

## Intérêt de la voie orale dans le traitement de la douleur post opératoire

A. Belbachir

*Service d'anesthésie-réanimation, hôpital Cochin, 27 rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France*  
[anissa.belbachir@cch.aphp.fr](mailto:anissa.belbachir@cch.aphp.fr)

### POINTS ESSENTIELS

L'intérêt de la voie orale est double : amélioration du confort du patient et intérêt économique.

D'après les Recommandations Formalisées d'Experts de la Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) [1].

- La voie orale est à privilégier dès qu'elle est possible. Il faut cependant tenir compte du délai post chirurgie pour une absorption optimale.
- Il est recommandé de réserver les voies sous-cutanée et intraveineuse aux patients pour lesquels la voie orale n'est pas disponible
- Il est recommandé d'utiliser la morphine à libération immédiate par voie orale, en postopératoire immédiat ou en relais de la voie parentérale. En pratique le traitement peut débuter en même temps qu'une reprise de l'alimentation orale
- L'élimination des cathéters intraveineux peut réduire la fréquence des insuffisances de l'analgésie et des complications liées au cathéter.
- Les anesthésistes doivent se familiariser avec les nouvelles technologies pour pouvoir utiliser les analgésiques efficacement dans le cadre d'un traitement multimodal

Un analgésique idéal serait efficace, de délai d'action court, sans effets secondaires indésirables (telles que : dépression respiratoire, sédation, constipation), sans action hyperalgésique ou de dépendance si usage répété, avec un minimum d'interactions médicamenteuses et de métabolites cliniquement actifs, et enfin être facile à administrer.

Malgré la grande variété d'analgésiques utilisés, il n'existe actuellement aucun analgésique idéal. De nouveaux systèmes d'administration ont la capacité de remettre à jour d'anciens médicaments. Cela peut permettre de les utiliser plus efficacement, avec moins d'effets secondaires, à moindre coût par rapport aux techniques actuelles et enfin avec une plus grande satisfaction des patients.

Depuis sa mise sur le marché en 1986, la morphine orale à libération prolongée a permis l'amélioration de la prise en charge de la douleur chez les patients douloureux chroniques en général et chez les cancéreux en particulier. Des inter-doses par la morphine à libération immédiate se sont avérées nécessaires devant l'insuffisance du soulagement.

Par la suite, l'utilisation de morphiniques par voie orale, par des comprimés dosés de 5 à 30 mg a été suggérée pour améliorer la gestion des douleurs postopératoires [2].

La conférence d'experts (Sfar 1999) ne recommandait pas la voie orale en postopératoire, mais l'arrivée de nouvelles formes galéniques de sulfate de morphine ainsi que de nouveaux

opioïdes de synthèse avec des propriétés pharmacodynamiques intéressantes ont fait changé ce point de vue.

Le nouveau concept de réhabilitation postopératoire précoce et la nécessité de réduire la durée d'hospitalisation intègrent la reprise de l'alimentation orale de plus en plus tôt. De ce fait le développement de la chirurgie ambulatoire impose aux patients une sortie avec un risque de développer des douleurs sévères qui nécessiteraient des antalgiques forts [3]. Tous ces éléments font reconsidérer la place des morphiniques oraux en postopératoire immédiat. En revanche, la voie orale peut s'envisager dès la SSPI chez les patients sous anesthésie locorégionale et améliorer ainsi leur confort en éliminant leur voie veineuse. Une éducation du patient est nécessaire pour anticiper la prise d'antalgique et éviter ainsi l'effet rebond de la douleur à la levée du bloc.

Quelques avantages et pas des moindres sont à noter. À savoir le caractère non invasif, la simplicité d'utilisation et le moindre coût tant organisationnel que financier.

#### **RAPPEL PHARMACOCINETIQUE [4]**

Par voie orale, les morphiniques sont réabsorbés par le duodénum et le jéjunum, puis passent par le sang portal pour être métabolisés par le foie. Ce phénomène de premier passage hépatique explique leur faible concentration plasmatique et donc leur faible biodisponibilité de 20 à 30 % après absorption orale [5]. Le facteur limitatif de l'absorption des morphiniques hydrosolubles est l'absence de transit gastroduodéal. Les morphiniques sont connus pour ralentir la vidange gastrique même si cet effet semble moins important avec la morphine orale [6,7]. Tous les facteurs ralentissant le transit vont entraîner le stockage des comprimés de morphine dans l'estomac et leur libération lors de la reprise du péristaltisme. Un décès après chirurgie abdominale a été lié à la prise préopératoire et postopératoire immédiate d'une morphine orale à libération prolongée [8]. L'explication fournie par les auteurs en est le relargage secondaire lié à une reprise retardée du transit.

