



Disponible en ligne sur [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



FAITES LE POINT

## Actualisation 2007 de la III<sup>e</sup> Conférence de consensus en médecine d'urgence (Créteil, avril 1993): le traitement médicamenteux de la douleur de l'adulte dans le cadre de l'urgence<sup>☆,☆☆</sup>

2007 update of the 3rd Consensus Conference in Emergency Medicine (Créteil, April 1993): Medicinal treatment of pain in adults in the emergency setting

**Albert Trinh-Duc<sup>\*</sup>, Aline Santin, Christophe Sureau, Gilles Bagou, Sandrine Charpentier, James Couvreur, Olivier Fougeras, Jorge Miranda, Jean-Marc Philippe, Christophe Perrier, Valérie Raphaël, Catherine Le Gall**

*Service d'accueil des urgences, centre hospitalier, route de Villeneuve-sur-Lot, 47923 Agen cedex 9, France*

Disponible sur Internet le 1 octobre 2008

### MOTS CLÉS

Douleur ;  
Médecine d'urgence ;  
Morphine ;  
Médicaments non  
morphinique ;  
Évaluation

**Résumé** Un questionnaire a été mis en ligne sur le site de la SFMU du 15 février 2007 au 15 avril 2007 pour évaluer l'impact de cette Conférence de consensus depuis sa réalisation en 1993. L'ensemble des 473 questionnaires remplis ont pu être exploités. Parmi les principaux résultats, on note que l'activité des médecins interrogés est mixte avec principalement une prise en charge de l'adulte. Les échelles numériques et analogiques sont les échelles les plus utilisées. Dolopus et la grille de Edin ne sont jamais utilisés. Soixante-deux pour cent des personnes interrogées utilisent un protocole de service. Soixante-douze pour cent des personnes interrogées ont une dose charge initiale de morphine puis une titration par bolus répétés. La prise en charge des patients douloureux semble donc en accord avec la Conférence de consensus. Une analyse de la littérature, sur la base de données Medline, a été effectuée avec des paliers de recherche décroissants en termes de niveau de preuve scientifique, ainsi que la base de données Cochrane ou sur ScienceDirect<sup>®</sup>. Comme pour les précédentes actualisations, les articles ont été classés de la façon suivante : études randomisées contrôlées, guides pratiques,

<sup>☆</sup> Sous-commission de la veille scientifique, Paris, 2007, SFMU.

<sup>☆☆</sup> Avec la collaboration de Jean-Louis Ducassé et de Vincent Bounes.

<sup>\*</sup> Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [albert.trinh-duc@wanadoo.fr](mailto:albert.trinh-duc@wanadoo.fr) (A. Trinh-Duc).

**KEYWORDS**

Pain;  
Emergency  
department;  
Morphine;  
No morphinic  
therapy;  
Evaluation

méta-analyses, puis revues d'articles. Les données concernant le traitement médicamenteux de la douleur dans le cadre de l'urgence ont été sélectionnées.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS.

**Summary** A questionnaire was posted on the SFMU website from February 15 through April 15 2007 in order to assess the impact of the 1993 Consensus Conference. Four hundred and seventy-three questionnaires were available for study. Among the main findings, it was noted that most of the emergency physicians had a mixed activity, with a predominance of the adult population. Numeric and analogue scales were widely used. Dolopus and the Edin scale were not employed. Sixty-two percent of persons interrogated used the unit protocol. Seventy-two percent of the interrogated persons had an initial dose of morphine then titration with repeated boluses. Management of adults with pain thus appears to be in compliance with the guidelines. An analysis of the literature, using Medline, Cochrane and ScienceDirect<sup>®</sup> was based on decreasing level of proof. As for the preceding updates, the articles were classified as follows: randomized controlled studies, practical guidelines, meta-analysis, review articles. Data concerning medication used in the emergency setting for pain relief were selected.

© 2008 Publié par Elsevier Masson SAS.

Cette analyse a été complétée par une recherche de la « littérature grise » auprès du Centre national de ressource sur la douleur, des Standards options recommandations (SOR), de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et au travers des différentes revues de la douleur pour les articles récents non encore référencés (*Pain Reviews, Pain, Acute Pain et European Journal of Pain, Drugs, Douleurs, Prescrire*), ainsi que dans les revues médicales françaises généralistes non indexées, de même que sur des moteurs de recherche tels que Google<sup>®</sup> ou des métamoteurs tels que Kartoo<sup>®</sup>, Vivissimo<sup>®</sup> et Ujiko<sup>®</sup>. Sur les bases Thériaque, Micromedex<sup>®</sup> ou le dictionnaire Vidal<sup>®</sup>.

Ce texte d'actualisation issu de la revue de la littérature est indissociable du texte de la Conférence de consensus initiale. Les auteurs recommandent aux lecteurs une lecture conjointe des deux textes. L'actualisation reprend chaque question de la Conférence de consensus. Le texte en italique rappelle les données de la Conférence de consensus de 1993. Une pondération a été apportée par les publications plus récentes sous réserve que celles-ci aient une valeur ajoutée ou renforcent le niveau de preuve. Conformément au texte des recommandations, les propositions ont été classées en niveaux de recommandation A, B ou C selon les modalités définies dans le préambule.

*L'association internationale pour l'étude de la douleur définit celle-ci comme « une expérience désagréable, sensorielle et émotionnelle, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite dans les termes évoquant un tel dommage ».*

La douleur est un motif très fréquent de consultation dans un service d'accueil et d'urgence (SAU). Si on la recherche, elle est retrouvée chez plus de quatre malades sur cinq.

Le rôle de tout soignant de ce service est d'aider, à soulager le plus rapidement et le plus complètement possible la douleur.

La douleur aiguë est un symptôme en général associé à une maladie ou à un traumatisme. Le traitement le plus effi-

cace sera toujours celui de la cause de la douleur. Cette attitude radicale n'est possible que si le diagnostic est établi afin qu'un traitement définitif puisse être appliqué. L'un et l'autre peuvent prendre du temps et ne sont pas toujours réalisables dans un SAU. En attendant, tout doit à tendre à supprimer la douleur ou du moins à la rendre tolérable.

Malgré l'existence de moyens pharmacologiques efficaces et variés, le traitement de la douleur dans les SAU est dramatiquement insuffisant. Cette oligoanalgésie a au moins quatre explications possibles :

- le simple fait de s'enquérir de l'existence d'une douleur n'est pas habituel dans un SAU ;
- la mauvaise connaissance de la pharmacologie, des risques et des indications des antalgiques morphiniques entraîne des traitements insuffisants et inefficaces ;
- les mécanismes, le retentissement délétère sur l'organisme et la prise en charge de la douleur aiguë ne font l'objet d'un enseignement spécifique que depuis très peu de temps ;
- enfin, beaucoup croient encore dans l'utilité de la douleur et craignent de masquer un élément éventuellement important du diagnostic en administrant un médicament antalgique.

Rechercher l'existence d'une douleur toujours exprimée, la quantifier dans un but thérapeutique, utiliser les médicaments justes, par la bonne voie, à la dose et à la fréquence adaptées, doit être un objectif prioritaire de toute l'équipe de soins.

### Question n° 1 : comment mesurer la douleur dans un SAU ? Quel est l'intérêt des échelles d'évaluation ?

La douleur est un phénomène objectif et multidimensionnel. L'existence et le retentissement de la douleur doivent et peuvent être systématiquement évalués dès le premier contact chez tous les patients [1].

## Pourquoi évaluer la douleur ?

Étudier et traiter un symptôme douloureux implique la mesure de l'intensité douloureuse. Or l'interrogatoire n'accorde à la douleur qu'une fonction de signal d'alarme mais ne constitue en rien une évaluation.

Une véritable évaluation doit comporter des pointages systématiques et réguliers de la douleur en recourant à des critères de mesure objectifs et reproductibles de ses différentes composantes : intensité, tolérance et soulagement thérapeutique.

L'évaluation permet alors :

- une identification systématique des malades présentant une douleur ;
- une amélioration de la relation soignant–malade en montrant au patient que l'on croit à sa plainte ;
- l'inclusion de la douleur dans les communications écrites et le dossier du malade.

L'évaluation de la douleur est encore insuffisante. Une étude préhospitalière a montré que seulement 17% des médecins l'utilisaient [2].

En 2003, dans une revue de la littérature, les auteurs [3] insistent sur le concept d'«oligoanalgésie». La douleur est sous-estimée et donc traitée insuffisamment, tant lors de la prise en charge hospitalière [4,5] que préhospitalière [2]. Cette douleur a des conséquences délétères sur l'état clinique du patient [6–8] et ne doit pas être sous-estimée même devant un patient en détresse vitale (niveau de recommandation grade B).

Les auteurs décrivent plusieurs causes d'oligoanalgésie :

- «des dogmes erronés» à savoir :
  - la prise en charge en priorité des détresses vitales au détriment de la douleur,
  - la volonté de ne pas interférer avec une douleur abdominale,
  - la notion de fatalité de la douleur ;
- l'absence de prise en charge globale du patient avec un traitement par spécialité d'organe ;
- les facteurs ethniques d'oligoanalgésie ont surtout été étudiés et démontrés outre atlantique (insuffisance de traitement des patients noirs ou latino-européens [9,10]), mais peu d'études européennes montrent des résultats similaires ;
- une insuffisance de traitement des patients âgés [11,12] ;
- des facteurs organisationnels : manque de personnel, services surchargés, défaut de transmission de l'information ;
- l'insatisfaction des patients est corrélée à l'insuffisance d'analgésie [13].

## Comment évaluer la douleur aiguë ?

Il existe deux types d'échelles d'évaluation : l'auto-évaluation ou évaluation effectuée par le malade, et l'hétéroévaluation ou évaluation effectuée par un observateur. Elles dérivent des échelles élaborées pour l'étude des douleurs chroniques.

## L'autoévaluation

### Les échelles unidimensionnelles

*Elles font appel à des outils où la communication verbale et l'abstraction tiennent une grande place.* L'utilisation de score d'évaluation a montré son intérêt dans l'augmentation d'administration d'antalgique en médecine d'urgence [14,15].

En 2003, les auteurs [3] reprennent les caractéristiques de ces différentes échelles :

- l'échelle numérique (EN) peut être utilisée en 101 (0–100) ou en 11 points, le zéro correspondant à l'absence de douleur [16,17] ;
- l'échelle de Keele [18] est une échelle verbale simple (EVS) catégorielle en cinq qualificatifs :
  - 0 = pas de douleur,
  - 1 = douleur faible,
  - 2 = douleur modérée,
  - 3 = douleur intense,
  - 4 = douleur atroce ;
- l'échelle visuelle analogique (EVA) est l'échelle de référence absolue (recommandée par le ministère de la Santé dans la directive de 1999) pour l'évaluation de la douleur et est recommandée par la Société française d'anesthésie et de réanimation pour l'analgésie en préhospitalier [19].

Cette échelle est équivalente à l'EN et une étude française [20] a montré qu'elle est au moins utilisable dans les urgences traumatiques. Elle se présente sous forme d'une règle avec une face présentant une ligne de 100 mm et une face non millimétrée présentée horizontalement ou verticalement au patient avec un curseur qu'il déplace entre deux bornes : «pas de douleur» à «douleur maximale imaginable» [21,22]. L'intensité douloureuse est quantifiée par le personnel soignant grâce à l'autre face [23].

Ces trois échelles sont donc utilisables en intra- et préhospitalier [24] avec des taux de faisabilité de 83 à 94% [20,25,26].

### Les échelles multidimensionnelles

*Aussi bien, le Mc Gill Pain Questionnaire que son adaptation française, le questionnaire de la douleur de Saint-Antoine, comporte des items multiples qui sont probablement trop complexes pour une évaluation de la douleur aiguë.*

*Les capacités d'abstraction sont réduites chez les jeunes enfants, chez les personnes ayant des troubles des fonctions supérieures, ceux soumis à une douleur extrême ou présentant des problèmes linguistiques. L'évaluation de ces populations nécessite l'emploi d'échelles mesurant les conséquences comportementales de la douleur.*

## Les hétéroévaluations ou échelles comportementales

*Elles ont été utilisées dans l'évaluation des douleurs obstétricales et postopératoires. Elles font appel à l'observation directe des patients. Elles prennent en compte :*

- les manifestations verbales : intensité et permanence des plaintes ;
- la demande d'antalgiques ;

- *les manifestations non verbales : agitation, attitude antalgique ;*
- *la durée du phénomène douloureux.*

Les échelles d'hétéroévaluation ont été évaluées en médecine d'urgence [20,25–27], mais ne sont pas utilisées par les équipes aux urgences.

Différentes échelles comportementales ont été évaluées chez les sujets âgés ayant une impossibilité à communiquer ou à mémoriser rendant ainsi l'utilisation des échelles d'autoévaluation impossibles. Deux échelles sont utilisées en France : l'échelle Doloplus et l'échelle comportementale des personnes âgées (ECPA). L'échelle ECPA évalue la douleur avant et pendant les soins [28]. L'échelle Doloplus [29] est une échelle d'évaluation quantitative regroupée en trois sous-groupes dont les items (somatiques, psychomoteurs et psychosociaux) sont cotés selon quatre niveaux d'intensité (score de 0 à 30) [12].

L'échelle des visages douloureux utilisée chez les enfants a déjà été utilisée et a montré son intérêt chez les patients âgés non communicants [30].

Dans une conférence d'actualisation, les auteurs [27] déconseillent l'évaluation de la consommation d'antalgiques comme méthode de quantification de la douleur. Cette évaluation est utilisable seulement quand le patient s'autoadministre les antalgiques en dehors de la situation d'urgence. De même, les paramètres physiologiques (pression artérielle, fréquence cardiaque ou respiratoire) ne sont pas utilisables [31].

## Quels patients évaluer ?

*L'existence et le retentissement de la douleur doivent être évalués chez tous les patients et faire l'objet d'un recueil chiffré au même titre que les constantes vitales (pouls, tension).*

Rien ne vient contredire cette recommandation qui s'en trouve donc renforcée.

## Qui doit faire cette évaluation ?

*Elle est incluse systématiquement dans le premier interrogatoire réalisé par un membre de l'équipe soignante.*

En 1999, Ducassé et Fuzier [32] ont montré dans une étude que cette évaluation est réalisée le plus souvent par le médecin urgentiste (98%) plutôt que par l'interne (67%) et par l'infirmière en charge du patient plutôt que l'infirmière d'accueil (73%) et d'orientation (35%).

Le personnel médical et paramédical doit bénéficier d'une formation à l'utilisation de ces différentes échelles [33] et adhérer à la méthode d'évaluation choisie.

Des programmes d'enseignements doivent être mis en œuvre et évalués [33–37].

## Quand ?

*La première évaluation est réalisée dès l'entrée dans le service, puis renouvelée en fonction des thérapeutiques antalgiques et des diverses investigations.*

Différentes études ont cherché qu'elle était la meilleure échelle de mesure du renouvellement l'évaluation doulou-

reuse. Certaines mettent en avant l'EVA [38,39], d'autres, l'échelle verbale simple [40].

*Pour conclure, aucune échelle n'est validée à ce jour dans le cadre de la douleur aiguë dans un SAU. La validation est rendue difficile par l'absence de référence et par le caractère multidimensionnel du phénomène à décrire. Il n'en reste pas moins que les méthodes d'autoévaluation sont d'excellents moyens d'apprécier l'intensité douloureuse et l'amplitude du soulagement chez les patients conscients, capables d'écrire et de parler. Dans les autres cas, les échelles comportementales semblent plus adaptées.*

Les évaluations ont, depuis, permis de valider ces échelles en médecine d'urgence intra- et préhospitalière et d'étudier leur faisabilité [20,25]. L'EVA semble avoir un taux plus faible de faisabilité que les autres échelles et l'EVS a une sensibilité plus faible [20,24]. Les cotations de l'EVA pour un même patient semblent moins reproductibles que l'EN [20,25].

La corrélation entre les trois échelles a été étudiée. DeLoach et al. [41] retrouvent une corrélation de 0,94 entre EVA et EN, de 0,79 pour une pathologie urgente traumatique et 0,91 pour une pathologie médicale [20].

### Recommandations

*La douleur est sous-estimée et donc insuffisamment traitée dans le cadre de l'urgence. Cette douleur a des conséquences délétères sur l'état clinique du patient et ne doit pas être sous-estimée même devant un patient en détresse vitale (niveau de recommandation grade B). Les échelles EVA, EN et EVS sont utilisables en urgence (niveau de recommandation grade B). L'échelle des visages douloureux utilisée chez les enfants a déjà été utilisée et a montré son intérêt chez les patients âgés non communicants (niveau de recommandation grade C). L'évaluation de la consommation ou la mesure des paramètres physiologiques ne sont pas des mesures de quantification de la douleur (niveau de recommandation grade C).*

## Question n° 2 : quels sont les traitements de la douleur envisageables en urgences préhospitalières et dans un SAU ?

### Les traitements morphiniques

*Les morphiniques constituent dans la Conférence de 1993 l'une des classes médicamenteuses les plus utiles aux urgences pour le contrôle de la douleur et, notamment, des douleurs les plus intenses. La Conférence a développé l'utilisation de la morphine, des agonistes morphiniques (fentanyl, alfentanil) et des agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine). L'utilisation de la morphine est recommandée comme la drogue de choix avec une préférence pour son utilisation par voie intraveineuse par titration. Les voies intramusculaires ou sous-cutanées ne sont pas recommandées pour le contrôle en urgence de*



la douleur. Le protocole de titration décrit est l'injection de 0,1 mg/kg en dose de charge puis si au bout de 15 minutes l'effet antalgique n'est pas atteint, des réinjections de 2 mg toutes les 15 minutes peuvent être faites. Il n'y a pas de dose idéale, pas de dose plafond. Les effets secondaires doivent être connus et, notamment, la dépression respiratoire qui est majorée par des comorbidités : l'utilisation de psychotrope, l'éthylisme aigu, l'âge, l'obésité, l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique grave. Ces circonstances justifient une réduction des doses. En cas de surdosage, il existe un antagoniste spécifique (naloxone). Les agonistes morphiniques sont cités, ils sont plus puissants, d'action plus rapide, plus coûteux, d'action plus courte mais à risque de dépression respiratoire accrue. Les agonistes-antagonistes ont un effet antalgique identique à la morphine mais possèdent un effet plafond. La nalbuphine est antagonisable par la naloxone mais pas la buprénorphine.

L'utilisation des morphiniques impose une surveillance des patients jusqu'à la disparition de leur activité variable selon le type de molécule utilisée.

### Les nouvelles molécules morphiniques, les nouveaux modes de dispensation

De nouvelles molécules morphiniques ont fait leur apparition sur le marché. De nouvelles formes et voies d'administration ont été mises au point dans l'objectif de modifier soit la pharmacodynamie, soit la voie d'administration.

#### Sufentanil

Il s'agit d'une molécule deux fois plus liposoluble que le fentanyl et 1000 fois plus que la morphine. Son métabolisme est exclusivement hépatique. À dose équianalgésique, le sufentanil et le fentanyl possèdent les mêmes propriétés pharmacodynamiques et des chronologies d'action peu différentes. Aucune étude aux urgences ou en préhospitalier n'a été publiée. Nous n'avons retrouvé qu'un travail de faible niveau de preuve comparant l'efficacité du sufentanil versus morphine dans l'analgésie des douleurs traumatiques en SMUR [42].

#### Fentanyl en comprimés buccaux (Actiq®)

Il s'agit de fentanyl en comprimés buccaux avec applicateur dont la résorption est buccale et non digestive. En évitant le premier passage hépatique, cela facilite la biodisponibilité (de l'ordre de 50%). Le délai d'action est très rapide (de l'ordre de 5 minutes) et la durée d'action de l'ordre de trois heures. Les conditions d'utilisation sont importantes à respecter :

- l'unité d'Actiq® doit être consommée en 15 minutes ;
- le dispositif doit être appliqué entre la joue et la gencive ;
- le comprimé doit fondre sans être sucé ni croqué ;
- il existe des dosages de 200 à 1600 µg avec une équivalence avec la morphine (10 mg = 800 µg d'Actiq®).

À ce jour, aucune étude n'a été publiée sur l'utilisation de ce dispositif aux urgences.

#### Fentanyl en comprimés buccaux effervescents (fentanyl effervescent buccal tablet [FEFT])

Des études [43] sont en cours pour évaluer l'efficacité et la tolérance de cette forme qui permettrait une absorption digestive accélérée. Ce produit sera probablement à notre disposition dans les années à venir.

#### Hydromorphone (Sophidone® : libération prolongée et forme intraveineuse)

Il s'agit d'un agoniste morphinique µ ayant une biodisponibilité de 62 %. Ces produits sont sept fois plus puissants que la morphine (équivalence de 1,3 mg d'hydromorphone = 10 mg de morphine). Les effets secondaires sont les mêmes que la morphine mais l'utilisation de plusieurs agonistes µ permettraient de faire une rotation des morphiniques en cas d'effets indésirables. Sa libération prolongée n'en fait pas un traitement privilégié de la douleur en urgence.

