Titration morphinique inhalée aux Urgences : modernisation de la prise en charge des douleurs sévères de l'adulte

Virginie-Eve Lvovschi

▶ **To cite this version:**

Virginie-Eve Lvovschi. Titration morphinique inhalée aux Urgences : modernisation de la prise en charge des douleurs sévères de l'adulte. Sciences agricoles. Normandie Université, 2020. Français. NNT : 2020NORMR013 . tel-02981697

HAL Id: tel-02981697
https://theses.hal.science/tel-02981697

Submitted on 28 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Normandie Université

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité
RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE

Préparée au sein de l'université de Rouen
Ecole Doctorale ED 497 Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement

Titration morphinique inhalée aux Urgences :
Modernisation de la prise en charge des douleurs sévères de l'adulte

Présentée et soutenue par Virginie Eve LVOVSCHI

Thèse soutenue publiquement le 30 mars 2020 devant le jury composé de		
Mme Agnès RICARD-HIBON	PH / HDR/ CH René Dubos et GHCPO/PONTOISE	Rapporteur
Mme Valeria MARTINEZ	PU-PH / AP-HP-Hôpital Raymond Poincaré /GARCHES	Rapporteur
Mr Guillaume SAVOYE	PU-PH / CHU Charles Nicolle / ROUEN	Examinateur
Mr Frédéric LAPOSTOLLE	PU-PH / SAMU 93 et Hôpital Avicenne /BOBIGNY	Examinateur
Mr Luc-Marie JOLY	PU-PH / CHU Charles Nicolle / ROUEN	Codirecteur de thèse
Mme Marie-Pierre TAVOLACCI	PH / HDR / CHU Charles Nicolle/ ROUEN	Codirecteur de thèse

Thèse dirigée par
Luc-Marie JOLY (Urgences adultes)
Marie-Pierre TAVOLACCI (Inserm 1073)

CHU ROUEN NORMANDIE
Instituts thématiques Inserm
Institut national de la santé et de la recherche médicale

ed 497 NBISE
Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement

[…] Car l'esprit n'est pas comme un vase qu'il ne faille que remplir.
À la façon du bois, il a plutôt besoin d'un aliment qui l'échauffe,
Qui fait naître en lui une impulsion inventive et l'entraîne avidement en direction de la vérité.

(Plutarque, v. 46-v. 120, Oeuvres morales)

[…] la connaissance commence par la tension entre savoir et non-savoir :
Pas de problème sans savoir,
- Pas de problème sans non-savoir.

*(*Popper, 1979, La logique des sciences sociales*)*

Je suis convaincue qu'en affrontant volontairement la mer des connaissances
le scientifique cherche l'un des bords du monde
son horizon et son vertige.
C'est quand il se voit tomber,
que les nouveaux mondes intellectuels lui apparaissent enfin
comme autant de terres non promises,
mais sur lesquelles il jette l'ancre avec une énergie qu'il croyait disparue.
C'est une odyssée qui ne devrait jamais s'achever,
Que cette thèse de science me pousse encore plus au large…

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury :

Pr Luc-Marie Joly

Luc-Marie, merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse de science avec la sérénité qui te caractérise. Merci de la liberté de ton scientifique que tu m'as toujours accordé. J'espère que tu seras fier du résultat, et qu'il reflètera l'engagement de service que ça représente. Une thèse de science en médecine d'urgence est encore un défi aujourd'hui dans l'état actuel de notre système de soin. Merci de l'avoir relevé avec moi.

Dr Marie-Pierre Tavolacci

Marie-Pierre, merci d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Ton endurance malgré les rebonds scientifiques que nous avons connus dans AEROMORPH1, et ta gentillesse pendant ces quelques années de formalisation universitaire m'ont permis d'aller jusqu'au bout. Merci de m'avoir fait profiter de ton expertise épidémiologique, j'ai beaucoup appris. J'espère t'avoir donné de mon côté envie de poursuivre notre collaboration au CIC ou aux urgences avec de nouveaux projets.

Pr Guillaume Savoye

Professeur, merci d'avoir accepté de participer à mon jury, merci aussi de votre accompagnement intellectuel et scientifique chaque fois que j'en ai eu besoin au cours des dernières années malgré les charges qui étaient les vôtres. Votre investissement pour la réussite d'AEROMORPH a été un élément déterminant, je n'aurais pu arriver à réaliser ce projet sans votre aide précieuse. Vous êtes un exemple pour moi sur bien des plans, c'est un honneur pour moi de vous présenter enfin mes résultats.

Pr Frédéric Lapostolle

Frédéric, merci d'avoir accepté de participer à mon jury. J'espère que ce travail dans le domaine de la douleur que tu connais bien, t'aura intéressé. Certaines de tes publications font référence dans la prise en charge de la douleur. Merci d'avoir accepté de nous donner ton point de vue sur cette thèse, à la lumière de ton expertise de chercheur et de praticien en médecine d'urgence intra comme extrahospitalière.

Pr Valeria Martinez

Valeria, merci de m'inspirer depuis toutes ces années, c'était pour moi une évidence de partager ce moment de thèse de science avec toi vu ton champ d'expertise et nos affinités. Merci d'avoir accepté d'être un des deux rapporteurs de cette thèse, je suis sûre que ton impartialité sans faille, la rigueur et la pertinence de tes commentaires rendront mon travail plus abouti encore. Je t'en remercie d'avance.

Dr Agnès Ricard-Hibon

Agnès, merci d'avoir accepté d'être rapporteur de cette thèse de science. En tant que présidente de la société française de médecine d'urgence, partenaire de la lutte contre l'oligoanalgésie, et instigatrice des recommandations 2010 sur la prise en charge de la douleur, ton point de vue était essentiel sur ce travail, à bien des niveaux. Merci d'avoir pris sur ton temps précieux pour participer à mon jury ; ta droiture, ton énergie et ton accessibilité ont toujours forcé mon respect. J'espère que tu trouveras ce travail suffisamment approfondi et engagé.

Cette thèse s'inscrit dans votre sillage :

Pr Bruno Riou :

Merci de m'inspirer. De façon générale, je vous dois ma tenacité intellectuelle, ma force de travail, mes objectifs de recherche sans timidité. Ce travail sur les aérosols c'est évidemment d'abord : la première écoute que vous en avez eu, les premières exigeances scientifiques que vous avez énoncé, votre conscience des enjeux, et le premier acompagnement concret vers le PHRC. J'espère que les travaux poursuivis n'ont pas trop trahi l'architecture initiale du projet que j'ai essayé de faire grandir .

Pr Frédéric Aubrun :

Frédéric, merci de ta bienveillance, de ta constance, depuis cette première collaboration que tu m'avais offerte malgré mon inexpérience. Quelques mots ne suffisent pas à ma reconnaissance. Tu es un exemple pour moi sur tous les plans, et j'ai de la chance que tu me gardes dans ton sillage malgré la distance géographique. J'espère que tu trouveras cette thèse à la hauteur de la tienne il y a quelques années, et que mes travaux qui prolongent les tiens seront suffisamment pertinents tout en en respectant les principes initiaux. J'espère que tu continueras encore longtemps à me solliciter pour travailler avec toi.

Pr Michel Galinski :

Michel, évidemment merci de ton amitié. Merci de m'avoir pousser à m'inscrire en thèse, de m'entourer comme tu le fais. Merci pour m'avoir fait confiance si tôt dans ma carrière professionnelle aussi, et à de multiples reprises, de donner écho à mes travaux. Ton intégrité scientifique et personnelle est un vrai réconfort pour moi, ta simplicité aussi. J'espère que cette thèse ne te décevra pas, et qu'elle nous permettra d'avoir de nouvelles idées ensemble.

Pr Karim Tazarourte

Karim, merci de ton soutien spontané. Merci pour ta gentillesse, merci pour ce second souffle. Merci de me faire profiter de ta clairvoyance et de ton énergie, des leçons de tes expériences. Ton rôle dans cette thèse est évident, sans toi je n'aurais pas su tenir sur la durée et valoriser aussi bien mon travail dès les premières étapes. J'espère que tu seras content de l'évolution dont témoigne ce manuscrit, et que tu continueras à veiller sur mon parcours.

Pr Claude Dussart

Claude, tu sais combien notre collaboration m'est précieuse. Merci de ton amitié pendant ces années stressantes et fatigantes mais aussi joyeuses. Merci de m'avoir permis de garder le cap en partageant avec moi la passion de la recherche, du travail en général, et des nobles causes en santé. C'est toujours un plaisir et un honneur de tutoyer les limites de la pensée avec toi, je nous souhaite de nombreux écrits dans les années à venir pour en garder l'habitude.

Pr Pierre Dechelotte

Pierre, merci pour ton accueil simple et sincère. Rien ne t'y obligeait, merci de l'intérêt que tu as montré à mes travaux, d'un autre champs que le tien bien qu'en écho à ta transversalité. Tu m'a permis de réaliser cette étape importante de ma vie professionnelle, merci de l'évidence que ça a été pour toi, de la liberté que cela m'a donné. Je suis fière que cette thèse émane de ton département. J'espère que tu me feras d'autant plus confiance pour des projets de recherche en commun après cette thèse.

Pr Benoit Veber

Cher professeur, je vous remercie d'abord de m'avoir accueillie chaleureusement aux urgences de Rouen il y a quelques années. Merci de m'avoir fait confiance comme médecin, comme personne, alors que je n'avais pas été une de vos étudiantes. Cette thèse n'existerait pas sans ce pari initial. Merci aussi de votre accompagnement au début de cette aventure de formalisation universitaire, d'en avoir cherché les moyens concrets avec moi. Les thématiques transversales ne sont pas toujours des projets faciles à porter. J'espère que ce manuscrit vous remerciera de votre soutien de la meilleure des façons.

Armelle Guidotti, Estelle Houivet, Nikki Sabourin-Gibbs,

ce manuscrit est aussi votre livre de bord,
j'espère que vous le trouverez digne
de vos investissements professionnels généreux autour de mes projets,
vous savez que j'en prends la mesure.

Merci sincèrement aux équipes de la Direction de la Recherche et de l'Innovation, de l'unité de Biostatistiques, du CIC, du service de neurophysiologie et de pharmacologie clinique, pour leur travail à mes côtés pendant ces 7 dernières années.

A mes proches :

Hillarie, Valeria, Gaelle, Elodie, Bérangère,

sans votre soutien généreux je n'aurais pu clore ce projet de longue haleine
et protéger mes proches des remous que ce type d'aventure occasionne toujours.
Merci d'être là.

Yves,

mon co-équipier,
merci d'avoir été sur le pont, à la table à carte, de bordée, et de quart de nuit.
Mais aussi de toujours regarder les étoiles avec moi.

Maman,

merci d'être fière de moi
comme tu l'étais déjà quand j'étais beaucoup plus jeune,
même à 40 ans et des brouettes, c'est un regard porté qui a du poids.

Astrid & Marc,

je vous souhaite
des aventures professionnelles passionnantes à vous aussi,
et que vous vous souveniez de cette période
comme intense et voulue.

RESUME

Notre objectif était d'optimiser la prise en charge de la douleur aiguë sévère en médecine d'urgence. La titration morphinique intraveineuse qui fait actuellement référence doit se moderniser pour répondre aux nouveaux enjeux de la pratique en même temps que l'on doit garantir une balance bénéfice risque inchangée dans la lutte contre l'oligoanalgésie. Le travail décrit dans cette thèse, constitue une première étape d'évaluation d'une alternative nébulisée à la titration morphinique, à travers 3 études cliniques (AEROMORPH1, CLIN-AEROMORPH, EPIMORPH) et l'étude de son contexte dans la littérature. Des travaux chez le volontaire sain ont permis d'établir un mode opératoire avec une technique aérosol simple et accessible, de courte durée (5 min), que l'on peut répéter en titration (toutes les 10 min). Sa faisabilité est en voie d'être confirmée à grande échelle dans une étude multicentrique clinique et sa non-infériorité en termes d'efficacité est en cours d'évaluation. Des données pharmacologiques chez le volontaire sain et chez les patients confirment une concentration sanguine en morphine proche des concentrations efficaces observées en intraveineux (1 à 120 ng/ml dans CLIN-AEROMORPH), ce qui est déjà un résultat positif démontré par nos travaux. Par ailleurs, sur le plan de son éligibilité, nos données observationnelles et de simulation de décision, associées aux données médico-économiques que nous avons analysées dans la littérature, suggèrent la nécessité de baser son indication autrement que sur la simple évaluation par EVA/EN à l'accueil. Dans ce travail nous montrons que la pratique des praticiens témoigne aujourd'hui de leur manque d'adhésion au déclenchement systématique de la prescription d'opiacés Iv titrés par l'autoévaluation de la douleur sévère (de 6 à 20% de respect des critères SFMU, 61% de réinterprétation des scores EVA/EN). Si la titration aérosol est uniquement proposée en starter de la titration morphinique sans moderniser les algorithmes de décision de prescription opiacée dans les protocoles d'urgences, il est probable que cette nouvelle proposition thérapeutique ne résoudra qu'une partie de la problématique actuellement posée. Une prise en charge pharmacologique la plus individualisée possible est plus que jamais pertinente, avec une prescription ciblée de la titration morphinique selon la typologie du patient, en plus d'une priorisation par typologie douloureuse. En développant un « modèle douleur » original chez le volontaire sain, nous avons d'ailleurs mis en lumière des profils de patients « hyperesthésiques » et « endurants », sur le plan neurophysiologique et biochimique, qui sont sûrement retrouvés en pratique clinique quotidienne. L'ensemble de ces éléments doivent donc être pris en compte pour améliorer la prise en charge de la douleur en médecine d'urgence, avec une vision plus systémique, et davantage d'études dédiées, utilisant des méthodes d'évaluation innovantes mêlant critères quantitatifs robustes et qualitatifs exhaustifs.

SUMMARY

Our goal was to optimize the management of severe acute pain in emergency medicine. Intravenous morphine titration, which is currently the referent method, must be modernised to meet the new challenges of practice while at the same time, we must keep guaranteeing an unchanged risk-benefit balance in the fight against oligoanalgesia. Our work, described in this thesis, has been a cornerstone for the evaluation of a nebulized alternative solution to emergencies through 3 clinical studies, (AEROMORPH1, CLIN-AEROMORPH, EPIMORPH), and study of its contextualisation in literature. Work in healthy volunteers allowed us to establish a simple and accessible procedure for aerosol, of short duration (5 min), which can be repeated in titration procedures (every 10 min). Its feasibility is likely to be confirmed on our multicentre clinical study at a large scale and its efficacy, by a non-inferiority design of study is being evaluated. Pharmacological data in healthy volunteers and in patients confirm a blood morphine concentration close to the effective blood concentrations observed by intravenous administration (CLIN-AEROMORPH: 1-20 ng/ml), which is already a positive result demonstrated by our work. Moreover, regarding eligibility, our observational study, combined to a experiment about decision mechanisms, combined with the analysis of medico-economic data in literature, suggest the need to base its indication on more than just the simple VAS/NRS assessment at triage. In this work we showed that emergency practitioners' practice today underlines their lack of adherence to the systematic initiation of intravenous morphine titration by patient self-assessment of severe pain (compliance with SFMU criteria 6 to 20%, re-assessment of VAS/NRS scores 61%). If nebulized morphine titration is only proposed as a starter for morphine titration without modernising the algorithms for opiate prescription decision in emergency protocols, it is likely that this new therapeutic proposal will only solve part of the current problem. Targeted pharmacological management, as individualised as possible, is more relevant than ever, with prescription of morphine titration according to the patient's typology, in addition to prioritisation by pain typology. By developing an original pain model in healthy volunteers, we have also highlighted profiles of "pain sensitive" and "enduring" patients, according to neurophysiological and biochemical data, that are certainly represented in daily clinical practice. Therefore, all these components should be taken into account to improve pain management in emergency medicine, with a more systemic vision and more dedicated studies using innovative evaluation methods, combining robust quantitative criteria with comprehensive qualitative criteria.

MOTS CLES

Oligo-analgésie, titration morphinique, opioïdes, morphine, morphine nébulisée, épargne morphinique, rationalisation opiacée, réflexe nociceptif , réflexe RIII

KEYWORDS

Oligoanalgesia, intravenous morphine titration, morphine dosing, opioids, morphine, nebulized morphine, morphine saving, opioid rationalization, nociceptor reflex, RIII reflex

TABLE DES MATIERES

Remerciements 2

Résumé 7

Summary 8

Mots clés 9

Keywords 9

Table des matières 10

Liste des figures et tableaux 13

Sigles et abbréviations 16

Introduction générale 19

Objectifs de la thèse 24

1 - Synthèse bibliographique 27

Rappels théoriques 27

sur la douleur aigüe d'origine nociceptive 27

En pharmacocinétique 35

L'aérosolothérapie médicamenteuse 42

Sur la morphine 46

concepts clefs en science et technologie de la santé 50

La douleur sévère aux urgences 55

importance, typologie et évaluation 55

La lutte contre l'oligoanalgésie 58

La titration morphinique intraveineuse aux urgences 63

Le nouveau contexte de rationalisation opiacée 71

Des traitements alternatifs aussi efficaces 71

Hyperalgésie morphinique 71

Le spectre du mésusage aux opiacés 72

Innover par une titration morphinique inhalée : outils disponibles 74

bases de la nébulisation opiacée 74

Modèles expérimentaux disponibles en recherche clinique sur la douleur sévère et les opiacés 78

Points clefs 82

2 - Travaux originaux 83

Problématique 1 – 84

Initiation d'une titration morphinique par voie aérosol pour la prise en charge des douleurs sévères aux urgences 84

1 - Etude clinique sur volontaires sains 86

Article 1 : 92
Résultats supplémentaires 129
Communications / publications connexes 150
2 - Etude clinique sur patients douloureux sévères aux urgences 152
Article 2 : 156
Résultats supplémentaires 170
Communications / publications connexes 179
Problématique 2- 183
Pertinence d'un protocole de titration morphinique inhalée comme innovation thérapeutique aux urgences : Une contextualisation obligatoire 183
1 - Etude observationnelle sur les pratiques professionnelles 187
Article 3 : 191
Communications / publications connexes 215
2 - Etude de la littérature 226
Article 4 : 229
Article 5 : 239
Article 6 : 242
Discussion générale 245
Réponses aux objectifs 245
Etude AEROMORPH1 246
Etude CLIN-AEROMORPH 249
Etude EPIMORPH 250
Limites du travail 252
AEROMORPH1 252
CLIN-AEROMORPH 254
EPIMORPH 258
Etude médico-économique de la douleur dans un service d'urgence 260
Résulats convergents 261
Une EVA remise en cause 261
La morphine en nébulisation peut et doit être titrée 263
Place des opiacés inhalés dans la prise en charge antalgique aux urgences 264
Perspectives 268
AEROMORPH1 : 268
Résultats supplémentaires 268
CLIN-AEROMORPH 269
amendement n°3 269
Développement du modèle PK/PD 270
EPIMORPH 273
Valorisation des étapes préliminaires 273

Parcours « critique » du patient douloureux aux urgences 274
Etude Cogni-morph 276
Conclusion 278
Références à la littérature scientifique 280
Liste des publications / communications 306
Annexes 308
Annexe 1 - AEROMORPH1 308
Annexe 2 – CLIN AEROMORPH 316
Annexe 3 – Articles étudiés 323
Annexe 4 - Approche par méthode MCDA 325
Annexe 5 - Articles *princeps* 332
Annexe 6 - Etude COGNI-MORPH 346
Annexe 7 – Traité de Médecine 2017 353

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 - Genèse des travaux 22
Figure 2 - Titration morphinique moderne : 2 axes de recherche complémentaires intégrant les problématiques organisationnelles 22
Figure 3 - Plan de présentation des travaux 23
Figure 4 - Méthodologies utilisées pour répondre aux objectifs 25
Figure 5 – Niveaux de preuve scientifique attendus dans les études entreprises 26
Figure 6 - Intégration spinale (photo libre de droits) 29
Figure 7 - "Gate-control" theory. d'après Melzak[70,71] 29
Figure 8 - Vitesse de conduction des différentes fibres périphériques du système somato-esthésique et impact sur le « gate-control » (illustrations libres de droits) 30
Figure 9 - Etapes de la nociception 30
Figure 10 - Réflexe polysynaptique nociceptif de flexion, ou de "retrait" (droits d'auteurs) 31
Figure 11 -Exemple d'un EMG de surface en conditions expérimentales. (d'après R. A. Mezzanare et al.[73]). Illustration du principe de recrutement des motoneurones ; le H-reflex précède le T-reflex recherché 32
Figure 12 - Principe de l'AUC et de son calcul par la méthode des trapèzes en approche NCA. 36
Figure 13 - Exemple de représentation compartimentale. D pour « dose » de médicament. D'après R. Fesseau. 37
Figure 14 - Transfert vers le compartiment effet[103]. Illustration pour une dose unique intraveineuse. 38
Figure 15 - Principe d'un modèle PK/PD d'après Derendorf[104] 39
Figure 16 - Exemple de modèle PKindiv selon Savoka et al[109]. Chaque losange est une mesure (dosage plasmatique) 40
Figure 17 - Exemple de modèle de pharmacocinétique de population/Pk pop avec la distribution estimée autour de la moyenne (logiciel monolix) 40
Figure 18 - Modélisation PK pop d'après C. Hartmanshenn 41
Figure 19 - Principe pharmacologique de l'administration aérosol[111] 42
Figure 20 - Aérosolothérapie selon Byron PR, J Pharm Sci 1986[113] 43
Figure 21 - Exemple de système de nébulisation pneumatique Systam© : système Venturi à débit constant 44
Figure 22 - Site de délivrance privilégié en fonction de l'interface patient 44
Figure 23 - Pharmacocinétique attendue d'une voie inhalée : double voie de diffusion systémique (libre de droits) 45
Figure 24 - La morphine et ses produites de dégradations [116] 46
Figure 25 - Pharmacodynamie des opiacés en bolus IV uniques 48
Figure 26 - Simulations of morphine concentration in the central plasma compartment (Cp, green) and in the effect compartment (Ce, blue) after various schemes of administration (A–C) Note the different time scale[124] 64
Figure 27 - Relationship between the VAS score [mean (SD)] and time (interval between two boluses was 5 min) during morphine titration and thus pain relief 65
Figure 28 - Variabilité individuelle de la réponse clinique à la titration en morphine[232] 66
Figure 29 - Recommandations 2010 de la SFMU (société française de médecine d'urgence) 67
Figure 30 - Adaptation de la titration morphinique (Aubrun) 68
Figure 31 - Effets secondaires retrouvés dans l'étude de Grissa et al[266] 77
Figure 32 - Lieu d'aval de mesure possible de l'activité neuronale par réception de l'activité électrique du système effecteur (Guirimand)[65] 78
Figure 33 - Protocole nociceptif exploitant le réflexe « RIII », D'après JC Willer[280] 79
Figure 34 - ED50 en post-opératoire pour différents opiacés selon Marcou294 80
Figure 35 - ED50 pour l'Hydromorphone dans l'étude de Vikas O'Reilly-Shah & Grant C Lynde[307] 81
Figure 36 – Organigramme fonctionnel des travaux : représentation systémique 83