En effet un certain nombre de facteurs sont susceptibles de ralentir le transit gastroduodéal :

- la chirurgie abdominale est responsable d'un iléus réflexe d'origine splanchnique. On note cependant ces dernières années la possibilité de prise de liquides dans les 24 h postopératoires [9] ;
- l'anesthésie en utilisant des morphiniques à fortes doses n'est pas en reste.

Une étude pharmacocinétique récente [10] a montré que l'absorption de la morphine est lente après chirurgie, que la biodisponibilité est probablement limitée et que les M6G peuvent jouer un rôle important dans l'analgésie. De plus, les résultats de cette étude suggèrent que l'absorption de la morphine et de ses métabolites est lente et que l'efficacité analgésique clinique de la morphine orale à libération immédiate est retardée de 12h après l'administration.

#### **MODALITES D'ADMINISTRATION DE LA MORPHINE ORALE**

L'administration de morphine orale ne peut se faire qu'au décours de chirurgies qui permettent l'alimentation orale précoce.

Il faut distinguer les nouveaux antalgiques et les nouveaux modes d'administration des antalgiques. Dans le premier cas, il s'agit d'améliorer l'analgésie des patients dans un objectif d'épargne morphinique et d'épargne en effets indésirables morphiniques. En effet, la morphine est, certes, l'antalgique puissant de référence mais elle entraîne des événements indésirables et un phénomène d'hyperalgésie. C'est la raison pour laquelle, des agents

antihyperalgésiques sont recommandés pour des situations ciblées, notamment lorsque les patients sont amenés à consommer de fortes doses de morphiniques per- et postopératoires.

Nous parlerons surtout de ces nouveaux modes d'administration des antalgiques. Ils ont pour objectif d'améliorer le confort des patients en supprimant les abords vasculaires donc les douleurs et les risques infectieux.

La forme orale de la morphine présente un intérêt réel dans des conditions prédéfinies, la plupart du temps en postopératoire à distance de l'acte chirurgical.

Dans un travail récent, une réduction significative des scores de douleur est constatée dès la sixième heure suivant la première administration d'opiacés. Toutefois, il existe également des limites à cette méthode : certains patients sont incapables d'avaler des comprimés dès la période postopératoire immédiate (nausées, vomissements, sédation, iléus, etc.) ; la seconde limite concerne la pharmacocinétique et plus spécifiquement l'absorption et la biodisponibilité qui ne dépasse pas 30 % avec la morphine à libération immédiate. La première limite va devenir obsolète puisqu'est arrivé sur le marché un opioïde orodispersible (OxynormOro®).

Les recommandations actuelles déconseillent les voies intramusculaire et sous-cutanée. Cependant ces dernières restent encore répandues. Elle sont prescrites en France [11] pour un patient sur 3 : 35,1 % par rapport à la morphine orale qui reste elle, peu utilisée : 5,6 %

La voie IV ou péridurale efficace mais chère, requiert plus de travail et n'est disponible que pour un nombre limité de patients. La surveillance post opératoire dans les services d'hospitalisation doit être adaptée (formation du personnel infirmier à la gestion des PCA, PCEA, surveillance et traitement des effets secondaires, hypotension, rétention urinaire...).

Cependant l'administration de 30 mg de morphine à libération prolongée en prémédication avant une chirurgie rachidienne, a permis une réduction significative de la consommation de morphine par PCA 12 et 24 heures après l'intervention [12]. Mais ces morphiniques peuvent également induire des nausées/vomissements dangereux au moment de l'induction de l'anesthésie. L'autre limite à ces morphiniques est le risque d'hyperalgésie et de tolérance qu'ils peuvent induire. En effet, l'hyperalgésie et la tolérance sont des phénomènes qui apparaissent dès la période opératoire, en particulier lorsque les doses d'opioïdes sont fortes. D'où la nécessité de limiter la prémédication comprenant des morphiniques aux patients les plus algiques ou à ceux dont le traitement préopératoire comporte déjà des morphiniques [13]. Une autre étude a décrit une analgésie avec la morphine à libération prolongée (Moscontin®) et a conclu à son efficacité, avec néanmoins une épargne morphinique incomplète aux doses utilisées (40 mg/j) et la maniabilité imparfaite de ces produits à libération prolongée en période périopératoire [14]. Il est maintenant possible d'utiliser des formes à libération immédiate (Sévrédol®, Actiskénan®, Oxynorm®, OxynormOro®) en postopératoire des chirurgies où la reprise de l'alimentation est précoce telles que la chirurgie orthopédique, viscérale, gynécologique... On réalise ainsi des analgésies maniabiles, peu coûteuses avec un produit puissant.

