0	0
	• intensifiée (la personne attire l'attention de manière inhabituelle)	1	1	1	1
	• diminuée (la personne s'isole)	2	2	2	2
	• absence ou refus de toute communication	3	3	3	3
9. Vie sociale	• participation habituelle aux différentes activités	0	0	0	0
	• participation aux différentes activités uniquement à la sollicitation	1	1	1	1
	• refus partiel de participation aux différentes activités	2	2	2	2
	• refus de toute vie sociale	3	3	3	3
10. Troubles du comportement	• comportement habituel	0	0	0	0
	• troubles du comportement réactionnel itératif	1	1	1	1
	• troubles du comportement réactionnel permanent	2	2	2	2
	• troubles du comportement permanent (en dehors de toute sollicitation)	3	3	3	3
<b>SCORE .../30</b>					

Référence : Bernard Wary - Collectif Doloplus

## Annexe 4 : Échelle comportementale de la douleur chez la personne âgée (ECPA)

### PERSONNE ÂGÉE COMMUNICANTE

#### 1 • OBSERVATIONS AVANT LES SOINS

##### 1. Expression du visage : regard et mimique

- 0 : Visage détendu
- 1 : Visage soucieux
- 2 : Le sujet grimace de temps en temps
- 3 : Regard effrayé et/ou visage crispé
- 4 : Expression complètement figée

##### 2. Position spontanée au repos (recherche d'une attitude ou d'une position antalgique)

- 0 : Aucune position antalgique
- 1 : Le sujet évite une position
- 2 : Le sujet choisit une position antalgique
- 3 : Le sujet recherche sans succès une position antalgique
- 4 : Le sujet reste immobile comme cloué par la douleur

##### 3. Mouvement (ou mobilité) du patient, hors et/ou dans le lit

- 0 : Le sujet bouge ou ne bouge pas comme d'habitude
- 1 : Le sujet bouge comme d'habitude\* mais évite certains mouvements
- 2 : Lenteur, rareté des mouvements contrairement à son habitude\*
- 3 : Immobilité contrairement à son habitude\*
- 4 : Rareté des mouvements\*\* ou forte agitation, contrairement à son habitude\*

##### 4. Relation à autrui

- Il s'agit de tout types de relations :
- 0 : Même type de contact que d'habitude\*
  - 1 : Contact plus difficile à établir que d'habitude\*
  - 2 : Évite la relation contrairement à d'habitude\*
  - 3 : Absence de tout contact contrairement à d'habitude\*
  - 4 : Indifférence totale contrairement à d'habitude\*

\* : se référer aux jours précédents

\*\* : ou prostration

N.B. : les états végétatifs correspondent à des patients ne pouvant être évalués par cette échelle

## 2 • OBSERVATIONS PENDANT LES SOINS

### 5. Anticipation anxieuse aux soins

- 0 Le sujet ne montre pas d'anxiété
- 1 Angoisse du regard, impression de peur
- 2 Sujet agité
- 3 Sujet agressif
- 4 Cris, soupirs, gémissements

### 6. Réactions pendant la mobilisation

- 0 Le sujet se laisse mobiliser et/ou se mobilise sans y accorder une importance particulière
- 1 Le sujet a un regard attentif et semble craindre la mobilisation ou les soins
- 2 Le sujet retient la main ou guide les gestes lors de la mobilisation ou des soins
- 3 Le sujet adopte une position antalgique lors de la mobilisation ou des soins
- 4 Le sujet s'oppose à la mobilisation ou aux soins

### 7. Réactions pendant les soins des zones douloureuses

- 0 Aucune réaction pendant les soins
- 1 Réaction pendant les soins, sans plus
- 2 Réaction au toucher des zones douloureuses
- 3 Réaction à l'affleurement des zones
- 4 L'approche des zones est impossible

### 8. Plaintes exprimées pendant le soin

- 0 Le sujet ne se plaint pas
- 1 Le sujet se plaint si le soignant s'adresse à lui
- 2 Le sujet se plaint en présence du soignant
- 3 Le sujet gémit ou pleure silencieusement dès qu'on le soigne
- 4 Le sujet crie ou se plaint violemment dès qu'on le soigne



### *Pendant soins et mobilisation*

#### *7. Réactions aux soins*

• Nulles	0																		
• Faibles	1																		
• Fortes	2																		
• Impossible à évaluer	3																		

#### *8. Réactions à la mobilisation*

• Nulles	0																		
• Faibles	1																		
• Fortes	2																		
• Impossible à évaluer	3																		

### *Évaluer une fois par 24 heures*

#### *9. Sommeil (équipe de nuit)*

• Comme d'habitude	0																		
• Perturbé	1																		
• Impossible à évaluer	-																		

#### *10. Alimentation*

• Comme d'habitude	0																		
• Perturbé	1																		
• Impossible à évaluer	-																		

#### *Score final*

• Prise d'antalgiques < à 2 heures																			
• Traitement antalgique des 24 heures																			

Le score peut varier de 0 (douleur très improbable) à 10 (douleur très probable). Un score inférieur ou égal à 3 est peu évocateur d'une douleur physique. Un score supérieur à 3 est très évocateur d'une douleur physique et doit susciter une réunion d'équipe pour décider de la conduite à tenir.