Figure 37 - Typologies d'étude clinique utiles pour la problématique 1 85
Figure 38 – Acteurs impliqués 86
Figure 39 - Planification de l'étude AEROMORPH1 – Design 3 89
Figure 40 - Séance d'entrainement électrophysiologique 89
Figure 41 - Chronologie des design d'AEROMORPH1 90
Figure 42 – Procédures appliquées dans l'étude AEROMORPH I : à la VO1,VO2,VO3 ou VE1,VE2,ou VE, puis à la VR 90
Figure 43- Diagrammes de flux de l'étude AEROMORPH I : Entrainement électrophysiologique correspondant aux visites VO ou VE, puis traitement à la visite VR 91
Figure 44 – Dose de produit reçu et dose de produit reçu rapporté au BMI pour chaque volontaire sain du Groupe G1(morphine nébulisée) – doses exprimées en mg 134
Figure 45 - Dose de produit reçu et dose de produit reçu rapporté au BMI pour chaque volontaire sain du Groupe G3 (morphine Iv)- doses exprimées en mg 134
Figure 46 - Dose de produit reçu et dose de produit reçu rapporté au BMI pour chaque volontaire sain du Groupe G2 (fentanyl inhalé) - doses exprimées en µg 135
Figure 47 - Groupe Chlorhydrate de morphine inhalé + placébo IV (G1) 136
Figure 48 - Groupe Chlorhydrate de morphine IV + placébo aérosol (G3) 136
Figure 49 - PK NCA Morphine – Groupe G1 (morphine nébulisée) 139
Figure 50 - PK NCA Morphine - Groupe G3 (morphine intraveineuse) 139
Figure 51 - Morphine 3G PK NCA - Groupe G1(morphine nébulisée) 139
Figure 52 - Morphine 3G PK NCA - Groupe G3 (morphine intraveineuse) 140
Figure 53 - Morphine 6G PK NCA - Groupe G1 (morphine nébulisée) 140
Figure 54 - Morphine 6G PK NCA - Groupe G3 (morphine intraveineuse) 140
Figure 55 - Exemple de courbe de concentration de morphine en fonction du temps (AUC) pour un volontaire sain sous morphine nébulisée (n°12) 143
Figure 56 - AUC M3G pour un volontaire sain sous morphine nébulisée (n°12) 144
Figure 57 – AUC M6G pour un volontaire sain sous morphine nébulisée (n°12) 144
Figure 58 - Exemple de courbe de concentration de morphine en fonction du temps (AUC) pour un volontaire sain sous morphine IV (n°4) 145
Figure 59 – AUC M3G pour un volontaire sain sous morphine IV (n°4) 146
Figure 60 – AUC M6G pour un volontaire sain sous morphine IV (n°4) 146
Figure 61 - Vue d'ensemble des dosages individuels de copeptine 147
Figure 62 - Evolution des concentrations de copeptine en moyenne pour un volontaire sain inclus durant toutes les procédures. Chaque point est un temps précis. 147
Figure 63 - Vue d'ensemble des dosages individuels de cortisol 148
Figure 64 - Evolution des concentrations de cortisol en moyenne pour un volontaire sain inclus durant toutes les procédures. Chaque point est un temps précis. 148
Figure 65 - Dosages de biomarqueurs en fonction des 3 groupes d'opiacés testés 148
Figure 66 – Acteurs impliqués 152
Figure 67 - Plannification de l'étude CLIN-AEROMORPH 155
Figure 68 - Schématisation des étapes de l'étude monocentrique ancillaire 155
Figure 69 - Concentrations sanguines brutes en morphine par patient. Chaque patient est une ligne de couleur 171
Figure 70 – Concentration sanguine en Morphine rapportée à la dose de morphine nébulisée par patient, chaque ligne est un patient. 172
Figure 71 - Concentrations sanguines brutes en M 3G par patient, chaque ligne est un patient. 173
Figure 72 - Concentrations sanguines brutes en M6G par patient, chaque ligne est un patient. 173
Figure 73 - Corrélation entre la fréquence respiratoire des patients et leur concentration en morphine dans le sang à 30 min. 175
Figure 74 - Corrélation entre la fréquence respiratoire des patients et leur concentration sanguine en morphine à T20 normalisée par rapport au poids 175
Figure 75 - Corrélation statistique entre les concentrations au pic de la morphine et la valeur résiduelle 176

Figure 76 - Concentrations sanguines brutes en M3G par volontaire sain dans les 30 premières minutes 177
Figure 77 - Concentrations sanguines brutes en M3G par volontaire sain dans les 30 premières minutes avec matérialisation des bolus. 177
Figure 78 - Les femmes produisent moins de M3G à 30 minutes 178
Figure 79 - Les femmes produisent moins de M6G à 30 minutes 178
Figure 80 - Poster SFETD 2019 181
Figure 81 - Acteurs impliqués 187
Figure 82 - Organigramme de l'étude EPIMORPH (2 étapes chronologiques) 190
Figure 83 - Poster SFETD 2019 224
Figure 84 - Acteurs impliqués 226
Figure 85 - Acteurs impliqués 238
Figure 86 - Planification de l'étude AEROMORPH1 – Design 3 246
Figure 87 – Résultats de l'étude AEROMORPH1 246
Figure 88 - Planification de l'étude CLIN-AEROMORPH 249
Figure 89 - Résultats correspondants à l'étude CLIN-AEROMORPH 249
Figure 90 - Endpoint étude Grissa et al 256
Figure 91 - Artefact possible de mesure du pic de concentration en morphine 257
Figure 92 - Taux de cortisol sanguin en fonction des profils « douleur » des volontaires sains, avec 1= « target pain », 2= « progressive pain », 3 « pain resistant » 269
Figure 93 - Taux de copeptine sanguine en fonction des profils douleur des volontaires sains, 1= « target pain », 2= « progressive pain », 3 « pain resistant » 269
Figure 94 - Modèle PK individuel avec « mixed effect » 270
Figure 95 - Facteurs d'influence du modèle avec "mixed effect" 271
Figure 96 - Effet sexe sur V et K selon le modèle 272
Figure 97 - Facteurs de risque d'Oligoanalgésie dans un service d'urgence urbain de grande taille- (droits d'auteurs déposés LVOVSCHI- PMSanté) 275
Figure 98 - Acteurs impliqués 276
Figure 99 - Diagramme de flux Design 1 AEROMORPH1 313
Figure 100 – Etape 2 possible du design 1 en cross-over pour AEROMORPH1 313
Figure 101 – Diagramme de flux Design 2 AEROMORPH1 313
Figure 102 - Newsletter n°5 faisant l'état des lieux de l'étude CLIN-AEROMORPH 322
Figure 103 – Multiple Criteria Decision Analysis approach to consider therapeutic innovation…, PLOS One, Janvier 2020. In submission. 325

Tableau 1 - Concentration minimale efficace, volume de distribution et dose de charge de quatre morphiniques d'usage courant, d'après Aubrun[123]. 48
Tableau 2 - Pharmacology of commonly used opioids and relative CNS concentration profiles after IV. administration[124] 49
Tableau 3 - Algorithme de titration en SSPI selon F Aubrun[124] 66
Tableau 4 – Population randomisée dans l'étude AEROMORPH1 129
Tableau 5 - Intervalle EVA par groupe de randomisation pour les 24 volontaires sains non soulagés 131
Tableau 6 - Intensité de stimulation au début de la VR avant toute administration médicamenteuse 132
Tableau 7 - Caractéristiques des volontaires sains inclus dans l'étude pharmacocinétique. 133
Tableau 8 - Données de pharmacocinétique pour l'ensemble des volontaires sains relatif aux concentrations sanguines de morphine 141
Tableau 9 - Données de pharmacocinétique pour l'ensemble des volontaires sains relatif aux concentrations sanguines de M3G 141
Tableau 10 - Données de pharmacocinétique pour l'ensemble des volontaires sains relatif aux concentrations sanguines de M6G 142

Tableau 11 - Exemple de concentrations chez un volontaire sain sous morphine nébulisée (n°12) 143
Tableau 12- Exemple de concentrations chez un volontaire sain sous morphine nébulisée (n°4) .. 145
Tableau 13 - Caractéristiques des patients inclus dans l'analyse pharmacocinétique intermédiaire. 170
Tableau 14 - Code couleur 171
Tableau 15 - ASC (AUC) de la morphine inhalée des 10 patients analysés 174
Tableau 16 - Synopsis de l'étude principale AEROMORPH I 308
Tableau 17 - Synopsis de l'étude ancillaire BIOMEX 310
Tableau 18 - Taille et données hémodynamiques des patients randomisés dans AEROMORPH1... 312
Tableau 19 - Description des effets indésirables (EIs) au cours de la VR : le patient 047 a présenté une laryngite, des douleurs intestinales et des ballonnements (pas forcément au moment de la VR). 314
Tableau 20 - Procédures à la visite d'inclusion, de test d'entrainement puis de test médicamenteux dans AEROMORPH I 315
Tableau 21 - Synopsis de l'étude CLIN-AEROMORPH multicentrique 316
Tableau 22 - Synopsis de l'étude ancillaire PKPD CLIN-AEROMORPH 319
Tableau 23 - Résultats pour les 6 premiers patients des concentrations sanguines de morphine et de ses métabolites à chaque temps de prélèvement prévu par le protocole CLIN-AEROMORPH 320
Tableau 24 - Résultats pour les patients 7 à 10 des concentrations sanguines de morphine et de ses métabolites à chaque temps de prélèvement prévu par le protocole CLIN-AEROMORPH 321

SIGLES ET ABBREVIATIONS

ADME : Absorption Distribution Métabolisme Elimination
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARC : Attaché de Recherche Clinique
ASC : Aire Sous la Courbe
AUC : Area Under the Curve
AUC_D : AUC normalisé par la dose
BMI : (Body Mass Index) Indice de masse corporelle
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
bpm : Battements par minute
CERDE : Comité d'Ethique pour la Recherche sur Données Existantes et/ou hors loi Jardé.
Ce : Compartiment/concentration effet
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIC : Centre d'Investigation Clinique
Cmax : Concentration sanguine maximale, ou « au pic »
Cmax D : Cmax normalisée par la dose
CME : Concentration Minimale Efficace
Cp : Concentration plasmatique
CPP : Comité de Protection des Personnes
CRB : Centre de Ressources Biologiques
CRF : (Case Report Form) Cahier d'Observation
CSI : Comité de Surveillance Indépendant
DN4 : Douleur Neuropathique 4
ECG : Electrocardiogramme
ED50 : Dose efficace médiane (dose efficace pour 50 % des volontaires sains douloureux)

ED50m/I : Dose efficace de chlorhydrate de morphine en bolus nébulisé chez 50% des volontaires sains douloureux. (ED50 pour la morphine inhalée)
ED50m/iv : Dose efficace de chlorhydrate de morphine en bolus intraveineux chez 50% des volontaires sains douloureux. (ED50 pour la morphine en intraveineux)
ED50f : Dose efficace de fentanyl en bolus nébulisé chez 50% des volontaires sains douloureux. (ED50 du fentanyl)
EI : Evénement indésirable
EIG : Evénement ou effet indésirable grave
EIGI : Effet indésirable grave inattendu
EMG : Electromyogramme
EN : Echelle Numérique
EVA : Echelle Visuelle Analogique
FC : Fréquence Cardiaque
FC1 et FC2 : Facteur de Conversion
FR : Fréquence Respiratoire
G1 : Groupe 1 dans AEROMORPH1
G2 : Groupe 2 dans AEROMORPH1
G3 : Groupe 3 dans AEROMORPH1
HAS : Haute Autorité de Santé
HTA : Hypertension Artérielle
Hz : Hertz
IAO : Infirmier d'Accueil et d'Orientation
IOA : Infirmier Organisateur de l'Accueil
IC : Intervalle de confiance
I.C.H. : International Conference on Harmonisation
IDE : Infirmier Diplômé d'Etat
Ie1 : intensité de stimulation à la séance e1
Ie2 : intensité de stimulation à la séance e2
IE : Intensité de stimulation Efficace
IFSI : Institut Français en Soin Infirmier
IMC : Indice de masse corporelle
IV : Intraveineux
IVD : Intraveineux Direct
IVL : Intraveineux Lent
K : Constante d'élimination
kg : kilogramme
MEOPA : Mélange Equimolaire d'Oxygène et de Protoxyde d'Azote
M3G : Morphine-3-β-glucuronide
M3-β-G : Morphine-3-β-glucuronide
M6G : Morphine-6-β-glucuronide
M6-β-G : Morphine-6-β-glucuronide
mA : milliampère
MCU : Maître de Conférences des Universités
mg : milligramme
ml : millilitre
mm : millimètre
mm Hg : millimètre de mercure
ms/msec : milliseconde
NCA: Non-Compartimental Approach
NCI-CTC : National Cancer Institute's- Common Toxicity Criteria
NRS : Numeric Rating Scale

NFR : Nociceptive Flector Reflex
NTM : Non titration morphinique
OFMA : Observatoire Français des Médicaments Antalgiques
PCA :Patient-Controled Analgesia
PD : Pharmacodynamique
PH : Praticien Hospitalier
PhD : Docteur en sciences
PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique
PHRC-N : Programme Hospitalier de Recherche Clinique - National
PIIS : Laboratoire parcours de santé systémique
PK : Pharmacocinétique
PKindiv : Analyse pharmacocinétique individuelle
PKpop : Analyse pharmacocinétique de population
PU : Professeur des Universités
PVC : Polychlorure de vinyle
Q1 : premier quartile / lower quartile
Q3 : troisième quartile / higher quartile
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
RIIIr : Réflexe RIII
Rthorax : Radiographie du thorax
SD : Standard deviation
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SFETD : Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence
SpO2 : Oxymétrie de pouls
SSPI : Salle de Surveillance Post Interventionnelle
TA : Tension Artérielle
Tasyst : pression artérielle systolique
Tmax : Temps pour lequel la concentration sanguine est maximum
TM : Titration Morphinique
TMIV : Titration Morphinique Intraveineuse
V : Volume de distribution
VAS : Visual Analog Scale
VS : Volontaire sain
βHCG : Hormone chorionique gonadotrope
µg : microgramme
°C : degré Celsius

INTRODUCTION GENERALE

La prise en charge de la douleur aux urgences est une priorité de santé publique[1], un impératif pour des raisons épidémiologiques[2,3] en plus d'être une obligation éthique. Des financements publics et des incitations institutionnelles en témoignent[4,5]. Les complications liées au sous-traitement de la douleur sévère, ont été démontrées dans diverses sous-population de patients selon leur terrain ou selon la typologie de la douleur considérée (âgés, douleur traumatique, etc…)[6,7]. Ces complications sont à la fois médicales[8] immédiates et médico-sociales à plus long terme [9]. La prise en charge de la douleur aiguë sévère est une priorité médicale et un domaine de recherche clinique large (hospitalier et pré-hospitalier[10–12] et dynamique à différents niveaux, témoignant du caractère transversal de la médecine d'urgence et de ses problématiques: innovations thérapeutiques médicamenteuses[13] ou non médicamenteuses[14], impact organisationnel[15,16], réflexions sur le parcours de soin global du patient et la chronicisation des douleurs mal contrôlées aux urgences[17], avec un niveau de preuve inhomogène. Des recommandations spécifiques sur la douleur aux urgences ont été proposées depuis 1993 par les sociétés savantes compétentes en médecine d'urgence pour guider les praticiens dans leur prise en charge[18], relayant régulièrement l'état de l'art en la matière en tenant compte de l'ampleur de l'enjeu. Le sous-traitement de la douleur aiguë sévère aux urgences par opiacés est une thématique récurrente depuis 1989 dans la littérature et désigné par le terme d'« oligoanalgésie »[19].

La prise en charge systématique, après identification d'un niveau de douleur élevé par le patient lui-même, par une titration en morphine par voie intraveineuse, quels que soient les motifs douloureux et les patients qui l'expriment, est une réponse à cette problématique, quasi-spécifiquement française[20,21]. Nous avons établi la sécurité, l'efficacité de cette méthode de « titration morphinique intraveineuse » pour le traitement de la douleur sévère spontanée aux urgences dans des travaux antérieurs à large échelle[22]. Cette méthode validée est recommandée par la Société Française de médecine d'urgence depuis 2010[23] selon nos modalités. Nous l'avons évalué dans son ubiquité malgré la diversité des mécanismes de la douleur aux urgences (20% de douleurs neuropathiques) dans des travaux antérieurs à cette thèse[24].

Cependant, l'environnement dans lequel s'inscrit l'activité des praticiens aux urgences a changé depuis 2010 et ces travaux princeps sur la titration morphinique intraveineuse aux urgences. Nous ne disposons pas encore de nouvelles recommandations de notre société savante tutélaire, mais 3 nouveaux contextes doivent être pris en compte et poussent à moderniser notre prise en charge par titration morphinique. Premièrement, le contexte scientifique et pharmaceutique a grandement évolué : de plus en plus d'études questionnent les modalités de

l'évaluation de la douleur et leurs significations[25], de nouvelles molécules sont testées pour la douleur sévère[26,27], les connaissances sur les opiacés se sont encore développées en anesthésie, et le concept d'« opioid free »[28] comme la prévention de l'hyperalgésie morphinique[29], sont de nouveaux focus. Deuxièmement, les difficultés organisationnelles nationales des services d'accueil des urgences face au flux de plus en plus important de patients[3] et des temps de séjour de plus en plus longs[4], font émerger de nouvelles considérations autour des filières de soins[30], de la protocolisation des soins[31,32] à la recherche d'une meilleure robustesse des prises en charge antalgiques et du maintien de la qualité des soins[33,34]. Troisièmement, sur le plan sociétal, face à l'épidémie des opioïdes aux Etats-Unis[35], maintenir une balance bénéfice-risque optimisée des médicaments à base d'opiacés en France est devenu une préoccupation supplémentaire des institutions sanitaires publiques[36] et de certaines sociétés savantes. Certaines (Etude et Traitement de la Douleur, Rhumatologie) ont déjà intégré cette nouvelle donnée contextuelle de prévention des addictions dans leurs recommandations[37], y compris via l'HAS concernant des pathologies d'intérêt aux urgences (lombalgies, etc…)[38].

Ce nouvel environnement conduit à s'interroger aujourd'hui sur la place d'un protocole de titration morphinique intraveineuse aux urgences tel que nous l'avions proposé et tel qu'il est encore recommandé. La prise en compte de la variabilité intra et interindividuelle[39–41] de la réponse aux morphiniques de chacun est parfaitement assurée par ce protocole et en fait sa force aux urgences (efficacité et sécurité). Néanmoins, sa lourdeur de mise en place et son coût infirmier (disponibilité immédiate et prolongée, associée à monitoring rapproché) freine son application et le respect de la procédure est trop souvent impossible en condition dégradée. Certains auteurs proposent que cette titration intraveineuse soit déclenchée par les infirmiers(ères) dès la première évaluation de la douleur sévère, à l'entrée des urgences[42,43]. La précocité de la prise en charge antalgique est effectivement un objectif de la lutte contre l'oligoanalgésie [44]. Mais d'autres questionnent à juste titre la pertinence d'une administration de la morphine par voie uniquement intraveineuse en particulier pour certains profils de patients (traumatologie, pédiatrie) : d'une part ils remettent en question l'ubiquité de la démarche de titration morphinique intraveineuse aux urgences[45], et d'autre part proposent une administration opiacée par des voies alternatives[46,47]. Cette double problématique contemporaine d'optimisation de la prise en charge de la douleur sévère a motivé ce travail de thèse.

Notre première réponse a été de proposer une titration inhalée en morphine innovante. Notre choix s'est porté sur une meilleure accessibilité à la titration morphinique plutôt qu'un changement de paradigme[46].

L'impact de cette titration morphinique inhalée en tant que réponse innovante ne peut s'imaginer sans une mise en confrontation avec les besoins de terrains. Nous avons donc aussi voulu parallèlement évaluer les vraies raisons de sous-utilisation de la titration morphinique intraveineuse par les praticiens de terrain aux urgences, pour préciser l'éligibilité attendue à ce nouveau traitement et sa pertinence face au contexte actuel.

Ce travail est le prolongement naturel des précédents travaux concernant la titration morphinique intraveineuse conduits auparavant au sein de l'équipe des urgences de la Pitié Salpêtrière (cf. annexe 5 - articles 1 et 2), et en droite ligne avec l'étude menée sur la « pertinence d'une d'association MEOPA-Antalgiques majeurs », en antalgie pédiatrique aux urgences de l'hôpital Trousseau [48]. Le mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) est un autre traitement inhalé de la douleur aiguë et nous l'avions proposé comme piste d'amélioration globale de la filière de prise en charge en traumatologie d'urgence pédiatrique dans une indication ciblée qui pouvait favoriser les soins ambulatoires. Cette expertise thématique développée depuis plus de 15 ans, nous a permis de mettre en place une logique de projet pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle ambitieuse, de l'épidémiologie au lit du malade à la recherche interventionnelle clinique (phase I et phase III), en coordonnant à partir des urgences de nombreux partenaires chercheurs et institutionnels pour remplir nos objectifs, d'autant plus que les données de la littérature étaient insuffisantes.

Dans une première partie, une synthèse de la littérature rappellera les fondements théoriques indispensables pour comprendre notre démarche et mettra en lumière le manque de données disponibles à l'initiation du projet.

Dans une deuxième partie, les 3 études principales sur la titration morphinique, réalisées pour répondre à nos objectifs seront présentées, ainsi que les articles publiés ou soumis correspondant, dans 2 sous-parties consacrées à la réalisation de nos travaux, distinctes mais complémentaires :

1. Proposition d'une titration morphinique inhalée pour la prise en charge de la douleur sévère aux urgences
    - Etude AEROMORPH1 étude clinique préliminaire chez le volontaire sain
    - Etude CLIN-AEROMORPH étude clinique et pharmacologique aux urgences (test thérapeutique).
2. Freins à la titration morphinique intraveineuse pour la prise en charge de la douleur sévère aux urgences.
    - Etude EPIMORPH, étude épidémiologique et de simulation

Des résultats supplémentaires (ou ancillaires), seront également exposés, déjà publiés, ou ayant déjà fait l'objet de multiples communications nationales et européennes. Une revue de la

littérature concernant le contexte médico-économique de la prise en charge antalgique aux urgences est aussi venue compléter nos travaux de recherche clinique prospectifs.

Dans une troisième partie, une discussion générale portera sur les réponses apportées par les études aux objectifs fixés et sur leurs limites, les perspectives qui en découlent seront ensuite développées en suivant les 2 axes de recherche que nous avons articulés. Nous exposerons les résultats supplémentaires attendus émanant de nos études, et l'intérêt d'explorations futures par les méthodes d'analyse de décision multicritères des déterminismes de la prescription[49]. Nous présenterons notamment le projet d'étude COGNIMORPH, avant de conclure.