Zaslansky et al [15] ont développé un protocole simple utilisant la morphine orale à libération immédiate après diverses interventions en chirurgie orthopédique. L'efficacité du traitement a été évaluée sur les scores de douleur pendant 24 h et la présence d'effets secondaires. Les 95 patients évalués ont en moyenne reçu 61 mg  $\pm$  30 mg de morphine, les scores de douleur sur une échelle numérique de 0 à 10 étaient de 2,4/10 ( $\pm$  1,4) au repos et 4,0/10 ; 5 $\pm$ 1,4) au mouvement. Les effets secondaires les plus courants (nausées/vomissements) ont été rapportés chez 22/95 patients (23 %). Les auteurs ont conclu

à l'efficacité et à la sécurité de l'utilisation de la morphine à libération immédiate per os tôt après une chirurgie orthopédique.

L'autre facteur limitant de cette morphine orale est sa pharmacocinétique. Sa biodisponibilité ne dépasse pas les 30 % et impose ainsi des prises régulières de 10-20 mg toutes les quatre heures. Ceci a été démontré dans une étude récente où des patients recevaient dans la période postopératoire d'une arthroplastie de hanche, de la morphine orale à libération immédiate. Des dosages plasmatiques de morphine et de ses métabolites étaient effectués toutes les 4 heures pendant 16 heures [10]. Les auteurs ont constaté qu'il existait un retard d'absorption marqué par un délai très long d'apparition de concentrations plasmatiques et d'une ascension lente et faible vers des concentrations constamment inférieures aux concentrations minimales efficaces analgésiques. Les difficultés d'absorption de la morphine sont certainement responsables du profil pharmacocinétique perturbé du morphinique, ce qui conduit les auteurs à proposer cette voie d'administration à distance de l'intervention et/ou après une anesthésie locorégionale.

La chirurgie ambulatoire reste pourvoyeuse de douleurs postopératoires. 41 % de patients opérés d'une chirurgie orthopédique se plaignent de douleurs modérées à sévères à leur retour à domicile (10). Certains auteurs proposent donc l'administration de morphiniques de palier 3 à domicile, dans le cadre d'une analgésie multimodale et en « traitement de secours ».

**Au total**, il semble donc que la morphine orale soit utilisable en postopératoire mais à distance de la chirurgie afin d'éviter les risques de mauvaise absorption. Ces précisions ont été rappelées lors des Recommandations Formalisées d'Experts sur la douleur postopératoire de la Sfar.

Delaunay et al. [4] dans le texte long des RFE ont répondu aux 11 questions posées par les experts. Quelques conclusions sont à retenir :

- Il a été constaté que la titration par la morphine orale pouvait durer de 2 à 8h selon qu'elle soit à LI ou à LP. Une titration IV paraît plus judicieuse avant la prise orale de morphine.
- Les concentrations de morphine orales mesurées à J1 à 8 et 16h sont dix fois plus faibles que pour la morphine sous-cutanée à 8h alors qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes à 16h. Donc il existe bien un retard de résorption durant le postopératoire précoce.
- La morphine orale à libération immédiate (LI) est plus adaptée au postopératoire car le risque d'accumulation et de surdosage avec la morphine à libération prolongée (LP) et que la prise systématique d'un opiacé conduit à une augmentation de la fréquence des effets secondaires.

À propos des morphines orales LP : morphine ou oxycodone ?

- L'analgésie débute 1h après la prise et le pic se produit 1h plus tôt avec l'oxycodone. L'analgésie et les effets secondaires étaient comparables. Une étude très récente a comparé l'oxycodone oral à LI à la PCA morphine après une prothèse totale de hanche. C'est une étude de non-infériorité qui montre cependant que le nombre de doses d'antiémétique était significativement plus bas dans le groupe oxynorm (50,5 vs 56,64 ;  $p < 0,05$ ) [16].

À la question : morphine à la demande ou systématique ?