Il existe une forme intraveineuse de l'hydromorphone [44], mais qui n'est pas disponible en France, et qui a fait l'objet d'une comparaison avec la morphine dans le cadre de douleurs aiguës. Il s'agit d'une étude prospective randomisée en double insu ayant inclus 191 patients avec des douleurs aiguës pris en charge dans un service d'urgence. Ils recevaient soit 0,015 mg/kg d'hydromorphone par voie intraveineuse ou alors 0,1 mg/kg de morphine. Le critère principal de jugement était la comparaison de la douleur, évaluée sur une EN, dans chacun des groupes à 30 minutes, et les critères secondaires étaient : réduction de la douleur à cinq minutes et à deux heures, la nécessité d'une analgésie supplémentaire et les effets secondaires et le recours aux antiémétiques. L'efficacité est la même à 30 minutes et, globalement, les effets secondaires sont identiques mais il est à noter que l'hydromorphone ne donne jamais de prurit.

#### Oxycodone (Oxycontin® : libération prolongée, Oxynorm® : libération immédiate)

Il s'agit d'un morphinique agoniste des récepteurs µ. Elle est deux fois plus puissante que la morphine. Sa biodisponibilité est de 60 à 90 %. Il existe une forme à libération prolongée et une forme à libération immédiate. Une seule étude [45] à ce jour a évalué l'intérêt de ce produit dans le contexte de l'urgence (douleur aiguë secondaire à l'utilisation de la morphine dans le contexte de fracture). Il s'agit d'une étude prospective, randomisée en double insu comparant acétaminophène + hydrocodone (codéine) versus acétaminophène + oxycodone. À 30 et à 60 minutes, il n'y a pas de différence en termes d'analgésie dans les deux groupes. Les effets secondaires sont également comparables en dehors d'une constipation plus importante avec l'hydrocodone.

Il faut également citer l'«almivopan» (Adolor®) et la «méthylnaltréxone», qui sont des agonistes µ périphériques ne traversant pas la barrière hémato-méningée, seront prochainement commercialisés et ils devraient éviter des effets secondaires comme les troubles du transit, les nausées, vomissements, la dysurie et la rétention aiguë d'urines [46].

#### Recommandation

*Aucune nouvelle molécule n'a fait l'objet d'une évaluation dans le contexte de l'urgence. La morphine reste la molécule de référence (niveau de recommandation grade A).*

## Les nouvelles voies d'administration ou les nouveaux protocoles d'administration

### *Le protocole de titration de la morphine*

Contrairement à ce qui est recommandé dans la Conférence de consensus de 1993, les publications récentes d'experts [47] privilégient les petites doses avec des intervalles courts entre les injections plutôt que les doses plus importantes avec intervalles longs [48]. La plupart des experts actuels ne préconisent plus l'utilisation initiale d'une dose de charge avant la réinjection de bolus alors que d'autres préfèrent réduire cette dose de charge à 0,05 mg/kg avec des réinjections de bolus de 1 à 4 mg toutes les cinq minutes.

Le rationnel à cette nouvelle modalité d'utilisation est :

- par ailleurs, le fait qu'un certain nombre de patients passent rapidement d'un niveau d'intensité douloureuse élevée (EVA > 6) à un niveau d'intensité douloureuse bas (EVA < 3) d'une injection à l'autre [49], dans un contexte postopératoire, et donc difficilement extrapolable à l'urgence ;
- au court d'une titration, la sédation ainsi que d'autres effets indésirables par surdosage peuvent survenir avant l'effet analgésique [50,51], d'où l'intérêt d'associer à la morphine d'autres analgésiques (co-analgésie) [52].

Pourtant, il faut apporter un certain nombre de critiques à cette modification du protocole de titration par rapport au consensus initial :

- les études ne sont pas menées aux urgences et les recommandations découlent de travaux du postopératoire, ce qui modifie considérablement l'environnement et le type de patient chez lequel est démontré ce type d'utilisation. Cela pose donc le problème de l'applicabilité aux urgences ;
- la dose de 0,1 mg/kg est une dose en général trop faible pour soulager les douleurs aiguës aux urgences [53]. Cela suggère que le protocole d'administration nécessite un bolus initial sous peine de consacrer à cette titration un temps incompatible avec la pratique hospitalière actuelle ;
- le temps nécessaire pour obtenir une analgésie suffisante par des petites doses de morphine répétées est de l'ordre de 30 minutes. Quel service d'urgence peut à ce jour assurer auprès du patient pendant 30 minutes la présence d'une infirmière diplômée d'état (IDE) pour réaliser cette titration ?
- la plupart des travaux réalisés aux urgences sur l'utilisation de la morphine depuis la dernière conférence de consensus utilisent un bolus initial [44,54,55] ;
- lorsque l'on consulte la littérature grise sur l'internet, la plupart des protocoles de service mis en ligne préconisent toujours l'utilisation du bolus initial. Même si cette source bibliographique est sujette à caution d'un point de vue scientifique, elle reflète probablement la pratique actuelle et mérite donc d'être intégrée à la discussion.

Le débat reste toutefois ouvert concernant les modalités de réalisation de la titration et une étude en double insu, aux urgences, randomisée et prospective semble nécessaire pour comparer en terme d'efficacité, de faisabilité et d'effet secondaire ces deux modes de titration.

Le mode de titration optimale n'est donc pas établi à ce jour.

Une étude récente [56] a évalué en double insu et en prospectif aux urgences deux modalités d'utilisation de la morphine (0,10 mg/kg ou 0,15 mg/kg) en comparant l'efficacité sur l'analgésie et les effets secondaires.

Le critère de jugement principal est dans chacun des groupes le taux de changement numérique de l'échelle de douleur à 60 minutes, en considérant qu'une variation significative doit être d'au moins 1,3 sur une EN de dix points.

Les critères secondaires de jugement évaluent : ce même critère à 30 minutes dans chacun des groupes ; le taux de soulagement complet de la douleur dans chacun des groupes ; la satisfaction des patients dans chacun des groupes ; les effets adverses à 30 et à 60 minutes, et la nécessité de réinjecter au-delà de 60 minutes de la morphine.

Il s'agit d'une étude randomisée en double insu comparant aux urgences deux doses de morphine (0,1 mg/kg à 0,15 mg/kg) chez des patients ayant des douleurs sévères. La modalité d'administration de la morphine était de 0,1 mg/kg (sans dépasser 10 mg) en cinq minutes après l'évaluation initiale de la douleur puis réévaluation de la douleur à 30 minutes avec une réinjection en cinq minutes de 0,05 mg/kg (sans dépasser 5 mg) de morphine ou de placebo pour tous les patients selon le groupe de randomisation.

Deux cent quatre-vingt patients ont été randomisés. À 30 minutes, il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant la diminution de l'EN, mais la différence devient significative à 60 minutes bien qu'étant minime (0,4 point en moyenne). En revanche, il y a 9% de patients supplémentaires qui se disent soulagés complètement dans le groupe morphine 0,15 mg/kg versus ceux qui reçoivent 0,1 mg/kg à une heure. La satisfaction à une heure est supérieure de 11% dans le groupe « forte dose » versus le groupe « faible dose ». Il y a 14% de patients supplémentaires dans le groupe « forte dose » qui se dit soulagé à plus de 50% de la douleur initiale. Les effets adverses sont identiques dans les deux groupes : démangeaisons 1 à 2%, nausées 15%, vomissements 5 à 7%. Un seul incident hémodynamique : hypotension avec réponse au remplissage par cristalloïdes ; la patiente ayant finalement quitté les urgences avec un diagnostic de douleur abdominale non spécifique sans hospitalisation.

Le point fort de ce travail est le caractère randomisé, prospectif et double insu dans un service d'urgence. La démonstration qu'un bolus initial de 0,1 mg/kg est bien toléré sans effet secondaire majeur, schéma d'injection compatible avec son utilisation dans les services d'urgence par sa simplicité et un temps infirmier probablement moins important que les injections répétées toutes les cinq à dix minutes de petites doses.

Le point faible de cette étude : la procédure d'injection d'un complément au bolus initial à 30 minutes paraît tardive.

Au total, ce travail permet d'argumenter que la titration de morphine aux urgences peut commencer par un bolus initial sans conséquence notable en terme de tolérance et avec une efficacité probablement plus rapide et un temps infirmier moins long et mieux utilisé. Les doses de morphine nécessaires pour soulager un patient aux urgences semblent plus proches de 0,15 mg/kg que 0,10 mg/kg. Un travail reste à faire pour déterminer si cette dose totale ne pourrait pas être administrée plus rapidement par un autre schéma dont l'objectif serait d'atteindre plus rapidement

l'analgésie tout en prenant en considération la réalité du travail aux urgences.

Un travail récent [57] conforte l'utilisation en pré-hospitalier d'une dose de charge initiale : 106 patients ayant une douleur dont l'intensité est supérieure à 6 sur 10 sur une EN ont été randomisés en pré-hospitalier pour recevoir soit une dose initiale de 0,05 mg/kg, puis toutes les cinq minutes 0,025 mg/kg jusqu'à ce que l'EN soit inférieure à 3 sur 10 (bras A), soit une dose charge de 0,1 mg/kg suivi toutes les cinq minutes de réinjection de 0,05 mg/kg (bras B) jusqu'à ce que l'EN soit inférieure à 3. L'objectif primaire de l'étude est de comparer à 30 minutes le pourcentage de patients dans chaque groupe ayant une EN inférieure à 3. Les objectifs secondaires sont de comparer les effets adverses de la morphine dans chacun des bras. À 30 minutes : 66 % des patients du bras A versus 76 % du bras B ont un EN inférieur à 3 ( $p = \text{NS}$ ), en revanche à dix minutes, la différence est là significative (17 % versus 40 %,  $p < 0,01$ ) probablement liée à l'effet bolus initial. Nous pouvons donc en déduire que les patients sont soulagés plus vite par l'effet bolus. Les patients du groupe B sont plus satisfaits que les patients du groupe A. Les patients du groupe B ont plus d'effets adverses, mais ce sont des effets bénins (nausées) et la différence avec le groupe A n'est pas statistiquement significative.

#### **Recommandation**

*Beaucoup d'arguments plaident pour la poursuite du protocole de titration classique de la morphine avec une dose de charge dont la posologie serait plutôt de 0,15 mg/kg, mais peu de travaux dans la littérature l'ont évaluée à ce jour. En se basant sur des études déjà publiées, une dose de 0,1 mg/kg semble la plus consensuelle même si elle est sujette vraisemblablement à l'évolution. Après la dose de charge des réinjections sont nécessaires pour la titration de façon séquentielle toutes les cinq minutes jusqu'à obtention d'une EVA inférieure à 3 (niveau de recommandation grade B).*

#### **Patient-controlled analgesia (PCA)**

La PCA s'est développée ces dernières années comme un concept intéressant de titration continue tout au long du nyctémère par le malade lui-même. Le taux de satisfaction des patients pour cette technique est important mais il faut garder à l'esprit que cette technique ne permet pas un contrôle parfait de la douleur car, d'une part, elle est inefficace sur les douleurs provoquées (par exemple, par la mobilisation), d'autre part, le patient tolère avec cette technique des niveaux de douleur plus élevés. D'ailleurs, cette technique requiert la coopération et la compréhension du patient. Enfin, il faut garder à l'esprit que si cette technique affranchie partiellement le patient du soignant, la surveillance paramédicale doit être stricte tant sur l'évaluation de la douleur que sur les effets secondaires de la morphine. L'utilisation de cette PCA pourrait se développer dans les services d'urgences, notamment grâce à l'arrivée sur le marché des PCA à usage unique, mais du fait de la douleur de sa mise en place, serait à réserver pour les douleurs les plus rebelles. Néanmoins, aucune étude à ce

jour n'a évalué l'utilisation de cette PCA dans les services d'urgences ; des études seraient sans doute intéressantes.

#### **Recommandation**

*La modalité d'administration de la morphine par PCA a certainement une place en urgence mais des études d'évaluation sont nécessaires (niveau de recommandation grade C).*

#### **Utilisation de la morphine par voie nébulisée**

L'utilisation de la morphine par voie nébulisée a l'avantage de ne pas nécessiter de voie d'abord. Son efficacité et son innocuité ont déjà été démontrées sur le contrôle de la douleur en post-chirurgie abdominale [58] et sur le contrôle de la dyspnée en soins palliatifs [59].

Une étude [60] a évalué l'utilisation de la morphine nébulisée comparativement à la morphine utilisée par PCA chez des patients ayant des traumatismes thoraciques. Dans ce travail, au prix d'une dose de morphine plus importante utilisée par voie nébulisée que par voie intraveineuse, une analgésie équivalente est atteinte avec des effets secondaires moins importants. Ce travail mérite d'être confirmé par d'autres travaux sur l'utilisation nébulisée de la morphine en situation d'urgence. Un premier travail récent [61] vient de montrer l'inefficacité des nébulisations de morphine.

#### **Recommandation**

*La modalité d'administration de la morphine par voie nébulisée a peut-être une place en urgence mais des études d'évaluation sont nécessaires (niveau de recommandation grade C).*

#### **Utilisation de la morphine par voie intranasale**

Des voies alternatives d'administration de la morphine ont été développées afin d'éviter l'abord veineux et la voie per os dans le traitement des douleurs aiguës comme chroniques. Des publications récentes rapportent l'efficacité et la bonne tolérance d'une forme de morphine intranasale (Rylomine®) dans des douleurs aiguës à sévères en post-opératoire [58]. Il s'avère que l'efficacité de la morphine intranasale est équivalente à celle de la morphine par voie intraveineuse avec une équivalence de 5 mg de morphine intraveineuse pour une dose intranasale de 7,5 mg. Les effets secondaires systémiques sont identiques. Les effets locaux rapportés sont rares et comportent : le mauvais goût, la congestion nasale, l'inconfort nasal, les irritations du pharynx et la rhinorrhée.

#### **Recommandation**

*La modalité d'administration de la morphine par voie nasale a peut-être une place en urgence mais des études d'évaluation sont nécessaires (niveau de recommandation grade C).*

#### **Utilisation de la morphine par voie per os aux urgences**

Curieusement, alors que se sont développées plusieurs formes de morphine à action rapide par voie per os (compri-



més, Sévredol® ; gélules, Acktiskénan® ; Sirop®), les études rapportant l'efficacité de ces formes dans le contexte de l'urgence n'existent pas chez l'adulte. Une publication [62,63] chez l'enfant consultant pour traumatisme montre une équivalence de la morphine per os et intraveineuse entre la dixième et la trentième minute mais une supériorité de la morphine par voie intraveineuse à la soixantième minute. Cette étude était randomisée mais non en double insu.

#### Recommandation

*La modalité d'administration de la morphine par voie per os a certainement sa place en urgence, comme le montre une étude chez l'enfant (niveau de recommandation grade B), mais des études d'évaluation sont nécessaires, notamment chez l'adulte.*

#### Les effets secondaires

Une publication récente [64] évalue l'impact de l'utilisation de la morphine chez les patients pris en charge pour des syndromes coronariens non segment (ST)+. Ce travail suggère que l'utilisation de la morphine par voie intraveineuse dans ce contexte, dans les 24 heures suivant leur prise en charge, augmente le risque de mortalité hospitalière (OR : 1,48 ; 95%IC : 1,33–1,64). Il s'agit d'une étude rétrospective de cohorte *Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with early Implementation of the ACC/AHA Guideline* (CRUSADE), dont le design initial était tout à fait différent. Plusieurs hypothèses sont émises pour expliquer ce résultat :

- ceux qui reçoivent la morphine sont aussi les plus graves ;
- la morphine est peut-être un marqueur de traitement suboptimal ;
- la morphine empêche d'évaluer la gravité sous-jacente de la maladie.

Ce travail conclut à la nécessité de faire une étude prospective randomisée pour lever le doute quant à l'utilisation de la morphine dans ce type de pathologie. Ce travail ne permet pas méthodologiquement de confirmer que la morphine est responsable dans ce contexte d'une augmentation de la mortalité.

Plusieurs publications confirment que l'utilisation de la morphine dans le contexte d'abdomen chirurgical soulage le patient sans générer ni de retard ni de faux diagnostic [54,65]. Ces deux études viennent donc conforter d'autres études antérieures bien menées en double insu randomisées et prospectives qui concluaient contre placebo à l'absence d'erreur diagnostique liée à l'utilisation de la morphine. Une méta-analyse [66] récente vient confirmer que les opiacés ne modifient en rien l'histoire relatée par les patients. Malgré certains biais non négligeables, il apparaît que la modification de l'examen physique imputable aux opiacés est réelle (*risk-ratio* de 1,51 pour les adultes et de 2,11 pour les enfants) et ce, de façon significative mais très hétérogène. Et surtout que le risque d'erreur de management chirurgical (chirurgie retardée ou pratiquée inutilement) n'est pas significatif. Il n'existe par ailleurs aucune augmentation de la morbi-mortalité associée aux opiacés dans ce cadre.

#### Recommandation

*L'utilisation de la morphine est légitime dans les abdomens chirurgicaux car son utilisation n'interfère pas sur le diagnostic et sur la thérapeutique (niveau de recommandation grade A).*

Lucha et al. se sont intéressés spécifiquement à l'altération de la capacité à consentir de façon éclairée après l'utilisation de médicaments opioïdes devant des douleurs aiguës [67]. Ils ont utilisé un score (Hopkins Competency Assessment Tool : HCAT) permettant d'évaluer la capacité du patient à donner son consentement éclairé. L'utilisation de la morphine n'altère pas la capacité à donner son consentement éclairé, avec les doses utilisées dans cette étude (en moyenne, 96 mg de morphine par 24 heures avec une douleur qui était toujours contrôlée).

Un travail a comparé les effets secondaires de la morphine versus la mérépidine [68] administrée par voie orale comme objectif principal. La morphine à dose équivalant analgésique donne moins d'effets secondaires, type nausées. L'ensemble des autres études comparatives (morphine versus un autre opiacé) s'est intéressé en critère secondaire, à analgésie équivalente, à évaluer les effets secondaires des opiacés. Il ne semble pas que les différentes molécules disponibles sur le marché montrent des différences significatives, en termes d'effets secondaires, dans les études comparatives en insu.

#### Les contextes particuliers ou les indications spécifiques

Dans une petite étude randomisée [69] et en insu, l'utilisation de l'alfentanil en pré-hospitalier dans la prise en charge des douleurs thoraciques d'origine coronarienne a été comparée à la morphine (avec des doses de 0,5 mg versus 5 mg avec une dose répétée deux minutes après, si la douleur reste importante). L'alfentanil soulage plus rapidement que la morphine et sans plus d'effets secondaires.

Dans le contexte des coliques néphrétiques, une étude a montré la supériorité de l'analgésie par la morphine associée au kétorolac versus le kétorolac seul [70].

Un autre travail a comparé l'utilisation de la morphine et du fentanil en pré-hospitalier dans des indications chirurgicales et non chirurgicales [67]. Il s'agit d'une étude randomisée en double insu. L'analgésie dans chacun des groupes à dix, 20 et 30 minutes est la même. Les auteurs ne constatent pas de différence en termes d'effet secondaire dans les deux groupes. Il s'agit d'une étude de petite taille, 26 versus 28 patients.

#### Les médicaments non morphiniques

*Les antalgiques non morphiniques appartiennent tous aux classes I et II de la classification OMS. Ils sont utilisés seuls ou en association en fonction de l'intensité douloureuse et du terrain. Leurs caractéristiques communes sont l'absence de l'altération de la vigilance et de dépression respiratoire, une antalgie limitée par un effet plafond et un effet potentialisateur des antalgiques morphiniques.*



## Paracétamol

«Le paracétamol reste, comme en 1993, l'antalgique non morphinique présentant le moins de contre-indications et d'effets secondaires (niveau de recommandation grade A)». Il est l'antalgique-antipyrétique le plus utilisé dans le monde [71]. Le paracétamol a l'avantage de pouvoir s'administrer par voies orales, intraveineuse et rectale. Son mécanisme d'action n'est pas clairement élucidé. Les données actuelles lui reconnaissent un mécanisme d'action central, probablement majeur.

### Voie orale

La concentration plasmatique maximale est atteinte 0,5 à 1,5 heures ( $T_{max}$ ) après la prise à jeun de comprimés ordinaires ou de gélules [71]. Les comprimés solubles effervescents sont absorbés plus vite que les comprimés ordinaires [71].

### Voie rectale

La dose antalgique optimale est de l'ordre de 40 à 60 mg/kg après une administration unique en intrarectal [72]. Néanmoins, l'absorption et la biodisponibilité par cette voie sont irrégulières [73,74]. Elle n'est pas à recommander dans le cadre de la prise en charge de la douleur en urgence.

### Voie intraveineuse

Deux formes de paracétamol injectable sont commercialisées :

- l'une sous forme de propacétamol : 1 g de propacétamol libère 500 mg de paracétamol. Le Prodafalgan® a été retiré du marché français en 2003, le propacétamol est désormais commercialisé sous forme de générique ;
- l'autre sous forme de paracétamol, solution injectable prête à l'emploi ou Perfalgan® [75].

Les deux formes s'administrent sur 15 minutes. La concentration maximale ( $C_{max}$ ) est en moyenne deux fois plus élevée que celle obtenue après la prise orale de la même dose de principe actif sous forme de comprimé. Au-delà de la première heure, les concentrations plasmatiques sont similaires pour les deux formulations (orale et intraveineuse) et les demi-vies d'élimination plasmatiques sont identiques.