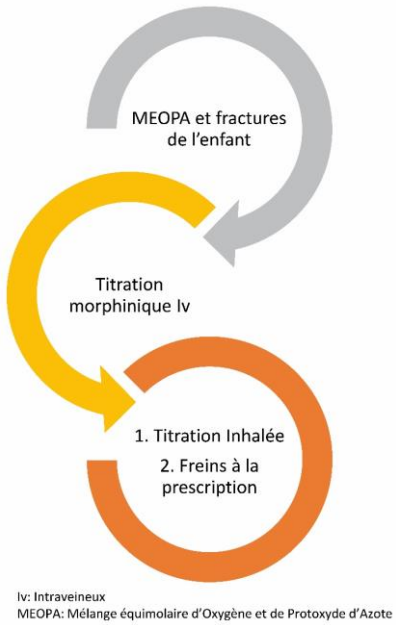


Figure 1 - Genèse des travaux

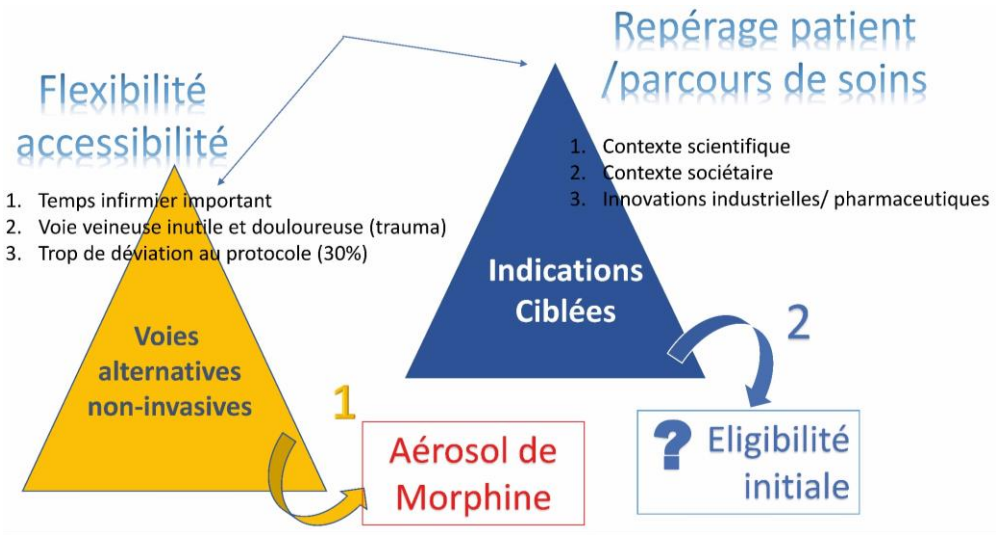


Figure 2 - Titration morphinique moderne : 2 axes de recherche complémentaires intégrant les problématiques organisationnelles

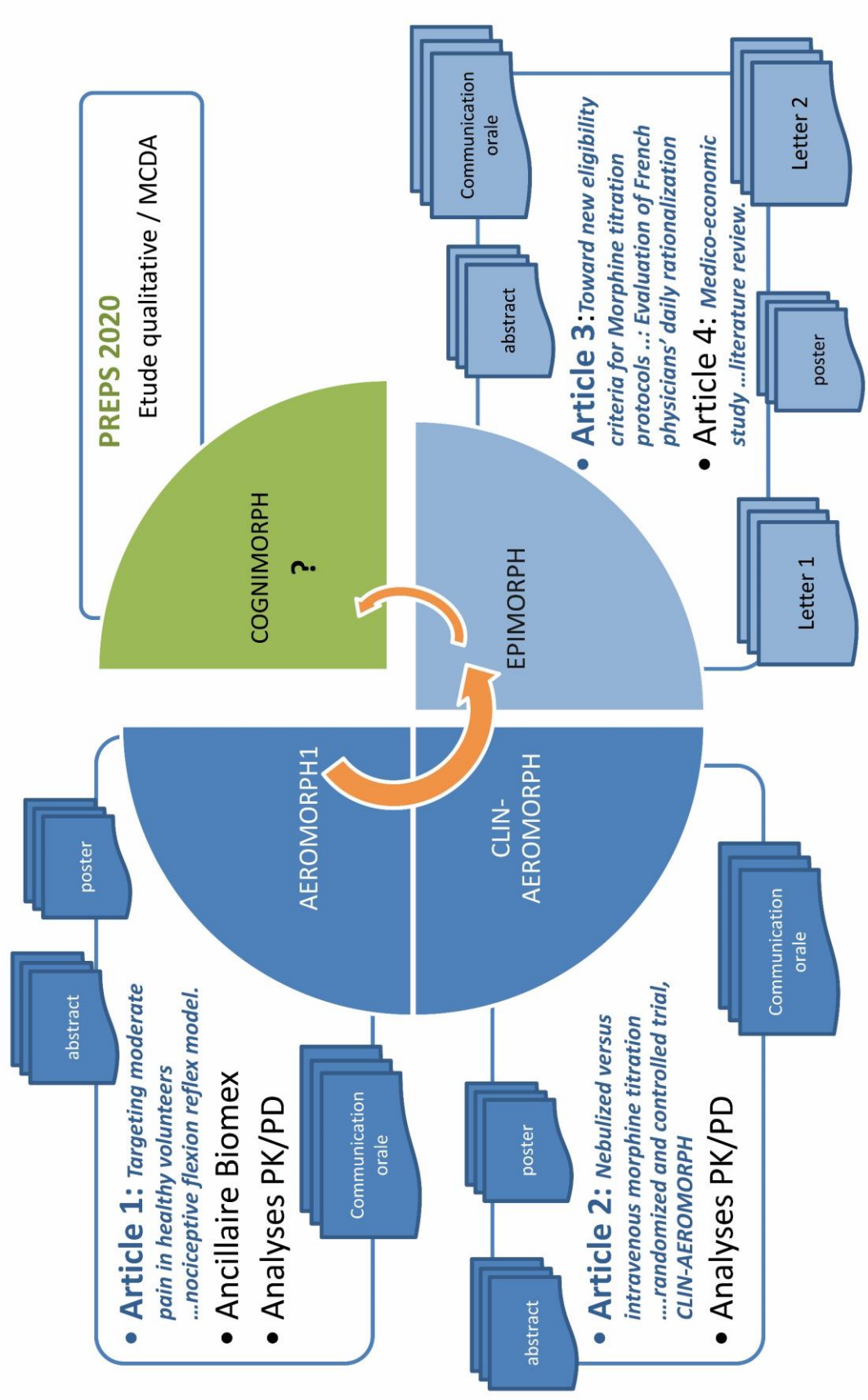


Figure 3 - Plan de présentation des travaux

OBJECTIFS DE LA THESE

Notre volonté a été de tenir compte des avantages indiscutables de l'actuel protocole intraveineux en respectant le principe de titration, mais de s'adapter au nouveau contexte d'exercice pour les urgentistes. Dans ce travail de thèse nous avons donc poursuivi 2 objectifs complémentaires avant de proposer cette titration inhalée comme nouvel arsenal thérapeutique aux urgences :

- Développer puis Etablir l'efficacité d'une titration morphinique par aérosol
- Améliorer l'état des connaissances sur l'éligibilité actuelle au lit du malade à la titration morphinique

Dans les 3 études originales présentées, explorant les différentes méthodologies disponibles en recherche clinique, les objectifs spécifiques scientifiques pour répondre à ces 2 objectifs globaux étaient :

Pour AEROMORPH 1

Déterminer dans un protocole clinique chez le volontaire sain la dose du « basal » bolus aérosol à répéter en titration. En plus d'établir la technique d'administration de la morphine inhalée (faisabilité en termes de matériel, débit d'air, durée), développer un modèle de douleur provoqué nociceptif original est devenu un objectif spécifique de cette étude.

Pour CLIN-AEROMORPH

Evaluer une titration morphinique initiée par aérosol aux urgences en alternative à la titration intraveineuse standard, sur le plan clinique et pharmacologique. C'est un modèle d'étude prospective multicentrique à grande échelle avec hypothèse de non infériorité, mais c'est aussi une étude qui vise à établir une modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique de la titration aérosol.

Pour EPIMORPH

Evaluer l'adhésion des urgentistes pendant leur pratique quotidienne à un protocole de routine de titration morphinique intraveineuse conforme aux recommandations. Cette étude avait aussi pour but de proposer une méthodologie originale d'évaluation au lit du malade, reproductible dans d'autres problématiques, en complétant une démarche épidémiologique classique par une méthode de simulation de décision inédite.

Un autre objectif de cette thèse a été de mettre en place puis de pérenniser les moyens de ces objectifs ambitieux : Les 3 études dont les résultats sont exposés ici sont le fruit de cette dynamique collective entre divers services du CHU de Rouen, coordonnée à partir des

urgences. Maintenir les liens scientifiques et opérationnels entre experts et institutionnels tout au long de ces travaux de recherche a été un objectif à part entière de cette thèse. Cette logique de travaux collaborative a nécessité un budget important ; concourir à 2 appels d'offre de financement gouvernemental, a donc été le 1er objectif concret de ce travail de thèse qu'il a fallu réussir (cf. annexe 1).

Enfin, la longueur des travaux réalisée nous a permis de réaliser une revue de la littérature en complément, avec un objectif d'évaluation de l'environnement médico-économique de la prescription morphinique aux urgences. Ce temps long nous a aussi poussé à développer une logique de valorisation progressive de résultats pertinents obtenus à différentes étapes : « study protocol », modèle expérimental, étude intermédiaire pharmacologique, etc… Cette valorisation a demandé un investissement supplémentaire particulier de l'ensemble de nos partenaires, parfois en dehors du CHU de Rouen, et s'est prolongé par une littérature d'opinion en collaboration internationale, à titre d'experts européens de la titration morphinique.

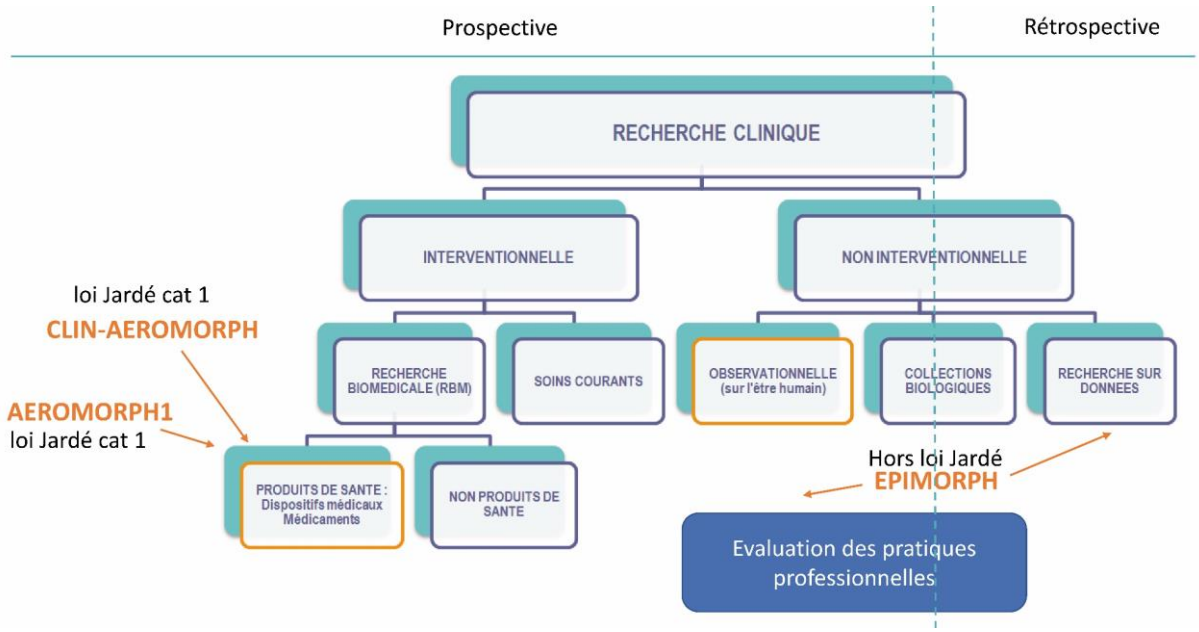


Figure 4 - Méthodologies utilisées pour répondre aux objectifs

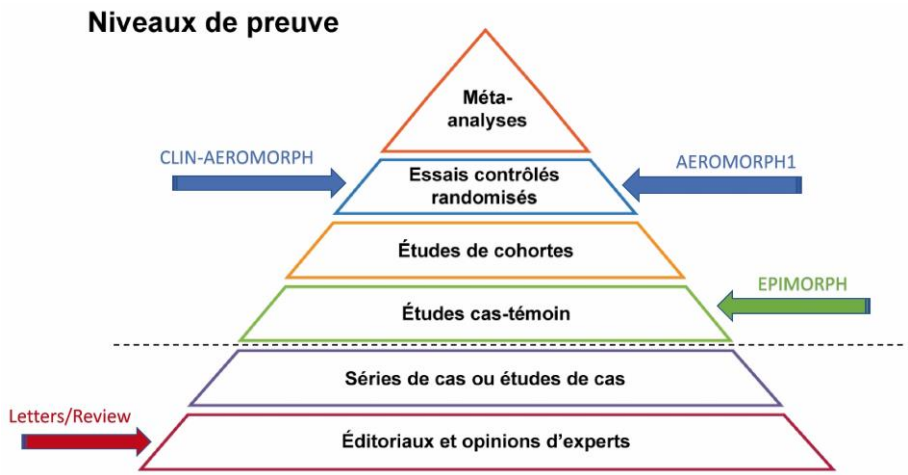


Figure 5 – Niveaux de preuve scientifique attendus dans les études entreprises

1 - SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

RAPPELS THEORIQUES

SUR LA DOULEUR AIGUE D'ORIGINE NOCICEPTIVE [50–52]

DEFINITIONS

- Généralités

La définition retenue pour la douleur par l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP) est la suivante : « C'est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à un dommage tissulaire réel ou potentiel ou décrite en ces termes »[52]. Cette définition est vouée à évoluer[53,54], mais elle a encore cours actuellement. Cette définition intègre les différentes composantes de la douleur dont la dimension d'expression. C'est cette dimension qui est accessible à la communication par définition. On retrouve aussi dans cette définition l'intégration des 2 grands phénomènes physiopathologiques à l'origine de la douleur. D'une part, la stimulation nociceptive, par destruction tissulaire : mécanique, inflammatoire, ischémique, etc…D'autre part, les douleurs liées à un dysfonctionnement du système nerveux lui-même. C'est cette deuxième origine de la douleur qui est en cours de redéfinition y compris taxonomique, la recherche en la matière ayant considérablement évolué[55–57]. Dans cette thèse, nous nous intéressons au premier mécanisme responsable de la douleur, le plus fréquent qui est aussi très étudié.

La notion de « modulation » est importante[58]. C'est l'explication physiopathologique de la variabilité intra et interindividuelle de la douleur. Cette modulation intervient à tous les niveaux jusqu'à l'expression mesurable cliniquement de la douleur du patient: à partir du moment ou la lésion tissulaire réelle est générée (phénomènes inflammatoires par exemple)[59] ; pendant la transmission du message initial douloureux avant son intégration dans le système neurologique central complexe ; mais aussi par rétrocontrôle après la première transmission. Les notions de « sensibilisation » centrale, d'hyperalgésie[29], d'allodynie[60], sont le témoin de différents niveaux de dysfonctionnement centraux[61] ou périphériques[62] dans cette modulation, la plupart uniquement présents en cas de douleur chronique (plus de 3 mois), alors que normalement le premier message douloureux a fini de jouer son rôle d'alerte sur le danger potentiel immédiat de l'agression initiale. Dans ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés uniquement à la douleur aiguë nociceptive.

- La douleur aiguë

Il y a une définition « officielle » de la douleur aiguë, depuis 1999 (circulaire ministérielle)[63] , une douleur aiguë sous-tend 3 concepts : intensité, brutalité, et sensation « vive et cuisante ». On comprend les limites de cette définition, comment définir les poussées aiguës de douleurs anciennes récidivantes intermittentes ou à fond douloureux continu ? Acutisation ? Paroxysme ? Il n'y a pas de consensus clair transversal entre les spécialités médicales mais la société française de médecine d'Etude et de Traitement de la douleur (SFETD) a émis des propositions[64]. Nous nous sommes intéressés dans ce travail à la douleur aiguë d'origine nociceptive pure, en générale unique, soit provoquée chez le volontaire sain, soit inaugurale aux urgences.

- Mécanismes périphériques de la nocieption[65,66]

Il est classique de dire que les messages nociceptifs sont générés au niveau des transmissions libres amyéliniques, même si des travaux récents montrent des récepteurs normalement liés au message nociceptifs aux niveaux des fibres myéliniques A β qui transmettent les sensations mécaniques non douloureuses[67]. Cette voie d'élaboration et de transmission du message implique des médiateurs chimiques et un substratum électrophysiologique. Très schématiquement, on rappelle que chez le sujet sain, le message nociceptif est véhiculé depuis la périphérie vers la corne dorsale de la moelle épinière par deux types de fibres nerveuses, les fibres Aδ à vitesse de conduction moyenne et les fibres C à vitesse de conduction lente, quel que soit le stimulus employé. Toutefois, très schématiquement, on décrit deux sous-types de fibres Aδ et plusieurs sous-types de fibres C, dont les terminaisons cutanées répondent différemment selon le type de stimulus (électrique, mécanique ou thermique), son intensité ou sa vitesse d'application. Il est souvent décrit un effet seuil, lié à la sommation de potentiels d'action électriques. Ci-dessous un schéma de représentation du trajet du message nociceptif vers son premier relais central. Les différentes couches de la substance grise médullaire[68] sont figurées dans leur version classique[69], avec la projection des fibres afférentes nociceptives qui cheminent dans un nerf sensitif, les connexions interneuronales.

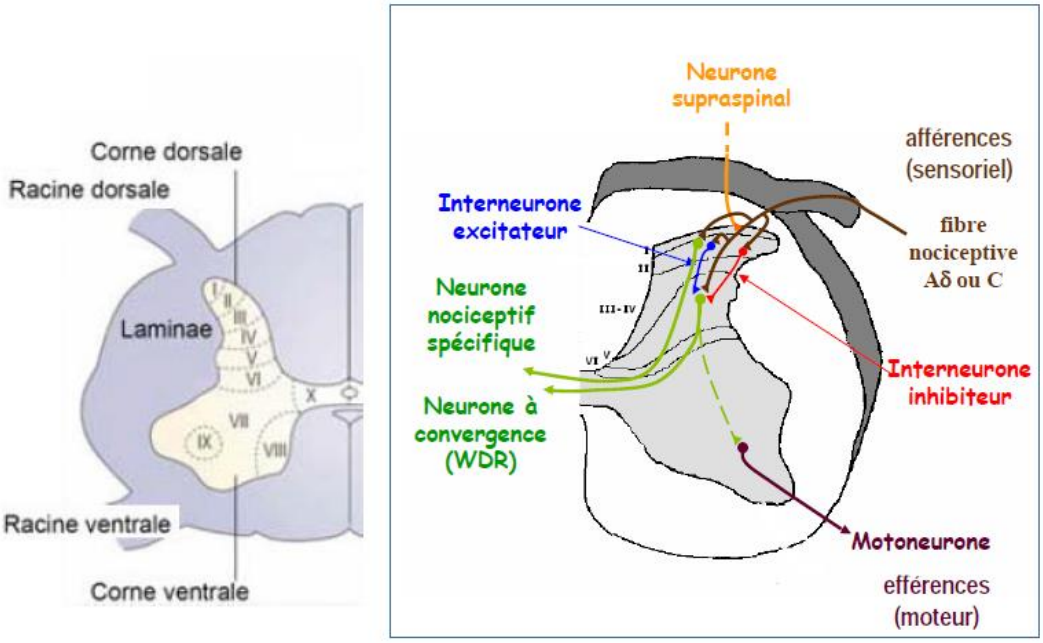


Figure 6 - Intégration spinale (photo libre de droits)

L'interneurone inhibiteur est essentiel pour ce qui est de la régulation spinale[70]. Avant cette théorie du « portillon » ou « gate control », on pensait que la douleur était simplement due à un accroissement des stimulations par recrutement des fibres nerveuses et sommation du message. Cette théorie dit que la douleur n'est pas uniquement une excitation, mais c'est également une inhibition et que c'est le résultat d'une balance entre l'excitation et l'inhibition. Ci-dessous sa représentation schématique originelle. L pour « large fiber » (Fibres Aβ), S pour « Small fiber » (fibres Aδ et C), SG pour ganglion spinal, T pour neurone Transmetteur. Une stimulation mécanique non douloureuse favorise l'extinction du message nociceptif. Les modulations centrales sur ce système existent, elles sont regroupées sous le terme générique « central control ».

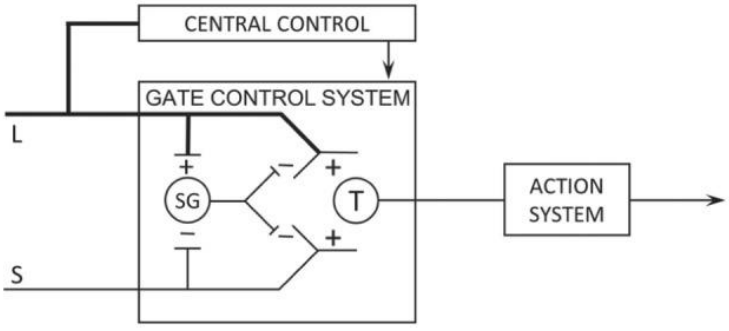


Figure 7 - "Gate-control" theory. d'après Melzak[70,71]

Pour notre travail de thèse, il est important de rappeler les différences de vitesse de conduction des différentes fibres : les fibres myélinisées de gros calibres sont plus rapides et les fibres non nociceptives Aβ, sont les plus rapides. Ce qui facilite le « gate control ».

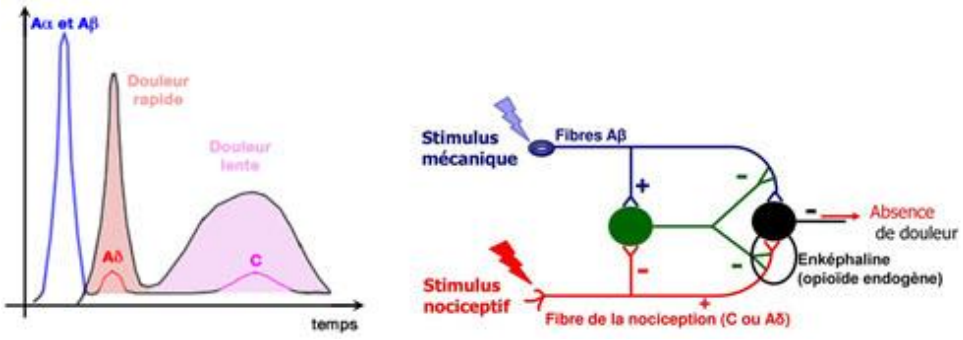


Figure 8 - Vitesse de conduction des différentes fibres périphériques du système somato-esthésique et impact sur le « gate-control » (illustrations libres de droits)

Au final, la nociception se construit suivant 4 étapes : premièrement « transduction », activation de la terminaison périphérique et décharge électrique dans le neurone sensoriel, avec un système cytochimique qui transforme un stimulus en électricité (canaux voltages dépendants : le potentiel d'action ; puis « transmission » axonale à l'intérieur d'un véhicule plus grand : le nerf, vers le système central ; puis « modulation » pour obtenir enfin une perception corticale communicable.

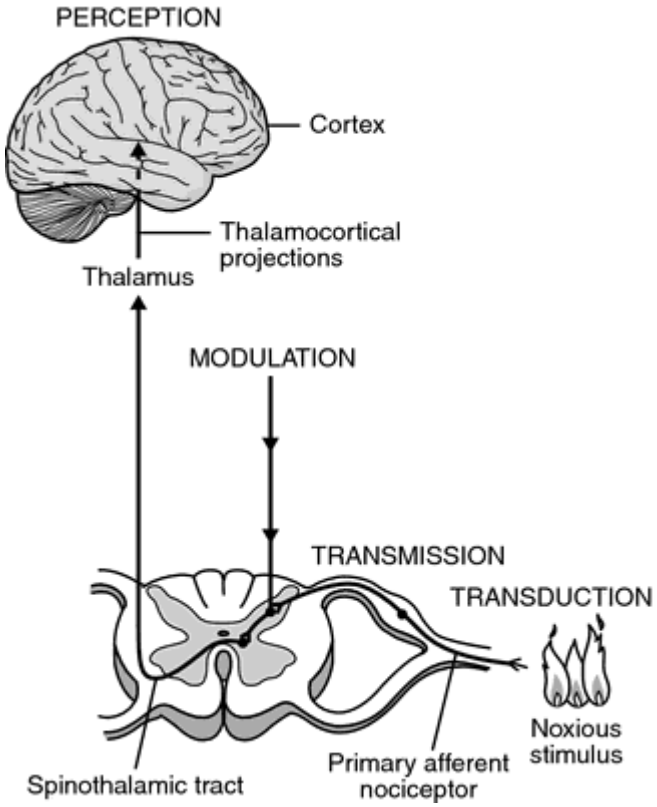


Figure 9 - Etapes de la nociception

Après cette quatrième étape, l'action permet d'échapper au danger identifié.

Certaines situations urgentes engagent le réflexe polysynaptique de « retrait » ou de « flexion ». La finalité du message nociceptif est une contraction musculaire des fléchisseurs pour se soustraire du danger, c'est le réflexe spinal. Ci-dessous une représentation en cas de douleur d'origine thermique mais le système est universel en fonction du stimulus douloureux. A noter qu'une partie de la décussation au niveau de la moelle ne fait pas toujours intervenir d'interneurone. Il y a aussi des connexions directes.