- Il a été conclu que la morphine doit être adaptée à l'intensité de la douleur.

De plus, plusieurs études ont confirmé la nécessité d'un traitement de secours avec la morphine orale.

- Cette approche est particulièrement intéressante en ambulatoire car la prise en charge à domicile est encore insuffisante.

- La charge de travail liée à la distribution du médicament est faible
- Le coût de l'analgésie avec la morphine per os versus PCA est beaucoup moins cher.

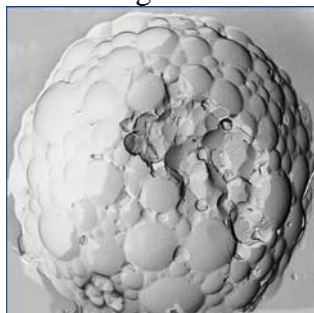
## QUELLES ALTERNATIVES A LA MORPHINE PAR VOIE ORALE ?

Une récente avancée dans l'administration autocontrôlée par le patient par d'autres voies que la voie IV est constatée. À côté de la PCEA (patient controlled epidural anesthesia), modalité bien connue des anesthésistes, plus récemment la PCRA (patient-controlled régional anesthesia) et enfin différentes autres modalités ne nécessitant pas de dispositif in situ tel que la PCINA (patient-controlled intranasal analgesia) et l'analgésie transpulmonaire. Le procédé iontophorétique transcutané, « mort né » n'a pu être développé pour des raisons techniques, nous avait donné un peu d'espoir dans la gestion de la douleur sans fil et l'aide à la réhabilitation.

### Morphine liposomale

L'utilisation de morphine à libération prolongée en péridurale (figure 1) peut-être une alternative mais supprime un des avantages de la voie orale. Sa simplicité d'utilisation. Dans une étude comparative versus placebo [17] incluant 200 patients devant bénéficier d'une arthroplastie de hanche, Il a été noté que le temps moyen de la demande de la première dose d'antalgique en postopératoire était de 21 h pour la morphine liposomale versus 3h pour le placebo.

Figure 1



DepoFoam™ Particle

### Autoadministration de sufentanil par voie orale

L'auto-administration d'antalgique reste assez méconnue dans notre pays comme le souligne Chassard [18] alors qu'elle semble beaucoup plus développée dans les pays anglo-saxons. Sans doute la réduction des coûts hospitaliers et du personnel a-t-elle été le moteur du développement de cette nouvelle méthode. L'expression de la douleur, constatée par le soignant, conduit habituellement au pouvoir thérapeutique: celui de la distribution d'antalgiques qui, en l'occurrence, est au centre de la relation médecin/patient. La PCOA (*patient-controlled oral analgesia*), au contraire, responsabilise le patient, lui donne une certaine autonomie, mais nécessite cependant un engagement important pour une "éducation et information des patients" de la part des équipes médicales et paramédicales, gage de réussite de la méthode.



Sufentanil NanoTab™  
Sublingual PCA System

Figure 2.- PCSA: (*patient-controlled sublingual analgésie*) pour absorption orale transmuqueuse. C'est un système non-invasif qui évite la voie veineuse et possède une période d'interdiction préprogrammée. La cartouche contient 40 comprimés sublinguaux de 15 µg de sufentanil.

Dans une étude ouverte, trente patients bénéficiant d'une prothèse totale de genou ont été inclus: ont été relevé la satisfaction, la fonctionnalité et la sécurité (**tableaux 1 et 2**). D'après [19].

Tableaux 1 et 2.

Facilité compréhension, instructions aisées	100 %	Effets aduerses	NanoTab®	PCA iv
Taille et forme de l'embout adaptés	90 %	nausées	17 %	25-53 %
Aucune difficulté mise en place de l'embout sous la langue	93 %	vomissements	20 %	20-34 %
Positionnement confortable du corps/de la tête	97 %	somnolence	0 %	56 %
Poids du système <i>ad hoc</i>	77 %	désaturation	0 %	11,5 %
Forme de l'objet facile/modérément facile à prendre en main	100 %	dépression resp.	0 %	1,2-1,9 %
Positionnement adapté du bouton doseur	97 %			
Dimensions adaptées	97 %			