Les solutions de propacétamol sont instables et doivent être reconstituées en extemporané. Cette préparation expose le personnel soignant à des phénomènes d'intolérance cutanée s'il ne porte pas de gants. La solution de paracétamol injectable n'a pas cet inconvénient et la tolérance locale (point de perfusion) est meilleure lors de la perfusion [71,73,76,77].

Nous n'avons pas retrouvé d'étude comparant l'administration d'un bolus de 2 g de paracétamol versus 1 g dans le cadre de douleurs aiguës non chirurgicales. Nous ne pouvons nous prononcer actuellement quant à l'intérêt d'une perfusion initiale de 2 g de paracétamol hors du contexte opératoire [78,79]. Toujours hors du contexte postopératoire [80,81], nous n'avons pas retrouvé d'arguments montrant une supériorité du paracétamol intraveineux versus per os.

### Indications

Le paracétamol trouve son indication première dans le traitement des douleurs d'intensité faibles à modérées. Il trouve une place de choix dans le traitement des douleurs

d'intensité sévères dans le cadre de l'analgésie multimodale [82].

La place du paracétamol dans le traitement des crises migraineuses sévères doit être précisée par des études avec de grands effectifs [83], mais il s'avère très intéressant en association, notamment, avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [84].

### Relation dose–effet

En pratique clinique, il est admis que la dose unitaire optimale de paracétamol est de 1 g chez l'adulte. La posologie maximale quotidienne est de 4 g, et ce même si le praticien est amené à réduire l'intervalle entre deux prises successives à quatre heures.

La Société américaine de gériatrie ne recommande pas de modification posologique avec le grand âge [85]. Il est tout de même recommandé de ne pas dépasser une dose quotidienne de 3 g/j chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 10 mL par minute [71,74]. Les données actuelles sont insuffisantes pour donner un schéma d'adaptation posologique chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique chronique stable [74].

### Grossesse et allaitement

Le paracétamol franchit la barrière fœtoplacentaire, mais il n'a pas d'effet tératogène avéré aux doses thérapeutiques. Il est donc l'antalgique de choix pendant la grossesse (niveau de recommandation grade A) [74]. Il n'est pas déconseillé pendant l'allaitement [71].

### Interactions médicamenteuses

Plusieurs études ont été menées dans un contexte de douleur postopératoire. Elles ont montré que l'association paracétamol/morphine réduit les besoins en morphine [71].

Les résultats d'essais cliniques portant sur l'interaction d'un traitement par paracétamol chez les patients traités par antivitamin K (AVK) divergent. Certains auteurs recommandent de contrôler l'INR dans la semaine suivant la mise en route ou l'arrêt du traitement par paracétamol [71]. Selon l'Afssaps, cette mesure doit s'appliquer à tout changement thérapeutique chez un patient traité par AVK [86].

### Contre-indications

L'allergie au paracétamol ou à l'un de ses excipients, l'intolérance au fructose et l'insuffisance hépatique avérée contre-indiquent l'emploi du paracétamol [87].

### Effets indésirables

En dehors des cas de surdosages, potentiellement hépatotoxiques, le paracétamol est bien toléré. Les réactions cutanées allergiques sont très rares et les thrombopénies allergiques exceptionnelles [88,89].

En France, le paracétamol est commercialisé en solution pour perfusion, conditionnée en flacon de verre. Cette spécificité est associée à un risque d'embolie gazeuse, risque particulièrement important lors d'une perfusion par voie veineuse centrale. Une surveillance étroite est donc nécessaire, assurant l'interruption de la perfusion dès que le perfusé est écoulé [90].

### Recommandations

*Le paracétamol reste, comme en 1993, l'antalgique non morphinique présentant le moins de contre-indications et d'effets*

*secondaires (niveau de recommandation grade A). Le paracétamol trouve son indication première dans le traitement des douleurs d'intensité faible à modérées (EVA < 5). Il trouve une place de choix dans le traitement des douleurs d'intensité sévère dans le cadre de l'analgésie multimodale. Hors contexte postopératoire, nous n'avons pas retrouvé d'arguments montrant une supériorité du paracétamol intraveineux versus per os. La voie orale doit être favorisée. La voie rectale n'est pas à recommander dans le cadre de la prise en charge de la douleur en urgence. Le fait de rester à jeun n'est pas une contre-indication à la prise d'un demi verre d'eau avec du paracétamol.*

## AINS

En 1993, le consensus rapportait que « les AINS injectables (kétoprofène) ont un effet antalgique spécifique dans les coliques néphrétiques, les coliques hépatiques, les algies dentaires, les dysménorrhées et les douleurs pleurales ». Leur intérêt est limité car ils comportent tous des risques plus importants que le paracétamol.

Les AINS sont caractérisés par l'absence de structure chimique stéroïdienne, à l'inverse des corticoïdes. Les AINS dits « classiques » sont classés en acides arylcarboxyliques (dérivés fénamates, dérivés salicylés, acides propioniques), en dérivés indoliques, en dérivés oxicam, en dérivés pyrazolés et autres. Depuis quelques années, les coxibs sont également commercialisés.

### Mécanismes d'action

Les AINS exercent leur action principalement par l'intermédiaire d'une inhibition de l'activité Cox, mais le mécanisme de cette inhibition est différent en fonction des familles d'AINS. L'inhibition liée à l'aspirine est irréversible, alors que celle des autres AINS est réversible. Actuellement, les coxibs n'ont pas d'indication dans les douleurs aiguës dans un contexte d'urgence. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature de références permettant, au vu de la balance bénéfices/risques, de préconiser, en première intention, l'emploi de l'aspirine pour l'antalgie en urgence.

Les AINS peuvent s'utiliser par voie orale, intraveineuse, intramusculaire, intrarectale, topique cutané. Les présentations varient selon les molécules (Tableau 1).

### Voie orale

Les dérivés arylcarboxyliques sont utilisés par voie orale en raison de leur meilleure tolérance. Les posologies varient en fonction de la molécule utilisée. Elles sont de 200 à 400 mg pour l'ibuprofène, 50 mg (dose initiale possible : 100 mg) pour le diclofénac et 10 mg/kg par jour pour le naproxène. La fréquence d'administration est de trois à quatre par jour [74,91].

### Indications

Certains AINS (ibuprofène, kétoprofène, fénoprofène) exercent une action antalgique propre, observée à des doses en moyenne deux à trois fois plus faibles que les doses anti-inflammatoires [92,93].

Les indications libellées par l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) sont différentes d'un AINS à un autre, en fonction des essais cliniques réalisés. Il est donc nécessaire, avant de prescrire un AINS dans une indication précise, de se reporter au dictionnaire Vidal®.

En dehors d'une susceptibilité individuelle à une molécule, les AINS semblent avoir une efficacité comparable entre eux [74,94] mais leur tolérance varie entre eux. L'ibuprofène est l'AINS le mieux évalué, il présente la balance bénéfice/risque la plus favorable particulièrement à des doses inférieures ou égales à 1200 mg/j [95,96]. L'ibuprofène et le diclofénac ont les profils de toxicité les meilleurs parmi les AINS « classiques ». Le kétoprofène et le piroxicam sont à risque d'effets secondaires digestifs élevés, le naproxène a un profil de risque intermédiaire [95,97].

À notre connaissance, quatre AINS ont une efficacité démontrée versus placebo dans la crise migraineuse : ibuprofène (400 mg), naproxène (750–1250 mg), diclofénac (50–100 mg) et kétoprofène (75–150 mg) [74,98]. Le kétoprofène est moins bien évalué, il n'a bénéficié que d'un essai versus placebo et d'une comparaison de qualité insuffisante contre le zolmitriptan [99].

Dans la colique néphrétique, il est reconnu que les AINS ont un effet antalgique avec un rapport bénéfice/risque au moins comparable aux opiacés [100].

Dans la colique néphrétique, l'administration d'un AINS par voie veineuse permet une antalgie significativement plus rapide versus les autres voies d'administration [101].

Compte tenu des AINS commercialisés par voie injectable en France et des AMM, plusieurs auteurs recommandent l'utilisation par voie intraveineuse du kétoprofène et en cas d'échec de diclofénac par voie intramusculaire [101].

Dans les autres symptomatologies, la voie veineuse n'a pas montré de supériorité. Il est recommandé, lorsque l'administration d'un AINS est nécessaire, de privilégier la voie orale (si le patient en a les capacités) [102].

De nombreux travaux ont étudié l'effet antalgique du paracétamol comparé à celui d'un AINS classique ou à celui de l'association paracétamol/AINS, dans les douleurs aiguës ou chroniques. Certaines études ont retrouvé que l'association d'un AINS au paracétamol permet une antalgie au moins égale à celle de chaque médicament pris isolément [103,104]. Toutes les études n'ont pas la même robustesse. Ainsi, l'idée qu'une association des deux molécules est bénéfique n'est pas unanimement retrouvée dans la littérature. Cet effet complémentaire pourrait s'expliquer par des mécanismes d'action différents ou par un effet supérieur de l'AINS versus paracétamol dans certaines pathologies où la part inflammatoire prédomine.

Des études complémentaires devront être menées pour objectiver et comprendre le possible effet additif de l'association paracétamol/AINS versus paracétamol seul [105]. Il serait intéressant de savoir si l'efficacité de cette association varie en fonction de la pathologie. Elle semble être variable en fonction du type de chirurgie [105]. Les quelques essais disponibles dans les douleurs aiguës ne démontrent pas formellement que l'association du paracétamol à un AINS est plus efficace que chacune de ses composantes en monothérapie, alors que les effets indésirables s'ajoutent.

Il n'y a pas lieu d'associer un anti-ulcéreux à un AINS à dose anti-inflammatoire sans avoir évalué le risque digestif individuel (âge supérieur à 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodénal, antécédents d'intolérance aux AINS) [106].

### Grossesse et allaitement

Tous les AINS sont contre-indiqués à partir de la vingt-quatrième semaine d'aménorrhée. Ils exercent une activité tocolytique, exposent à une fermeture prématurée du canal artériel et à une atteinte rénale du fœtus [107,108]. Les données sont encore peu étoffées mais les deux études portant sur le risque de fausse couche spontanée du premier trimestre vont dans le sens d'une augmentation de ce risque en cas de prise d'AINS [109]. En pratique, la prudence est d'éviter les AINS dès le début de la grossesse, même si cela n'est pas mentionné dans les résumés des caractéristiques des médicaments du dictionnaire Vidal®.

### Effets indésirables

Les différences pharmacologiques entre les AINS ne doivent pas occulter la similitude des effets secondaires auxquels expose cette classe de médicaments.

**Effets indésirables digestifs.** Ils sont largement dominés par les troubles fonctionnels (gastralgies, nausées, dyspepsie), dont se plaignent 10 à 20 % des patients. C'est l'effet indésirable qui conduit le plus souvent à l'arrêt des AINS, même s'il ne s'accompagne d'aucune lésion muqueuse chez la majorité des patients [107].

Les AINS peuvent aussi induire des ulcères gastro-duodénaux, parfois compliqués [107]. Ces complications sont indépendantes de la voie d'administration et de la forme galénique.

**Effets indésirables cutanéomuqueux.** Ils sont multiples, du prurit isolé au choc anaphylactique [107]. Une attention particulière doit être portée aux patients à risque infectieux. Les AINS augmentent le risque de fasciite nécrosante et de dermites [110].

**Effets indésirables rénaux.** Les complications les plus fréquentes sont d'installation précoce et dose-dépendantes. Il s'agit principalement :

- d'une part, de la rétention hydrosodée (fréquence : 3–5 %);
- d'autre part, d'une insuffisance rénale aiguë (plus fréquemment fonctionnelle) [107].

**Effets indésirables sur l'hémostase.** Les AINS définis précédemment comme « classiques » perturbent les tests d'agrégation plaquettaire. Seule l'aspirine à petites doses ( $\leq 350$  mg/j) allonge régulièrement et significativement le temps de saignement (TS) [105]; les autres AINS ne perturbent que temporairement le TS.

### Contre-indications

La littérature rapporte principalement :

- allergie connue aux AINS ou à l'aspirine;
- ulcère gastro-duodénal en évolution;
- insuffisance hépato-cellulaire sévère;
- insuffisance rénale sévère;

**Tableau 1** Présentation, posologie, indications des principaux anesthésiques locaux [179].

Agent	Présentation	Indications	Posologie maximum (D)
Lidocaïne	0,5, 1 et 2 % sans adrénaline	Infiltration, bloc périphérique de préférence avec une solution à 0,5 % adrénalinée	300 mg (adulte) <sup>a</sup> 5 mg/kg (enfant)
	Ou avec adrénaline 1/200 000 <sup>b</sup>	Infiltration, bloc périphérique	500 mg (adulte) 6–7 mg/kg (enfant)
	Xylocaïne® 5 % nébuliseur <sup>b</sup>	Laryngoscopie	10–25 pulvérisations (adulte) 2 pulvérisations/10 kg (enfant)
	Xylocaïne® 5 % à la naphthazoline <sup>b</sup>	Anesthésie et vasoconstriction des muqueuses avec une endoscopie ORL	25 pulvérisations (adulte) 5–8 mL (adulte) 0,1 mL/kg (enfant > 6 ans)
Crème EMLA	Xylocaïne® visqueuse (2 %) <sup>b</sup>	Anesthésie buccale	2–3 mL (adulte)
	Xylocaïne® gel urétral (2 %) <sup>b</sup>	Absorption variable	Absorption variable
Mépipvacaine	Xylocaïne® gel urétral (2 %) <sup>b</sup>	Anesthésie urétrale	Un tube (adulte)
	Tube de 30 g <sup>b</sup>	Absorption variable	Absorption variable
Ropivacaïne	Tube de 5 g <sup>b</sup>	Ne pas laisser plus de 20 minutes au contact des muqueuses ou d'une plaie	30 g (adulte) 10 g (adulte, muqueuses) 0,15 g/kg (enfant)
	1 et 2 %	Infiltration, bloc périphérique	200 mg (adulte) 400 mg (adulte)
Ropivacaïne	0,2, 0,75 et 1 %	Infiltration, bloc périphérique	150 mg (adulte) 2,5–3 mg/kg (enfant > 12 ans)

<sup>a</sup> Infiltration dose maximale 200 mg.

<sup>b</sup> Contient un conservateur.

- lupus érythémateux disséminé (pour l'ibuprofène) ;
- antécédent récent de rectite ou de rectorragies.

Les AINS sont à éviter en cas de varicelle.

### Interactions médicamenteuses

Les AINS ont un effet de potentialisation des AVK. Ils réduisent l'efficacité des antihypertenseurs et, en particulier, des bêtabloquants. En association avec des diurétiques et/ou des IEC, le risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle augmente la possibilité d'hyperkaliémie.

### Recommandations

*Par rapport au paracétamol, les AINS ont des effets secondaires plus fréquents, et potentiellement graves (niveau de recommandation grade A). La prescription d'un AINS est efficace en première intention quand sa plus grande efficacité est établie ou quand la composante inflammatoire paraît importante (chirurgie dentaire, dysménorrhée, colique néphrétique) (niveau de recommandation grade B). L'acide acétyl salicylique et la noramidopyrine n'ont pas d'indication dans le traitement de la douleur aiguë aux urgences. Les antispasmodiques n'ont pas d'effets démontrés et les anxiolytiques sont des adjuvants parfois utiles. L'ibuprofène est l'AINS le mieux évalué. La voie orale doit être favorisée pour l'administration des AINS. La voie veineuse est recommandée dans le traitement de la colique néphrétique. L'intérêt de l'association paracétamol/AINS n'est pas clairement retrouvé dans la littérature. Il n'y a pas lieu d'associer un anti-ulcéreux à un AINS à dose anti-inflammatoire sans avoir évalué le risque digestif individuel (RMO).*

### Codéine

En 1993, le consensus rapportait que « les présentations orales d'antalgiques mineurs dextropropoxyphène et codéine, associés au paracétamol peuvent être utiles dans le traitement ambulatoire de certaines douleurs peu intenses ».

Le plan de présentation de 1993 a été conservé et, donc, le maintien des drogues suivantes dans la catégorie médicaments non morphiniques ; ce qui sur le fond est une erreur.

La puissance de l'activité antalgique de la codéine est d'environ un dixième de celle de la morphine par voie orale. En France, la codéine est commercialisée seule ou en association avec le paracétamol (20–50 mg/400–600 mg) et/ou avec l'aspirine (10–25 mg/300–500 mg). La codéine a une efficacité antalgique inférieure à l'association paracétamol/codéine [111]. Elle augmenterait de manière faible mais réelle l'efficacité du paracétamol [112], mais pas de manière significative.

### Mécanismes d'action

Les propriétés pharmacologiques de la codéine résultent partiellement de sa transformation en morphine [113]. La  $C_{\max}$  est atteinte en 60 minutes par voie orale. Il n'y a pas d'accumulation de codéine. L'administration de codéine

peut se faire également par voie rectale, la cinétique d'absorption est alors prolongée [113].

### Voie orale

Pour les associations fixes les plus classiques en France (codéine 20–30 mg/paracétamol 400–500 mg), la posologie est d'un comprimé, à renouveler si besoin au bout de six heures, ou éventuellement deux comprimés en cas de douleur intense sans dépasser six comprimés par jour. Cependant, en cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à huit comprimés par jour. Il est nécessaire de toujours respecter un intervalle de quatre heures entre deux prises [87].

### Indications

Quand la douleur n'est pas soulagée par le paracétamol ou un AINS, l'association paracétamol 1 g/codéine 60 mg présente le meilleur rapport bénéfice/risque des antalgiques de palier II de l'OMS. Lors d'une administration unique, le profil de tolérance de l'association paracétamol/codéine versus paracétamol seul est équivalent. Les effets secondaires augmentent significativement lorsque les prises sont renouvelées [111,112,114–116].

### Grossesse et allaitement

L'utilisation ponctuelle de ce médicament peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, quel que soit le terme, mais son utilisation chronique doit être évitée. En cas d'administration en fin de grossesse, il faut tenir compte des propriétés morphinomimétiques de ce médicament (risque théorique de dépression respiratoire chez le nouveau-né après de fortes doses avant l'accouchement, risque de syndrome de sevrage en cas d'administration chronique en fin de grossesse) [87,117]. Elle est contre-indiquée au cours de l'allaitement en dehors d'une prise ponctuelle [87].

### Interactions médicamenteuses

L'association de la codéine avec les substances suivantes est déconseillée : agonistes–antagonistes morphiniques (buprénorphine, nalbuphine, pentazocine), alcool, naltrexone [87].

### Effets indésirables

Ses effets secondaires sont ceux des opiacés : somnolence, vertiges, nausées, constipation. Le risque de dépendance est faible, mais la tolérance aux effets pharmacologiques existe. Plus rarement surviennent des réactions allergiques cutanées ou respiratoires [113].

Au-dessus d'une dose quotidienne de 120 mg de codéine, des signes de surdosage peuvent apparaître : dépression aiguë des centres respiratoires, somnolence allant jusqu'au coma. Cependant, les sujets ayant un phénotype « métaboliseur fort » produisent de plus grandes quantités de morphine à partir de la codéine et peuvent présenter des réponses pharmacologiques exagérées à des doses usuelles de codéine, pouvant aller jusqu'au coma [113].

### Adaptations posologiques

En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL par minute), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de huit heures [87].

### Contre-indications

La codéine est contre-indiquée chez les insuffisants respiratoires quel que soit le degré de l'insuffisance respiratoire.



L'hypersensibilité à la codéine est également une contre-indication [87].

En cas d'hypertension intracrânienne, la codéine risque d'augmenter l'importance de cette hypertension. Chez le patient cholécystectomisé, la codéine peut provoquer un syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique, évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi [87].

### Recommandations

*La codéine est un dérivé morphinique ancien. Peu de données précises existent dans le cadre des douleurs aiguës. L'adjonction de 60 mg de codéine au paracétamol ne semble pas augmenter de manière significative l'efficacité du paracétamol. Cette association augmente en revanche les effets indésirables (niveau de recommandation grade B). Cette association est indiquée dans le traitement des douleurs modérées à sévères. La codéine prescrite seule est moins efficace que l'association codéine/paracétamol. La codéine est notamment contre-indiquée chez les insuffisants respiratoires.*

### Tramadol

Le tramadol est un analgésique d'action centrale commercialisé depuis 1997 en France et depuis les années 1970 en Allemagne. Il n'apparaissait pas dans la Conférence de consensus de 1993. L'efficacité du tramadol tient à la synergie, aux doses thérapeutiques :

- d'un effet opioïde dû à la fixation sur les récepteurs opioïdes de type  $\mu$  (faible affinité) ;
- et d'un effet monoaminergique central dû à une inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine [87].

L'affinité du tramadol pour les récepteurs  $\mu$  est approximativement dix fois inférieure par rapport à celle de la codéine et 6000 fois inférieure par rapport à la morphine [118]. C'est une molécule de synthèse présentant des analogies de structure avec la codéine. Le tramadol peut s'administrer par voie orale, rectale, intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire [118,119]. En France, il est commercialisé seul (formes à libération immédiate ou prolongée) ou en association avec des doses fixes de paracétamol.