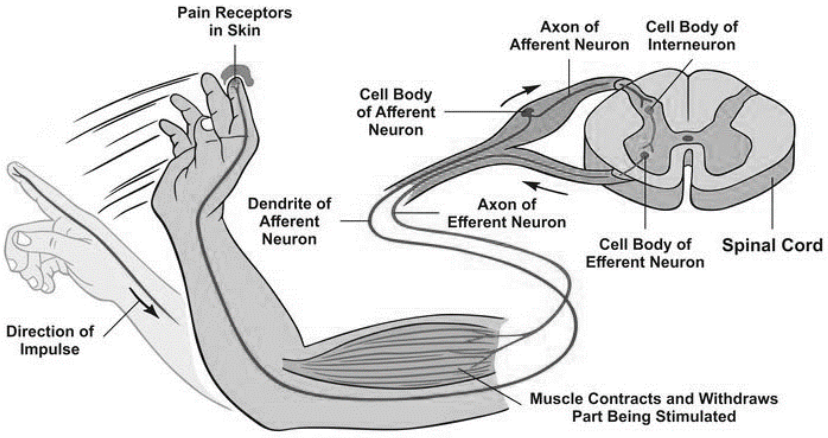


Figure 10 - Réflexe polysynaptique nociceptif de flexion, ou de "retrait" (droits d'auteurs)

La nociception peut être mesurée de façon indirecte grâce aux techniques d'électromyographie (EMG) qui s'intéresse à ces muscles effecteurs : la boucle sensitivo-motrice.

MESURES INDIRECTES DE LA CONDUCTION NOCICEPTIVE

L'électromyographie ou EMG peut être définie comme "l'étude fonctionnelle du muscle à travers le recueil et l'analyse du signal électrique généré au niveau des muscles en contraction". Ainsi elle recueille le message nerveux après. L'étude EMG a la particularité de pouvoir être réalisée de manière invasive ou non-invasive. La méthode non-invasive, dite « EMG de surface » (EMGs)[72,73] présente une procédure simple d'utilisation et ne requiert pas de qualifications médicales particulières, ce qui a contribué à son application dans de multiples champs de recherche. Les fibres nerveuses peuvent être activées ou excitées par un faible courant appliqué par des électrodes positionnées sur la peau au-dessus du nerf lorsqu'il est superficiel. Les courants sont des chocs électriques uniques, très brefs (de 1 dixième à une milliseconde) et d'une intensité de quelques millièmes d'ampère. Il est ainsi créé artificiellement un influx nerveux, qui ensuite se propage le long du nerf stimulé. Le signal EMG correspond à la manifestation électrique de

l'activation motrice précurseur de la contraction d'un muscle. Ce signal est en réalité une somme de signaux provenant du recrutement de chaque fibre nerveuse composant le nerf éligible à la stimulation, à l'intensité de courant choisie. Ce signal est détecté et enregistré par un ampèremètre, puis est traité par logiciel. Les tracés d'EMG sont donc ensuite analysables directement sur une représentation graphique (tracé EMG), qui permet de mesurer des paramètres comme la latence d'apparition du signal, son seuil d'intensité d'apparition, sa durée et son amplitude. En fonction des fibres nerveuses (leur nature myéliniques ou non), la vitesse du signal, en plus de son amplitude, est donc affectée. Différents signaux sont détectés successivement dans certaines techniques expérimentales[73] en fonction de l'intensité de stimulation appliquée (H-wave et V-wave).

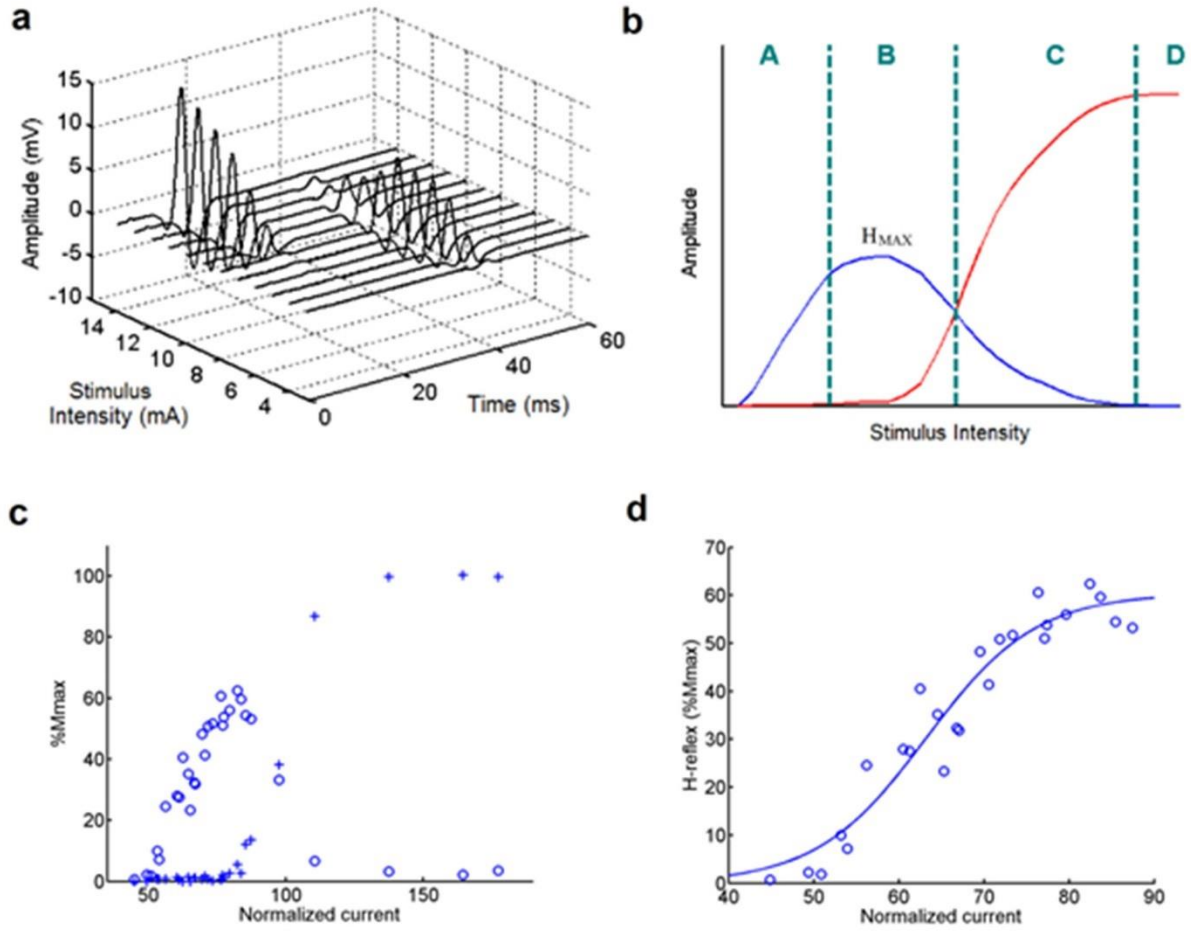


Figure 11 -Exemple d'un EMG de surface en conditions expérimentales. (d'après R. A. Mezzanare et al.[73]). Illustration du principe de recrutement des motoneurones ; le H-reflex précède le T-reflex recherché.

MESURES CLINIQUES DE LA DOULEUR AIGUE D'ORIGINE NOCICEPTIVE[74,75]

- Intensité quantifiable

Dans cette thèse nous n'avons pas cherché à comparer les outils de mesure de la douleur aiguë en pratique générale. Les outils de mesure utilisés en médecine d'urgence sont détaillés ci-après. Il faut juste rappeler quelques grands principes. L'évaluation de la douleur est évidemment multiple : intensité, typologie, rythme, etc…Si on s'intéresse à l'intensité, il y a deux grandes catégories d'évaluation de la douleur, l'auto-évaluation par la personne douloureuse elle-même et l'hétéro-évaluation par une autre personne, la plupart du temps le soignant. L'idée est de pouvoir obtenir une mesure qui permet de guider une attitude thérapeutique. Les échelles de « cotation » se sont donc développées et leur problématique est leur fidélité, leur reproductibilité, leur robustesse dans le temps. Il y a des échelles qui utilisent un mode d'expression verbal de la sensation douloureuse, d'autres ciblées sur les comportements effecteurs de la boucle somato-motrice ou les conséquences comportementales plus globales. Même le diamètre pupillaire est un axe de recherche comme échelle en réanimation[76]. Il y a des échelles recommandées en fonction du terrain (enfants[77], non communiquant et âgés[78]). L'autoévaluation est aujourd'hui privilégiée dans les recommandations des sociétés savantes d'étude et de traitement de la douleur chez l'adulte dans la pratique de routine clinique, avec des scores validés, plutôt multidimensionnels, comme l'échelle EVA-Echelle visuelle analogique (Visual Analog Scale-VAS en anglais), utilisant un principe d'analogie graphique[79,80] ou l'échelle numérique EN[81] (Numeric Rating Scale-NRS en anglais). Elles scorent la douleur dans la totalité de ses composantes en 1 seule fois. L'auto-évaluation de la douleur fait même partie des critères qualité de la prise en charge de la douleur selon les critères HAS[82]. La plupart des traitements médicamenteux y compris sur la douleur modérée et sur la douleur sévère sont recommandés en utilisant ces échelles[37,83]. Pour finir, bien que nous nous intéressions à la mesure de la douleur aiguë nociceptive, il faut rappeler que la douleur d'origine neuropathique bénéficie d'un score de probabilité en fonction de la description de la typologie douloureuse (score DN4)[55] et du coup ce score n'est pas un score d'intensité. Même pour la douleur neuropathique, les échelles d'intensité validées en douleur nociceptive sont donc nécessaires.

- Le stress comme facteur de confusion

A contrario de l'enregistrement du message nociceptif qui chemine vers la moelle, on peut enregistrer à l'autre bout de la chaine une sensation douloureuse dans son ensemble. Les échelles multidimensionnelles de la douleur ont cette fonction. L'EVA est celle qui a été la plus utilisée en recherche clinique et expérimentale[74,75,84]. Mais le biais de mesure le plus difficile à prendre en considération dans les études scientifiques sur la nociception est le stress associé[85–87] , qualifié

aussi dans la littérature d'anxiété[88,89] ou d'anticipation anxieuse de la douleur[86,90], de catastrophisme[91,92]. Ce stress est directement responsable d'une modulation de la nociception comme la dépression [58]. En pratique clinique, la détermination du catastrophisme est un objectif chez les douloureux chroniques[93], mais en aigu, les outils psychométriques sont peu utilisés car souvent peu pratiques. Les échelles multidimensionnelles de l'évaluation de la douleur ne distinguent pas le facteur stress des autres facteurs aboutissant au ressenti douloureux et à son intensité. A fortiori l'EVA et l'EN. Le stress est probablement impliqué dans la variabilité intra et interindividuelle de ces échelles, mais il n'y a pas de données disponibles en situation douloureuse standardisée. Certains ont développé l'hypothèse que l'utilisation d'un biomarqueur de stress pourrait aider à améliorer les connaissances en matière de stress impliqué dans la sensation douloureuse, comme le cortisol ou les cytokines proinflammatoires[94–96]. La copeptine est activée après un stimulus sympathique et fait partie de la réponse neurohypophysaire de stress[97]. Elle a donc été étudiée comme marqueur pronostique et diagnostique dans différentes pathologies comme la pneumonie[98] mais aussi le syndrome coronaire aigu [99]. Mais les données sont discrètes et insuffisantes en médecine de la douleur aiguë en pratique de routine. On ne connaît pas leur réponse aux antalgiques majeurs.

EN PHARMACOCINETIQUE [100–102]

DEFINITIONS

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. Elle est à la confluence de plusieurs disciplines pharmaceutiques et mathématiques.

La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future. Il s'agit de l'étude de l'évolution des concentrations sanguines du médicament au cours du temps.

L'acronyme international ADME, qui est souvent utilisé pour désigner la pharmacocinétique, renvoie aux quatre grands processus qui la composent : Absorption, Distribution, Métabolisme, et Élimination. Un autre sigle international couramment utilisé pour désigner la pharmacocinétique est "PK" pour l'anglais : *pharmacokinetics*.

L'absorption est la résultante de deux phénomènes : la résorption (passage membranaire) et les effets de premier passage (biotransformation métabolique survenant entre l'administration et la distribution générale).

On peut notamment calculer ensuite un volume de distribution de la substance (Vd ou V) pour caractériser quantitativement la distribution dans l'organisme d'un médicament. Plus le volume est important, plus la molécule aura tendance à quitter le flux vasculaire pour diffuser dans l'organisme où il sera actif. Le volume de distribution est le volume dans lequel serait dissoute la quantité administrée de substance active (c'est-à-dire contenue dans le médicament) pour donner la concentration obtenue dans le compartiment sanguin. C'est un volume théorique (fictif), ce Vd n'est en aucun cas une valeur physiologique, d'où le nom de volume de distribution apparent. S'il est connu pour une substance donnée, il permet de prédire la dose de cette substance à administrer (instantanément par voie intraveineuse) pour donner une concentration donnée dans le plasma. Ce n'est qu'un reflet de la distribution d'une substance dans l'organisme, qui dépend de caractéristiques physico-chimiques propres de la molécule (solubilité, charge, taille, etc.) et de la manière dont cette substance réagit avec les différents composants de l'organisme.

Les deux approches les plus utilisées pour caractériser la pharmacocinétique d'un médicament sont : l'analyse non-compartimentale (*non compartmental approach*, NCA) et l'analyse par régression non linéaire, dite compartimentale. Les avantages de la méthode compartimentale sont les inconvénients de la NCA et *vice versa*.

- Approche non-compartimentale *(non-compartmental approach)*, NCA

Les méthodes non-compartimentales (NCA) sont principalement des analyses graphiques d'un profil pharmacocinétique (concentration vs temps) et permettent de calculer les paramètres pharmacocinétiques dits secondaires, tels que l'aire sous la courbe (AUC), la constante d'élimination (k_e) ou bien le temps (t_{max}) où la concentration maximale (C_{max}) est atteinte. Avec l'approche NCA, les paramètres pharmacocinétiques sont directement déduits des points expérimentaux (dosages sanguins) ou obtenus par l'intermédiaire d'équations mathématiques simples (méthode des moments), permettant une approche descriptive des phénomènes. Une des méthodes de calcul de l'AUC est la méthode des trapèzes. Ci-dessus les schémas illustratifs de ces principes.

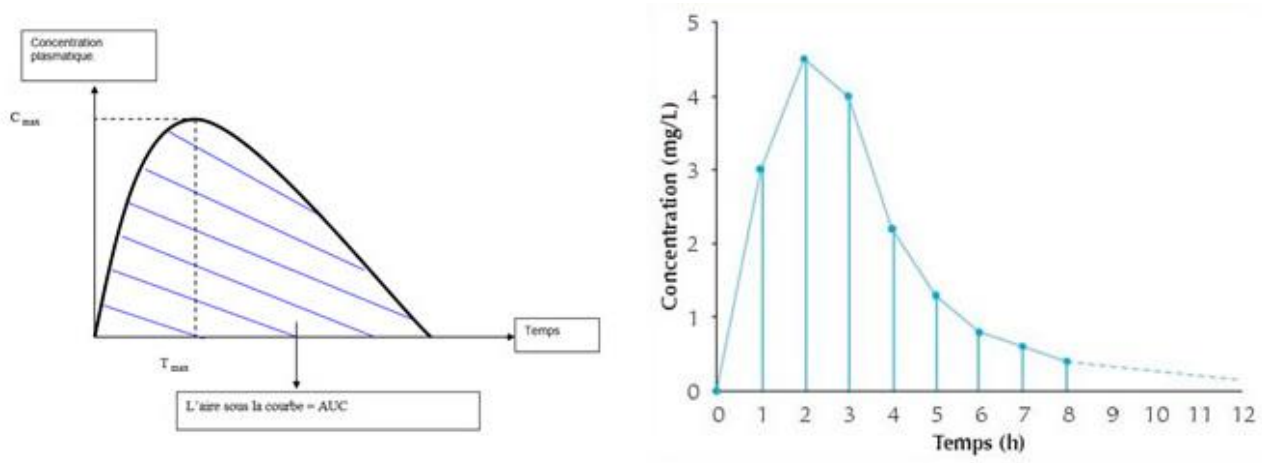


Figure 12 - Principe de l'AUC et de son calcul par la méthode des trapèzes en approche NCA.

La pharmacocinétique d'un médicament est dite linéaire si les paramètres pharmacocinétiques ne varient pas avec la dose (une droite peut en général être tracée témoin de cette fonction linéaire). C'est le cas de la majorité des médicaments.

- Approche compartimentale

L'approche compartimentale considère l'organisme comme "divisé" en plusieurs compartiments, chacun de ces compartiments représentant un espace virtuel susceptible de correspondre à une structure ou un ensemble de structures anatomiques ou tissulaires, dans lequel le médicament se distribuerait de manière homogène. Le volume de chacun de ces compartiments est appelé volume de distribution (V).

Classiquement, deux modèles d'absorption sont plus particulièrement utilisés :

1. Le modèle décrit par un processus d'ordre 0 (non linéaire), qui considère une vitesse de transfert constante au cours du temps entre le compartiment en amont (dépôt), par exemple la bouche pour une voie per Os, et le compartiment central.
2. Le modèle d'ordre 1 (linéaire), considérant que le médicament franchit la première barrière anatomique selon un processus du premier ordre (c'est-à-dire une vitesse de passage proportionnelle à la quantité de médicament présente dans le compartiment en amont).

Il est très courant d'introduire un paramètre supplémentaire appelé " temps de latence " ou " *lag-time* " permettant de prendre en compte le temps s'écoulant entre la prise médicamenteuse et le début de l'absorption...

L'approche compartimentale considère un compartiment « effet du médicament ». Ci-dessous une figure illustrant ce concept.

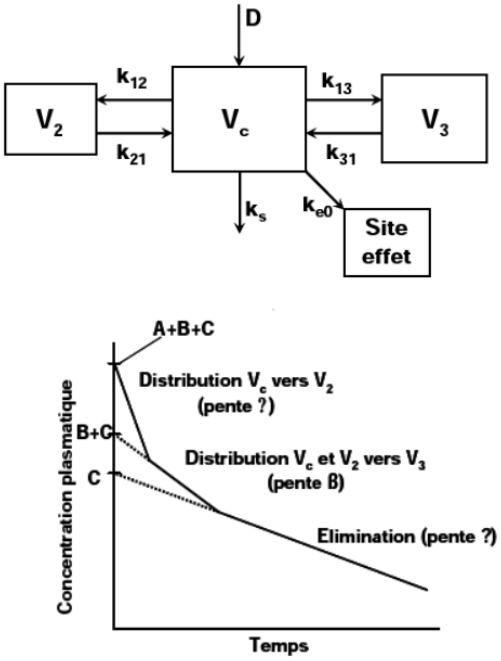


Figure 13 - Exemple de représentation compartimentale. D pour « dose » de médicament. D'après R. Fesseau.

- Pharmacodynamie et titration de l'effet

L'effet pharmacologique ou thérapeutique d'un médicament peut être relié à l'évolution des concentrations plasmatiques au cours du temps. Cette relation dite PK/PD (pharmacocinétique-pharmacodynamique) permet de définir :

1. Un seuil thérapeutique : concentration minimale en dessous de laquelle aucune activité n'est obtenue ;

2. Une limite supérieure : concentration maximale au-delà de laquelle apparaissent des effets indésirables ;
3. Un intervalle thérapeutique : zone intermédiaire dans laquelle les concentrations sont à la fois actives et non toxiques.

L'importance de l'écart entre les concentrations actives et toxiques est variable. Cet écart est appelé index thérapeutique. Ainsi, on distingue les médicaments à index thérapeutique élevé et les médicaments à index thérapeutique faible.

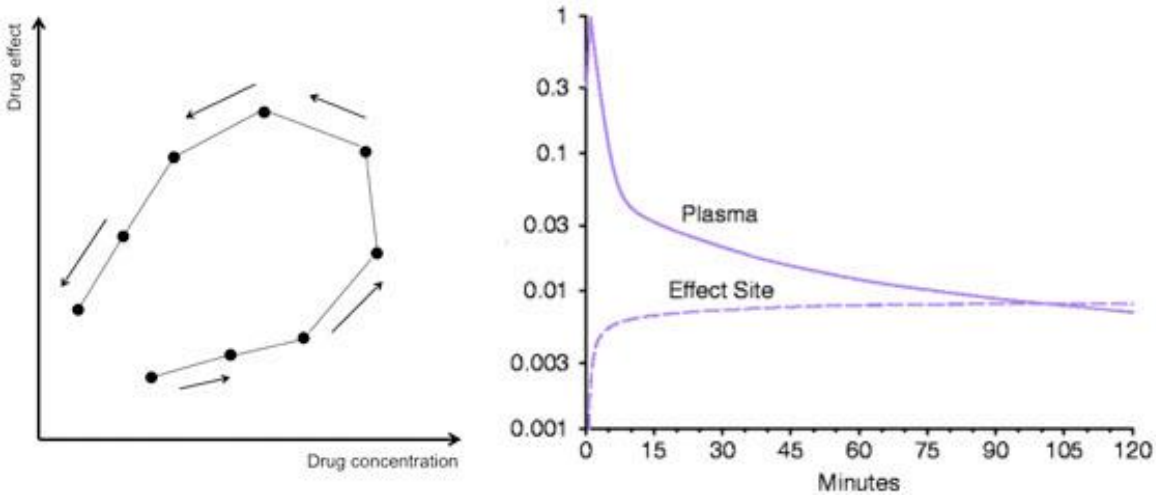


Figure 14 - Transfert vers le compartiment effet[103]. Illustration pour une dose unique intraveineuse.

La titration d'un médicament est une démarche d'utilisation d'un médicament dont on sait que l'index thérapeutique est étroit. C'est un principe dans lequel la dose d'un médicament est déterminée pour chaque patient en fonction d'un objectif préétabli d'efficacité ou de tolérance, sachant que la posologie à l'échelon individuel sera augmentée progressivement jusqu'à ce qu'on ait atteint cet objectif. De nombreux médicaments sont utilisés ainsi lorsque leurs propriétés pharmacocinétiques favorisent ce schéma d'administration. Une demi-vie courte, un index thérapeutique étroit (zone toxique et zone d'inefficacité qui encadrent un compartiment effet très étroit), et une grande variabilité du volume de distribution sont classiquement les 3 raisons à cette titration.

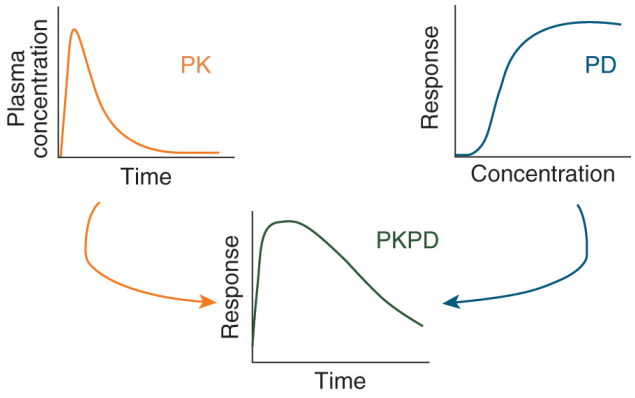
- La notion de modèle et de pharmacocinétique de population[104–106]

La modélisation pharmacocinétique consiste à mettre au point des modèles mathématiques permettant de décrire l'évolution des concentrations d'un médicament en fonction du temps, de quantifier les principales étapes du devenir du médicament dans l'organisme, et de prévoir les concentrations qui seront observées si la dose administrée varie[107,108].

Une des difficultés majeures de la modélisation pharmacocinétique réside dans le choix du modèle mathématique. La qualité principale attendue reste la description optimale des courbes de concentrations observées en fonction du temps, mais un modèle doit également être le plus simple possible et conserver une certaine analogie avec les phénomènes physiologiques. Classiquement, la modélisation pharmacocinétique repose sur une approche compartimentale.