D'autres systèmes ont été développés pour une distribution contrôlée de l'ensemble des antalgiques avec une reconnaissance du patient (technologie par puce RFI) avec une analyse des doses pré reçues, des scores EVA, le tout ayant pour but de limiter le risque d'erreur et de surdosage. Ainsi, le concept de PCA pourrait être supplanté par la PCOA (*patient controlled oral analgesia*), cette nouvelle méthode PCOA a aussi été évaluée dans les services de chirurgie orthopédique, en obstétrique, en oncologie et dans les soins palliatifs. Deux études

randomisées, menées par Striebel et al. [20, 21] ont montré que la PCOA améliorait la prise en charge de la douleur et la satisfaction des patients. Parmi les autres bénéfices notés de l'auto-administration des antalgiques, il faut noter la réduction du coût des traitements et la réduction du temps de travail des infirmières. Enfin, certaines études ont noté une diminution de la durée de séjour des patients. La mise en place de cette méthode d'auto-administration des traitements antalgiques postopératoires nécessite cependant une très bonne compréhension de la part des patients, une adhésion des équipes infirmière, médicale et chirurgicale. Elle nécessite donc au préalable un temps de formation et d'explication important et, de fait, ne peut s'appliquer malgré tout à l'ensemble des patients. On peut estimer qu'environ 50 % des patients peuvent être intégrés dans ce programme.

### **Auto-administration de fentanyl par voie nasale**

Dans une revue de la littérature [22], Viscusi décrit deux études sur la PCINA (*Patient Controlled Intranasal Analgesia*) en postopératoire. Le fentanyl intranasal délivré à l'aide d'une pompe Baxter modifiée par un adaptateur intranasal a été utilisé en postopératoire et comparé aux traitements usuels (péthidine, tramadol, paracétamol, codéine et diclofénac délivré soit seul soit en association). Les patients recevant le fentanyl intranasal avaient des scores de douleur significativement plus bas et leur satisfaction était plus grande ( $p < 0,0005$ ). Une étude pilote en chirurgie gynécologique a comparé 50 µg de fentanyl intranasal en spray au fentanyl IV. Les scores de douleur mesurés à l'aide d'une EVA, étaient similaires dans les 2 groupes aussi bien au repos qu'au mouvement ( $p = 0,78$ ). 42 % des patients ont préféré le fentanyl IV alors 29 % préfèrent l'administration IN. Dans les 2 études, il a été trouvé la même efficacité quant au soulagement de la douleur postopératoire. Les scores de douleur à 30 et 480 min sont significativement réduits avec les 2 modes d'administration.

La biodisponibilité (89 %) de la voie intranasale est importante du fait de l'absence d'effet du premier passage hépatique. L'effet indésirable spécifique de cette voie est l'irritation nasale mais d'autres effets, par exemple les complications respiratoires sont restées sous-évaluées dans ces études [23].

### **Autres formes galéniques du fentanyl et autres indications**

Comme le montre le tableau ci-dessous, la mise sur le marché de galéniques innovantes permettent de progresser dans le traitement de la douleur notamment en cancérologie. Le fentanyl étant lipophile, traverse rapidement la barrière hématoencéphalique après une administration intraveineuse ou transmuqueuse et est éliminé très vite. Il s'adapte alors parfaitement au traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP).

Médicament	laboratoire	phase	mode
Abstral®	Prostrakan	AMM	Comprimé sublingual
Effentora®	Cephalon	AMM	Cp buccal mucoadhésif
Instanyl®	Nycomed	AMM	Spray nasal

L'arrivée du fentanyl délivrable par plusieurs voies possibles a confirmé l'intérêt et la recherche sur les ADP. Très liposoluble, cette molécule est l'une des rares à pouvoir être administrée autrement que par voie intra veineuse. Ces différentes galéniques n'ont pour le moment l'AMM en France que pour les ADP chez le cancéreux, mais des études dans la douleur postopératoire commencent à voir le jour tant son profil pharmacocinétique est adapté.

Les nouvelles galéniques sont indiquées dans le traitement des ADP chez des adultes recevant déjà un traitement de fond par opioïde pour les douleurs chroniques d'origine cancéreuse c'est-à-dire au moins 60 mg /jour de morphine par voie orale, au moins 25 µg/h de fentanyl transdermique, au moins 30 mg/j d'oxycodone, au moins 8 mg /j d'hydromorphone par voie orale pendant une durée d'au moins une semaine.