#### Voie orale

Pour essayer d'améliorer l'observance du tramadol, des comprimés à libération prolongée ont été créés. Dans un modèle de douleur chronique (arthrite), des études randomisées, en double insu ont retrouvé une efficacité du tramadol à libération prolongée versus placebo [120]. Une étude randomisée en double insu avec *cross-over* a comparé l'efficacité et la tolérance de différentes formes galéniques (50 mg, 150 mg libération prolongée (LP) et 200 mg LP) de tramadol auprès de 134 patients souffrant de douleurs arthritiques. Aucune différence significative n'a été mise en évidence en termes d'efficacité et d'incidence des effets secondaires. En revanche, les patients qui ont arrêté le traitement pour cause d'effets secondaires et/ou d'inefficacité

ont été statistiquement plus nombreux dans le groupe 50 mg versus 150 mg LP [121].

L'association paracétamol 325 mg/tramadol 37,5 mg a été commercialisée pour essayer de diminuer les effets indésirables du tramadol. Nous avons retrouvé peu d'études comparant cette association au tramadol seul [122–124]. Aucune ne concerne la douleur aiguë en dehors du contexte postopératoire. Une étude multicentrique randomisée en double insu a été réalisée auprès de 119 patients souffrant de lombalgies subaiguës. La tolérance a été jugée « mauvaise » ou « très mauvaise » par 15,7% des patients traités par l'association et par 31,2% des patients traités par tramadol seul. Les effets secondaires ont été moins fréquents dans le groupe paracétamol/tramadol ( $p < 0,001$ ). L'antalgie n'a pas été significativement différente entre les deux groupes [124]. Par rapport à chacun de ses composants en monothérapie, l'association paracétamol/tramadol augmente la durée de l'effet antalgique mais pas son intensité [125].

La posologie recommandée est de 50 à 100 mg toutes les quatre à six heures (maximum 400 mg/j) pour les formes à libération immédiate, et de 100 mg quotidiens avec possibilité de titration (maximum 300 mg/j) pour les formes à libération prolongée [74]. Il est recommandé de ne pas croquer les comprimés de tramadol [74].

#### Voie rectale

Nous ne connaissons pas de formes galéniques commercialisées actuellement en France. En Allemagne, la posologie recommandée est de 1,4 mg par dose (maximum 5,6 mg/kg par jour).

#### Voie intramusculaire

La posologie recommandée en Allemagne est de 0,7 mg/kg par injection (maximum 5,6 mg/kg par jour). L'injection de tramadol est douloureuse en intramusculaire [118].

#### Voie intraveineuse

Les posologies sont identiques à celles de la voie intramusculaire [74]. La base Thériaque rapporte un autre schéma d'administration :

« Dans le cadre de douleurs intenses, administrer une dose d'attaque de 100 mg. Au cours de la première heure après la dose d'attaque, des doses complémentaires de 50 mg peuvent être administrées toutes les dix à 20 minutes sans dépasser une dose totale de 250 mg (en comptant la dose d'attaque). Ultérieurement, administrer 50 ou 100 mg toutes les quatre à six heures sans dépasser une dose totale quotidienne de 600 mg » [87].

Les effets secondaires peuvent être limités en réalisant une perfusion lente [126].

La solution injectable de tramadol présente des incompatibilités physicochimiques avec les solutions injectables suivantes : diclofénac, indométacine, diazépam, piroxicam, phénylbutazone, acétylsalicylate de lysine. Il convient d'en tenir compte lors de perfusion chez des patients polymédicamentés [87,127].

#### Voie sous-cutanée

Les propriétés pharmacocinétiques de cette voie d'administration utilisée par certaines équipes en postopératoires sont mal connues [118].

### Indications

Dans la majorité des études, le tramadol a une efficacité supérieure au placebo et plus ou moins comparable à celle d'autres médicaments antalgiques (opioïdes ou non opioïdes). Le tramadol a principalement été étudié dans le contexte de l'antalgie postopératoire. Son efficacité est reconnue mais elle diffère en fonction du type de chirurgie [118].

Le tramadol a été peu étudié dans le contexte de l'antalgie d'urgence. Dans les douleurs traumatiques, à partir des données actuelles, le tramadol n'apporte pas de supériorité par voie veineuse en comparaison aux opioïdes équivalents. Par voie orale, il apparaît moins efficace qu'une association paracétamol/codéine [126].

Dans les douleurs aiguës d'origine rhumatologique (notamment lumbago), le tramadol a une efficacité au mieux comparable, avec des effets secondaires au moins aussi fréquents que les traitements recommandés en première intention (paracétamol, AINS, paracétamol/codéine) [126]. Des résultats similaires sont retrouvés dans les céphalées [126,128] et les douleurs dentaires [126]. Dans un contexte de douleur abdominale aiguë (coliques hépatique et néphrétique), les résultats sont plus nuancés. En fonction des études, le tramadol a une efficacité antalgique inférieure ou équivalente à la noramidopyrine, à la pethidine (morphinique), à la butylscopolamine (antispasmodique anticholinergique) et au kétorolac (AINS) [118,126].

Le tramadol a une efficacité antalgique supérieure au placebo dans le traitement des douleurs neuropathiques [129–131].

Actuellement, le tramadol n'est pas suffisamment évalué dans les douleurs aiguës. Sa balance bénéfique/risque nous conduit à ne pas le recommander en première intention dans les douleurs aiguës modérées à sévères [125]. Des études complémentaires devront préciser sa place dans l'arsenal thérapeutique de médecine d'urgence, y compris en pré-hospitalier [132,133].

### Grossesse et allaitement

Le tramadol passe la barrière placentaire. Son administration est fortement déconseillée chez les femmes enceintes [126]. Seulement 0,1 % du tramadol administré à la mère est retrouvé dans le lait [118].

### Interactions médicamenteuses

Les médicaments entraînant une dépression du système nerveux central peuvent renforcer l'effet sédatif et les autres effets centraux du tramadol [119]. Les inhibiteurs ou inducteurs des monoamines oxydases hépatiques peuvent modifier la pharmacocinétique du tramadol [119].

Il existe un risque hémorragique chez les patients traités par AVK. Une surveillance accrue de l'INR est nécessaire en cas de traitement par tramadol [134].

Les risques d'interactions médicamenteuses sont plus nombreux qu'avec la codéine [125].

### Effets indésirables

Lors d'études sur de grands échantillons, les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés après administration orale de tramadol étaient les suivants : nausées, vomissements, vertiges, somnolence, constipation, céphalées, la sécheresse buccale et la sudation avec une incidence entre 1 et 25 % [119,126]. Quelques résultats sont discordants pour

le tramadol. Certaines études trouvent que le tramadol provoque des nausées et des vomissements plus fréquemment que les autres opioïdes. D'autres études retrouvent qu'il n'y a pas de différence significative dans la fréquence des nausées et des vomissements [119]. Le tramadol semble moins ralentir le transit intestinal que la morphine ou la codéine [74,125,126].

Des réactions de type anaphylactique peuvent survenir, dès la première dose, chez des patients ayant un antécédent d'allergie à la codéine [74,119].

Quelques cas de convulsions ont été rapportés, même chez des patients non connus pour être épileptiques [74,119]. Des cas ont été publiés de difficultés mictionnelles ou de rétention urinaire sous tramadol [135].

Comme avec le dextropropoxyphène, des hypoglycémies sont possibles [136].

Contrairement aux agonistes opioïdes typiques ou aux agonistes partiels, le tramadol semble provoquer une dépression cardiaque ou respiratoire minime [74,119].

Comme tout antalgique opiacé, le tramadol expose à des risques de dépendance, d'usage abusif et de syndrome de sevrage (syndrome de manque). Des cas de toxicomanie ont été observés avec le tramadol, surtout chez des patients au passé d'alcoolisme ou de dépendance à différentes substances ou médicaments, mais également en l'absence de tels antécédents [126,137]. Un syndrome de sevrage peut survenir à l'arrêt brutal du traitement, même si le tramadol a été utilisé aux doses recommandées. Il peut également survenir chez le nouveau-né, en cas de prise du médicament par la mère en fin de grossesse [137]. Aux États-Unis, la prescription de tramadol est déconseillée chez les patients ayant un antécédent d'accoutumance ou de pharmacodépendance aux opioïdes [119].

### Adaptations posologiques

Le tramadol est largement métabolisé par le foie. L'élimination est essentiellement rénale (environ 90 % d'une dose orale) [119,126]. Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère, la demi-vie du tramadol est prolongée, respectivement, par un facteur 2 ou 3 [118,119]. Les formes à libération prolongées sont à éviter chez les insuffisants hépatiques et rénaux, l'accumulation étant trop aléatoire [74].

### Contre-indications

Le tramadol est contre-indiqué chez les patients ayant un antécédent d'allergie à la codéine ou au tramadol [74,119].

L'administration de tramadol augmente le risque de convulsions chez les patients recevant un traitement concomitant susceptible d'abaisser le seuil épiléptogène (tricycliques, inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS), carbamazépine [118,119,126,138]). Le tramadol est aussi déconseillé chez les patients épileptiques non traités et chez les patients qui ont des facteurs de risque de convulsions reconnus (exemple : traumatisé crânien ou patient en sevrage alcoolique) [74,119,126].

Le tramadol est contre-indiqué chez les patients traités par inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) [119].

### Recommandations

*Le tramadol est également un dérivé morphinique. Il est commercialisé en France depuis 1997, seul ou en association avec du*

*paracétamol. Le tramadol est indiqué dans le traitement des douleurs modérées à sévères. Par rapport à chacun de ses composants en monothérapie, l'association paracétamol/tramadol augmente la durée de l'effet antalgique mais pas son intensité (niveau de recommandation grade C). Le tramadol augmente le risque de convulsions chez certains patients. Actuellement, le tramadol n'est pas suffisamment évalué dans les douleurs aiguës. Sa balance bénéfice/risque nous conduit à ne pas le recommander en première intention dans les douleurs aiguës modérées à sévères.*

*Des études complémentaires devront préciser sa place dans l'arsenal thérapeutique de médecine d'urgence, y compris en pré-hospitalier. Le tramadol est principalement évalué dans les douleurs chroniques.*

### Dextropropoxyphène

En France, le dextropropoxyphène (27–30 mg) est désormais systématiquement commercialisé en association avec du paracétamol (400 mg) plus ou moins associés à de la caféine et/ou de l'opium.

Dans une étude menée en 2002, sur 64 établissements, l'agence régionale de l'hospitalisation d'Île-de-France a noté que le Di-Antalvic® (dextropropoxyphène/paracétamol) était la spécialité pharmaceutique la plus dispensée [139].

Les spécialités à base de dextropropoxyphène ont été retirées des marchés suisses (2003) et suédois (2005) pour des raisons de pharmacovigilance (décès, notamment secondaires à des surdosages peu importants et non intentionnels). En Angleterre et au Pays de Galles, il est prévu que les AMM des associations dextropropoxyphène/paracétamol soient retirées fin 2007. Des restrictions d'usage sont désormais imposées en Nouvelle-Zélande suite à des décès, notamment accidentels [140–142]. En France, entre 1995 et 2003, 62 décès recensés par les centres antipoison ont été imputés au dextropropoxyphène. L'Afssaps n'a pas envisagé de mesures particulières concernant l'association dextropropoxyphène/paracétamol dans les conditions recommandées d'utilisation. La France étant un des pays où la consommation du dextropropoxyphène et du tramadol est la plus forte en Europe, la Commission nationale de pharmacovigilance a souhaité la mise en place d'études afin de préciser le contexte d'utilisation des antalgiques à base de dextropropoxyphène, tramadol et codéine [143,144]. En Irlande, la Irish Medicine Board attend les résultats d'une évaluation de l'utilisation de cette association à l'échelle européenne avant de se prononcer sur un éventuel arrêt de commercialisation [145]. Aux États-Unis, l'association de consommateurs Public Citizen a présenté à la Food Drug Administration (FDA) une pétition demandant le retrait des spécialités à base de dextropropoxyphène. Elle s'est basée sur les données du réseau Drug Abuse Warning Network (DAWN) qui a recensé 2110 décès accidentels liés au dextropropoxyphène entre 1981 et 1999 [146].

### Mécanismes d'action

Le dextropropoxyphène est un opiacé faible, dérivé de la méthadone. Il a une affinité pour les récepteurs  $\mu$ . Son action antalgique est dix fois inférieure à celle de la morphine [94,147]. Le dextropropoxyphène bénéficie d'un métabolisme hépatique (transformation en nordextropropoxyphène principalement (demi-vie : 16–48 heures). L'élimination est urinaire sous forme de métabolites dont certains sont actifs [74,87,147].

### Voie orale

Pour l'association fixe dextropropoxyphène 30 mg/paracétamol 400 mg, la posologie est de quatre gélules en moyenne et jusqu'à six dans les algies rebelles, régulièrement réparties, en respectant un intervalle de quatre heures entre chaque prise [87,143].

### Indications

Ce médicament est indiqué dans le traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité modérée à intense, et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls [74,87].

Dans les douleurs aiguës, le dextropropoxyphène a une balance bénéfice/risque plutôt défavorable versus paracétamol seul [116,127,147–149].

### Grossesse et allaitement

Une étude épidémiologique prospective, portant sur quelques centaines de femmes, n'a pas mis en évidence d'effet tératogène du dextropropoxyphène et du paracétamol administrés isolément. Bien que s'apparentant aux morphinomimétiques, l'administration ponctuelle de dextropropoxyphène, dans les conditions courantes de prescription, n'expose pas à un risque de sevrage néonatal [87].

### Interactions médicamenteuses

Le dextropropoxyphène a une action inhibitrice au niveau du cytochrome P450. Son usage nécessite une adaptation lorsqu'il est co-prescrit avec d'autres spécialités qui ont une activité liée au cytochrome P450. Ce médicament est notamment déconseillé en association avec la carbamazépine, les ISRS, les bêta-bloquants, l'amiodarone. Il est également déconseillé avec les IMAO [74,87,147].

### Effets indésirables

Le dextropropoxyphène possède les effets indésirables des opiacés que nous avons déjà décrits. Les plus fréquents sont les nausées/vomissements et les sensations vertigineuses. Le prescripteur doit également avoir à l'esprit le risque d'hypoglycémie, de rétention urinaire et d'atteintes hépatiques [94,147]. Les effets indésirables des médicaments à base de dextropropoxyphène sont principalement liés à la transformation en nordextropropoxyphène (métabolite non opioïde cardiotoxique). Le nordextropropoxyphène peut favoriser ou provoquer des œdèmes aigus du poumon, des apnées et des arrêts cardiaques. Il a un effet proarythmogène : bradycardie, diminution de la conduction électrique, allongement du complexe QRS à l'électrocardiogramme. Il peut provoquer des arythmies par son effet d'anesthésique local, comparable à celui de la lidocaïne et de la quinidine [142,147].

### Adaptations posologiques

En cas d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL par minute), l'intervalle entre deux prises sera au minimum de huit heures [87].

Les spécialités à base de dextropropoxyphène sont déconseillées chez le sujet âgé par la société américaine de gériatrie. Cette restriction ne repose pas sur des études spécifiques [150]. Certaines études retrouvent pourtant que les patients âgés ont une tendance à avoir des effets secondaires principalement sur le système gastro-intestinal et le système nerveux central [147,151]. La demi-vie d'élimination plasmatique du dextropropoxyphène (en moyenne : 13 heures), étant supérieure à celle du paracétamol, elle peut conduire, en cas de prises rapprochées, à une accumulation du dextropropoxyphène, notamment chez le sujet âgé [116,147].

### Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les cas suivants :

- patients de moins de 15 ans ;
- allergie au dextropropoxyphène et/ou hypersensibilité à la méthadone ;
- insuffisance rénale sévère ;
- allaitement ;
- association aux agonistes—antagonistes morphiniques ;
- asthme aigu [87,147] ;

### Mises en garde

Le risque de dépendance essentiellement psychique n'apparaît que pour des posologies supérieures à celles recommandées et pour des traitements au long cours.

Son utilisation doit être évitée : chez les patients à tendance suicidaire, chez les patients traités par des tranquillisants, des antidépresseurs ou des déprimeurs du système nerveux central. Il est recommandé de ne pas dépasser les doses conseillées et d'éviter la prise d'alcool [74,87,147].

### Recommandations

*Le dextropropoxyphène est un dérivé morphinique très largement prescrit dans le monde. Le dextropropoxyphène, associé au paracétamol, est indiqué dans le traitement des douleurs modérées à sévères. Dans les douleurs aiguës, le dextropropoxyphène a une balance bénéfique/risque plutôt défavorable versus paracétamol seul (niveau de recommandation grade B). La demi-vie d'élimination plasmatique du dextropropoxyphène étant supérieure à celle du paracétamol, elle peut conduire, en cas de prises rapprochées, à une accumulation du dextropropoxyphène, notamment chez le sujet âgé. L'association dextropropoxyphène/paracétamol a une efficacité antalgique relative alors qu'elle est associée à des effets secondaires potentiellement graves. Le dextropropoxyphène a été interdit dans plusieurs pays pour des raisons de pharmacovigilance (décès, notamment secondaires à des surdosages peu importants et non intentionnels). Il semble licite aujourd'hui de ne plus avoir recours à ce médicament.*

Si l'on excepte les douleurs suffisamment intenses pour justifier d'emblée le recours à un médicament morphinique, le principal problème qui se pose en pratique de médecine d'urgence est de choisir entre un antalgique non opiacé ou une association de deux antalgiques non opiacés, ou une association antalgique non opiacé/opiacé faible.

Nous l'avons vu, la codéine, le dextropropoxyphène et le tramadol sont des opiacés faibles, souvent associés au paracétamol dans des associations à doses fixes, dans le but d'en renforcer l'effet antalgique. Ces associations d'antalgiques n'ont été évaluées que dans quelques pathologies douloureuses aiguës ou chroniques. Les critères d'évaluation utilisés dans les essais sont davantage conçus pour mettre en évidence des différences statistiques que des différences cliniques tangibles pour les patients.

### En pratique

*Pour les douleurs aiguës légères à modérées, les méta-analyses disponibles confirment que le choix le plus cohérent en première ligne est le paracétamol (60 mg/kg par jour, 4 à 6 fois par jour, sans dépasser 4g/j) ou, si nécessaire, l'ibuprofène (AINS) (400 mg, 3 à 4 fois par jour). La préférence est donnée au paracétamol dans la majorité des cas (lombalgies aiguës, par exemple), et à l'AINS quand sa plus grande efficacité est établie ou quand la composante inflammatoire paraît importante (chirurgie dentaire, dysménorrhée, colique néphrétique) (niveau de recommandation grade A). Si le médecin décide de prescrire du paracétamol associé à un dérivé morphinique, l'association paracétamol/codéine apparaît la mieux évaluée et la plus pertinente à partir des données de la littérature actuelle. Les voies parentérales ne doivent être utilisées que quand la voie orale n'est pas accessible (niveau de recommandation grade B). La voie orale doit être favorisée préférentiellement.*

Pour améliorer la prise en charge de la douleur, souvent due à des délais d'attente jugés trop longs par les patients, l'administration d'antalgique doit s'envisager précocement dans le cadre de protocoles de service, notamment par l'intermédiaire de l'Infirmière d'organisation de l'accueil (IOA) [152–155].

### Néfopam

Le néfopam est un analgésique central non morphinique. Il agit principalement sur les voies aminergiques descendantes inhibitrices de la douleur. Il inhibe également la recapture de différents neuromédiateurs (dopamine, sérotonine, noradrénaline) [156]. Il possède un métabolisme principalement hépatique et une élimination essentiellement urinaire [74]. Le néfopam n'apparaissait pas dans la Conférence de consensus de 1993. La quasi-totalité des études sur le néfopam ont été réalisées dans le cadre post-opératoire. Les thèmes les plus fréquemment étudiés ont été l'intérêt sur l'épargne morphinique, sur les tremblements et sur l'hypothermie. Les données sur l'utilisation du néfopam dans le cadre de l'urgence manquent cruellement.



En France, le néfopam n'est commercialisé que sous forme d'ampoule utilisable par voie parentérale.

Le néfopam potentialise l'analgésie morphinique post-opératoire, permettant une épargne morphinique significative comprise entre 20 et 50% selon les études [157]. Deux études menées en postopératoire ont retrouvé que le néfopam exerce une synergie antalgique marquée avec le kétoprofène et présente un effet additif avec le paracétamol [156].

Une ampoule de 20 mg de néfopam serait, d'après deux études anciennes, équivalente à 6 à 12 mg de morphine [157].

Le néfopam s'administre toutes les quatre à six heures (ou en continu [158]), sans dépasser la dose de 120 mg par 24 heures [74].

Le néfopam doit être administré en perfusion IV lente sur plus de 15 minutes, le patient étant en décubitus, afin d'éviter la survenue d'effets indésirables [156].

Le néfopam n'a pas d'effet antipyrétique [156] et n'est ni assimilable aux opiacés ni aux AINS [158].

### Voie orale

Nous n'avons retrouvé que deux études sur l'administration orale du néfopam. La première a été réalisée chez 32 volontaires sains et montre que l'administration orale d'une ampoule a une activité antalgique. La fréquence des effets secondaires sur la vigilance apparaît plus importante [159]. La seconde étude a été réalisée sur 24 volontaires sains et révèle, selon les auteurs, que le dés-méthylnéfopam (énantiomère du néfopam) contribuerait à l'antalgie, seulement lors d'une administration par voie orale [160]. D'autres études doivent être menées pour évaluer ce mode d'administration régulièrement utilisé par certains praticiens. Aux États-Unis, le néfopam est utilisé également par voie orale [127]: dose initiale de 30 mg, trois à quatre fois par jour. Plusieurs études ont utilisé des doses de 60 mg, trois à quatre fois par jour. Il est recommandé de ne pas dépasser 300 mg par jour [74].