L'approche compartimentale considère un compartiment « effet du médicament ». Ainsi les modèles modélisent la concentration en tenant compte de la concentration responsable de l'effet (pharmacodynamie) autant que de la concentration de médicaments dosés dans le sang (pharmacocinétique).

Figure 15 - Principe d'un modèle PK/PD d'après Derendorf[104]



Dans ce type d'analyse, les paramètres pharmacocinétiques sont obtenus (i.e, calculés), dans un premier temps, en analysant les données de façon indépendante, individu par individu. Cette technique requiert un nombre d'observations important pour chaque sujet (données riches) afin de définir au mieux les profils pharmacocinétiques.

Cette première étape a pour but d'établir les paramètres optimaux de chaque individu. Elle peut être réalisée grâce à la méthode du maximum de vraisemblance, à une simple méthode des moindres carrés, ou par régression non-linéaire (RNL). Il s'agit de modèles pharmacocinétiques individuels appelés souvent PKindiv.

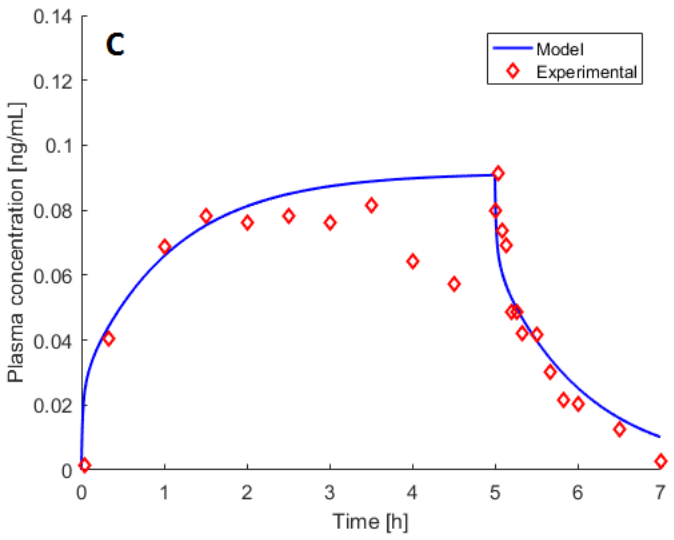
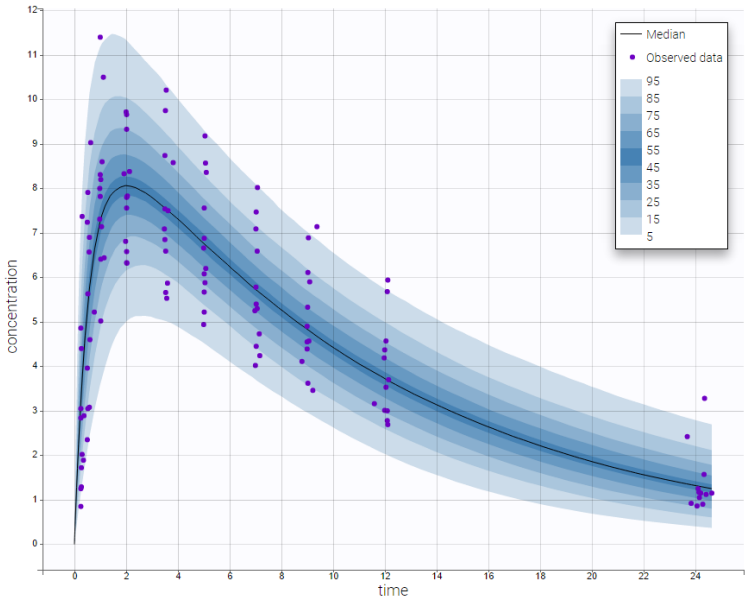


Figure 16 - Exemple de modèle PKindiv selon Savoka et al[109]. Chaque losange est une mesure (dosage plasmatique)

Dans une deuxième étape, est alors constituée une population de référence en estimant, pour la totalité des paramètres individuels décrivant la distribution de la population, la moyenne (caractéristique de la tendance centrale dans la population) et la matrice de variance/covariance représentant la dispersion autour de la moyenne. Ces Modèles prédictifs sont appelés modèles pharmacocinétiques de population ou « PK pop ». Ci-dessous une illustration directe.

Figure 17 - Exemple de modèle de pharmacocinétique de population/Pk pop avec la distribution estimée autour de la moyenne (logiciel monolix)



Dans cet exemple (patients ayant reçu une dose unique de théophylline), l'absorption est estimée d'ordre 1, il y a un seul compartiment, et la distribution est figurée par les aires bleues,

avec le pourcentage de dispersion par rapport à la moyenne du modèle (ligne noire). Les concentrations observées restent figurées, en violet ici, avec un point par patient.

Enfin, le but de ces modèles PK pop est d'intégrer le plus de paramètres de variabilité individuelle possible (poids, sexe, conditions physio-pathologiques, caractéristiques biologiques, variabilités circadiennes), ce qui permet de construire un modèle mathématique complet complexe qui décrit au mieux le comportement d'un médicament dans une population réelle de grande taille. Il faut donc que le nombre de sujets prélevés soit suffisamment important pour que ces facteurs de variabilité soient testés. Ci-dessous un exemple d'algorithme qui résume les principes de ces modèles[105].

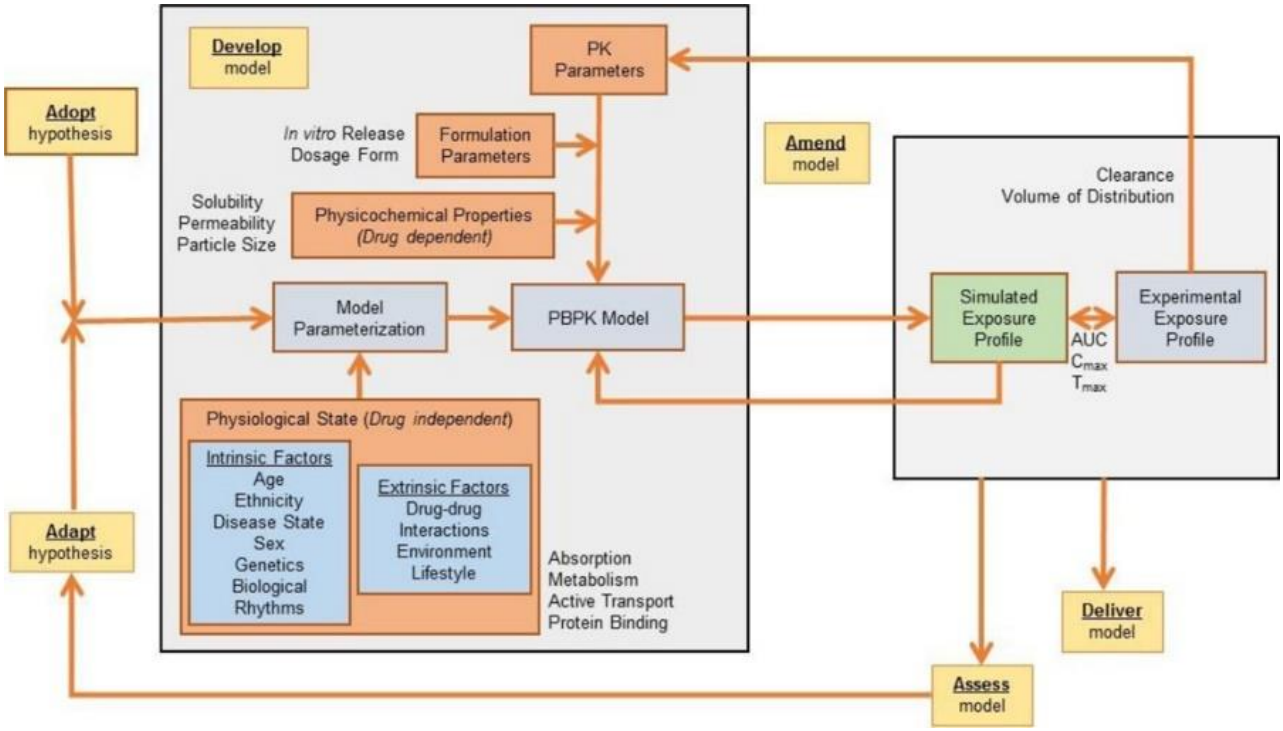


Figure 18 - Modélisation PK pop d'après C. Hartmanshenn

L'AEROSOLOTHERAPIE MEDICAMENTEUSE[110]

Un aérosol est une suspension de particules solides ou liquides dans un gaz ou un mélange gazeux (ex : l'air). Dispersion en particules +/- fines. Dans le cadre de l'aérosolothérapie médicamenteuse, cet aérosol est un nuage de particules fines de médicament destiné à être inhalé par le patient[111]. L'avantage théorique de l'utilisation d'une voie pulmonaire d'administration d'un médicament est d'utiliser la large surface de contact entre le compartiment aérien et sanguin. Le compartiment aérien est composé d'une surface alvéolaire entre 50 – 140 m² avec 300 à 500 millions d'alvéoles, et la barrière alvéole – capillaire est très fine, de l'ordre de 2,2 microns. Le compartiment vasculaire est lié à une surface perfusée homogène et serait de l'ordre de 5 litres/minute.

On peut décider d'administrer des médicaments dont l'effet thérapeutique est pulmonaire, mais aussi de remplacer une voie d'administration par une voie pulmonaire. Dans ce cas, le médicament est à visée systémique et son efficacité dépend de cette capacité à rejoindre le compartiment vasculaire. Ci-dessous l'illustration de cet objectif.

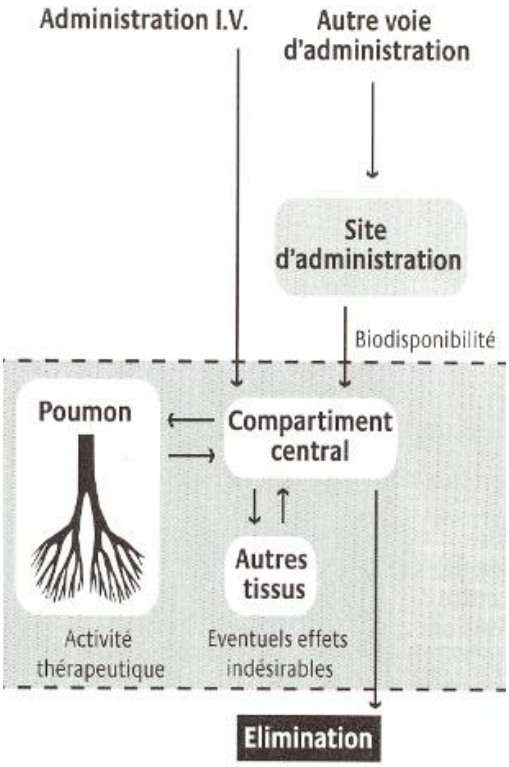


Figure 19 - Principe pharmacologique de l'administration aérosol[111]

Les aérosols thérapeutiques délivrent le principe médicamenteux par un système de dépôt, qui se fait par impaction inertielle (dans l'oropharynx et les grandes voies aériennes conductrices) et

par sédimentation gravitationnelle (dans les petites voies aériennes conductrices et les alvéoles), parfois diffusion, et est déterminé par le mode d'inhalation, la taille des particules ou des gouttelettes, et le degré d'obstruction des voies aériennes[112]. La figure ci-dessous illustre ces principes.

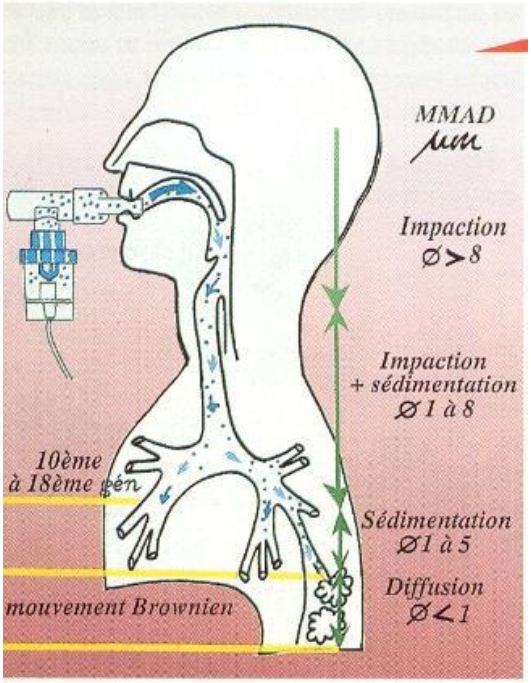


Figure 20 - Aérosolothérapie selon Byron PR, J Pharm Sci 1986[113]

Plusieurs systèmes de nébulisation en routine sont utilisés, le plus commun dans nos services intra-hospitaliers non spécialisés est le système pneumatique qui utilise l'effet venturi. Il existe aussi des systèmes ultrasoniques et des systèmes électroniques à tamis vibrants.

Le système pneumatique est la plus ancienne technique de nébulisation[114]. Le nébuliseur est toujours couplé à une source de gaz sous pression (air ou oxygène). Le nébuliseur est démontable et se compose de plusieurs parties :

1. la cuve, dans laquelle est versé le liquide à nébuliser : elle doit indiquer le volume de remplissage minimum (souvent 2 ml) et maximum (5 à 8 ml)
2. le gicleur, terminé par un orifice très fin par lequel passe le gaz sous pression
3. le dispositif permettant l'aspiration du liquide au niveau du gicleur (« l'effet venturi »)
4. le déflecteur sur lequel viennent se briser les gouttelettes émises du gicleur, les transformant en particules respirables.

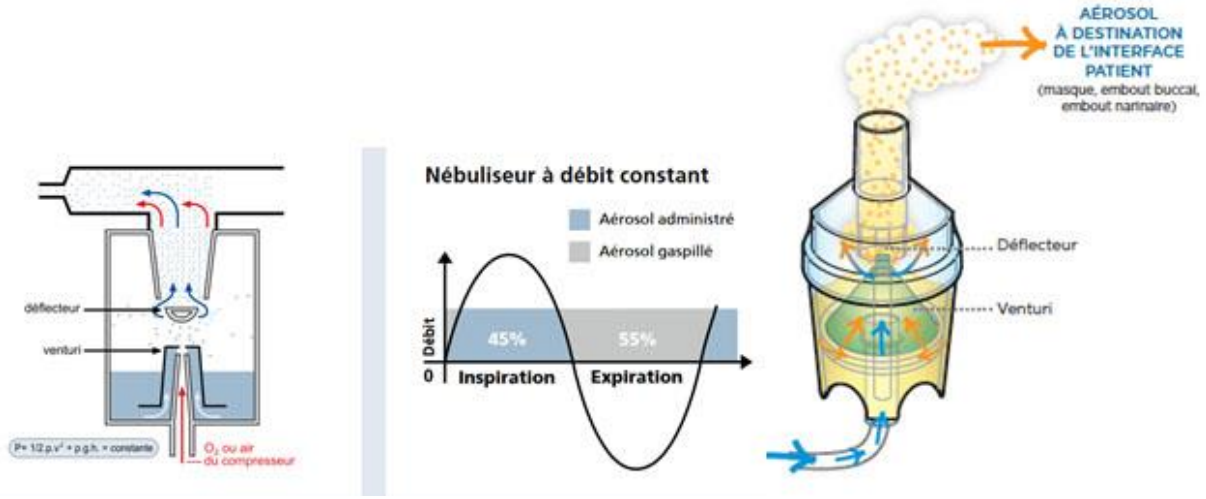


Figure 21 - Exemple de système de nébulisation pneumatique Systam© : système Venturi à débit constant

La proportion de médicament délivrée est connue, ce qui n'est pas synonyme d'absorption. Outre le système de pulvérisation du médicament, le choix de l'interface avec le patient est important : masque, embout buccal ou narinaire en fonction du site que l'on privilégie en termes d'impaction/ et de sédimentation.

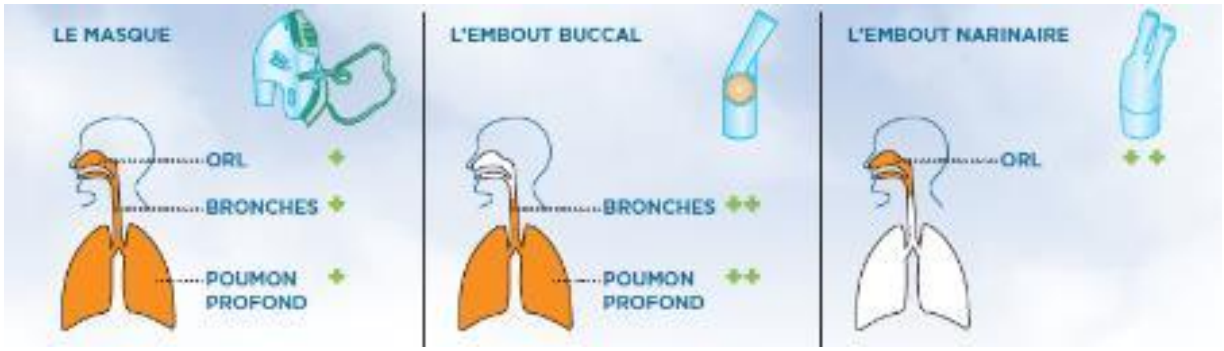


Figure 22 - Site de délivrance privilégié en fonction de l'interface patient

L'intérêt de ces systèmes est que les doses administrées sont supérieures aux sprays et inhalateurs de poudre et que l'inhalation se fait en douceur, avec un minimum d'effort de la part des patients comparé aux autres techniques. L'absorption par contre est peu maîtrisable car liée à de nombreux paramètres liés au patient (anatomie, fréquence respiratoire et profondeur de la respiration). La pharmacocinétique d'une voie inhalée est schématisée sur la figure ci-dessous. L'absorption est considérée hypervariable (ici figurée entre 10 et 40%), puis les particules qui se déposent ont un effet de premier passage hépatique, pendant que les particules qui franchissent le pharynx utilisent la surface d'échange pulmonaire.

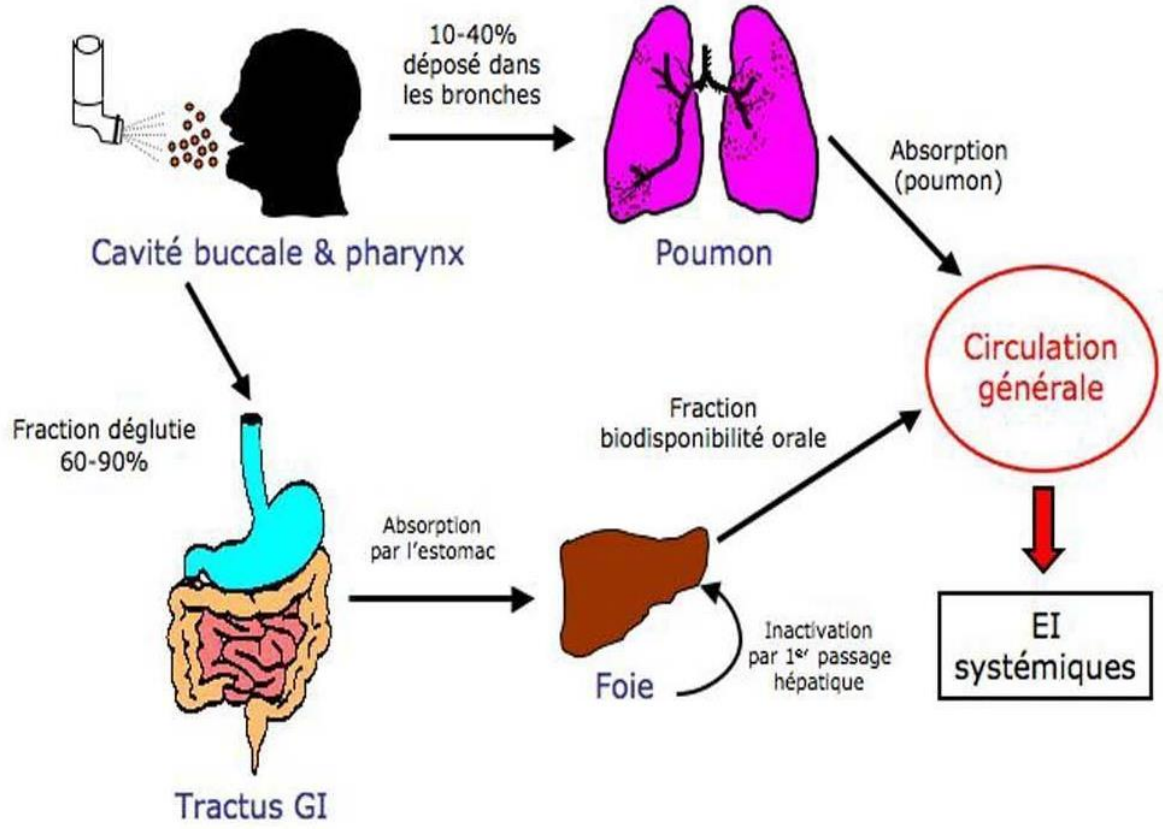


Figure 23 - Pharmacocinétique attendue d'une voie inhalée : double voie de diffusion systémique (libre de droits)

SUR LA MORPHINE

- Définitions

La morphine est le principal alcaloïde naturel de l'opium (latex exsudé par le pavot somnifère - 15% de phénanthrème). Un opiacé est une substance dérivée (au sens large) de l'opium, tandis qu'un opioïde, un composé non chimiquement apparenté (ou synthétisés) mais ayant une action similaire. Ce sont des dérivés synthétiques (fentanyl, tramadol) ou semi synthétiques (codéine, etc…). Les « morphiniques » regroupent les « sels » de morphine, i.e. le chlorhydrate de morphine ou le sulfate de morphine, hydrosolubles, mais aussi les molécules liposolubles que sont l'alfentanil, le fentanyl, le remifentanil, le sufentanil.

- Pharmacocinétique

Le délai et la durée d'action de la morphine administrée en intraveineux montre qu'une fois dans le compartiment vasculaire la distribution systémique est rapide, avec 7% de concentration plasmatique résiduelle après 5 minutes[115]. La cinétique d'absorption de la morphine intraveineuse en dose unique est linéaire, d'ordre 0. La fraction libre non fixée à l'albumine est d'environ 70%, et comme la diffusion de part et d'autre de la barrière hématoencéphalique est passive, par gradient de concentration, elle dépend du volume de distribution de la molécule. La morphine est active elle-même mais son métabolite par glycuroconjugaison sur l'hydroxyle alcoolique en position 6 est plus actif (Morphine-6β-Glucuronide). Même si les enzymes de glycuroconjugaison sont très exprimés dans le foie, ils le sont aussi dans le rein, le cerveau, etc…

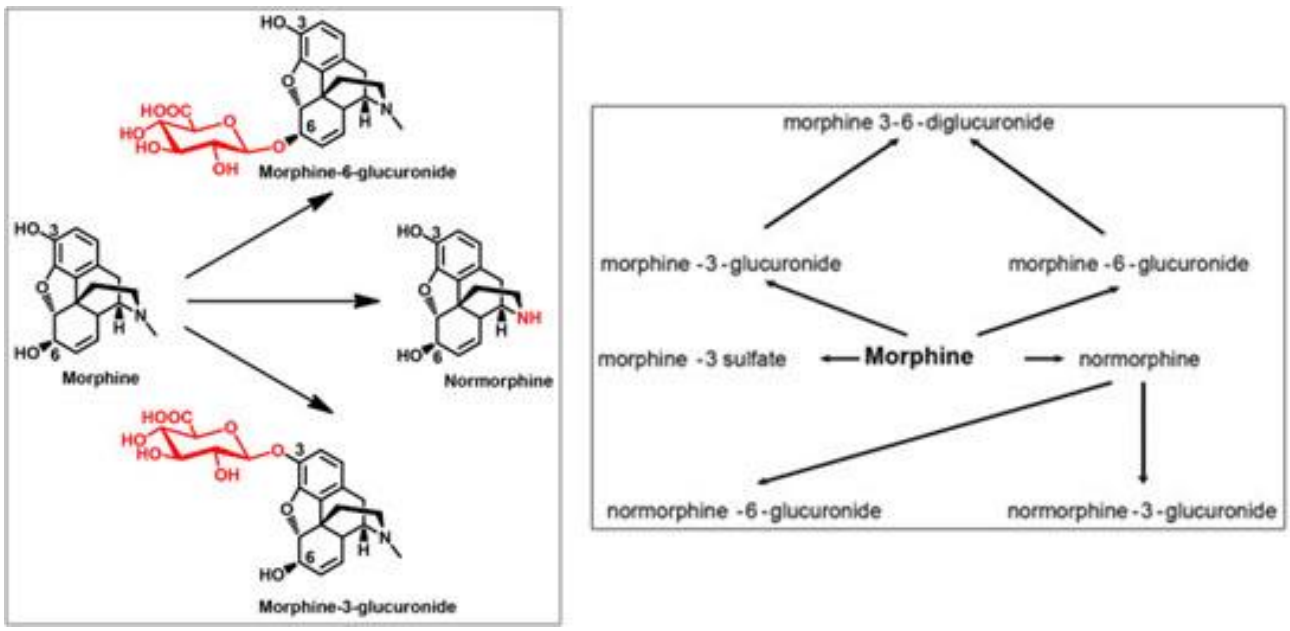


Figure 24 - La morphine et ses produites de dégradations [116].