**Abstral®** : citrate de fentanyl est administré par voie sublinguale, pour répondre au mieux aux ADP. Sa dissolution rapide permet au principe actif d'être absorbé rapidement et d'atteindre la circulation systémique dans un délai très court [24]. Son absorption transmucoale lui évite le premier passage hépatique. Les comprimés d'Abstral® doivent être placés le plus loin possible sous la langue et ne doivent être ni croqués, ni sucés ni avalés. La dose doit être déterminée pour chaque patient par titration progressive.

Six dosages sont disponibles (100 à 800 µg). Les effets secondaires sur le SNC, sur les fonctions respiratoire et gastro-intestinale sont ceux des analgésiques morphiniques.

Abstral® a induit un soulagement des ADP dès 10 min après son administration. La nécessité de recourir à un traitement analgésique de secours a également été significativement réduite.

**Effentora®** : la forme galénique d'Effentora®, comprimé gingival utilisant la technologie « Oravescent® », produit une réaction effervescente qui facilite l'absorption du fentanyl à travers la muqueuse buccale. Un changement transitoire du pH accompagne cette réaction augmentant ainsi la dissolution du comprimé et la perméabilité de la membrane (en augmentant le pH) au fentanyl. Sa biodisponibilité (0.65) est > à la forme orale (0.31). Les comprimés doivent être placés entre la gencive et la joue, au niveau de la partie supérieure de la cavité buccale. Le comprimé se dissout généralement en 14 à 25 mn. Cette voie d'administration évite le tractus gastro-intestinal et le 1<sup>er</sup> passage hépatique. Il existe 5 dosages de 100 à 800 µg (pas de 300 µg). Une étude récente a montré l'efficacité et la tolérabilité d'Effentora® chez des patients tolérants aux opioïdes et ayant des ADP. Le soulagement est obtenu en 10 mn et a duré au delà de 2 h [25].

Des progrès ont été réalisés dans la galénique avec un dispositif de pulvérisation nasale de fentanyl : **l'Instanyl®**. Comme les précédents, il est indiqué dans le traitement des ADP chez des adultes recevant déjà un traitement de fond par opioïde pour les douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Il existe 3 dosages : 50, 100 et 200 µg. Cet agent n'est pas recommandé actuellement pour la gestion des douleurs post opératoires. Il est recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de décongestionnants nasaux. Ces derniers, vasoconstricteurs entraîne une diminution de la C<sub>max</sub> et un doublement de la T<sub>max</sub>.

De par leur galénique et leur délai d'action, ces agents trouveraient certainement leur place dans notre arsenal thérapeutique. Seul inconvénient, leur durée d'action trop courte. L'analgésie postopératoire doit être rapide, puissante, mais doit également s'inscrire dans la durée.

### **Le concept de la pharmacogénétique.**

Comme le prône Aubrun [26], le moyen de rester "ami" avec les morphiniques est de s'orienter vers une prescription "à la carte" : c'est le concept de la pharmacogénétique adaptée aux opioïdes. On évitera ainsi toutes les interactions médicamenteuses par le biais d'inducteurs ou d'inhibiteurs enzymatiques.



## CONCLUSION

Les pratiques évoluent pour l'analgésie postopératoire que ce soit par une utilisation nouvelle des produits anciens ou par l'introduction de nouveaux analgésiques. Même si le problème actuel est sans doute plus à l'organisation de l'analgésie post opératoire, l'apparition de nouvelles thérapeutiques, de nouveaux modes d'administration ne peut qu'être encourageante. Il est possible d'envisager des techniques d'analgésie alternatives (pharmacologiques ou non) afin de réduire notamment la dépendance du patient à sa perfusion tout en améliorant son confort.

**Il faut du moins retenir que l'utilisation périopératoire des opioïdes est responsable d'une augmentation des coûts hospitaliers d'au moins 16 % et d'une prolongation de séjour à l'hôpital en moyenne d'une demi-journée [26].**