### Voie intraveineuse

Lors d'une administration par voie intraveineuse de 20 mg, la demi-vie plasmatique moyenne est de quatre heures [87].

### Indications

L'indication du néfopam est actuellement « traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs postopératoires » (Vidal®). Sa place dans l'arsenal thérapeutique de médecine d'urgence mériterait d'être précisée par des études complémentaires.

### Grossesse et allaitement

En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu; par conséquent, par mesure de prudence, il est conseillé de ne pas prescrire le néfopam pendant la grossesse ni pendant l'allaitement [87,127].

### Interactions médicamenteuses

Certains effets indésirables du néfopam peuvent être majorés par les sympathomimétiques ou anticholinergiques, notamment en cas d'administration concomitante des médicaments suivants: antispasmodiques atropiniques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antidépresseurs imi-

praminiques et neuroleptiques phénothiaziniques, antihistaminiques H1, disopyramide [74,87,127].

### Effets indésirables

À doses thérapeutiques, le néfopam peut provoquer des effets secondaires mineurs à modérés, de fréquence rare ou exceptionnelle:

- coloration transitoire des urines en rose [127];
- hypersudation;
- somnolence diurne;
- nausées;
- vomissements;
- irritabilité;
- sensations de malaise ou de vertiges;
- réactions de type atropinique (tachycardie ou palpitations, rétention d'urine, sécheresse buccale) [74].

La survenue de ces symptômes peut être limitée par le respect d'un temps d'injection supérieur à cinq minutes en intraveineux [87]. Certains auteurs suggèrent une perfusion sur 60 minutes, ou en continu, pour obtenir une tolérance proche de celle d'un placebo. Comme le suggèrent Merle et al., l'intérêt d'une administration continue mérite d'être de nouveau étudié [161].

Dans deux études menées dans un contexte chirurgical, l'association du néfopam à la morphine entraîne une fréquence supérieure des sueurs et de la tachycardie, en comparaison à la morphine seule [157,162]. La fréquence des nausées est moindre dans la première étude pour le groupe néfopam-morphine [162].

Dans la littérature, aucun effet dépresseur respiratoire ni aucune incidence sur l'hémostase n'ont été retrouvés [74].

Même si elles ne sont pas rapportées dans le résumé des caractéristiques (RCP) du dictionnaire Vidal®, des cas de réactions anaphylactiques (allant jusqu'au choc anaphylactique) et des cas de dépendance ont été relevés par le centre régional de pharmacovigilance de Toulouse [163].

### Adaptations posologiques

Les posologies doivent être adaptées chez les insuffisants hépatiques et rénaux [87]. Chez les sujets âgés, il est recommandé de ne pas dépasser 30 mg, trois fois par jour [74,127].

### Contre-indications

Le néfopam est contre-indiqué avec des antécédents d'épilepsie, de troubles urétéroprostatiques, de glaucome à angle fermé, d'accident vasculaire cérébral, d'hypersensibilité à la molécule ou à ses excipients [74,87,127].

### Recommandations

*Le néfopam est un antalgique central non morphinique. Son efficacité et son utilisation sont bien évaluées en anesthésie et en chirurgie (niveau de recommandation grade B). Sa place dans l'arsenal thérapeutique en urgence doit être précisée. Pour améliorer la tolérance, le néfopam doit être perfusé pendant plus de quinze minutes. L'intérêt de la voie orale mérite d'être étudié.*

Nous allons aborder de façon plus succincte d'autres médicaments qui sont également utilisés à des fins antalgiques.

Dans les douleurs neuropathiques (douleurs post-zostériennes, neuropathie diabétique, douleur de « membre fantôme »...), l'efficacité antalgique des médicaments, dits de référence (antidépresseurs et antiépileptiques) n'est pas immédiate, et ne se conçoit que dans le cadre d'une prise en charge spécialisée de la douleur [130]. Nous allons brièvement détailler les molécules les mieux évaluées.

### Gabapentine

La gabapentine est un anticonvulsivant. Son mécanisme d'action est mal connu, elle aurait une action sur les récepteurs NMDA et/ou un effet stabilisant des membranes [164].

En l'état actuel des connaissances, la gabapentine n'a pas d'intérêt dans les douleurs aiguës [164].

En revanche, la gabapentine est une molécule de premier choix dans le traitement des douleurs neuropathiques [131,164].

La gabapentine a des effets indésirables marqués qui en limitent l'utilisation, particulièrement chez le sujet âgé [131,164].

### Prégabaline

La prégabaline est également un anticonvulsivant. Elle inhibe la libération de neurotransmetteurs excitateurs (glutamate, noradrénaline, substance P).

En l'état actuel des connaissances, la prégabaline n'a pas d'intérêt dans les douleurs aiguës.

En revanche, la prégabaline est une molécule de premier choix dans le traitement des douleurs neuropathiques [165]. Elle n'a pas été comparée à la gabapentine. De commercialisation plus récente, l'amélioration du service médical rendu est de V (pas d'amélioration).

La prégabaline a des effets indésirables marqués qui en limitent l'utilisation, particulièrement chez le sujet âgé.

### Carbamazépine

La carbamazépine est également un anticonvulsivant.

À notre connaissance, une seule étude a porté sur l'intérêt de la carbamazépine dans la douleur aiguë. Cette étude randomisée carbamazépine (400 mg) versus prednisolone, menée dans un contexte de douleur aiguë post-zostérienne, n'a retrouvé qu'un intérêt antalgique très limité [166]. En l'état actuel des connaissances, la carbamazépine n'a pas d'intérêt dans les douleurs aiguës.

En revanche, la carbamazépine est une molécule utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques. Malgré des études menées sur de petits effectifs, son utilisation semble efficace dans ce type de douleur chronique [166]. Sa place reste à préciser en dehors de la névralgie du trijumeau [131]. Nous ne connaissons pas d'études comparant la carbamazépine et la gabapentine dans cette indication [167].

La carbamazépine a des effets indésirables marqués qui en limitent l'utilisation, particulièrement chez le sujet âgé [131,166].

### Antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine, imipramine...) sont des molécules recommandées en première ligne dans le traitement des douleurs de

neuropathies (notamment diabétiques), dans les douleurs post-zostériennes et les douleurs d'origine centrale quand la balance bénéfique/risque est favorable. Une attention particulière doit être portée sur les patients âgés et à risques cardiovasculaires [131,168].

Nous n'avons pas retrouvé d'indication de cette classe thérapeutique dans le traitement des douleurs aiguës en urgence.

Nous n'avons pas non plus retrouvé d'indication aux antidépresseurs ISRS et à la lamotrigine dans le traitement des douleurs en urgence.

#### **Recommandation**

*Les anticonvulsivants et les antidépresseurs n'ont pas d'indication dans le traitement des douleurs en urgence (niveau de recommandation grade B).*

### La kétamine

Elle est un agent anesthésique d'action et d'élimination rapide avec des vertus antalgiques de surface démontrées depuis longtemps [169]. Ces différentes voies d'administration (voies intraveineuses et intramusculaires possibles) rendent ce produit séduisant dans le cadre de l'urgence. Il y a un certain regain d'intérêt pour cette molécule qui permet une analgésie efficace des patients sans nécessité d'intubation [170,171]. La kétamine peut être une option thérapeutique à faible dose (0,5–1 mg/kg) quand l'efficacité des morphiniques est insuffisante, notamment chez les brûlés et les polytraumatisés. D'autres études suggèrent la possibilité d'associer de faibles doses de kétamine afin de diminuer la consommation de morphinique [169–171]. Cette molécule assure une bonne stabilité hémodynamique et une ventilation spontanée. Elle nécessite un monitoring des fonctions vitales et des moyens de réanimation cardio-pulmonaire immédiatement disponible en cas de besoin. Les auteurs rapportent peu d'effets secondaires aux doses employées [171–173]. Certains auteurs rapportent la possibilité d'emploi de la kétamine chez des patients incarcérés en pré-hospitalier [174]. Malheureusement, les études portent sur de petites séries de patients, on ne peut pas recommander de façon formelle l'emploi de la kétamine chez l'adulte en urgence [175], ce d'autant que cette molécule présente des conséquences psychiques à connaître [176]. C'est une possibilité thérapeutique.

#### **Recommandation**

*La kétamine a certainement une place en urgence dans les douleurs qui résistent aux morphiniques mais des études d'évaluation plus étoffées sont nécessaires (niveau de recommandation grade C).*

### L'anesthésie locale

L'anesthésie locale ou plutôt l'analgésie locale (car la sensation de toucher subsiste) sera toujours précédée d'un examen clinique, notamment neurologique précis, consigné par écrit dans le dossier médical. Elle peut être réalisée

à l'aide d'une infiltration locale ou par l'application de topiques. Le rapport bénéfice/risque doit être évalué pour chaque acte, de même que le patient est informé sur le déroulement, les avantages, les inconvénients, les alternatives, et sur les potentielles complications [177]. Avant sa réalisation, le praticien devra s'assurer que toutes les conditions matérielles et humaines nécessaires sont réunies.

## Notions de pharmacologie des anesthésiques locaux

### Généralités

Les anesthésiques locaux bloquent de façon réversible les canaux sodiques qui transmettent l'influx nerveux.

Ils se répartissent en deux familles : les aminoesters (procaine, tétracaïne) et les aminoamides (lidocaïne, mépivacaïne, bupivacaïne, ropivacaïne, articaïne) [178] ; les amides sont les plus utilisés dans le cadre des urgences, car moins toxiques.

Les anesthésiques locaux de puissance faible (lidocaïne, prilocaïne et mépivacaïne) ont un délai d'action court (5 à 10 minutes selon le site) et une durée d'action d'une heure 30 minutes à deux heures. Les anesthésiques locaux les plus puissants (ropivacaïne et bupivacaïne) ont un délai d'action plus long (10–20 minutes) et une durée d'action de deux heures 30 minutes à trois heures 30 minutes. De par son excellent profil d'utilisation (action rapide et brève, toxicité modérée, grande disponibilité, faible coût), la lidocaïne reste l'anesthésique local le plus utilisé en France. Sa dose toxique est de 4,5 mg/kg sans adrénaline (300 mg chez l'adulte) et de 6 à 7 mg/kg adrénaliné (500 mg chez l'adulte) [179].

L'utilisation de solutions adrénalinées provoque une vasoconstriction, bénéfique pour l'hémostase locale, et qui réduit l'absorption systémique, augmente la durée d'action et diminue la dose totale employée.

### Complications de l'anesthésie locale

La syncope vagale en cas de ponction est à prévenir en allongeant le patient, dans une atmosphère qui ne soit ni confinée ni surchauffée.

Les signes prémonitoires sont la pâleur, les sueurs, la sensation de malaise ; ils peuvent évoluer vers la syncope vagale avec bradycardie, puis l'arrêt cardiaque.

Les réactions anaphylactiques aux anesthésiques locaux sont exceptionnelles, mais doivent être prévenues par un interrogatoire systématique à la recherche d'éventuelles allergies et de réaction lors d'anesthésies locales antérieures (le conservateur utilisé dans les solutions adrénalinées est plus souvent en cause). Le passage intra-vasculaire rapide de l'adrénaline peut être source d'hypertension et de malaise pouvant être étiqueté à tort « allergie ».

### Toxicités des anesthésiques locaux

La toxicité systémique est fonction de la concentration plasmatique du produit, liée soit à une injection accidentelle dans un vaisseau (d'où la nécessité de vérifier l'absence de reflux sanguin et de procéder à une injection lente et fractionnée), soit à une dose unique trop élevée (d'où la nécessité de respecter la posologie, également fonction de la vitesse de résorption). Celle-ci dépend, notamment, du site d'injection (scalp > muqueuses). D'autres facteurs augmentent la toxicité systémique des anesthésiques locaux ;

ce sont l'âge inférieur à un an ou au contraire très avancé, l'acidose, l'hypoventilation, l'insuffisance cardiaque, le choc mal compensé, le traitement par les bêtabloquants et la ventilation mécanique.

La toxicité neurologique des anesthésiques locaux se traduit par des prodromes qui peuvent être masqués par une prémédication sédatrice (paresthésies des extrémités, céphalées, goût métallique dans la bouche, malaise général avec angoisse, sensation ébrieuse, vertiges, bourdonnements d'oreille, logorrhée, hallucinations visuelles ou auditives). Ils peuvent être accompagnés de pâleur, tachycardie, irrégularité respiratoire, nausées, vomissements, confusion, voire absence, empâtement de la parole, nystagmus, fasciculations au niveau des lèvres ou de la langue.

Ces prodromes imposent l'arrêt immédiat de l'injection, la vérification de la position du patient (décubitus dorsal) et du matériel de ventilation (ballon auto-remplisseur à valve unidirectionnelle branché à une source d'oxygène).

L'évolution va vers l'apparition de convulsions (crise généralisée tonico-clonique de type grand mal, état de mal épileptique, crises partielles complexes) ; puis au stade ultime, survient un coma avec dépression cardiorespiratoire.

L'accident cardiotoxique peut survenir avant l'apparition des prodromes neurologiques. La toxicité est directement liée au blocage des canaux sodiques avec ralentissement majeur des vitesses de conduction intraventriculaire à l'origine de blocs fonctionnels de conduction (bradycardie), facilitant la survenue de tachycardies ventriculaires par ré-entrée unique ou multiple (fibrillation ventriculaire). La réanimation de l'arrêt cardiaque survenant à la suite d'une injection fait appel aux techniques universellement recommandées.

L'hypoxie, l'acidose, l'hypothermie, les désordres électrolytiques (hyponatrémie sévère ou hyperkaliémie) augmentent le risque de cardiotoxicité.

La méthémoglobinémie dont le traitement repose sur des injections intraveineuses de bleu de méthylène (1–5 mg/kg) peut apparaître jusqu'à trois heures suivant l'administration de prilocaïne ou exceptionnellement de lidocaïne.

### Les contre-indications

Les contre-indications absolues des anesthésiques locaux sont l'allergie avérée et la porphyrie (lidocaïne et la ropivacaïne).

Les contre-indications absolues des solutions adrénalinées sont les traitements par IMAO de première génération, les régions dont la circulation est terminale (pénis, face, doigts et orteils) et les décollements cutanés.

Les contre-indications relatives sont les cardiopathies ischémiques mal compensées et la thyrotoxicose.

### Utilisation des anesthésiques locaux

Il est nécessaire que l'administration de l'anesthésique soit moins douloureuse que la procédure elle-même et que l'anesthésique puisse réduire la douleur associée à la procédure.

### Anesthésie locale par infiltration

L'injection de l'anesthésique directement dans les plans cutanés ou sous-cutanés à proximité ou dans la plaie, per-

met une anesthésie du site chirurgical par blocage de la conduction des rameaux sensitifs.

L'anesthésie locale par infiltration est plus rapide que l'anesthésie topique, mais elle nécessite plus de produit pour analgésier. Pour les plaies étendues, la dose totale d'anesthésique nécessaire peut être proche de la dose toxique, ce qui est une limite à son utilisation, on préférera alors une anesthésie locorégionale (ALR).

Les agents anesthésiques recommandés pour les infiltrations sont la lidocaïne et la mépivacaïne. Le début d'action est immédiat et sa durée d'action varie de 30 minutes en analgésie locale à 120 minutes dans les blocs digitaux.

Une vasodilatation modérée peut se produire lorsque l'agent est utilisé seul, ce qui est corrigé par l'adjonction d'adrénaline, mais celle-ci favoriserait le risque septique dans les plaies infectées en raison de l'ischémie tissulaire.

La technique d'administration utilisée doit éviter une réaction toxique systémique, prévenir la propagation infectieuse et diminuer la douleur lors de l'injection.

Pour prévenir une réaction toxique systémique, il faut éviter une injection intra-vasculaire, utiliser les anesthésiques locaux peu toxiques, des tests d'aspiration répétés, une injection lente et fractionnée, et le maintien d'un contact verbal tout au long de la procédure, ainsi que l'interruption de la technique au moindre signe de surdosage.

Pour prévenir le risque septique, en cas de plaie manifestement contaminée, l'infiltration doit être réalisée en peau saine et ne pas utiliser de produits adrénalinés.

Pour diminuer la douleur de l'injection, les solutions suivantes sont proposées : aiguilles de petit calibre, solutions réchauffées, injection intradermique régulière et lente dans les berges de la plaie et de proche en proche en plaçant l'aiguille sous le derme (dépourvue de fibres de la douleur) [180].

L'application préalable d'un anesthésique topique, ou la distraction du patient, sont également des moyens de réduire la douleur de l'injection.

### *Anesthésie locale topique*

Elle consiste à bloquer les terminaisons nerveuses sensibles en appliquant l'agent anesthésique sur la peau ou les muqueuses [178]. Elle diminue le risque de piqûre septique, la déformation des berges d'une plaie qui peut être gênante pour une suture, ainsi que la douleur liée à l'aiguille et la crainte qu'elle peut engendrer, réduisant la nécessité d'une sédation. Les agents anesthésiques locaux peuvent être appliqués sur la peau, les muqueuses et les plaies ; ce sont des agents médicamenteux (lidocaïne ou mélange lidocaïne et prilocaïne = Emla<sup>®</sup>), mais aussi des agents physiques comme le froid [48] (cf. cryothérapie).

La lidocaïne est d'emploi courant aux urgences sous de nombreuses formes (gel, nébulisateur...), mais il faut respecter les doses maximales, pour ne pas s'exposer aux effets secondaires toxiques.

Une analgésie efficace des muqueuses saines du nez, de la bouche, de la gorge, de l'arbre trachéobronchique, de l'œsophage et de l'appareil génito-urinaire peut ainsi être obtenue.

Le principal effet secondaire indésirable potentiel de l'anesthésie topique du nez, de la bouche et du pharynx est la suppression du réflexe de protection des voies aériennes

supérieures qui, associée à la difficulté pour avaler, peut conduire à une inhalation bronchique. Imposant d'éviter pendant les deux à quatre heures suivant l'anesthésie des muqueuses du carrefour aéro-digestif supérieur, toute alimentation solide ou liquide (dictionnaire Vidal<sup>®</sup>).

Les indications sont :

- le traitement symptomatique de la douleur buccale, œsophagienne ou hémorroïdaire. L'administration de lidocaïne ne doit pas être poursuivie lors d'un retour à domicile du patient ;
- l'anesthésie de contact avant explorations instrumentales stomatologiques, laryngoscopiques, fibroscopie œsophagienne ou gastrique ;
- l'anesthésie de surface avant anesthésie d'infiltration ou gestes douloureux ;
- l'anesthésie de la muqueuse nasale avant geste invasif (intérêt des solutions naphthazolinées) ;
- l'anesthésie avant exploration en urologie ;
- l'anesthésie des muqueuses génitales de l'adulte avant infiltration à l'aiguille.

Les sportifs doivent être informés que les gels contiennent un principe actif pouvant induire une réaction positive aux tests pratiqués lors des contrôles antidopages.

L'Emla<sup>®</sup>, dont la dose maximale est de 5 à 10g chez l'adulte existe en tube de 30g réservé à l'adulte, ou de 5g qui peut également être utilisé chez l'enfant et en patch.

L'efficacité de la crème varie selon le site d'application. Dans les zones très vascularisées comme les muqueuses, la face ou une peau lésée, le début d'action est très rapide. Elle ne doit pas être laissée en place plus de 20 minutes. L'Emla<sup>®</sup> ne modifie pas la cicatrisation des plaies [181]. À travers une peau indemne, l'Emla<sup>®</sup> doit être appliquée sous un pansement occlusif, maintenu en place au moins une heure. La mise en place du pansement, dès le tri, par l'infirmière d'accueil et d'orientation aux urgences peut être une solution [182]. Le délai d'action peut cependant être raccourci en éliminant la couche cornée de l'épiderme avec un adhésif ou un laser [183,184]. Sa durée d'action est d'une à deux heures. Elle induit une anesthésie sur une profondeur maximale de 5 mm (application de 120 minutes) ; pour des plaies plus profondes, une infiltration est nécessaire [185].

Les effets secondaires de l'Emla<sup>®</sup> sont l'érythème, la pâleur, l'œdème, le prurit, la vasoconstriction locale et l'irritation oculaire en cas de contact.

Les indications sont :

- l'anesthésie de la peau saine avant ponction ou abord vasculaire, ponction lombaire ou ALR ;
- l'anesthésie avant chirurgie cutanée superficielle (incluant le paraphimosis) ;
- l'anesthésie avant déterision mécanique des ulcères veineux.

### **Recommandations**

*Les agents anesthésiques recommandés pour les infiltrations sont la lidocaïne et la mépivacaïne dont la surveillance est impérative. Le début d'action est immédiat et sa durée d'action varie de 30 minutes en analgésie locale à 120 minutes dans les blocs digitaux (niveau de recommandation grade A). Pour diminuer la*



*douleur de l'injection, les solutions suivantes sont proposées : aiguilles de petit calibre, solutions réchauffées, injection intradermique régulière et lente dans les berges de la plaie et de proche en proche en plaçant l'aiguille sous le derme (niveau de recommandation grade B).*

## Les anesthésies locorégionales

Certaines techniques d'ALR peuvent et doivent être utilisées en médecine d'urgence. Bien qu'elle soit la plus simple des ALR, l'anesthésie locorégionale intraveineuse (ALRIV) n'a pas d'indication pour le membre inférieur et paraît inadaptée en urgence pour le membre supérieur (inconfort, brièveté d'action, effets secondaires).