- Mode d'action

L'action de la morphine (fraction libre ou conjugués) est médiée par des récepteurs transmembranaires que nous ne redétaillerons pas ici, par contre il est important de noter que la morphine agit de façon multifocale, au niveau spinal[117], supraspinal[118] et parfois même au niveau de l'influx nociceptif au niveau des terminaisons périphériques (en cas d'inflammation).

Son action est double sur le système nerveux central : D'une part activatrice, avec comme conséquences le myosis, les nausées, l'activation du système limbique ; d'autre part inhibitrice, action qui combine analgésie, dépression respiratoire et somnolence. Sur le plan respiratoire, la morphine agit en fait de différentes manières qui peuvent se combiner. Il y a d'abord un effet dose dépendant sur la réponse des centres respiratoires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques, et sur les centres bulbaires responsables de la fréquence respiratoire, mais il y a aussi une dépression de la toux, de l'activité ciliaire bronchique, un risque d'apnée obstructive, de bronchospasme et de rigidité thoracique non doses-dépendant.

Les effets secondaires digestifs et urinaires classiquement rencontrés sont dus au fait que la morphine diminue le tonus des fibres longitudinales musculaires, en augmentant parallèlement le tonus des fibres circulaires et des sphincters. Les nausées (voire vomissements) résultent quant à elles d'un double mécanisme : central (area postrema du plancher du 4ème ventricule) et périphérique (atteinte gastrique musculaire identique à tout le tube digestif).

- Pharmacodynamie

Les effets antalgiques de la morphine sont complexes. Les relations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et pharmacogénétiques de la morphine et de ses métabolites ont fait l'objet de travaux de recherche[119–121] et en particulier de travaux de modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique.[103] Dans un modèle pharmacocinétique compartimental, un morphinique administré par voie intraveineuse se distribue dans trois compartiments : le compartiment central, plasmatique ; un compartiment périphérique, composé essentiellement des muscles, des viscères et du tissu adipeux ; et enfin un compartiment effecteur, le système nerveux central où le morphinique va développer la majorité de ses effets[105]. On a pu définir la concentration plasmatique minimale efficace (CME) de nombreux morphiniques, concentration minimale pour laquelle les effets cliniques attendus sont observés.

La dose de charge nécessaire pour obtenir cette CME peut être calculée pour tous ces morphiniques (dose de charge = volume de distribution x CME). Cette concentration minimale efficace est connue pour la morphine. Elle est de l'ordre de 16 ng/ ml [122]. En pratique clinique, il a

été montré une variabilité très importante pour une même dose de morphine, ci-dessous les données correspondant à une dose poids d'opiacés pour atteindre une concentration efficace.

Tableau 1 - Concentration minimale efficace, volume de distribution et dose de charge de quatre morphiniques d'usage courant, d'après Aubrun[123].

	Concentration minimale efficace (ng · mL^{-1})	Volume de distribution (L · kg^{-1})	Dose de charge (g · kg^{-1})
Morphine	16	3,2	100 à 200
Péthidine	455	4,3	1 000 à 2 000
Fentanyl	1	4,7	1 à 2
Sufentanil	0,04	2,2	0,1 à 0,2

Le temps « d' équilibration » [103] pour la morphine du fait de son caractère hydrophile est différent de ses dérivés de synthèse liposolubles. Ceci a des désavantages en termes de délai d'action maximal, mais aussi des avantages en termes de persistance de l'effet. Les différences de profil sont figurées sur la figure ci-dessous.

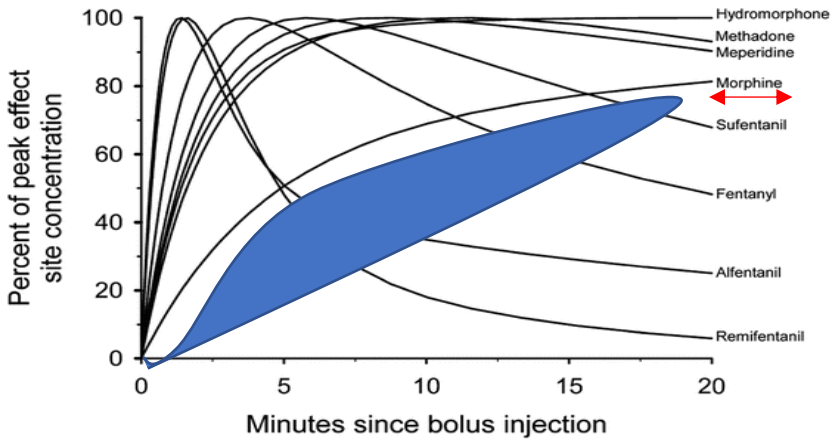


Figure 25 - Pharmacodynamie des opiacés en bolus IV uniques

Sur le tableau ci-dessous est résumé les connaissances actuelles récentes en fonction de l'opiacé choisi en intraveineux : la durée d'action de différents morphiniques, i.e. le temps pour obtenir une concentration à 80% de la Cmax, les volumes de distributions, l'intervalle avant soulagement (6 min pour la morphine), le temps pour arriver à 80% du maximum de la concentration[124].

C’est probablement en raison du volume de distribution hypervariable (2 à 4 litres pour la morphine) que les opiacés produisent une réponse à la morphine difficile à prévoir pour un individu donné ou entre 2 situations pour un même individu à une dose poids donné.

Tableau 2 - Pharmacology of commonly used opioids and relative CNS concentration profiles after IV. administration[124]

	Morphine	Fentanyl	Alfentanil
Potency (*vs* morphine)	1	100	10–20
pK_a	8.0	8.4	6.5
Plasma protein bound (%)	30–35	84	90
Volume of distribution (litre kg^{-1})	2–4	3–5	0.4–1.0
Blood–brain equilibration rate (min)	120–180	6	1
Terminal half life (h)	2–3	3.5	1.6
Relative hydrophobicity	1	580	90
Time to relative onset (min)	6	2	1
$t_{1/2ke0}$ (min)	100	6	1
Time to maximum concentration (min)	19	4	2
Relative duration of action (min)	78–96	7	2
Benefits	Long-lasting duration of analgesia; cheapest opioid	Short time to efficacy; better benefit/risk ratio in the elderly	Very short time to efficacy
Disadvantages	Long time to action; peak effect and adverse events may occur 40–60 min after the last administration	Short duration of action; increased risk of accumulation in the obese patient	Very short duration of action

CONCEPTS CLEFS EN SCIENCE ET TECHNOLOGIE DE LA SANTE

GENERALITES : ORGANISATION DES SOINS

- Définitions

L'organisation des soins est une notion complexe qui recoupe plusieurs cercles de moyens, humains et logistiques, qui interagissent, dans un but de gestion, pour un patient qui va recourir à une thérapie à un moment donné. Des champs de compétence multiples sont aujourd'hui requis pour en appréhender les enjeux (médecins, pharmaciens, gestionnaires, institutionnels, sociologues, psychologues, spécialistes en sciences de la pédagogie, etc…) [125].

Il n'y a pas de définition univoque de la composante « organisationnelle » pour le patient, pour un soignant individuel ou pour une structure collective (un service, un hôpital, un pays). Une organisation est le regroupement de moyens par un collectif social, qui les hiérarchise et/ou les fait interagir dans un but précis… Ces moyens comme les avantages et les contraintes qui y sont associés, varient donc avec l'échelle que l'on considère (macro ou microsociale), la variable médico-économique est très étudiée[11,126–128]. De la prise en compte des règlements sur le temps de travail et de la capacité à avoir un nombre de soignants par service, jusqu'aux contraintes liées aux représentations mentales, au milieu socio-culturel des individus (niveau éducationnel et contraintes économiques) : les variables à prendre en compte pour analyser une organisation et la faire évoluer sont polymorphes et ont des poids variés en fonction du contexte. Les buts sont tout aussi changeants en fonction de ce contexte.

- Méthodologies d'analyse organisationnelle

Plusieurs courants de pensée en santé publique se sont intéressés à l'analyse des organisations en santé[15] et aussi à l'impact des innovations thérapeutiques sur ces organisations en retour. La pensée systémique[129] est l'un des courants majoritaires aujourd'hui[130–132]. Cette méthode de considération des organisations en santé s'oppose à la démarche analytique qui n'interconnecte pas ou ne fait pas évoluer dans le temps les composantes étudiées y compris humaines, mais vise à les distinguer le plus clairement possible dans un algorithme « séparatif ». Le corollaire de la démarche analytique est la recherche d'indicateurs médico-économiques correspondant aux différentes composantes du système, et sur lesquels on peut agir par des méthodes d'actions ciblées d'optimisation (lean management[133,134]) en les simplifiant.

- Enjeux organisationnels aux urgences

Il faut rappeler qu'aux urgences, la logique de flux (« lieu de passage »), le volume important des patients consultants, et l'évolution des référentiels de traitement a fait émerger de nouvelles organisations de soins. D'un point de vue pratique, deux résultats évidents au quotidien, de cette capacité d'organisation des acteurs impliqués dans le système de santé, et des contraintes que cette organisation provoque sont :

1. le circuit du médicament aux urgences et l'intégration d'une innovation dans ce circuit[135]
2. le circuit du patient pendant son séjour aux urgences et son articulation avec le parcours de soin global du patient.

Dans les deux cas, leur optimisation passe par une prise en charge organisationnelle réussie.

TRI ET FILIERES DE SOIN A L'INTERIEUR DES URGENCES

Une filière de soin est une organisation cohérente et graduée de la trajectoire d'un patient, souvent balisée par des textes de lois. Les intervenants successifs de la prise en charge sont définis, la communication entre eux (adressage), les modalités de recours aux différents acteurs pour le patient, etc…Les objectifs d'une filière de soin sont : Faciliter l'accès au soin, en assurer la continuité, organiser le parcours du patient, limiter les étapes et les moyens inutiles dans la prise en charge, améliorer les délais et réduire les coûts[136]. Certaines de ces filières utilisent à un moment donné les ressources disponibles aux urgences, ou démarrent aux urgences. Par extension, le service d'urgence crée ses propres filières de soin à l'intérieur du service d'accueil des urgences, avec des moyens organisationnels plus ou moins logistiques, au minimum basé sur des protocolisations d'actions [32] , de liens interprofessionnels recommandés et de traitement, au maximum basé sur un isolement spécifique du patient. Les filières « AVC » [30], mais aussi les « fast-track » orthopédiques [137] pour les fractures du col du fémur sont des exemples classiques. De même, le découpage en sous-unités fonctionnelles participe de cette évolution des pratiques avec des corollaires réglementaires, comme pour les unités d'accueil des urgences vitales (SAUV) ou le secteur de tri.

Dans les années 90, émerge le concept d'Infirmier d'accueil et d'orientation (IAO), et c'est en 2004 que le comité de coordination des infirmières et des infirmiers de la SFMU publie un référentiel sur cet exercice[138]. L'IAO devient IOA, infirmier organisateur de l'accueil, avec un plan de formation, des missions claires et une fiche de poste. En 2006, un décret d'application est promulgué. Depuis, la plupart des services d'urgences ont mis en place des secteurs de soins d'accueil des patients, appelés secteurs de tri, avec des infirmiers dédiés à cette activité parfois encadrés par un médecin avec une mission de régulation. Cette zone de soin est importante car elle permet premièrement de décider du parcours immédiat « à l'intérieur » des urgences,

ambulatoire, allongé, traumatologique, vital, etc…, deuxièmement de commencer la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Ce n'est pas un accueil administratif du patient, c'est un accueil soignant du patient. Comme nous le verrons plus loin dans ce travail, c'est une zone de première évaluation de la douleur. Cette zone est souvent sujette à protocolisation pour homogénéiser l'accès à la qualité des soins pour le patient, et aussi parce que c'est celle qui est immédiatement impactée par l'effet d'overcrowding.

Par ailleurs, le circuit du médicament aux urgences est très régulé et très exigeant en termes de ressources, parce que très varié : avec des médicaments très « tracés » (comme les stupéfiants), des dispositifs de santé parfois coûteux (orthopédie), et des médicaments routiniers et peu chers (paracétamol per os) dont les volumes sont tous conséquents. Les patients sous morphiniques, du fait des dispositions légales (articles R.5132-5 R.5132-29, R.5132-30, R.5132-33, R.5132-35, R.5132-36 du code de santé publique) en la matière vont par exemple occasionner une mobilisation de ressource minimale qui ne dépend pas des autres paramètres d'administration. Le circuit médicamenteux finit aussi par conditionner les organisations d'accès aux thérapeutiques (zone de stockage pour le protoxyde d'azote, coffre à clefs), pour le soignant comme pour le patient. Par ailleurs, certaines filières de soins sont aussi des filières médicamenteuses[23], de par la dangerosité des traitements ou les moyens importants qu'il faut pour les utiliser (sédation procédurale).

L'INNOVATION THERAPEUTIQUE[139]

- Définition et concept

Le concept d'innovation thérapeutique est à distinguer de l'innovation technologique, autre innovation en santé. L'innovation technologique est caractérisée par la découverte d'une nouvelle entité chimique (NEC) ou biologique (NEB) possédant une activité démontrée dans la prise en charge d'une maladie. Quant à l'innovation thérapeutique, sa définition est plus large et englobe l'innovation technologique : Pour l'HAS et le Comité des médicaments à usage humain (CHMP), il s'agit d'un nouveau médicament qui apporte une amélioration dans la prise en charge d'une pathologie par rapport aux traitements existants. Cette innovation peut se caractériser de trois façons distinctes ou combinées : 1-possession d'une efficacité supérieure aux traitements existants ; 2-induction de moins d'effets indésirables, amélioration de la tolérance ; 3-amélioration de l'observance du traitement. La majorité des médicaments qualifiés de thérapeutiques innovantes n'ont donc pas fait l'objet de modifications technico-chimiques majeures et sont le plus souvent des « mee-too » avec des principes actifs et des indications thérapeutiques similaires à des traitements existants mais possédant une galénique ou une posologie qui améliore l'observance ou qui réduit la survenue d'effets indésirables. Il peut aussi

s'agir de médicaments existants, qui à l'aide d'études cliniques peuvent obtenir une extension d'indication.

Mais l'innovation thérapeutique peut-être une innovation médicale sans être une innovation en santé, ce qui peut l'empêcher de trouver sa place dans un système de soin comme les urgences. N. Alter[140] est un sociologue spécialiste de l'innovation, il définit les innovations comme des dispositifs nouveaux, des technologies médicales nouvelles ou des systèmes experts novateurs pour appuyer des pratiques professionnelles. L'innovation n'est pas uniquement dans la découverte ou l'invention technique, mais dans le processus social qui mène à son usage. La transformation d'une invention en innovation suppose « de lui trouver un sens adapté aux circonstances spécifiques d'une action, d'une culture ou d'une économie ». La diffusion de l'innovation suppose ensuite des réinventions et des réinterprétations, ou encore « l'intéressement » et « l'enrôlement » de ceux qui vont l'utiliser[141], (Akrich, Callon et Latour, 1988). Le corollaire de l'innovation est la transformation, le changement voire la résistance au changement[142,143]. M. Crozier et E. Fridberg[130] ont déjà décrit dans les années 70 le changement comme un processus. Pour qu'il y ait changement, il faut qu'un système d'action se forme, c'est-à-dire qu'il y ait mise en pratique de nouveaux rapports humains. La facteur humain est donc le facteur prépondérant de réussite de la mise en place d'une innovation, souvent dépendante de la gestion des caractéristiques de « rupture » [144] du nouveau traitement avec les habitus antérieurs. En résumé, 1) l'innovation est la traduction sociale d'une invention, première phase au point de départ du processus ; 2) la phase de l'appropriation se caractérise par une transformation, la construction d'un sens nouveau, une contextualisation, un transfert de l'invention vers ceux qui vont l'utiliser ; 3) l'institutionnalisation réduit « l'incertitude » en intégrant les pratiques innovatrices dans les règles de l'organisation : on retrouve l'importance de l'optimisation du circuit du médicament[145] et du parcours de soin du patient.

- Méthodes d'évaluation d'une innovation en santé

Le Conseil Canadien de la Santé a élaboré le Cadre d'Evaluation des Pratiques Novatrices (CEPN) et le Guide de notation du CEPN[146], afin d'offrir des indications claires et méthodiques pour évaluer l'aspect novateur des pratiques, des programmes, des services et des politiques des soins de santé. Selon eux, une pratique innovante durable nécessite toujours une action de formation et de recherche. C'est la phase d'institutionnalisation qui concrétise la généralisation de la pratique et son absorption par le système. Il n'est donc pas d'innovation sans généralisation. La phase pilote correspond à la phase d'expérimentation, la phase d'appropriation correspond à la généralisation par les professionnels de santé qui en font une pratique exemplaire, ce que les Anglo-Saxons appellent « best practice ». Une pratique devient enfin exemplaire et

institutionnalisable lorsqu'elle a été évaluée tant au niveau de son processus que de ses effets. La recherche est donc indispensable[147].

Pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la démarche innovante consiste à s'inscrire dans la notion de système de santé, c'est-à-dire à regarder une problématique de santé à travers l'ensemble du système qui intègre tous les acteurs qui vont avoir un impact sur celle-ci. Selon R. Bachimont[148], il est nécessaire de produire des recommandations pour des pratiques nouvelles en les inscrivant résolument dans une co-production avec les professionnels de santé[149], en précisant l'intérêt clinique jugé utile pour une meilleure prise en charge des patients et en interrogeant les professionnels de santé sur leurs propres pratiques.

En conclusion, l'étude de la littérature laisse à penser qu'une innovation thérapeutique ne peut être validée sans une étude d'impact organisationnelle, définie avec les acteurs professionnels locaux qui devront l'utiliser ensuite. Il est donc un préalable obligatoire d'évaluer leurs besoins initiaux par des protocoles de recherche, avant d'envisager de tester une innovation sous peine d'échec de modification des pratiques. Les urgences ont des particularités organisationnelles, avec des filières de soins et des zones de soins, parfois confondues, parfois non, et un circuit du médicament qui peut être un facteur limitant.

LA DOULEUR SEVERE AUX URGENCES

IMPORTANCE, TYPOLOGIE ET EVALUATION

- Données épidémiologiques

Une connaissance épidémiologique précise du phénomène douloureux en médecine d'urgence est une étape indispensable, préliminaire pour sa compréhension et l'amélioration de sa prise en charge. Pour les services d'accueil des urgences, les données épidémiologiques sont maintenant bien étayées. La douleur concerne plus de 70% des patients dont 45% de douleurs sévères et pour près de 80% d'entre eux il s'agit du motif principal de consultation[10,150,151]. En médecine d'urgence extra-hospitalière, la prévalence de la douleur lors des urgences pré-hospitalières est moins bien connue. Elle varie de 20 à 53 % selon les études et la douleur aiguë concerne un peu plus de 40% des patients pris en charge par le SAMU[12,152] . En 2018 plus de 21 millions de passages ont été enregistrés aux urgences en France, la prise en charge de la douleur aiguë spontanée aux urgences est donc une priorité de santé publique avec une typologie de patient qui correspond à la population générale[2–5,153,154].

Les motifs d'admission aux urgences sont donc extrêmement variés et les causes de douleur aussi. Les douleurs d'origine traumatique représentent dans un centre hospitalier général 40 à 45 % des patients. Suite aux pathologies cancéreuses, musculosquelettiques et autres maladies pourvoyeuses de spasticités, on retrouve aussi des patients en poussées douloureuses de phénomènes douloureux chroniques. De façon plus générale on retrouve 30% des patients admis aux urgences qui sont porteurs de douloureux chroniques et parmi eux, 30% viennent pour une douleur en rapport avec cette douleur qu'il faut savoir prendre en charge[17,155,156] (migraine, etc…). Sur le plan des mécanismes douloureux, on retrouve des données qui reflètent celles de la population générale, avec une grande majorité de douleur nociceptives, y compris dans cette proportion de douleurs chroniques [2,157]. Certains ont estimé à 20% le nombre de patients présentant une douleur à caractéristiques neuropathiques selon le score DN4[158,159].

- Evaluation de l'intensité douloureuse

Les données épidémiologiques de la douleur reposent la plupart du temps sur la prévalence mesurée de la douleur grâce aux outils diagnostics quantitatifs de la douleur[160] : les scores d'évaluation. Actuellement, aux urgences l'évaluation de la douleur repose sur une autoévaluation

de l'intensité avec, chez l'adulte, 3 échelles de faisabilité élevée (de 83 à 94 %)[161,162] : l'EVA, l'EN, et l'EVS. On a vu précédemment que la détermination d'une variation minimum cliniquement perceptible par le patient a été clairement démontrée pour l'EVA[163,164], et c'est l'outil qui fait actuellement référence. Pourtant dans la douleur abdominale, certains auteurs ont montré la supériorité de l'EN[165,166], et sa praticité est souvent jugée supérieure. Des travaux permettent de conclure heureusement à une très bonne concordance entre les 2 outils, qui sont recommandés de façon équivalente, dans la pratique quotidienne tant est grande la variabilité de la compréhension des patients vis à vis de chacune d'elle. En pratique, il y a toujours au moins une échelle adaptée au patient.

Pour les patients incapables d'effectuer une auto-évaluation, une hétéro-évaluation par l'équipe soignante est indispensable, mais la littérature est ambiguë sur ce point. D'une part les auteurs attestent de l'inadaptation objective de l'EVA dans certaines typologies de patients[25,167–169], d'autre part, ils remettent en cause l'aptitude des cliniciens à évaluer une douleur qu'il ne peuvent appréhender suffisamment[170–172]. Actuellement seule l'échelle comportementale ALGOPLUS a été validée dans le contexte de l'urgence chez les personnes âgées non communicantes[173,174], d'autres échelles plus simples demandent à être mieux évaluées aux urgences comme l'EOC, ou BOS-3 en anglais (pour Behavioural Observation Scale 3) [175].

Cette évaluation d'intensité de la douleur, même si elle est imparfaite, est importante puisque dans les recommandations formalisées d'experts de 2010 de la société française de médecine d'urgence l'algorithme de prise en charge de la douleur aiguë aux urgences est centré sur l'intensité de la douleur (figure 1) distinguant les douleurs sévères (EN ≥ 6/10) des douleurs non sévères (3<EN<6)[176]. La douleur sévère est une priorité de prise en charge du fait de son taux de complications important parfois immédiat du fait de la stimulation sympathique et de la mise en jeu du système rénine angiotensine aldostérone[8,50], mais aussi de façon indirecte (immobilisation du membre chez l'âgé, conséquences biopsychosociales). De plus la réponse thérapeutique aux antalgiques est dépendante des résultats positifs sur la diminution de ces scores (en particulier les opiacés)[83].