## NOTES

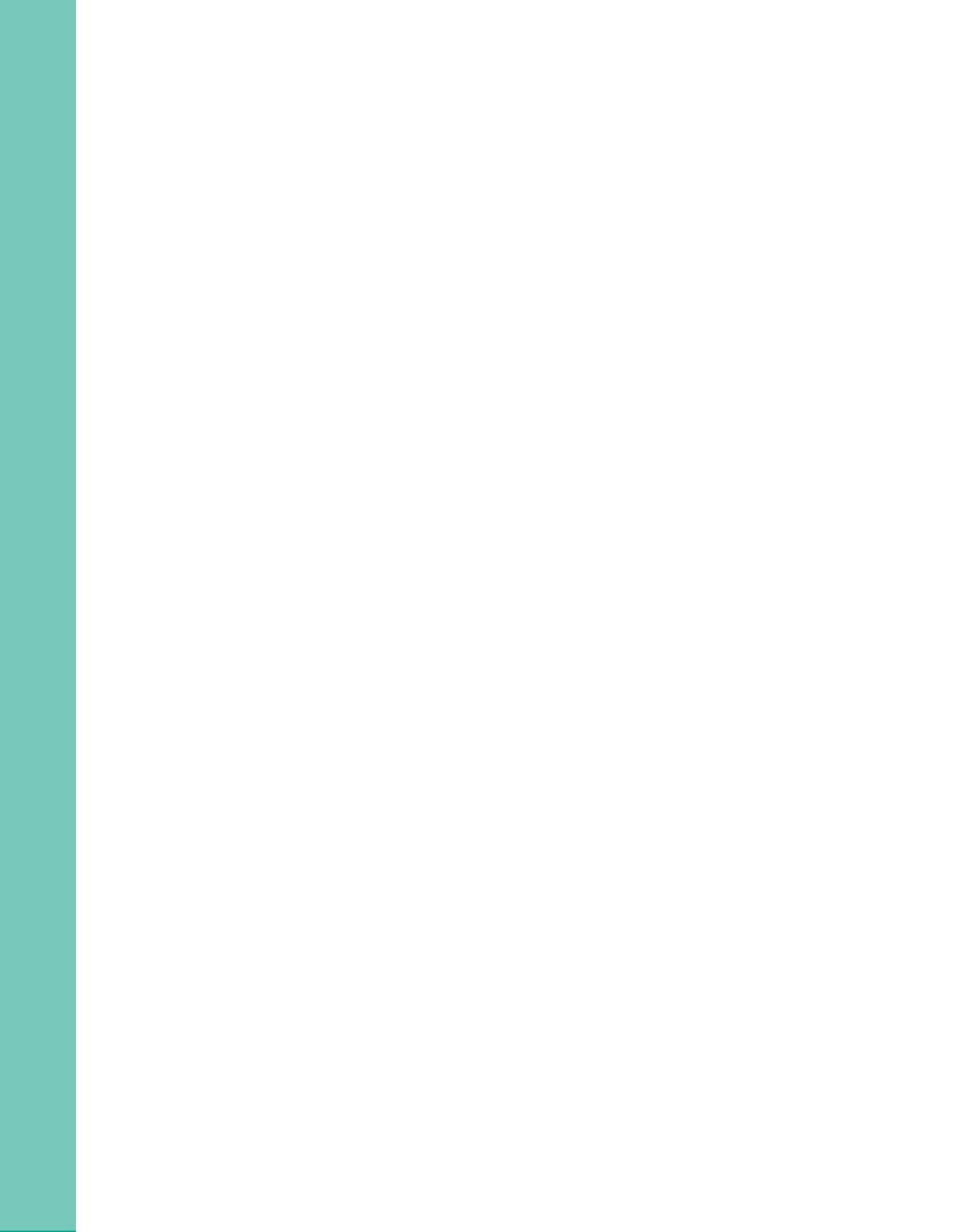


## NOTES



## NOTES







INSTITUT UPSA  
DE LA DOULEUR



Un engagement de Bristol-Myers Squibb