L'ALR intra-artérielle n'est pas recommandée.

Les ALR les plus adaptées sont les blocs périphériques. Le meilleur rapport bénéfice/risque et une interférence minime avec une éventuelle ALR ultérieure doivent guider le choix de la technique. Les techniques d'ALR ne sont pas toutes préconisées en urgence, notamment pour leur réalisation par des non-anesthésistes.

Le bloc fémoral est la technique d'ALR la plus adaptée à l'urgence pré- et intra-hospitalière. Il procure une analgésie prévisible et d'excellente qualité pour les fractures de la diaphyse fémorale et les plaies du genou, l'efficacité est partielle pour les fractures des extrémités du fémur. Bien que le positionnement du blessé ne soit pas toujours optimal en urgence, l'utilisation d'un neurostimulateur n'est pas indispensable. La lidocaïne reste l'anesthésique de référence et, bien que largement utilisée, la ropivacaïne n'est pas validée.

Les blocs du pied sont proposés pour les plaies du pied.

Les blocs du membre supérieur se limitent en urgence aux blocs tronculaires périphériques (médian, radial, cubital, gaine des fléchisseurs).

Pour la face, les blocs (supra-orbitaire, supra-trochléaire, infra-orbitaire, mentonnier) doivent être préférés aux infiltrations locales multiples. Ils sont plus sûrement efficaces et présentent un risque moindre de surdosage en anesthésie locale (AL).

Les complications des ALR sont liées à la technique ou à la toxicité des produits utilisés (anesthésiques locaux et adjuvants). Elles n'ont pas de spécificité en urgence même si certains risques peuvent être majorés (infection par une antiseptie insuffisante, lésion neurologique en raison de l'agitation du patient ou en l'absence de neurostimulateur).

La sécurité de la réalisation d'une ALR en urgence repose sur plusieurs éléments :

- la formation de l'opérateur ;
- l'examen clinique préalable, notamment neurologique ;
- le monitoring (tracé ECG, pression artérielle, oxymétrie) ;
- la ponction avec une aiguille à biseau court, non traumatique, guidée par un neurostimulateur pour les blocs périphériques des membres ;
- l'injection lente et fractionnée tenant compte qu'aucun test d'efficacité et de sécurité n'a de valeur absolue et que la recherche du passage intraveineux par une dose

test adrénalinée n'a de valeur que positive ;

- le respect des doses maximales d'anesthésique local, notamment en cas de blocs multiples ;
- la surveillance clinique et paraclinique ;
- la détection et la prise en charge précoces des incidents et accidents.

Une analgésie par voie systémique peut être réalisée en présence d'un niveau élevé de douleur spontanée ou induite par la mobilisation. Cette analgésie peut être préalable ou complémentaire de l'ALR. La morphine titrée est l'opiacé de référence.

Lorsque les circonstances l'exigent (agitation d'origine fonctionnelle), une sédation complémentaire par l'injection de benzodiazépines peut être réalisée : le midazolam semble le mieux adapté. L'échec total ou partiel d'un bloc ne constitue en aucun cas une indication de sédation.

Tout cela est détaillé dans les conférences d'experts [179,186,187].

### Recommandations

*Certaines techniques d'ALR peuvent et doivent être utilisées en médecine d'urgence. Le bloc fémoral est la technique d'ALR la plus adaptée à l'urgence pré- et intra-hospitalière. Il procure une analgésie prévisible et d'excellente qualité pour les fractures de la diaphyse fémorale et les plaies du genou. Les blocs du membre supérieur, du pied et de la face présentent parfois un intérêt en urgence. La lidocaïne reste l'anesthésique de référence. Les complications des ALR sont liées à la technique ou à la toxicité des produits utilisés (anesthésiques locaux et adjuvants), elles n'ont pas de spécificité en urgence. La maîtrise du geste et la surveillance clinique et paraclinique garantissent la sécurité des ALR. Une analgésie systémique complémentaire peut être utile, la morphine titrée est l'opiacé de référence. Une sédation complémentaire, utilisant le midazolam, n'est réservée qu'aux agitations fonctionnelles et n'est pas indiquée en cas d'échec de l'ALR (accord professionnel).*

## Le mélange équimolaire oxygène—protoxyde d'azote (le MEOPA)

Abordé très succinctement, lors de la Conférence de consensus de 1993 [1], le MEOPA a, depuis, trouvé sa place dans le monde de l'urgence, aussi bien, hospitalier que pré-hospitalier.

En effet, en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte en février 1996, il obtient l'AMM en novembre 2001 avec plus de 5000 patients traités dont 90 % d'enfants [188]. Cette méthode « originale », en général réservée aux médicaments coûteux des maladies rares, n'a pas nécessité d'études multicentriques contrôlées en double insu d'importance habituellement réalisées pour l'obtention de l'AMM. Le niveau de preuve est donc faible quant aux travaux réalisés chez l'adulte.

## Propriétés pharmacologiques

Connu depuis le XVIII<sup>e</sup> siècle comme gaz anesthésique, le protoxyde d'azote (N<sub>2</sub>O) en mélange équimolaire avec de l'oxygène bénéficie de propriétés analgésiques et anxiolytiques, avec diminution du seuil de perception de différents stimuli douloureux [189,190]. Il est utilisé, ainsi, en dehors du bloc opératoire en 1961 en Grande-Bretagne (Tunstall l'utilisait en analgésie obstétricale [191]). L'intensité de l'effet analgésique varie en fonction de l'état psychique des sujets. À cette concentration, le protoxyde d'azote ne possède pas d'effet anesthésique, il entraîne un état de « sédation consciente » : le patient est relaxé, détendu avec une attitude détachée de l'environnement.

Sa propriété pharmacocinétique de faible solubilité dans le sang et les tissus entraîne une absorption et une élimination par voie pulmonaire très rapide. Cette propriété explique la rapidité de son effet antalgique et la rapidité du retour à l'état initial à l'arrêt de l'inhalation. Son élimination se fait sous forme inchangée, par voie pulmonaire. La très forte diffusibilité du N<sub>2</sub>O dans les espaces aériens explique certaines de ses contre-indications. En effet, 30 fois plus soluble que l'azote, il diffuse plus rapidement dans les tissus, notamment dans les cavités aériennes closes, où il rentre plus vite que l'azote n'en sort [192].

## Indications thérapeutiques

L'analgésie lors de l'aide médicale urgente (pré- [193] et intra-hospitalier) : traumatologie [194–196], brûlés, transport de patients douloureux.

La préparation des actes douloureux chez l'enfant et chez l'adulte (quel que soit son âge [177,197,198]) entre autres : ponction lombaire, petites chirurgies, pansements de brûlures, réduction de fractures simples, réductions de certaines luxations périphériques.

Mais également, en odontologie [199], en obstétrique, pour des examens biopsiques [200,201] et endoscopiques.

En dehors des indications de l'AMM, il semble apporter un bénéfice dans le traitement de la crise migraineuse [202].

## Contre-indications

### Formelles

- La diffusibilité rapide du N<sub>2</sub>O et l'augmentation de pression et de volume potentiel contre-indiquent le MEOPA : épanchements aériens non drainés (pneumopéritoine, pneumothorax), bulles d'emphysème, un contexte d'embolie gazeuse ou un état subocclusif ;
- fracture des os de la face empêchant l'application du masque ;
- toute altération de l'état de conscience non expliquée empêchant la coopération du patient ;
- hypertension intracrânienne qui pourrait s'aggraver ;
- patients nécessitant une ventilation en oxygène pur ;
- insuffisance cardiaque par son action inotrope négative ;
- cette action est plus théorique que clinique car elle est largement utilisée en gériatrie sans complication.

### Relatives

- Phobie, peur ou agitation ;
- liées à l'acte : douleur trop intense ou durée des soins trop longs (ne pas dépasser 60 minutes en continu) ;

- grossesse : pendant le premier trimestre car manque de données suffisamment pertinentes pour évaluer l'effet fœto toxique ou malformatif ;
- le N<sub>2</sub>O inactive la vitamine B12, mais cela est sans conséquence pour des utilisations ponctuelles du protoxyde d'azote chez les patients porteurs d'une carence en vitamine B12.

## La prescription

L'utilisation du MEOPA doit être faite sur prescription médicale, par des personnels préalablement formés, en accord avec des protocoles de service validés. La très grande sécurité du produit rend possible son utilisation par l'infirmière en dehors d'une présence médicale moyennant :

- une formation initiale à l'utilisation, ainsi qu'une protocolisation de cette technique, suivie d'une évaluation régulière des connaissances ;
- une vérification de l'absence de contre-indication.

## Modalités d'administration et précautions d'emploi

### Explication du soin

Cette phase est primordiale, pour faciliter son acceptation et préciser les effets secondaires mineurs (distorsions des sons, fourmillements, euphorie, rêves ou pseudo état d'ébriété), ainsi que leur disparition à l'arrêt de l'inhalation.

### Matériel nécessaire

Le plus souvent, le MEOPA est conditionné en bouteille, selon les sociétés, est pressurisé (à 15 °C) à 135 bars (Médimix<sup>®</sup>, Antasol<sup>®</sup>, Oxynox<sup>®</sup>) ou à 170 bars (Kalinox<sup>®</sup>), les capacités disponibles B5 (5 L), B15 (15 L), Kalinox<sup>®</sup> disposant d'un volume supplémentaire B20 (20 L).

Lors de son utilisation en pré-hospitalier, la bouteille ne doit pas être à une température ambiante négative, car il y a un risque de perte d'homogénéité du mélange avec la liquéfaction du N<sub>2</sub>O inférieure à -5°. De même, une température supérieure à 50 °C expose au risque de démélange.

Par convention réglementaire, la bouteille est blanche, ainsi que l'ogive avec une ligne bleue horizontale séparant les deux parties et des lignes bleues verticales au niveau de l'ogive. Le manodétendeur est intégré avec prise à quatre crans (bouteille présence).

Les bouteilles en cours d'utilisation doivent toujours être maintenues en position verticale. La bouteille ne doit jamais être vidée en totalité, elle doit être remplacée lorsque la pression est inférieure à 10 bars.

Le masque doit être au mieux transparent, adapté à la morphologie du visage du patient (masques à bourrelets gonflables), raccordé à un filtre antibactérien.

Le masque est assemblé à un raccord en T, permettant le branchement d'un ballon d'anesthésie alimenté par le MEOPA, muni d'une valve anti-retour et d'un tuyau d'évacuation de l'air expiré (vers l'extérieur de la pièce). Le filtre permet la réutilisation de ce dispositif une quinzaine de fois (kit mis à disposition par les sociétés). Il existe également des valves à la demande, pas de débit continu et donc évite les pertes de gaz [203].

### Réalisation

Si elle se fait à l'intérieur, la pièce doit être aérée ou facilement ventilable pour limiter l'exposition du person-

nel soignant. Un système d'évacuation passive des gaz expirés par tuyau évacuateur doit être utilisé autant que possible.

Le jeûne n'est pas nécessaire (car pas de dépression du réflexe laryngé).

Il doit être installé confortablement et l'auto-inhalation favorisée.

Ouvrir la bouteille et régler le débit-litre entre 6 et 12 L par minute, adapter le débit ensuite au patient de façon à ce que le ballon reste gonflé mais souple.

Faire respirer trois minutes préalablement au geste, avec un masque parfaitement étanche sur le visage, si le patient l'enlève, il faut recommencer trois minutes.

La respiration du patient doit être normale et l'inhalation poursuivie pendant toute la durée de l'acte.

Une personne, en plus de celle réalisant l'acte, est nécessaire pour surveiller le patient, le bon déroulement de l'inhalation et le manomètre.

L'inhalation du MEOPA est arrêtée dès la fin du soin ou de l'acte.

Aucune étude n'a montré la nécessité d'hyperoxygéner le patient après l'inhalation.

Utilisé seul, le MEOPA, par sa pharmacocinétique, n'oblige à aucune surveillance prolongée après son utilisation (aucun effet rémanent). Le patient peut ensuite manger normalement.

### Surveillance

L'innocuité du produit [193] facilite la surveillance du patient. Elle est essentiellement clinique (contact verbal, coloration cutanée, fréquence respiratoire). L'oxymétrie de pouls n'est pas obligatoire en dehors d'une administration associée de morphinique où elle est fortement recommandée. L'évaluation de l'analgésie doit être permanente.

Une traçabilité du geste est souhaitable (date, durée, nom du patient et des personnels).

### Effets secondaires

Ils sont rares (moins de 10%) et mineurs, mais doivent entraîner l'arrêt immédiat de l'inhalation ; ils sont toujours réversibles en quelques minutes. Les nausées peuvent être gênantes mais sans incidence clinique de même pour les troubles de l'humeur ou neurologiques. Cela a été bien mis en évidence lors du suivi de pharmacovigilance par l'Affsaps dans le cadre du suivi de l'ATU [188].

### Limites de la technique

La durée de l'administration ne doit pas être supérieure à 60 minutes en continu et, en cas de répétition, pas plus de 15 jours de traitement.

Même si les conditions d'indication et d'administration sont requises, le MEOPA peut être inefficace dans 10 à 20% des cas, alors une autre technique d'analgésie devra être envisagée.

### Associations médicamenteuses

Si nécessaire, une co-analgésie est possible avec la morphine ou une benzodiazépine, grâce à l'effet de potentialisation du MEOPA. De par leurs effets propres, les conditions d'administration devront être adaptées et la surveillance accrues (cf. chapitre morphine et benzodiazépines).

### Recommandations

*Le protoxyde d'azote présente des propriétés antalgiques intéressantes par sa rapidité d'action, sa réversibilité et sa sécurité d'emploi (niveau de recommandation grade B) pour les nombreux travaux réalisés chez l'enfant. Malgré tout, le niveau de preuve en médecine d'urgence reste faible, son usage régulier mériterait la réalisation d'études, dans ce contexte, afin d'en confirmer les impressions.*

## Autres méthodes non pharmacologiques

Les contentions physiques et la cryothérapie n'étaient pas décrites dans la Conférence de consensus de 1993 ; d'utilisation courante leur efficacité est cependant bien connue.

### Les contentions physiques

Elles ont depuis longtemps fait preuve de leur efficacité dans la prise en charge de la douleur dans des situations urgentes (colliers cervicaux, attelles immobilisatrices de membres, matelas coquille...). Elles permettent de stabiliser la zone douloureuse et de réduire ainsi les stimuli nociceptifs et le risque de déplacement secondaire.

### La cryothérapie

Elle est définie par l'application thérapeutique de froid, elle est responsable d'effets antalgiques, vasomoteurs, anti-inflammatoires et myorelaxants. Son efficacité est maximale lorsqu'elle est appliquée dans les 72 heures suivant le traumatisme.

L'effet antalgique repose sur la réduction de la libération de médiateurs algogènes, le ralentissement de la conduction nerveuse et le renforcement de l'effet *gate control*.

Il est rapidement maximal (15 secondes) et persiste pendant une heure en moyenne (30 minutes à 3 heures).

L'application de froid, maintenue en place pendant 20 minutes, entraîne un refroidissement rapide de la peau et des tissus sous-cutanés appelés « choc thermique » ; il est obtenu grâce à une rapide vasoconstriction sympathique artériolaire et capillaire sous contrôle hypothalamique, qui associé à une attitude posturale de surélévation du membre, ou de contention, limite l'apparition de l'œdème local, favorisant la rééducation précoce.

Le choc thermique est source d'une action anti-inflammatoire puissante liée à une forte diminution de la libération des médiateurs pro-inflammatoires et à la vasoconstriction sympathique, qui va s'opposer à la vasodilatation de la réaction inflammatoire.

Le froid grâce à son action inhibitrice sur le motoneurone gamma, réduit l'excitabilité neuromusculaire et diminue la contraction musculaire, permettant ainsi un effet myorelaxant.

Différentes techniques sont disponibles :

- le massage de la zone douloureuse avec un glaçon jusqu'à la sensation d'engourdissement suivant celle de brûlure, est une technique très simple, mais peu pratique (plu-

sieurs glaçons par zone douloureuse, mobilisation de temps infirmier ++);

- la poche de glace pilée placée dans un linge humide, maintenue en place 20 minutes en générant le choc thermique est actuellement la technique de référence de la cryothérapie en urgence. Elle est simple, rapide et peu onéreuse, mais doit être renouvelée toutes les deux heures pendant les trois premiers jours puis trois à quatre fois par jour [204];
- la poche réfrigérante ou réfrigérée est d'utilisation simple et rapide, mais nécessite une interposition de matière entre la poche et la peau rendant l'abaissement de la température cutanée moins rapide et intense que la poche de glace pilée [205]; elle est également plus onéreuse;
- l'immersion segmentaire du membre traumatisé dans une eau glacée à 5–7°C est réalisable en urgence pour les extrémités des membres (pied cheville, main poignet), mais mobilise plus de matériel et de temps infirmier;
- la cryothérapie gazeuse :
  - par sprays réfrigérants : doivent être pulvérisés à une distance de 20 cm de la peau. Faciles à transporter, ils sont très utilisés par les sportifs, mais exposent le patient à un risque de brûlures cutanées,
  - au CO<sub>2</sub>, appareil utilisant la projection de flux de CO<sub>2</sub> stériles (Cryotron® ou NR-2®) permettant un abaissement rapide, intense et précis de la température cutanée avec la possibilité du contrôle de celle-ci à l'aide de capteurs. Leur utilisation est toutefois plus difficile d'accès, complexe, protocolisée (protection des zones périphériques, création du choc thermique : pulvérisation pendant 30 secondes à 10 cm de la peau, puis sa stabilisation : 1,5 minutes à 30 cm pour un maintien de la température à 2 °C) et doit être répétée trois fois par jour pendant trois jours, puis quotidiennement ensuite,
  - la cryothérapie de conduction moderne (Kryothur®) permet de refroidir l'applicateur à une température déterminée et constante, permettant un contrôle efficace de la température cutanée. Comme l'appareil précédent, son utilisation doit être protocolisée et répétée, mais le coût et la disponibilité des appareils rendent ces techniques difficiles à utiliser en urgence.

#### *Les indications de la cryothérapie*

En urgence, les indications de la cryothérapie sont nombreuses surtout dans les douleurs aiguës traumatiques (lésions musculoligamentaires, hématomes, contractures musculaires, fractures) [206,207], mais aussi en rhumatologie (arthrites, lombalgies, sciatalgies...).

#### *Les contre-indications absolues*

Les allergies ou urticaire au froid, les syndromes de Raynaud, les polyneuropathies, les cryoglobulinémies, les hémoglobinuries paroxystiques au froid et l'ischémie des membres.

L'application de glaçons, de poche de glace pilée ou de poches réfrigérantes, est un moyen adapté à l'urgence, simple et efficace. Leur grande disponibilité permet de poursuivre la cryothérapie à domicile. L'application de 20 minutes doit être répétée toutes les deux heures pendant trois jours, puis trois fois par jour et associée à une compression et une élévation du membre traumatisé [204,208].

### **Recommandations**

*La cryothérapie est une technique efficace qui doit s'inscrire dans l'arsenal antalgique tout comme les techniques pharmacologiques, physiothérapeutiques et psychologiques (niveau de recommandation grade C).*

### **Hypnothérapie**

La Conférence de consensus de 1993 citait l'hypnose comme une technique ayant une place dans « l'arsenal » thérapeutique antidouleur.

Même si la bibliographie reste succincte pour cette thérapeutique, probablement en raison d'une faible utilisation dans nos pays occidentaux, on note une utilisation croissante de cette pratique, elle apporte un intérêt dans le traitement de la douleur en urgence seule ou en association avec d'autres thérapeutiques.

L'hypnose est un état altéré de la conscience, souvent mais pas toujours associé à la relaxation, durant lequel un individu est capable d'exercer un contrôle intense de ses modalités sensorielles à travers la suggestion et l'imagination [209]. Le thérapeute utilise les facultés de concentration et de perception du sujet, pour le détourner de ses perceptions douloureuses. Elle peut être induite en quelques mots et ne pas interférer avec d'autres gestes que la situation d'urgence nécessiterait [210]. Plusieurs études suggèrent que les patients des urgences, anxieux et plongés dans l'inconnu, sont particulièrement réceptifs à l'hypnose [209–211].

Les principales utilisations sont à visées antalgiques, myorelaxantes, anxiolytiques (dont la prévention du syndrome de stress post-traumatique).

Les contre-indications sont les états psychotiques, l'opposition du patient.

### **Acupuncture**

Les études concernant l'utilisation de l'acupuncture en cas de douleurs chroniques sont nombreuses, mais présentent souvent des problèmes méthodologiques [212,213].

Plusieurs études ont cependant montré que l'acupuncture active des mécanismes opioïdes endogènes qui peuvent être inhibées par la naloxone [214]. Des données plus récentes, obtenues grâce aux imageries fonctionnelles par résonance magnétique confirment que l'acupuncture a des effets spécifiques et quantifiables sur des zones cérébrales identifiables [213].