- Autres éléments de l'évaluation « douleur »

Par ailleurs, aucun score prenant en compte l'attitude du patient vis-à-vis de sa douleur (coping, catastrophisme) [93,177–179]n'a encore été testé, et l'anxiété n'est pas non plus évaluée de façon quantifiable par un outil standardisé actuellement. L'EVA, l'EN et l'EVS jouent donc bien leur rôle d'échelle multidimensionnelle de la douleur[52].

L’évaluation de la douleur ne se borne pas à une évaluation ubiquitaire des scores de douleur, le terrain du patient est aussi à prendre en compte concernant ses allergies, ses intolérances, ses antécédents, autant d’éléments qui vont conditionner un choix médicamenteux. De même, il faut séparer la prise en charge antalgique des patients qui vont bénéficier de soins douloureux surajoutés de ceux qui seront simplement traités de leur pathologie douloureuse. Les stratégies antalgiques y compris médicamenteuses seront différentes. Nous ne les détaillerons pas ici car notre travail de thèse n’y était pas consacré.

Enfin l’étiologie de la douleur lorsqu’elle est évidente est un élément d’évaluation crucial. Certaines stratégies non médicamenteuses sont prioritaires en traumatologie, ou concomitantes le plus rapidement possible, comme d’ailleurs pour le syndrome coronarien aigu, attendu en cardiologie interventionnelle. Par ailleurs, la stratégie médicamenteuse est parfois complètement différente entre 2 douleurs sévères, comme dans les céphalées, la colique néphrétique, ou la drépanocytose, qui ont fait l’objet de recommandations spécifiques des sociétés savantes[180,181] ou des autorités[182].

LA LUTTE CONTRE L'OLIGOANALGESIE

Le traitement de la douleur aux urgences est logiquement devenu prioritaire partout dans le monde, l'insuffisance de prise en charge antalgique est donc mesurée, très régulièrement. Cette insuffisance de prise en charge est régulièrement qualifiée dans la littérature scientifique d'oligoanalgésie, parfois de mésanalgésie, i.e. l'inadéquation des prescriptions à ce qu'un niveau d'intensité de douleur exigerait en vue d'un soulagement. Ces concepts ont la particularité de désigner à la fois un échec de prise en charge antalgique individuel des patients (taux de prévalence de la douleur), et une mise en cause à un niveau organisationnel de prise en charge et les outils de mesure pour les 2 problématiques semblent confondus.

- Définition et importance phénoménologique

Le concept d'oligoanalgésie aux urgences émerge dans la littérature en 1989 suite à une évaluation monocentrique de pratiques professionnelles aux USA par Wilson et Pendleton [19]. C'est aujourd'hui un terme presque consacré, qui dénonce une problématique récurrente depuis 41 ans, celle du défaut de prise en charge par traitement antalgique aux urgences, en particulier en traumatologie adulte dans la douleur sévère [7,12,183–192].

Le concept d'oligoanalgésie a été proposé suite à une étude épidémiologique sur 250 patients avec des critères d'évaluation quantitatifs de la prise en charge antalgique aux urgences chez l'adulte qu'il faut rappeler :

1. le niveau de douleur signalé par le patient ou observé par le médecin du service d'urgence, divisé en 3 catégories : douleurs faibles, douleurs modérées, ou douleurs sévères.
2. le volume d'analgésiques administrés, leur dose et leur voie d'administration,
3. le temps écoulé entre le premier contact aux urgences et l'administration du médicament (latence antalgique).

Ce sont des critères qui se rapportent à l'initiation du parcours de soin dans les urgences. Wilson conclut à une inadéquation de l'analgésie proposée avec la sévérité de la douleur : Il déplore un trop faible volume de prescriptions médicamenteuses, des mauvais choix de spécialités médicamenteuses ou des délais trop longs avant l'administration. Les résultats sont présentés par sous-groupes diagnostics avec de grands écarts types (20% à 92% de traitements médicamenteux selon les sous-groupes douloureux) mais c'est le volume moyen de prescription qui retient son attention (44%).

L'oligoanalgésie est donc pour l'auteur une insuffisance quantitative globale dans l'intention de traiter la douleur (volume insuffisant de prescription médicamenteuse) associée à une

mésanalgésie, c'est-à-dire d'une analgésie inappropriée dans ses modalités ou avec retard. Une « oligo-morphine » est en réalité pour lui le résultat déplorable de cette mésanalgésie en cas de douleurs sévères aux urgences.

Dans cet article fondateur, qui est en fait une évaluation monocentrique des pratiques professionnelles, la discussion est ensuite centrée sur les représentations mentales supposées liées à la morphine chez les soignants paramédicaux ou chez les prescripteurs amis sans instrument de mesure ni qualitatif, ni quantitatif.

Depuis cette étude princeps et celle de Rupp en 2004[193], il y a eu une prise de conscience internationale de l'oligoanalgésie qui règne dans l'ensemble des services d'urgences[186]. Sur le territoire français, la Mission nationale d'expertise et d'audit hospitaliers (MEAH) a publié un rapport en 2008 portant sur l'étude des pratiques en matière de prise en charge de la douleur durant une semaine dans 50 services d'urgences hospitalières [4]. L'audit montre que 57 % des patients communicants douloureux à l'admission et 59 % de ceux ayant une douleur pendant leur passage ont été traités au moins une fois pour la douleur (traitement pharmacologique et/ou non pharmacologique). Seul un patient sur deux en moyenne ayant reçu un traitement antalgique était réévalué. La proportion de patients soulagés à la sortie était en moyenne de 65 %, plus d'un patient sur quatre retournant à domicile avec des douleurs modérées à sévères. L'étude Paliers, publiée en 2011 [151], s'est quant à elle intéressée à 1352 patients consultant dans 11 services d'urgences français. Soixante-seize pour cent des consultants avaient une douleur spontanée, 38 % recevaient un antalgique, et 30 % des patients quittaient les urgences avec des douleurs modérées à sévères.

Ces critères de douleur à la sortie sont régulièrement utilisés. Ils sont parfois challengés par les auteurs qui critiquent l'outil EVA non pas à l'entrée, mais à la sortie du patient cette fois, en arguant d'une satisfaction dissociée de cette évaluation[192,194,195]. Mais à l'échelle épidémiologique, sur de grandes cohortes de patients, les indices de mesure sont forcément faits pour comparer des taux de sous-prescription à des critères de prescription connus, mesurables quantitativement, et des taux de soulagement entre eux, comme la fréquence de patients douloureux sévères selon l'EVA.

- L'oligoanalgésie par sous-prescription opiacée

Nous avons vu que depuis Wilson, une des composantes essentielles de l'oligoanalgésie est l'insuffisance en traitement opiacé morphinique en cas de douleur sévère en France ou dans d'autres pays. Les évaluations englobent même les taux de prescriptions d'opioïdes faibles régulièrement. L'usage des opiacés dans leur ensemble reste encore trop limité malgré les dispositions légales. Les termes d'opiophobie et à contrario d'opiophilie font partie des concepts

secondaires à celui de l'oligoanalgésie[196]. Le taux d'utilisation des morphiniques dans le traitement de la douleur aiguë est faible : de 5 % à 10 %[157]. Pourtant, le panel des opiacés proposés et testés en pratique d'urgence ne cesse de s'élargir. Cette situation d'oligo-utilisation de la morphine persistante devient presque paradoxale[21,197]. L'oligoanalgésie par la morphine s'entend à 2 niveaux : elle réside d'abord dans le fait de ne pas passer à des antalgiques morphiniques de palier 3 lorsque l'intensité de la douleur y incite (EVA≥70/100), d'autre part dans le fait d'utiliser des morphiniques à des posologies infra-thérapeutiques, et donc insuffisantes. Il est pourtant montré que cette sous-utilisation de la morphine trouve plusieurs explications possibles. Les craintes les plus fréquentes quant à son utilisation restent celles d'effets secondaires graves, en particulier chez les patients « fragiles » comme les personnes âgées, et de toxicomanie secondaire[198].

- Etude d'impact, instruments de mesure

Au vu de l'étendu du sous-traitement décrit, on peut s'interroger sur les conséquences à long terme des douleurs aiguës non soulagées qui ont consulté les urgences, et en particulier sur le phénomène de chronicisation des douleurs. Celui-ci a été bien étudié en post-opératoire, mais il y a peu de travaux concernant les urgences. Il est établi que 26 à 45% des patients traumatisés ont un risque de douleur persistante à 6 mois [9,199]. Les facteurs associés à ce risque sont l'interruption précoce de la scolarité, un handicap lié à une douleur avant l'accident, la possibilité de compensation après l'accident, la présence d'une douleur modérée à sévère au moment de la sortie de l'hôpital. Ce sont toutes des données américaines ou australiennes. Il n'y a actuellement aucune donnée française.

Sur le plan médico-économique, l'impact de l'oligoanalgésie, même si il paraît intuitif, est plus supposé qu'il est vraiment démontré[11,200], les coûts des traitements antalgiques sont complexes à déterminer en regard. D'une façon générale, l'impact organisationnel est plus souvent imaginé que mesuré, l'agitation d'un patient douloureux ou au contraire sa sédentarisation par attitude antalgique, sa non compliance aux examens diagnostics sont classiquement incriminés mais sans mesure d'impact sur la gestion globale d'un service hospitalier.

- Déterminismes

Concernant les causes de cette oligoanalgésie, certains facteurs associés sont démontrés statistiquement[168,201], d'autres sont interprétés sans rationnel de mesure[202–205] . Dans l'étude française PALIERS, les soignants ne respectent pas les recommandations en matière d'évaluation de la douleur (avant ou après traitement) comme en matière d'usage médicamenteux :

1. L'hétéro-évaluation comportementale est souvent préférée, perçue comme un meilleur reflet du « réel de la douleur ».
2. Et lors d'un suivi de traitement par l'EVA, le soulagement est souvent affirmé sur une diminution d'EVA plutôt que sur une EVA finale réellement inférieure à 30/100, arbitrairement ressenti comme un résultat « suffisant » ;
3. La majorité des soignants cherchent l'épargne médicamenteuse, avec d'anciennes idées reçues sur d'éventuelles contre-indications à l'analgésie (par exemple en cas de douleur abdominale aiguë) ;
4. L'initiation d'un traitement antalgique se fait encore souvent selon une gradation des traitements, par « paliers antalgiques ».

Cette étude met surtout en évidence un niveau de connaissance des recommandations nationales faible et des dossiers médicaux des patients des urgences sont pauvrement renseignés pour ce qui concerne la douleur.

On comprend que la plupart des raisons incriminées dans la littérature internationale soient aussi d'ordre éducationnel, ou organisationnel par impact du manque de formation. Parallèlement au phénomène de flux incontrôlé aux urgences (overcrowding)[34,206–210] l'insuffisance éducationnelle est un focus habituel de la littérature[190,204,205,211–215] sur les raisons organisationnelles qui dégradent la prise en charge antalgique. Ce sont des analyses d'indices à l'échelon collectif et institutionnel. Les déterminismes organisationnels à l'échelon individuel sont rarement connus comme le procédé de décision individuel médicamenteux finalement malgré une littérature floride sur les risques liés aux médecins dans l'oligoanalgésie. Certains auteurs pointent même du doigt l'absence de données sur le taux de contre-indications quotidien aux traitements proposés par les protocoles [203], sur les prises médicamenteuses en amont, etc….

Enfin, la relation soignant/soigné est aussi au cœur des évaluations expérimentales, quantitatives ou qualitatives[170,171,185,198,215–221] qui explorent cette difficulté à l'évaluation de la douleur et à sa prise en charge. Pour la plupart des auteurs, cette relation est vécue comme une donnée trop variable pour permettre une bonne prise en charge aux urgences, mais un courant contemporain alerte sur la perte de sens éthique liée à cette idée. La méfiance vis-à-vis des protocoles a cela dit toujours existé[222,223].

- La réponse à l'échelon organisationnel : la protocolisation précoce

L'un des objectifs de la lutte contre l'oligoanalgésie est la réduction du temps de latence antalgique. En encourageant les protocoles « douleur » dès le box d'accueil et d'orientation des urgences, on peut espérer faire reculer le délai avant le premier antalgique en fonction de l'intensité douloureuse[31,43,44,224]. Ces protocoles reposent sur 2 fondements : une évaluation précoce et systématique et une initiation des traitements antalgiques sans attendre l'accord

médical immédiat. Un des lieux privilégiés de cette initiation déléguée et la plus rapide possible pourrait être le secteur de tri des urgences.

Dans ce secteur il est recommandé de dépister la douleur, telle une « constante » initiale supplémentaire, pour permettre l'application de protocoles « douleur »[32], soit dès l'IAO par délégation, soit en secteur de soin, avec un médecin qui examine le patient d'autant plus précocement que la douleur est sévère. Lors du recueil prospectif effectué par la MEAH en 2008[157], 75 % des patients communicants étaient évalués de manière standardisée, c'est-à-dire en utilisant l'EVA ou l'EN. Ceci est à relier au caractère incitatif de la méthode de recueil qui avait été choisie (une fiche d'items à remplir pour chaque patient) car en routine, si les patients expriment spontanément leur douleur, 90 % d'entre eux sont évalués. En revanche, si les patients ne sont pas perçus comme douloureux à l'admission, ils ne sont évalués que dans 46 % des cas. En fait, on se rend compte qu'évaluer systématiquement tous les patients au début de la prise en charge permet de révéler une proportion qui reste importante de patients ayant des douleurs modérées (EVA initiale comprise entre 4 et5), mais aussi sévères, qui représentent respectivement 30 % et 45 % des patients communicants et douloureux à l'admission. Ces protocoles d'évaluation et de traitement précoces de la douleur par les infirmiers d'accueil et d'orientation peuvent se joindre à une démarche de tri rendant prioritaire la prise en charge des patients douloureux sévères, améliorant le confort du patient mais aussi sa sécurité. Ce type de démarche devient particulièrement pertinente en cas d'«overcrowding » alors que le réflexe en cas d'afflux massif de patients serait à tort de chercher à soulager la charge de travail du personnel IAO en les dispensant de ces protocoles. Bien au contraire, ces protocoles permettent en cas de débordement de hiérarchiser les prises en charge. L'intérêt d'une évaluation est évidente même en condition de routine, mais concernant la délivrance anticipée médicamenteuse, certains auteurs rappellent que le désir d'analgésie médicamenteuse n'est pas toujours en lien avec un score de douleur[169,203,225,226] et la question du relai dans les zones de soin est toujours posée.

LA TITRATION MORPHINIQUE INTRAVEINEUSE AUX URGENCES

- Le rationnel pharmacocinétique de la titration morphinique intraveineuse

Le chlorhydrate de morphine en intraveineux remplit les conditions d'un traitement adapté à une administration en titration tel que nous l'avons défini précédemment. L'effet recherché est le soulagement, et la zone toxique avec sédation et dépression respiratoire est rapidement atteinte si le volume de distribution du patient est défavorable et que l'on a administré une dose rapportée au poids uniquement. Comme l'écrit P.J. Zetlaoui dans sa conférence de consensus en 1999, « La notion de « titration de la morphine » est, au plan sémantique, une erreur. On devrait parler de titration de la douleur par la morphine » [83]. Cette titration intraveineuse est maintenant bien décrite[124,227,228].

Les données pharmacocinétiques montrent une diffusion du chlorhydrate de morphine avec un délai de l'ordre de 5 à 7 min pour atteindre une concentration cérébrale efficace et les recommandations des sociétés savantes proposent cet espacement qu'il faut essayer de respecter[83,124,227,228]. Au point de vue pharmacocinétique, l'intervalle optimal entre deux bolus ne doit pas être inférieur à la latence d'action. Le risque de surdosage se trouverait majoré si une nouvelle dose est injectée avant que la première n'ait eu le temps de développer 80 % de son effet maximal[229]. Plusieurs études ont montré qu'un intervalle de 5 à 7 min entre 2 bolus de 3 milligrammes était optimal en pratique clinique (intervalle théorique 5-6 min d'après les données précédentes tableau 2), mais surtout conditionnait en grande partie la réussite de la titration (F Aubrun). Dans de nombreux protocoles, il est réduit à 2 mg chez le sujet âgé de plus de 65 ans. Il est parfois réduit à 1 ou même 0,5 mg chez le grand vieillard[40].

Au-delà de 10 min entre les bolus, le taux de soulagement diminue, la dose totale nécessaire augmente, et donc le taux d'effets secondaires aussi[230,231]. C'est donc une méthode qu'il faut appliquer avec rigueur, sous peine d'échec et de dangerosité.

Une modélisation de l'administration de morphine permet de mieux visualiser la titration morphinique sur le plan pharmacocinétique et de prévoir ses paramètres. On peut comparer les voies IV, et intramusculaires, une titration par macro-bolus et une PCA.

Sur la figure A : trois bolus IV successifs de 3 mg, à 5 min d'intervalle conduisent à une concentration trois fois plus élevée qu'une seule injection de 3 mg. La partie B montre la concentration plasmatique (Cp) et la concentration du compartiment « effet » (Ce), après des injections intramusculaires de 10 mg de morphine toutes les 4 h.

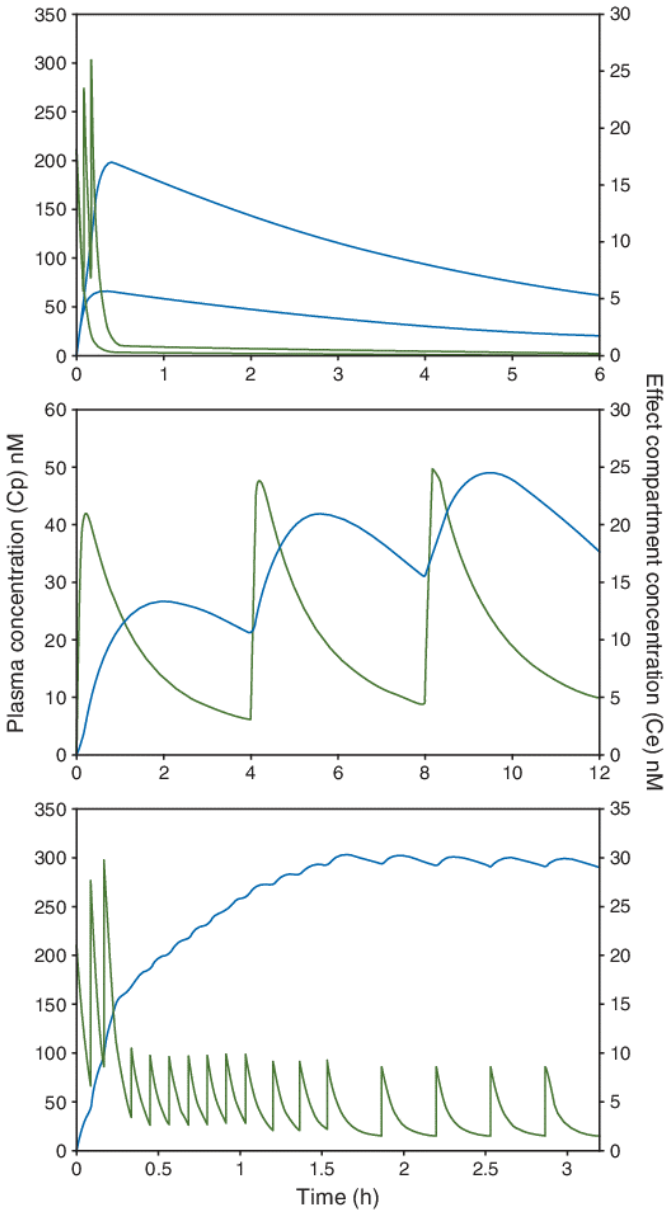


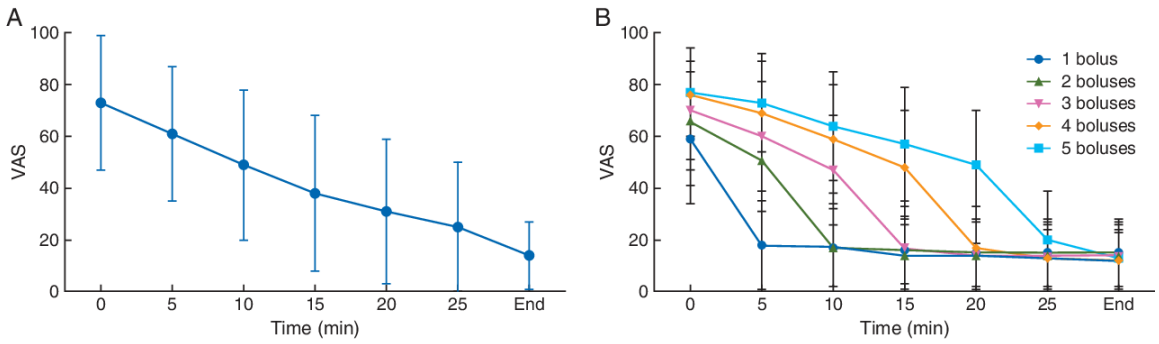
Figure 26 - Simulations of morphine concentration in the central plasma compartment (Cp, green) and in the effect compartment (Ce, blue) after various schemes of administration (A–C) Note the different time scale[124]

Comme la cinétique est linéaire, l'état d'équilibre n'est pas atteint avant la troisième injection. En outre, le délai d'action après l'injection est important (temps jusqu'au maximum Ce¼ 2 h) et le phénomène de pic et de vallée de grande ampleur. Sur la figure C, est représentée l'administration de trois doses bolus de 3 mg à 5 min d'intervalle, suivie de 1 mg par analgésie contrôlée par le patient toutes les 10 min de 20 à 90 min après le début de la titration et toutes les 20 min après la 90e minute. La Ce 5 min après la troisième injection IV (15 min après le début) est la même que la Ce obtenue 4,5 h après l'injection en intramusculaire. Ces modèles sont indispensables pour prévoir un temps de surveillance clinique, les moments de réévaluation de la douleur, etc...

- Traductions cliniques

Sur le plan clinique, la variabilité du volume de distribution se traduit par une variabilité dans la façon de rejoindre l'index thérapeutique de la morphine. Ci-dessous une illustration de cette variabilité dans une population donnée qui a déjà été mesurée.

Figure 27 - Relationship between the VAS score [mean (SD)] and time (interval between two boluses was 5 min) during morphine titration and thus pain relief.



Sur la figure A, représentation de la population globale. Sur la figure B, les patients sont séparés en groupes en fonction du nombre bolus pour obtenir un soulagement [124]. Cette figure illustre l'effet sur l'échelle EVA de la morphine, avec une variabilité individuelle de la réponse antalgique variée malgré une EVA moyenne qui semble diminuer de façon proportionnelle. En fait avant d'atteindre la zone d'index thérapeutique et une pente forte de diminution d'EVA, on constate une zone de plateau d'inefficacité ressentie, variable en fonction des individus dans sa durée et qui est le reflet du nombre de bolus à effectuer.

Sur la figure ci-dessous, extraite d'une autre étude de la même équipe réalisée en post-opératoire[232], on voit là encore que la dose moyenne de morphine nécessaire au soulagement est corrélée à l'intensité de la douleur, mais que la dispersion est majeure. La surveillance de la titration morphinique intraveineuse doit donc être axée sur le monitoring respiratoire et cardio-tensionnel, mais surtout sur la surveillance de la vigilance. En dehors de tout terrain favorisant les apnées obstructives, la profondeur de la sédation explique la bradypnée et les désaturations qui seraient témoin d'une dose toxique[231], et est indépendante de l'effet antalgique dans un nombre non négligeable de cas (20%).