## RÉFÉRENCES

- [1] Comité douleur-anesthésie locorégionale et le comité des référentiels. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur chez l'adulte et l'enfant. Ann Fr Anesth Réan 2008 ; 27 : 1035-41
- [2] Aubrun F : [www.alf.fr](http://www.alf.fr)
- [3] Rawal N, Hylander PA, Nyckl L, et al. Survey of postoperative analgesia following ambulatory surgery. Acta Anaesthesiol Scand 1997 ; 41 : 1017-22
- [4] Delaunay L, Catoire P. Recommandation formalisée d'experts : Les morphiniques oraux ont-ils une place dans l'analgésie postopératoire ? Ann Fr Anesth Réanim 2009;28: e27-e32
- [5] Robison JM, Wilkie DJ, Campbell B. Sublingual and oral morphine administration. Nurs Clin North Am 1995 ; 30 : 725-43.
- [6] Park GW, Weir D.A comparison of the effects of oral controlled release morphine sulphate and intramuscular morphine on gastric emptying. Anaesthesia 1984 ; 39 : 645.
- [7] Yuan CS, Foss JF, O'Conor Mn et al. Effects of low dose morphine on gastric emptying in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 1998 ; 38 : 1017-20.
- [8] Brahams D. Death of patient participating in trial of oral morphine for relief of postoperative pain. Lancet 1984 ; 1 : 1083-4.
- [9] Soriano D, Dulitzski M, Keidar Nn et al. Early oral feeding after cesarean delivery. Obstet Gynecol 1996 ;44 :101-3.
- [10] Manoir BD, Bourget P, Langlois M, et al. Evaluation of the pharmacokinetic profile and analgesic efficacy of oral morphine after total hip arthroplasty. Eur J Anaesthesiol. 2006;23:748-54.
- [11] Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A. et al. A patient-based national Survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. Pain, 2008 : 137 : 441-451.
- [12] Bellissant E, Estèbe JP, Sébille V, et al. Effect of preoperative oral sustained-release morphine sulfate on postoperative requirements in elective spine surgery. Fund Clin Pharm 2004;18:709-14.
- [13] Chauvin M. Y-a-t-il une tolérance aux opiacés en périopératoire ? In : Sfar editor. Evaluation et traitement de la douleur 2001. 43° Congrès national d'anesthésie et de réanimation Paris. Elsevier ; 2001. p 99-108.
- [14] Bourke M, Hayes A, Doyle M, McCarroll L. A comparison of regularly administered sustained release oral morphine with intramuscular morphine for control of postoperative pain. Anesth Analg 2000 ; 90 :427-30.
- [15] Zaslansky R, Eisenberg E, Peskin B, et al. Early administration of oral morphine to orthopedic patients after surgery. J Opioid Manag 2006 ;2 :88-92.
- [16] Rothwell MP, Pearson D, Hunter JD, et al. Oral oxycodone offers equivalent analgesia to intravenous patient-controlled analgesia after total hip replacement: a randomized, single-centre, non-blinded, non-inferiority study : BJA 2011;106: 865-72
- [17] Viscusi ER, Martin G, Hartrick CT. Forty-eight hours of postoperative pain relief after total hip arthroplasty with a novel, extended-release epidural morphine formulation. Anesthesiology 2005 ; 102 : 1014-1022.
- [18] Chassard D. Revue Vigilance : SFAR sept 2010
- [19] D.W.Griffin, A-7 ASRA 2010.
- [20] Striebel HW, Scheitza W, Philippi W, et al. Quantifying oral analgesic consumption using a novel method and comparison with patient-controlled intravenous analgesic consumption. Anesth Analg 1998 ; 86 : 1051-1053.
- [21] Striebel HW, Römer M, Kopf A, Schwagmeier R. Patient controlled oral analgesia with morphine. Can J Anaesth 1996 ; 43 : 749-753.

- [22] Viscusi ER. Patient-controlled Drug delivery for acute postoperative pain management: A review of current and emerging technologies. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33: 146-158.
- [23] Grape S, Schug SA, Lauer S, et al. Formulations of fentanyl for the management of pain. *Drugs* 2010 ; 70 : 57-72
- [24] Bredenburg S, et al. In vitro and in vivo evaluation of a new sublingual tablet system for rapid oromucosal absorption using fentanyl citrates as the active substance. *Eu J Pharm Sci* 2003;20:327-334
- [25] Slatkin NE, Xie F, Messina J, et al. *J Support Oncol* 2007 ;5 :327-334
- [26] Christrup LL, D Foster, L Popper, et al. Pharmacokinetics, efficacy and tolerability of fentanyl following Intranasal Versus Intravenous administration in Adults Undergoing Third-Molar Extraction: A randomized, Double-blind, Double-Dummy, two-way, Crossover Study. *Clinical Therapeutics*/volume 30, Number 3, 2008
- [27] JEPU 2011: L'analgésie en SSPI : nouvelles pistes, nouveaux objectifs. 99-111
- [28] Asenjo JF, Brecht KM. Opioids: other routes for use in recovery room. *Curr Drug Targets* 2005 ; 5 : 773-779.