Des études complémentaires aux méthodologies irréprochables et concordantes sont souhaitables pour définitivement démontrer l'efficacité et les mécanismes de l'acupuncture dans le traitement de la douleur aiguë en situation d'urgence.

### **La musicothérapie**

Une méta-analyse de la Cochrane Collaboration de février 2006, portant sur 3663 patients, décrit une diminution non significative du ressenti douloureux et de la consommation opioïde chez les patients exposés à la musicothérapie [215].



## Auriculothérapie

L'origine de cette technique est très ancienne, les Égyptiens et Hippocrate l'utilisaient déjà, elle se développera milieu du xx<sup>e</sup> siècle. L'auriculothérapie active sur la première et deuxième branche du nerf trijumeau influence le système neurovégétatif avec des conséquences réflexes et est adaptée pour neutraliser les phénomènes douloureux [216].

## Électrostimulation

Le système *self-controlled electronic neuro-adaptive regulator*, ou SCENAR, utilise des impulsions électriques modulées envoyées directement sur des zones réflexes cutanées bien précises. En stimulant les fibres nerveuses de type C, les impulsions vont aboutir à une réaction de régulation permettant la correction des phénomènes pathologiques.

### Recommandations

*Comme en 1993, il est difficile de trouver une place réelle dans le traitement de la douleur en urgence au SAU pour ces différentes thérapeutiques : l'acupuncture, l'auriculothérapie, l'électrostimulation et la musicothérapie.*

## Question n° 3 : y a-t-il des douleurs à « respecter » ? Si oui, lesquelles ?

*Quand la cause peut être identifiée rapidement ou immédiatement, toute abstention ou retard au traitement de la douleur est illégitime. Quand aucune hypothèse diagnostique ne fait intervenir l'évolution spontanée ou traitée de la douleur, une antalgie efficace est possible et indiquée. Certaines situations peuvent poser de difficiles problèmes d'antalgie :*

- chez l'insuffisant respiratoire, il faut mettre en balance les effets délétères de la douleur et l'effet dépressif des antalgiques morphiniques ;
- chez le toxicomane, on ne doit pas méconnaître une réelle indication d'antalgie et savoir adapter les doses.

Cette dernière publication de Ranji et al. [66] vient confirmer que l'antalgie des douleurs abdominales ne modifie en rien, la démarche diagnostique. Aucune douleur abdominale n'est « à respecter » même lors de l'attente d'un avis spécialisé.

## Question n° 4 : quel est le rôle de l'infirmière dans la prise en charge de la douleur dans un SAU ?

*Prendre en charge efficacement la douleur doit faire partie de la formation de l'infirmière. Première intervenante, elle joue un rôle essentiel dans la détection et la transmission des phénomènes douloureux et des facteurs y contribuant. Elle met en œuvre rapidement les actes de soins non médicamenteux favorisant la diminution de la douleur.*

*La connaissance du malade et de la pharmacologie l'amènent à participer à la décision thérapeutique. En cas*

*d'urgence, le traitement de la douleur peut faire appel à l'usage de protocoles thérapeutiques. Ceux-ci devront être datés, signés, établis dans le service et connus de tous. Elle assure le suivi et la surveillance régulière du malade.*

La circulaire DGS/DH/DAS/SQ2/99/84 du 11 février 1999 relative à la mise en place de protocoles de la prise en charge de la douleur aiguë, avec une confirmation de la prescription, ultérieurement par écrit après la première administration, autorise, sous ces conditions, l'infirmière à initier un traitement médicamenteux antalgique. Cela est bien évidemment valable aussi pour la morphine.

Le référentiel de compétences de l'infirmière en médecine d'urgence de la SFMU 2007 (en cours d'édition) précise sur ce thème les pré-requis nécessaires :

- connaissances et savoir :
  - méthodes d'évaluation de la douleur,
  - les thérapeutiques antalgiques, mode d'administration, effets secondaires et surveillance,
  - les étiologies nécessitant une prise en charge immédiate ;
- compétences stratégiques, jugement clinique, résolution de problèmes :
  - reconnaître les étiologies nécessitant une prise en charge immédiate,
  - stratégie de prise en charge de la douleur en fonction de son évolution,
  - mise en œuvre d'un protocole de prise en charge de la douleur,
  - mise en œuvre d'un monitoring en fonction des effets secondaires attendus,
  - prévenir, reconnaître, évaluer la douleur iatrogène ;
- compétences techniques :
  - mise en œuvre des techniques non médicamenteuses de prise en charge de la douleur,
  - assister le médecin lors d'une anesthésie locale ou loco-régionale,
  - mettre en œuvre et surveiller l'utilisation du MEOPA,
  - accompagner et informer le patient douloureux.

## Conclusion

L'actualisation de la Conférence de consensus de 1993 sur la prise en charge de la douleur de l'adulte dans le cadre de l'urgence a permis de confirmer un certain nombre de points, alors peu étayés par la littérature. Le cadre général reste inchangé. Le protocole de la titration de morphine ne peut être actuellement modifié au regard des données de la littérature. Les questions posées restent pertinentes.

De nombreuses questions demeurent néanmoins à ce jour sans réponse et justifient que soit poursuivie dans ce domaine la recherche clinique :

- comment poursuivre et intensifier le développement de l'évaluation de la douleur dans les situations d'urgences ?
- comment améliorer l'évaluation de la douleur en urgence, notamment chez les personnes pour lesquelles l'auto-évaluation est peu pertinente du fait de troubles cognitifs ?
- comment établir de façon factuelle et consensuelle les modalités d'utilisation de la morphine par voie intraveineuse en urgence pré- et intra-hospitalière ?

- comment développer les études dans le domaine de l'urgence concernant l'utilisation de la morphine ou de ses substituts par d'autres voies que la voie veineuse ?
- comment développer l'utilisation de molécules alternatives à la morphine et les schémas de co-analgésie ?
- comment étudier de façon spécifique des protocoles d'antalgie en fonction de pathologies cibles ?

« Le savoir que l'on ne complète pas chaque jour, diminue tous les jours » (proverbe chinois).

## Références

- [1] Simon N, Alland M, Brun-Ney D, Bourrier P, Coppere B, Courant P, et al. Le traitement médicamenteux de la douleur de l'adulte dans un service d'accueil et d'urgence. *Reanim Urgence* 1993;2:321-7.
- [2] Galinski M, Ruscev M, Pommerie F, Hubert G, Srij M, Lapostolle F, et al. National survey of emergency management of acute pain in prehospital setting. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23(12):1149-54.
- [3] Ricard-Hibon A, Belpomme V, Ben Hellal A, Chollet C, Marty J. Analgesia in emergency and prehospital care. *Emerg Med Clin* 2003;1:80-91.
- [4] Berthier F, Leconte P, Garrec F, Potel G, Baron D. Analyse de la prise en charge de la douleur aiguë dans un service d'accueil et d'urgence. *Reanim Urgence* 1997;7:281-5.
- [5] Guru V, Dubinsky I. The patient vs. caregiver perception of acute pain in the emergency department. *J Emerg Med* 2000;18(1):7-12.
- [6] Sfar. Retentissement de la douleur postopératoire, bénéfice attendu des traitements. Conférence de consensus : prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17:540-54.
- [7] Recommendations of a task force of the European Society of Cardiology and the European Resuscitation Council. The pre-hospital management of acute heart attacks. *Eur Heart J* 1998;19(8):1140-64.
- [8] Sanders KD, McArdle P, Lang JD. Pain in the intensive care unit: recognition, measurement, management. *Semin Respir Crit Care Med* 2001;22(2):127-36.
- [9] Todd KH, Deaton C, D'Adamo AP, Goe L. Ethnicity and analgesic practice. *Ann Emerg Med* 2000;35(1):11-6.
- [10] Todd KH, Samaroo N, Hoffman JR. Ethnicity as a risk factor for inadequate emergency department analgesia. *JAMA* 1993;269(12):1537-9.
- [11] Jones JS, Johnson K, McNinch M. Age as a risk factor for inadequate emergency department analgesia. *Am J Emerg Med* 1996;14(2):157-60.
- [12] Wary B. Évaluer et traiter des personnes âgées : quelques spécificités. Paris: Éditions scientifiques; 2006.
- [13] Stahmer SA, Shofer FS, Marino A, Shepherd S, Abbuhl S. Do quantitative changes in pain intensity correlate with pain relief and satisfaction? *Acad Emerg Med* 1998;5(9):851-7.
- [14] Nelson BP, Cohen D, Lander O, Crawford N, Viccellio AW, Singer AJ. Mandated pain scales improve frequency of ED analgesic administration. *Am J Emerg Med* 2004;22(7):582-5.
- [15] McLean SA, Domeier RM, DeVore HK, Hill EM, Maio RF, Frederiksen SM. The feasibility of pain assessment in the prehospital setting. *Prehosp Emerg Care* 2004;8(2):155-61.
- [16] Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis* 1978;37(4):378-81.
- [17] Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986;27(1):117-26.
- [18] Keele K. The pain chart. *Lancet* 1958;2:6-8.
- [19] Sfar. Sedation-analgesia in out-of-hospital medicine. *Ann Fr Anesth Reanim* 2000;19:f156-62.
- [20] 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.
- [21] Scott J, Huskisson E. Vertical or horizontal visual analogue scales. *Ann Rheum* 1979;38:60.
- [22] Breivik EK, Skoglund LA. Comparison of present pain intensity assessments on horizontally and vertically oriented visual analogue scales. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998;20(8):719-24.
- [23] Huskisson E. Visual analog scales. New York: Raven Press; 1983.
- [24] Sfar. Prise en charge de la douleur en préhospitalier. Conférences d'actualisation 2001. 43<sup>e</sup> Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris: Elsevier; 2001.
- [25] Blettery B, Ebrahim L, Honnart D, Aube H. Les échelles de mesure de la douleur dans un service d'accueil des urgences. *Reanim Urgence* 1996;5:691-7.
- [26] Ricard-Hibon A, Leroy N, Magne M, Leberre A, Chollet C, Marty J. Evaluation of acute pain in prehospital medicine. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997;16(8):945-9.
- [27] Sfar. Conférence de consensus : prise en charge de la douleur post opératoire chez l'adulte et l'enfant. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17:445-70.
- [28] Jean A, ECPA. L'hétéroévaluation de la douleur du sujet âgé en institution gériatrique : l'échelle ECPA. In: Collection âge société, editor. La douleur des femmes et des hommes âgés. Paris: Masson; 2003.
- [29] Wary B, Serbouty S. Doloplus 2: validation d'une échelle d'évaluation comportementale de la douleur chez la personne âgée. *Douleur* 2001;2(35-44).
- [30] Herr KA, Mobily PR, Kohout FJ, Wagenaar D. Evaluation of the faces pain scale for use with the elderly. *Clin J Pain* 1998;14(1):29-38.
- [31] Marco CA, Plewa MC, Buderer N, Hymel G, Cooper J. Self-reported pain scores in the emergency department: lack of association with vital signs. *Acad Emerg Med* 2006;13(9):974-9.
- [32] Ducassé J, Fuzier R. La prise en charge de la douleur aiguë dans les services d'urgences en 1998. In: Actualité en réanimation et urgences. Paris: Elsevier; 1998.
- [33] Jones JB. Assessment of pain management skills in emergency medicine residents: the role of a pain education program. *J Emerg Med* 1999;17(2):349-54.
- [34] Ricard-Hibon A, Chollet C, Saada S, Loridant B, Marty J. A quality control program for acute pain management in out-of-hospital critical care medicine. *Ann Emerg Med* 1999;34(6):738-44.
- [35] Ricard-Hibon A, Ducasse JL, Ravaud P, Wood C, Viel E, Chauvin M, et al. Quality control programme for acute pain management in emergency medicine: a national survey. *Eur J Emerg Med* 2004;11(4):198-203.
- [36] Stalnikowicz R, Mahamid R, Kaspi S, Brezis M. Undertreatment of acute pain in the emergency department: a challenge. *Int J Qual Health Care* 2005;17(2):173-6.
- [37] Simon J. Démarche qualité et évaluation de la douleur aiguë aux urgences. In: SFMU, editor. Urgences 2001. Paris: Arnette; 2001.
- [38] Todd KH, Funk KG, Funk JP, Bonacci R. Clinical significance of reported changes in pain severity. *Ann Emerg Med* 1996;27(4):485-9.

- [39] Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med* 2001;38(6):633–8.
- [40] Fosnocht DE, Chapman CR, Swanson ER, Donaldson GW. Correlation of change in visual analog scale with pain relief in the ED. *Am J Emerg Med* 2005;23(1):55–9.
- [41] DeLoach LJ, 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;86(1):102–6.
- [42] Chollet C, DMWEa. Comparaison de l'efficacité du sufentanyl versus morphine dans l'analgésie des douleurs traumatiques en Smur. Paris: Sfar; 2006.
- [43] Darwich M, Roberstson P, Tracewell W, Jiang J. Comparative bioavailability of the novel fentanyl effervescent buccal tablet formulation: an open-label crossover study. 25th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society. San Antonio Texas; 2006.
- [44] Chang AK, Bijur PE, Meyer RH, Kenny MK, Solorzano C, Gallagher EJ. Safety and efficacy of hydromorphone as an analgesic alternative to morphine in acute pain: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 2006;48(2):164–72.
- [45] Marco CA, Plewa MC, Buderer N, Black C, Roberts A. Comparison of oxycodone and hydrocodone for the treatment of acute pain associated with fractures: a double-blind, randomized, controlled trial. *Acad Emerg Med* 2005;12(4):282–8.
- [46] Taguchi A, Sharma N, Saleem RM, Sessler DI, Carpenter RL, Seyedsadr M, et al. Selective postoperative inhibition of gastrointestinal opioid receptors. *N Engl J Med* 2001;345(13):935–40.
- [47] Ricard-Hibon A, Chollet C, Marty J. Stratégie de la prise en charge de la douleur en pré-hospitalier. In: Arnette, editor. *Dequad Urgences*; 2004, p. 105–13.
- [48] Chauvin M. Douleurs aiguës en situations d'urgence: des techniques à la démarche qualité. In: Arnette, editor. *Dequad Urgences*; 2004, p. 93–103.
- [49] Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B. Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology* 2003;98(6):1415–21.
- [50] Paqueron X, Lumbroso A, Mergoni P, Aubrun F, Langeron O, Coriat P, et al. Is morphine-induced sedation synonymous with analgesia during intravenous morphine titration? *Br J Anaesth* 2002;89(5):697–701.
- [51] Dahan A, Romberg R, Teppema L, Sarton E, Bijl H, Olofsen E. Simultaneous measurement and integrated analysis of analgesia and respiration after an intravenous morphine infusion. *Anesthesiology* 2004;101(5):1201–9.
- [52] Weinbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg* 2003;96(3), 789–95, table of contents.
- [53] Bijur PE, Kenny MK, Gallagher EJ. Intravenous morphine at 0.1 mg/kg is not effective for controlling severe acute pain in the majority of patients. *Ann Emerg Med* 2005;46(4):362–7.
- [54] Gallagher EJ, Esses D, Lee C, Lahn M, Bijur PE. Randomized clinical trial of morphine in acute abdominal pain. *Ann Emerg Med* 2006;48(2):150–60, 60 e1–4.
- [55] Galinski M, Dolveck F, Borron SW, Tual L, van Laer V, Lardeur JY, et al. A randomized, double-blind study comparing morphine with fentanyl in prehospital analgesia. *Am J Emerg Med* 2005;23(2):114–9.
- [56] Birnbaum A, Esses D, Bijur PE, Holden L, Gallagher EJ. Randomized double-blind placebo-controlled trial of two intravenous morphine dosages (0.10 mg/kg and 0.15 mg/kg) in emergency department patients with moderate to severe acute pain. *Ann Emerg Med* 2007;49(4):445–53, 53 e1–2.
- [57] Bounes V, Charpentier S, Houze-Cerfon CH, Bellard C, Ducassé J. Is there an ideal morphine for prehospital treatment of severe acute pain? A randomized, double-blind comparison of 2 doses. *Am J Emerg Med* 2008;26:148–54.
- [58] Stroker D, Reber K, Carr D, Ernst C, Gawarecki D, Hamilton D, et al. Intranasal morphine, a non invasive alternative to injectable morphine: characterization of analgesic properties and side effects in moderate to severe post surgical pain. 22nd Annual Meeting of the American of Pain Medicine. San Diego; 2006.
- [59] Chrubasik S, Chrubasik J, Friedrich G, et al. Postoperative treatment by means of a morphine aerosol: A multicenter study. In: Chrubasik J, Cousins M, Martin M, editors. *Advances in Pain Therapy II*. Heidelberg: Springer-Verlag; 1993. pp. 151–167.
- [60] Fulda GJ, Giberson F, Fagraeus L. A prospective randomized trial of nebulized morphine compared with patient-controlled analgesia morphine in the management of acute thoracic pain. *J Trauma* 2005;59(2):383–8 (discussion 9–90).
- [61] Bounes V, Ducassé J, Momo Bona A, Battefort F, Lauque D. La morphine par voie inhalée agit-elle sur les douleurs aiguës sévères? *Urgence* 2007. Paris: JEUR 2007;20;S26.
- [62] Beale JP, Oglesby AJ, Jones A, Clancy J, Beattie TF. Comparison of oral and intravenous morphine following acute injury in children. *Eur J Emerg Med* 2001;8(4):271–4.
- [63] Wille C, Bocquet N, Cojocar B, Leis A, Cheron G. Oral morphine administration for children's traumatic pain. *Arch Pediatr* 2005;12(3):248–53.
- [64] Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE quality improvement initiative. *Am Heart J* 2005;149(6):1043–9.
- [65] Wolfe JM, Smithline HA, Phipen S, Montano G, Garb JL, Fiallo V. Does morphine change the physical examination in patients with acute appendicitis? *Am J Emerg Med* 2004;22(4):280–5.
- [66] Ranji SR, Goldman LE, Simel DL, Shojania KG. Do opiates affect the clinical evaluation of patients with acute abdominal pain? *JAMA* 2006;296(14):1764–74.
- [67] Lucha Jr PA, Kropcho L, Schneider JJ, Francis M. Acute pain and narcotic use does not impair the ability to provide informed consent: evaluation of a competency assessment tool in the acute pain patient. *Am Surg* 2006;72(2):154–7.
- [68] Silverman ME, Shih RD, Allegra J. Morphine induces less nausea than meperidine when administered parenterally. *J Emerg Med* 2004;27(3):241–3.
- [69] Silfvast T, Saarnivaara L. Comparison of alfentanil and morphine in the prehospital treatment of patients with acute ischaemic-type chest pain. *Eur J Emerg Med* 2001;8(4):275–8.
- [70] Safdar B, Degutis LC, Landry K, Vedere SR, Moscovitz HC, D'Onofrio G. Intravenous morphine plus ketorolac is superior to either drug alone for treatment of acute renal colic. *Ann Emerg Med* 2006;48(2):173–81, 81 e1.
- [71] Bannwarth B, Pehourcq F. Pharmacologic basis for using paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues. *Drugs* 2003;63. Spec No 2:5–13.
- [72] Romsing J, Moiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2002;88(2):215–26.
- [73] Viel E, Langlade A, Osman M, Bilbault P, Eledjam JJ. Propacetamol: from basic action to clinical utilization. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18(3):332–40.
- [74] Micromedex Healthcare Series. Drugdex® System. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado. Disponible sur <http://www.thomsonhc.com>, [consulté le 1.09.08].



- [75] Paracétamol injectable (Perfalgan®). Nouvelle forme : mais pourquoi en injecte-t-on autant? *Rev Prescrire* 2003;23(238):257.
- [76] Flouvat B, Leneveu A, Fitoussi S, Delhotal-Landes B, Gendron A. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42(1):50–7.
- [77] Moller PL, Juhl GI, Payen-Champenois C, Skoglund LA. Intravenous acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy, but better local safety than its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anesth Analg* 2005;101(1):90–6, table of contents.
- [78] Piguet V, Desmeules J, Dayer P. Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion reflex. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;53(5):321–4.
- [79] Juhl GI, Norholt SE, Tonnesen E, Hiesse-Provost O, Jensen TS. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery. *Eur J Pain* 2006;10(4):371–7.
- [80] Jarde O, Boccard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clin Drug Invest* 1997;14(6):474–81.
- [81] Moller PL, Sindet-Pedersen S, Petersen CT, Juhl GI, Dillenschneider A, Skoglund LA. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *Br J Anaesth* 2005;94(5):642–8.
- [82] Kehlet H, Werner MU. Role of paracetamol in the acute pain management. *Drugs* 2003;63. Spec No 2:15–22.
- [83] Leinisch E, Evers S, Kaempfe N, Kraemer C, Sostak P, Jurgens T, et al. Evaluation of the efficacy of intravenous acetaminophen in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, placebo-controlled parallel group multicenter study. *Pain* 2005;117(3):396–400.
- [84] Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, Elkind AH, Smith TR, Gallagher RM, et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. *Headache* 2005;45(8):973–82.
- [85] Society AG. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002;50(suppl.):S205–24.
- [86] Santé Afsapps. Antivitaminés K. *Presse Med* 2001;30:325–32.
- [87] Thériaque B. Cited 04 mars 2007; available from: [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org).
- [88] Ponvert C, Scheinmann P. Les réactions allergiques et pseudoallergiques aux antalgiques, anti-pyrétiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2006;46(6):576–83.
- [89] Graham GG, Scott KF, Day RO. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf* 2005;28(3):227–40.
- [90] Santé Afsapps. Bulletin de vigilance n° 16 juillet/août 2003. 2003, cited 04 avril 2007; available from: <http://afssaps.sante.fr>.
- [91] Jacqz-Aigrain E, Guilloneau M. Anti-inflammatoires. In: Paris: EE, editor. *Encycl Prat Med* 1998:1010–14.
- [92] Muster D. Antalgiques. In: EMC Elsevier SAS P, editor. *Stomatologie/Odontologie* 2002. p. G-10.
- [93] Muster D. Médicaments de l'inflammation. In: EMC Elsevier SAS P, editor. *Stomatologie* 2005. p. C-10.
- [94] Vergne-Salle P, Grillo R-M, Bertin P, Bonnet C, Coyral D, Perrot S. Douleurs en rhumatologie, aspects physiopathologiques, moyens d'évaluation, moyens thérapeutiques. In: EMC Elsevier SAS P, editor. *Rhumatologie* 2004. p. 91.
- [95] Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312(7046):1563–6.
- [96] Sachs CJ. Oral analgesics for acute nonspecific pain. *Am Fam Phys* 2005;71(5):913–8.
- [97] Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR, Matthews JN, Rawlins MD, Wiholm BE. Dose–response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(3):320–6.
- [98] Anaes. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et l'enfant. Paris; 2002. Disponible sur [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_272212/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-de-la-migraine-chez-ladulte-et-chez-lenfant-aspects-cliniques-et-economiques](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272212/prise-en-charge-diagnostique-et-therapeutique-de-la-migraine-chez-ladulte-et-chez-lenfant-aspects-cliniques-et-economiques), [consulté le 1.09.08].
- [99] Kétoprofène (Bi-Profénid®) Nouvelle indication dans la crise de migraine: sans consistance. *Rev Prescrire* 2004;24(254):645–47.
- [100] Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD004137.
- [101] Touze MD, Bertini N, Ducasse JL, Ellrodt A, Gattegno B, Guille F, et al. Prise en charge des coliques néphrétiques de l'adulte dans les services d'accueil et d'urgences. *Reanim Urgence* 1999;8(7):532–46.
- [102] Tramer MR, Williams JE, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA, McQuay HJ. Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42(1):71–9.
- [103] Romundstad L, Stubhaug A, Niemi G, Rosseland LA, Breivik H. Adding propacetamol to ketorolac increases the tolerance to painful pressure. *Eur J Pain* 2006;10(3):177–83.
- [104] Woo WW, Man SY, Lam PK, Rainer TH. Randomized double-blind trial comparing oral paracetamol and oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treating pain after musculoskeletal injury. *Ann Emerg Med* 2005;46(4):352–61.
- [105] Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol. NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002;88(2):199–214.
- [106] Prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Arrêté du 13 novembre 1998 portant règlement conventionnel minimal applicable aux médecins en l'absence de convention médicale. NOR: MESS9823519A Annexe 1. *Journal officiel*; 1998.
- [107] Bannwarth B. Traitements anti-inflammatoires: place des AINS classiques et des coxibs. In: *Traité de Médecine*. Paris: EMC Elsevier SAS P;2005. 0905.
- [108] La rédaction de la revue *Prescrire*. Gare aux AINS en deuxième partie de grossesse. *Rev Prescrire* 2006;26(270):188–91.
- [109] La rédaction de la revue *Prescrire*. AINS en début de grossesse et risque de fausse couche. *Rev Prescrire* 2007;27(281):192–3.
- [110] La rédaction de la revue *Prescrire*. Necrotising fasciitis, dermal infections and NSAIDs: caution. *Prescrire Int* 2007;16(87):17.
- [111] Hantson P. Efficacy and safety of acetaminophen–codeine in the treatment of pain. *Rev Med Liege* 2002;57(10):645–50.
- [112] 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;313(7053):321–5.
- [113] Le Quan Sang L-H, Levacher M, Thalabard J-C. Liens métaboliques entre codéine et la morphine. *Sci Sports* 2005;20(4):218–21.
- [114] Moore PA. Pain management in dental practice: tramadol vs. codeine combinations. *J Am Dent Assoc* 1999;130(7):1075–9.



- [115] Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001547.
- [116] La rédaction de la revue Prescrire. Les antalgiques opiacés faibles: un intérêt pour la pratique. *Rev Prescrire* 2003;23(241):527–31.
- [117] La rédaction de la revue Prescrire. Antalgiques chez la femme qui allaite. *Rev Prescrire* 2004;24(256):836–43.
- [118] Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(13):879–923.
- [119] Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs* 1997;53(52):18–24.
- [120] Hair PI, Curran MP, Kean SJ. Tramadol extended-release tablets in moderate to moderately severe chronic pain in adults: profile report. *CNS Drugs* 2007;21(3):259–63.
- [121] Bodalia B, McDonald CJ, Smith KJ, O'Brien C, Cousens L. A comparison of the pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerability of once-daily tramadol tablets with normal release tramadol capsules. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(2):142–9.
- [122] McClellan K, Scott LJ. Tramadol/paracetamol. *Drugs* 2003;63(11):1079–86 (discussion 87–8).
- [123] Fricke Jr JR, Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher A, Rosenthal NR. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain* 2004;109(3):250–7.
- [124] Perrot S, Krause D, Crozes P, Naim C. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. *Clin Ther* 2006;28(10):1592–606.
- [125] La rédaction de la revue Prescrire. Paracétamol + tramadol (Ixprim®, Zaldiar®): pas de progrès contre la douleur. *Rev Prescrire* 2003;23(241):489–91.
- [126] Close BR. Tramadol: does it have a role in emergency medicine? *Emerg Med Australas* 2005;17(1):73–83.
- [127] Martindale. The complete drug reference. London: The Pharmaceutical Press; 2006.
- [128] Engindeniz Z, Demircan C, Karli N, Armagan E, Bulut M, Aydin T, et al. Intramuscular tramadol vs. diclofenac sodium for the treatment of acute migraine attacks in emergency department: a prospective, randomised, double-blind study. *J Headache Pain* 2005;6(3):143–8.
- [129] Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003726.
- [130] Attal N, Bouhassira D. Traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques. In: *Neurologie*. Paris: EMC Elsevier SAS;2005:A-95.
- [131] Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmiikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13(11):1153–69.
- [132] Ricard-Hibon A, Belpomme V, Ben Hellai A, Chollet C, Marty J. Analgésie en urgence chez l'adulte. In: *Urgences*. Paris: EMC Elsevier SAS;2004:P-10.
- [133] Borland ML, Jacobs I, Rogers IR. Options in prehospital analgesia. *Emerg Med* 2002;14(1):77–84.
- [134] La rédaction de la revue Prescrire. Risque hémorragique par interaction entre tramadol et anticoagulants oraux. *Rev Prescrire* 2001;23(241):489–91.
- [135] La rédaction de la revue Prescrire. Troubles mictionnels sous tramadol. *Rev Prescrire* 2001;217:359.
- [136] La rédaction de la revue Prescrire. Hypoglycémies sous tramadol. *Rev Prescrire* 2003;255:752.
- [137] La rédaction de la revue Prescrire. Tramadol: un antalgique à ne pas banaliser. *Rev Prescrire* 2003;23(236):112–3.
- [138] La rédaction de la revue Prescrire. Interaction entre antidépresseurs inhibiteurs dits spécifiques de la recapture de la sérotonine et tramadol. *Rev Prescrire* 2000;208:516.
- [139] La rédaction de la revue Prescrire. Di-Antalvic® n°1 à l'hôpital! *Rev Prescrire* 2006;26(268):69.
- [140] La rédaction de la revue Prescrire. Dextropropoxyphène associé: retrait du marché suédois. *Rev Prescrire* 2005;25(265):665.
- [141] La rédaction de la revue Prescrire. Paracétamol + dextropropoxyphène: retrait programé du marché britannique. *Rev Prescrire* 2005;25(259):197.
- [142] La rédaction de la revue Prescrire. Dextropropoxyphène: encore des décès! *Rev Prescrire* 2007;27(282):274.
- [143] Santé Afssaps. Point d'information sur l'association paracétamol et dextropropoxyphène (DXP) à la suite de l'évaluation par les centres antipoison (CAP). 2005. Disponible sur <http://agmed.sante.gouv.fr/hfm/10/filcoprs/050706.htm>, [consulté le 1.03.08].
- [144] Pharmacovigilance Afssaps. Compte rendu de la réunion du mardi 28 novembre 2006. 2007.
- [145] Statement – dextropropoxyphène/paracétamol. Irish Medicines Board 2005. Disponible sur <http://www.imb.ie>, [consulté le 1.02.05].
- [146] Group. PCSHR. Petition to FDA to ban all propoxyphene (DAR-VON) products; prescription painkiller causes many fatalities. 2006 cited; Disponible le 01.09.08 sur: [www.citizen.org](http://www.citizen.org), [consulté le 1.09.08].
- [147] Barkin RL, Barkin SJ, Barkin DS. Propoxyphene (dextropropoxyphene): a critical review of a weak opioid analgesic that should remain in antiquity. *Am J Ther* 2006;13(6):534–42.
- [148] Li Wan Po A, Zhang WY. Systematic overview of co-proxamol to assess analgesic effects of addition of dextropropoxyphene to paracetamol. *BMJ* 1997;315(7122):1565–71.
- [149] Collins SL, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Single dose dextropropoxyphene, alone and with paracetamol (acetaminophen), for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2);CD001440.
- [150] Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* 2003;163(22):2716–24.
- [151] Goldstein DJ, Turk DC. Dextropropoxyphene: safety and efficacy in older patients. *Drugs Aging* 2005;22(5):419–32.
- [152] Fosnocht DE, Heaps ND, Swanson ER. Patient expectations for pain relief in the ED. *Am J Emerg Med* 2004;22(4):286–8.
- [153] Mission d'évaluation et d'expertise hospitalière MEAH. Réduire le temps d'attente et de passages aux urgences. Rapport d'étape, 2007. Disponible le 01.09.08 sur [www.meah.sante.gouv.fr](http://www.meah.sante.gouv.fr), [consulté le 1.09.08].
- [154] Inserm. Projet COMPAQH (Coordination pour la mesure de la performance et l'amélioration de la qualité, 2007. Disponible sur [http://ifr69.vjf.inserm.fr/compaqh/?p=presentation\\_objectifs-2007-2009](http://ifr69.vjf.inserm.fr/compaqh/?p=presentation_objectifs-2007-2009), [consulté le 1.09.08].
- [155] Frank-Soltysiak M, Court C. Waiting time and satisfaction of patients attending the emergency surgery unit of a university hospital center. *Presse Med* 2002;31(36):1690–5.
- [156] Avis de la commission de la transparence 02/2008: Acupan disponible le 01.09.08 sur [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_642372/acupan](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_642372/acupan), [consulté le 1.09.08].
- [157] Kapfer B, Alfonsi P, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2005;100(1):169–74.
- [158] Alfonsi P, Adam F, Passard A, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam, a non-sedative benzoxazocine analgesic, selectively reduces the shivering threshold in unanesthetized subjects. *Anesthesiology* 2004;100(1):37–43.
- [159] Aymard G, Warot D, Demolis P, Giudicelli JF, Lechat P, Le Guern ME, et al. Comparative pharmacokinetics and phar-

- macodynamics of intravenous and oral nefopam in healthy volunteers. *Pharmacol Toxicol* 2003;92(6):279–86.
- [160] Chawla J, Le Guern ME, Alquier C, Kalthorn TF, Levy RH. Effect of route of administration on the pharmacokinetic behavior of enantiomers of nefopam and desmethylnefopam. *Ther Drug Monit* 2003;25(2):203–10.
- [161] Merle JC, Vandroux D, Odin I, Dupuis JL, Bougault A, Mehaddi Y, et al. Analgesic effect of continuous intravenous nefopam after urological surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24(1):13–8.
- [162] 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(6):520–5.
- [163] La rédaction de la revue Prescrire. Neofam: effets atropiniques, anaphylaxie, dépendance, etc. *Rev Prescrire* 2005;25(265):667.
- [164] Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD005452.
- [165] Quelle place pour la prégabaline (Lyrica®) dans les douleurs neuropathiques ? Bon usage du médicament. HAS 2007. Disponible sur : [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_591180/quelle-place-pour-la-pregabaline-lyrica](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_591180/quelle-place-pour-la-pregabaline-lyrica), [consulté le 1.09.08].
- [166] Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD005451.
- [167] Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD001133.
- [168] Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(3):CD005454.
- [169] Chauvin M. La kétamine dans la douleur aiguë : de la pharmacologie à la clinique. *Reanimation* 2005;14:686–91.
- [170] Schulte H, Sollevi A, Segerdahl M. The synergistic effect of combined treatment with systemic ketamine and morphine on experimentally induced windup-like pain in humans. *Anesth Analg* 2004;98(6):1574–80 (table of contents).
- [171] Mitchell AC, Fallon MT. A single infusion of intravenous ketamine improves pain relief in patients with critical limb ischaemia: results of a double blind randomised controlled trial. *Pain* 2002;97(3):275–81.
- [172] Green SM, Sherwin TS. Incidence and severity of recovery agitation after ketamine sedation in young adults. *Am J Emerg Med* 2005;23(2):142–4.
- [173] Strigo IA, Duncan GH, Bushnell MC, Boivin M, Wainer I, Rodriguez Rosas ME, et al. The effects of racemic ketamine on painful stimulation of skin and viscera in human subjects. *Pain* 2005;113(3):255–64.
- [174] Porter K. Ketamine in prehospital care. *Emerg Med J* 2004;21(3):351–4.
- [175] Chudnofsky CR, Weber JE, Stoyanoff PJ, Colone PD, Wilkerson MD, Hallinen DL, et al. A combination of midazolam and ketamine for procedural sedation and analgesia in adult emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2000;7(3):228–35.
- [176] Schonenberg M, Reichwald U, Domes G, Badke A, Hautzinger M. Ketamine aggravates symptoms of acute stress disorder in a naturalistic sample of accident victims. *J Psychopharmacol* 2008. Epub ahead of print.
- [177] Loi n° 2002–303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. *Journal Officiel* 2002.
- [178] Conseiller C, Guesnon P, Leoni J. Anesthésiques locaux. In: *Pharmacologie clinique : bases de la thérapeutique*. Paris: Expansion scientifique; 1988.
- [179] Sfar. Pratique des anesthésies locales et locorégionales par des médecins non spécialisés en anesthésie-réanimation, dans le cadre des urgences. Conférences d'experts. Paris: Elsevier; 2004.
- [180] Bartfield JM, Lee FS, Raccio-Robak N, Salluzzo RF, Asher SL. Topical tetracaine attenuates the pain of infiltration of buffered lidocaine. *Acad Emerg Med* 1996;3(11):1001–5.
- [181] Eroglu E, Eroglu F, Agalar F, Altuntas I, Sutcu R, Ozbasar D. The effect of lidocaine/prilocaine cream on an experimental wound healing model. *Eur J Emerg Med* 2001;8(3):199–201.
- [182] Priestley S, Kelly AM, Chow L, Powell C, Williams A. Application of topical local anesthetic at triage reduces treatment time for children with lacerations: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2003;42(1):34–40.
- [183] Singer AJ, Regev R, Weeks R, Tlockowski DS. Laser-assisted anesthesia prior to intravenous cannulation in volunteers: a randomized, controlled trial. *Acad Emerg Med* 2005;12(9):804–7.
- [184] Singer AJ, Weeks R, Regev R. Laser-assisted anesthesia reduces the pain of venous cannulation in children and adults: a randomized controlled trial. *Acad Emerg Med* 2006;13(6):623–8.
- [185] Smith DW, Peterson MR, DeBerard SC. Local anesthesia. Topical application, local infiltration, and field block. *Postgrad Med* 1999;106(2):57–60, 4–6.
- [186] Sfar. Modalités de la sédation et/ou de l'analgésie en situation extrahospitalière. Conférence d'experts; 1999.
- [187] Sfar. Blocs périphériques des membres chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique (Les): Elsevier; 2004.
- [188] Giraud C, Galène E, Bégue D, Tixier C, Clément P. Utilisation et effets indésirables du mélange analgésique protoxyde d'azote/oxygène 50/50 (mole/mole) : évaluation du suivi de l'ATU de cohorte du laboratoire pharmaceutique SOL France. *J Pharm Clin* 2004;23:5–18.
- [189] Otteni JC, Collin F, Fournier S. Protoxyde d'azote ? Conférences d'actualisation 1997, p. 289-301. Elsevier, Paris, et SFAR.
- [190] Stenqvist O, Husum B, Dale O. Nitrous oxide: an ageing gentleman. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:135–7.
- [191] Tunstall ME. Obstetric analgesia. The use of a fixed nitrous oxide and oxygen mixture from one cylinder. *Lancet* 1961;2:964.
- [192] Boulland P, Favier J-C, Villeveille T, Allanic L, Plancade D, Nadaud J, et al. Mélange équimolaire oxygène–protoxyde d'azote (MEOPA). Rappels théoriques et modalités pratiques d'utilisation. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:1305–12.
- [193] Faddy SC, Garlick SR. A systematic review of safety of analgesia with 50% nitrous oxide: can lay responders use analgesic gases in the prehospital setting? *Emerg Med J* 2005;22:901–8.
- [194] Gleeson AP, Graham CA, Meyer AD. Intra-articular lignocaine versus entonox for reduction of acute anterior shoulder dislocation. *Injury* 1999;30(6):403–5.
- [195] Uglow MG. Kocher's painless reduction of anterior dislocation of the shoulder: a prospective randomised trial. *Injury* 1998;29(2):135–7.
- [196] Murgue D, Ehret B, Massacrier-Imbert S, Durand O, Gibaud F, Maakel A, et al. Utilisation du mélange équimolaire de protoxyde d'azote/oxygène et du bloc fémoral pour la prise en charge antalgique des fractures du col du fémur dans un service d'urgences. *J Eur Urgences* 2006;19(1):9–14.
- [197] Douillard V, D'Avigneau J, Clédât Y. Utilisation du mélange équimolaire oxygène–protoxyde d'azote pour les actes douloureux en gériatrie. *Rev Geriatr* 2002;27:45–52.
- [198] Vic P, Laguet D, Blondin G, Blayo M, Thirion S, Queinnec C, et al. Utilisation du mélange équimolaire oxygène–protoxyde d'azote dans un service de pédiatrie générale. *Arch Pediatr* 1999;6(8):844–8.
- [199] Droz D, Manière MC, Tardieu C, Berthet A, Collado V, Albecker-Grappe S, et al. La sédation consciente avec Kalinox® :

- quatre ans de pratique hospitalière en odontologie. *Douleurs* 2005;6:3519–24.
- [200] Jayr C. Utilisation et avantages de Kalinox® en endoscopie digestive et bronchique. *Douleurs* 2005;6:3510–3.
- [201] Castera L, Negre I, Samii K, Buffet C. Patient-administered nitrous oxide/oxygen inhalation provides safe and effective analgesia for percutaneous liver biopsy: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96(5):1553–7.
- [202] Triner WR, Bartfield JM, Birdwell M, Raccio-Robak N. Nitrous oxide for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med* 1999;17(3):252–4.
- [203] Hennequin M, Onody P. Pollution lors de la sédation par inhalation d'un mélange équimolaire de N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>: comparaison de deux systèmes d'administration. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:959–65.
- [204] Mac Auley DC. Ice therapy: how good is the evidence? *Int J Sports Med* 2001;22(5):379–84.
- [205] Nirascou M. Cryothérapie: cinétique des températures cutanées et musculaires lors de différentes applications de froid. *Ann Kinesither* 1987;14:267–79.
- [206] White LJ, Cooper JD, Chambers RM, Gradisek RE. Prehospital use of analgesia for suspected extremity fractures. *Prehosp Emerg Care* 2000;4(3):205–8.
- [207] Sloan JP, Hain R, Pownall R. Clinical benefits of early cold therapy in accident and emergency following ankle sprain. *Arch Emerg Med* 1989;6(1):1–6.
- [208] Barlas D, Homan CS, Thode Jr HC. In vivo tissue temperature comparison of cryotherapy with and without external compression. *Ann Emerg Med* 1996;28(4):436–9.
- [209] Deltito JA. Hypnosis in the treatment of acute pain in the emergency department setting. *Postgrad Med J* 1984;60(702):263–6.
- [210] Peebles-Kleiger MJ. The use of hypnosis in emergency medicine. *Emerg Med Clin North Am* 2000;18(2):327–38, x.
- [211] Bierman SF. Hypnosis in the emergency department. *Am J Emerg Med* 1989;7(2):238–42.
- [212] White PJ. Methodological concerns when designing trials for the efficacy of acupuncture for the treatment of pain. *Adv Exp Med Biol* 2004;546:217–27.
- [213] Kaptchuk TJ. Acupuncture: theory, efficacy, and practice. *Ann Intern Med* 2002;136(5):374–83.
- [214] Staud R, Price DD. Mechanisms of acupuncture analgesia for clinical and experimental pain. *Expert Rev Neurother* 2006;6(5):661–7.
- [215] Cepeda MS, Carr DB, Lau J, Alvarez H. Music for pain relief. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD004843.
- [216] Rouxville Y. Auriculothérapie et douleur. *Cahiers Biother* 2002;176:57–8.