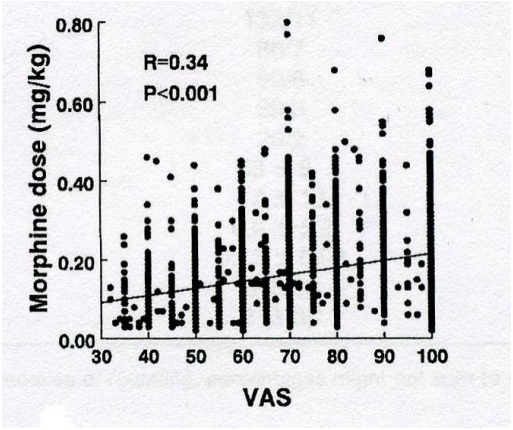
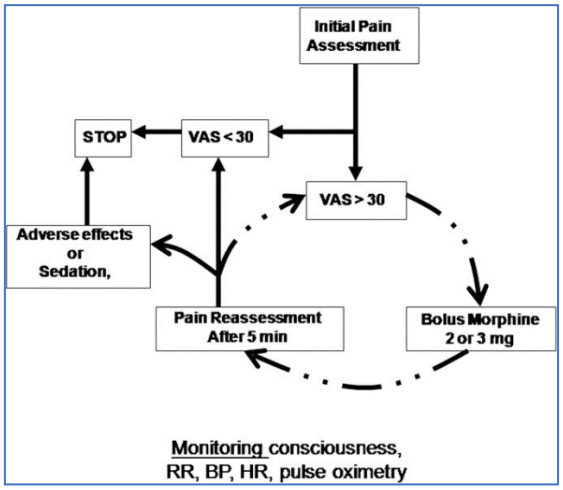


Figure 28 - Variabilité individuelle de la réponse clinique à la titration en morphine[232]

- Une méthode validée et recommandée

Depuis 1993, la morphine en titration est proposée en soulagement des douleurs sévères aux urgences, mais ce sont les recommandations en 2007 de la Société Française de médecine d'Urgence qui fixent la technique et les indications de cette titration. Nous avons publié des résultats univoques sur son efficacité et sa sécurité selon cette méthode en 2008[22], puis 2012[24] (cf. annexe 5 – articles 1 et 2). Dans notre première étude 600 patients ayant une douleur sévère (définies par EVA>70) recevaient 3 mg (2mg si le poids ≤ 60kg) de morphine toutes les 5 minutes en intraveineux direct jusqu'à l'obtention d'une EVA inférieure ou égale à 30 (annexe 6). La dose totale reçue en moyenne a été de 0,15 mg/kg ± 0,10, et le soulagement était obtenu chez 82% des patients. Le principe algorithmique d'administration des doses[156] est inspiré d'un algorithme qui avait été validé d'abord en SSPI. Ci-dessous l'algorithme originel[124], basé sur l'EVA. Une feuille de surveillance est indispensable également (fig 3 article 2)[233] .

Tableau 3 - Algorithme de titration en SSPI selon F Aubrun[124]



Par ailleurs, un protocole naloxone doit être prévu, et un algorithme de prise en charge des complications majeures bien défini. Les moyens de la salle de surveillance post-interventionnelle sont facilement adéquats, ce qui explique le développement de cette technique initialement en anesthésie. Mais la titration est réalisable dans un environnement sécurisé en dehors des départements d'anesthésie avec un ratio infirmier et médecin malade moindre, à condition d'une formation des équipes, de protocoles écrits et connus de tous. Il faut définir des conditions de sortie de surveillance sur le plan temporel également. Le score de sédation à employer est le score de Ramsay simplifié[123].

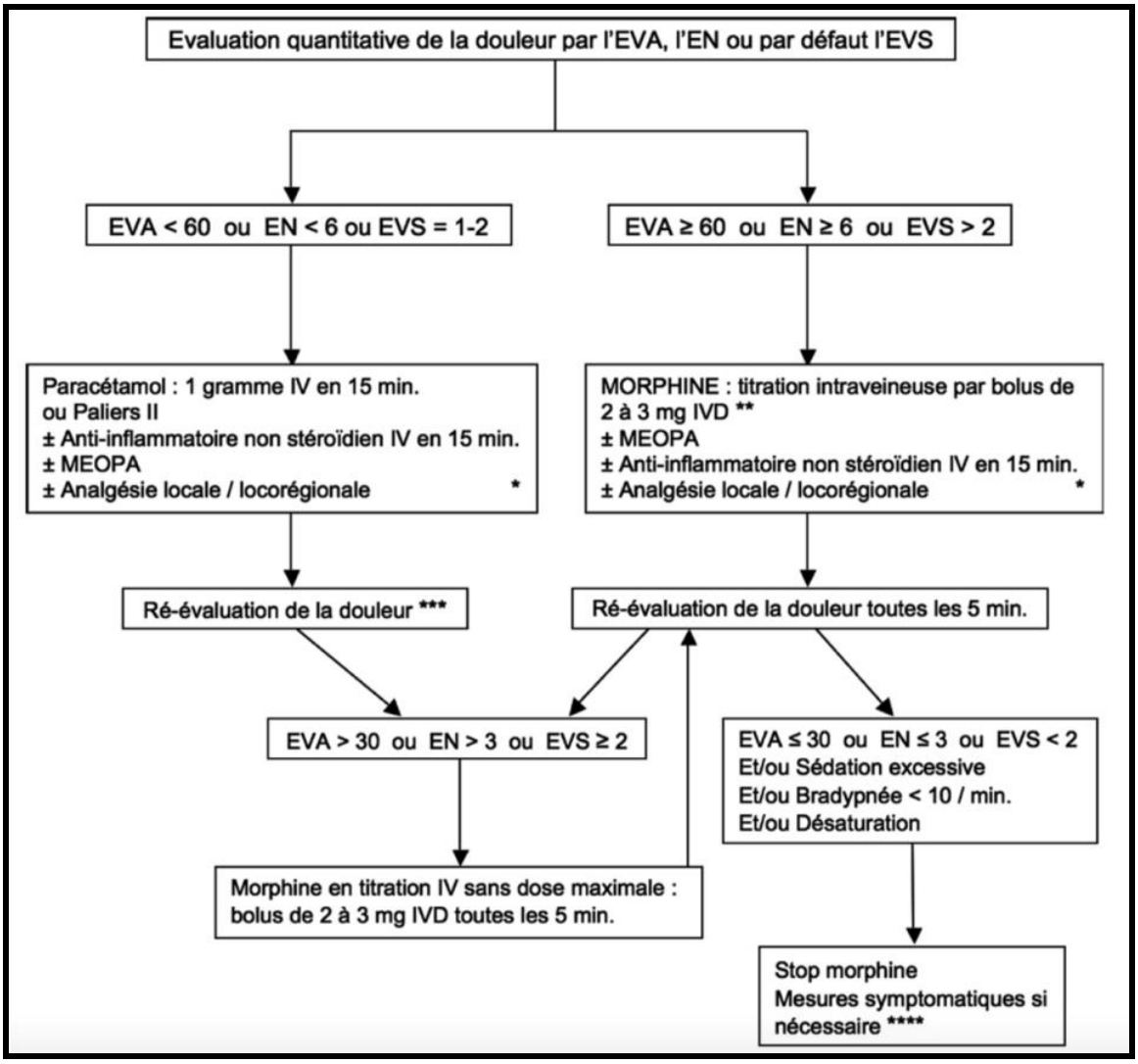


Figure 29 - Recommandations 2010 de la SFMU (société française de médecine d'urgence)

Actuellement, la prise en charge par titration morphinique est recommandée par des bolus intraveineux de 3 mg à partir d'une EVA définie comme sévère à au moins 60/100, ou une EN à au moins 6/10 ou une EVS à au moins 2. Toutes les 5 minutes jusqu'au soulagement défini par une EN ≤ 3/10 (ou EVA≤30 ou EVS<2) Cette prise en charge est ubiquitaire et la plus précoce possible, seule ou en association à d'autres paliers antalgiques inférieurs (principe de la multimodalité médicamenteuse). La dose de 3 mg passe à 2 mg en cas de poids inférieur à 60kg. Ci-dessus l'algorithme qui détaille ces éléments. Depuis, on dispose de données chez l'âgé[234], et l'insuffisant rénal[235]. Les doses doivent être divisées par 2 et/ou espacées pour titrer toutes les 10 minutes. Chez l'obèse[236], il n'y a pas de données suffisantes.

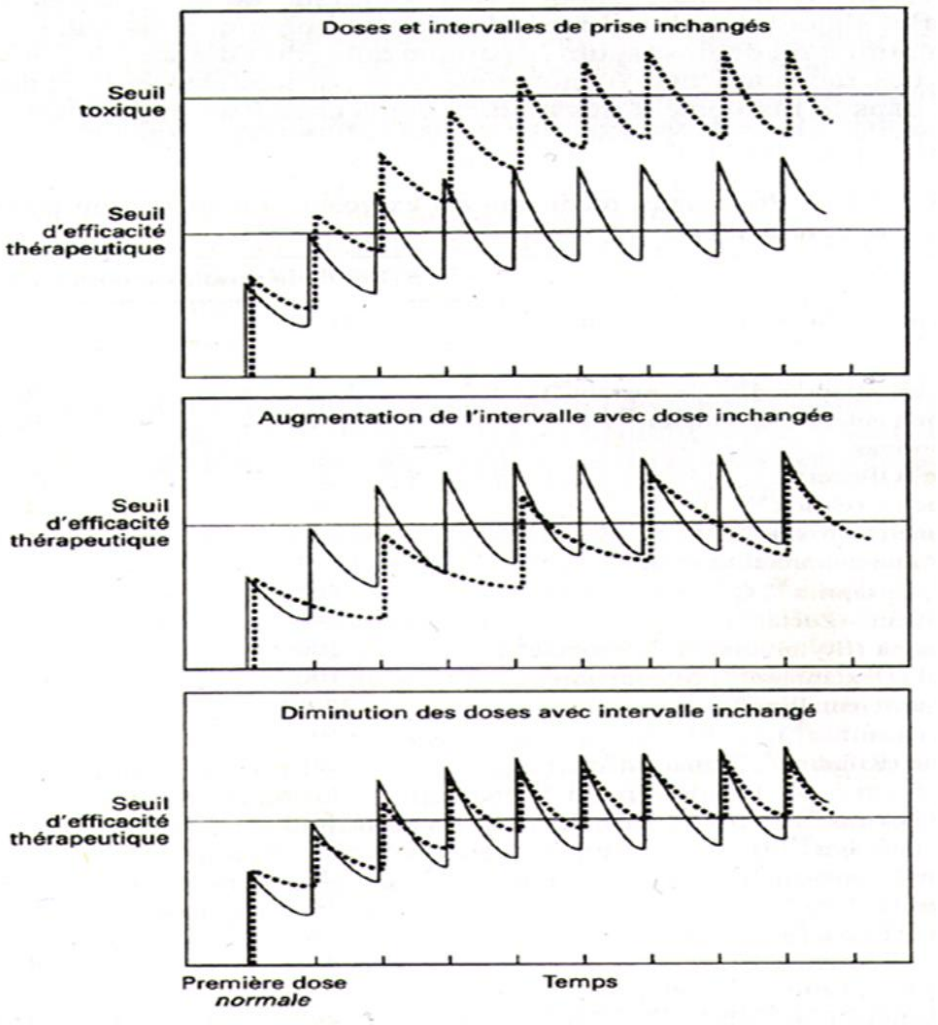


Figure 30 - Adaptation de la titration morphinique (Aubrun)

- Un certaine rigidité d'application

Malgré ces recommandations, la titration morphinique intraveineuse reste encore insuffisamment appliquée, ou avec retard, et les déviations au protocole recommandé sont fréquentes : dès les études princeps, 30% de déviation : doses de charge initiales supplémentaires, intervalles entre les bolus anormalement longs, arrêts prématurés indus[10,22,151] .

Une titration morphinique intraveineuse n'est pas toujours facile à mettre en œuvre malgré son efficacité. Notre étude princeps montrait déjà une certaine rigidité d'application de la titration morphinique IV dès sa première application à une large population. Sur 600 patients avec un taux de soulagement obtenu chez 82% des patients. Les variables associées à un défaut de soulagement étaient une déviation majeure par rapport au protocole (OR=17,3) et la survenue d'effets indésirables (11% des patients) (OR=13,0) avec interruption du traitement[22] (annexe 6). Les patients traumatisés consommaient significativement plus de morphine que ceux ayant une douleur abdominale, mais sans OR significatif concernant un moindre soulagement.

Plusieurs facteurs organisationnels participent probablement à ces difficultés de respect du protocole : la lourdeur de sa mise en place, particulièrement en situations dégradées et sa rigidité d'application. Cette méthode nécessite une voie veineuse quelle que soit la situation algique, ce qui a plusieurs conséquences, outre l'inconvénient d'être elle-même algogène : les délais de titration se voient parfois rallongés, suite au réflexe de coupler cette pose de voie à des prélèvements veineux diagnostiques, et on peut déplorer la « médicalisation » excessive des patients ambulatoires avec un risque septique et une moindre mobilité dans le service des urgences de ces derniers. Par ailleurs, cette technique est particulièrement consommatrice de temps infirmier, avec une présence quasi exclusive des personnels pendant la titration auprès du malade douloureux. Enfin l'aptitude à la rue est à 2h, ce qui compromet un parcours ambulatoire rapide.

Enfin, cette méthode n'est pas recommandée pour encadrer des gestes douloureux en traumatologie intra-hospitalière de réduction de fracture ou de luxation. Premièrement la douleur cible n'est pas atteignable tant que le traitement étiologique orthopédique n'est pas réalisé, deuxièmement du fait d'un effet rebond possible à l'arrêt du mécanisme nociceptif (réduction de luxation, etc..). Cela ne veut pas dire que la morphine est proscrite, mais le principe de titration n'est pas adapté par sa définition même à cette pratique[237]. Des recommandations spécifiques existent dans la littérature internationale et au niveau national pour la prise en charge des gestes douloureux[23,238].

- La tentation du Fentanyl

Compte tenu de sa liposolubilité, le fentanyl est régulièrement considéré comme un concurrent de la morphine[239,240] dans l'espoir de raccourcir les délais de soulagement (Tmax 3 minutes) par rapport à ceux de la morphine, pourtant déjà très courts en titration intraveineuse (moins de 30 min, avec 3 bolus intraveineux en dose médiane). Mais son action est très peu prolongée ce qui pose d'autres problèmes de prise en charge y compris organisationnels, et le risque respiratoire est supérieur[12,241].

LE NOUVEAU CONTEXTE DE RATIONALISATION OPIACEE

L'ubiquité pharmacologique de la morphine n'est plus aujourd'hui forcément accompagnée de la même ubiquité en pratique clinique. De nouvelles données changent le contexte d'utilisation de cette molécule puissante et qu'il faut savoir manier sur le long terme autant que sur le court terme lorsqu'on l'initie. De plus, une partie des patients des urgences sont des douloureux chroniques, ils sont donc parfois sujets à des patterns douloureux compliqués.

DES TRAITEMENTS ALTERNATIFS AUSSI EFFICACES

Dans la colique néphrétique[150,18] et en traumatologie[26,45,45] des études cliniques ont montré que d'autres traitements de la douleur sévère étaient au moins aussi efficaces[2] et sont parfois recommandés en première intention[180]. Dans les algies vasculaires de la face, les traitements sont également différents, comme dans le reste du champs des céphalées d'ailleurs[181]. Enfin, les antineuropathiques seraient à manier en première intention dans certaines situations, après dépistage par le score DN4[55].

En cas de douleur neuropathique suspectée, pour l'instant, en l'absence d'algorithme clair dédié à la douleur aiguë aux urgences, une titration morphinique reste faisable et efficace, sans modification des doses requises : nous avions réalisé en 2012[24] une étude sur un large nombre de patients pour l'évaluer.

HYPERALGESIE MORPHINIQUE

Par ailleurs, certaines douleurs sont rebelles aux morphiniques même avec un sentiment contre-productif voire de « généralisation de la douleur (extension de la zone douloureuse) » : la douleur peut se majorer après administration en cas d'hyperalgésie induite par les morphiniques. L'hyperalgésie aux opioïdes (HIO)[243] est définie comme un état de « sensibilisation » nociceptive causée par l'exposition aux opioïdes. Il s'agit d'une réponse paradoxale, qui se rencontre chez un patient recevant des opioïdes et qui devient plus sensible à certains stimuli douloureux. La prévalence clinique de l'HIO n'est pas connue. Cependant, plusieurs études contrôlées observationnelles et prospectives ont rapporté l'expression clinique de l'HIO chez l'homme[244]. La plupart des études ont été menées, soit sur des cohortes de toxicomanes ou lors d'une exposition péri-opératoire aux opioïdes chez des patients opérés[245,246]. Les urgentistes doivent suspecter une HIO lorsque l'effet des opioïdes semble faiblir en l'absence d'une progression de la maladie et que le niveau des douleurs augmente avec des doses croissantes de morphine. Il faut tout

particulièrement se questionner lorsque l'hyperalgésie est retrouvée dans un contexte sans étiologie nouvelle, ou devant la présence d'une allodynie diffuse sans rapport avec la douleur d'origine. Le traitement consiste à réduire le dosage des opioïdes et/ou les compléter par des modulateurs des récepteurs NMDA. Les morphiniques diminuent la transmission du signal nociceptif alors que les antagonistes des récepteurs NMDA agissent préférentiellement sur le phénomène de sensibilisation centrale associé à diverses conditions de douleur. Le manque d'efficacité de la morphine malgré des doses importantes sur certaines douleurs post-opératoires sévères pourrait être dû à l'activation des récepteurs NMDA. En l'absence d'inhibition de ces récepteurs, le processus évolue vers un changement complexe de la plasticité neuronale, responsable d'une sensibilisation centrale[56]. La céphalée par abus d'antalgique est une entité clinique différence, mieux comprise mais qui correspond aussi à une réaction paradoxale aux antalgiques. Dans ces 2 cas, on comprend que l'antalgie médicamenteuse n'est pas à manier de façon standard.

Sur le plan pratique, aux urgences, le développement d'associations thérapeutiques permettant de conserver un recours standardisé à la morphine en titration, tout en luttant contre l'hyperalgésie induite paraît une première solution au vue des dernières publications en science fondamentale (le mécanisme moléculaire de l'hyperalgésie n'interfèrerait pas avec celui de l'analgésie par récepteurs [mu] situés à la surface des neurones)[247]. La kétamine semble déjà une molécule prometteuse [248,249].

LE SPECTRE DU MESUSAGE AUX OPIACES

La crise des opioïdes que traverse le continent américain est un nouvel environnement sociétal qui témoigne d'une problématique d'incitation pharmaceutique particulière[35]. L'oxycodone serait devenu le médicament le plus prescrit en Amérique. Une étude récente a permis de mettre en lumière l'escalade des thérapeutiques opiacées inadaptées sur les 20 dernières années en France[250]. Le contexte légal des prescriptions n'est évidemment pas le même qu'en Europe, moins libérale, mais les programmes de lutte contre l'oligoanalgésie sont partiellement incriminés par les auteurs américains. Ceux-ci ont étudié la part de responsabilité des urgences dans cette crise sur leur sol[251–254], en plus d'établir des facteurs de risque précis dans leur population de consultants[201,255,255–257].

Un résultat intéressant pour nous est que la plupart des overdoses et des complications aux opiacées surviennent dans le cadre d'une observance normale au traitement prescrit. En résumé, ils observent un élargissement des indications aux morphiniques, y compris dans le cadre de la

douleur aiguë non cancéreuse, avec un recours prématuré au palier 3, qui résulterait d'une mauvaise formation voire d'une mauvaise interprétation des campagnes de lutte contre la douleur aux États-Unis. Par ailleurs, les patients ambulatoires et traumatologiques légers sont un terrain potentiel de détournement de l'usage normal des opiacés[258].

On ne peut méconnaître cette littérature abondante et précise. L'observatoire des médicaments antalgiques est d'ailleurs très actif à ce sujet en France et émet des rapports réguliers avec l'ANSM[36]. Par ailleurs, ce sont plus les paliers 2 qui sont aujourd'hui dans la cible de nos autorités légales, vu le mésusage de ces opiacés faibles davantage que de nos paliers 3. La titration morphinique intraveineuse aux urgences n'est absolument pas désignée comme un risque de mésusage opiacé.

INNOVER PAR UNE TITRATION MORPHINIQUE INHALEE : OUTILS DISPONIBLES

BASES DE LA NEBULISATION OPIACEE

Concernant les aérosols d'opiacés au sens large, nombre de travaux sont disponibles concernant les techniques de nébulisation elles-mêmes, mais les connaissances en pharmacocinétique et pharmacodynamie sont pauvres et les données de la littérature non transposables.

DES DONNEES CLINIQUES RARES EN DOULEUR ET NON STANDARDISEES

On ne dispose que de quelques données chez le volontaire sain (VS) et en génétique en dehors de tout stimulus douloureux, mais les résultats sont sans concordance et la dyspnée semble avoir été l'axe de recherche prioritaire. Un mécanisme d'action local surajouté (intra pulmonaire) est alors souvent décrit et invoqué comme justification du choix de cette voie d'administration [259].

Il en va de même des études cliniques, la plupart des travaux réalisés concernent des patients dyspnéiques et non douloureux, cancéreux ou insuffisants respiratoires chroniques en hospitalisation [260–262]qui reçoivent de 2 à 45 mg de morphine inhalée. Quelques travaux ont été réalisés en pédiatrie aiguë [263] et en traumatologie d'urgence [264–266], mais certains protocoles proposent du chlorhydrate de morphine inhalé, d'autres du fentanyl[263]. Les techniques d'aérosols varient d'une étude à l'autre, de même que les doses (sans base claire de calcul), les critères et les temps d'évaluation de la douleur (EVA à 10 min, à 30 min…), les intensités douloureuses incluses (douleurs modérées et sévères testées simultanément). L'usage du fentanyl en pédiatrie semble un peu mieux standardisé avec des doses poids quasi identiques allant de 1,5 à 4 µg/kg en traumatologie d'urgence [263,267]. De même chez l'adulte, on retrouve plusieurs études proposant une administration de 150 à 250 microgrammes de fentanyl inhalé [267,268].

BASES PHARMACOCINETIQUES DISPONIBLES

Dans le cas de la morphine, les données de la littérature indiquent qu'elle serait probablement absorbée par le système oto-rhino-laryngé et le système bronchopulmonaire, [261,263,269]. Certaines études cliniques tendent à montrer un soulagement surtout en début de nébulisation, dans les 5 premières minutes (lorsque cela est mesuré), d'autres montrent une plus grande rapidité d'apparition des métabolites de la morphine dans le sang que lors d'autres voies d'administration mais sans les corréler à une évaluation de la douleur[263,264,270,271]. Les temps de nébulisation sont

arbitraires, avec du coup une grande variabilité dans la cinétique de l'absorption des opiacés testés, et des études difficiles à comparer. L'évaluation de la douleur est du même coup différente à chaque étude dans sa programmation, avec des temps là encore difficilement comparables. Au final, les biodisponibilités mesurées varient de 8% à 59%, les délais de l'effet pic iraient de 0 à 10 min, tantôt comparables, tantôt préférables à une administration per os. L'absorption est tantôt décrite comme un modèle exponentiel, tantôt comme une courbe inverse avec une absorption immédiate entre 50 et 75%.

Quelques études ont tenté de déterminer précisément les liens entre pharmacocinétique des opiacés et taille des particules aérosolisées[272–275] , matériel aérosol. Il semblerait que plus les particules aérosolisées sont grosses plus la fraction inhalée est importante, et que l'air plus humide favorise l'augmentation de taille des particules et leur diffusion (à partir de la trachée et des bronches). Mais nous ne disposons d'aucune donnée sur les rapports débit inspiratoire (débit de l'aérosol et participation active du patient), fraction inhalée et fraction absorbée. Les modalités d'arrêt d'un aérosol ne sont jamais évaluées (arrêt patient ? soignant ?). Les mécanismes locaux de synthèse des dérivés morphiniques ne sont pas comparés à une efficacité analgésique, ni les délais plasmatiques mesurés, à des délais antalgiques[259]. Là encore, les données sont insuffisantes et méritent d'être complétées.

LES PROTOCOLES DE TITRATION

- Un nombre insuffisant à fortiori aux urgences

Les études disponibles en "douleur aiguë", proposent la plupart du temps un protocole avec « dose de charge », selon un principe de dose-poids. Pourtant, bien que le mode d'absorption de la morphine soit sûrement différent de celui observé lors d'autres voies d'administration, la variabilité des effets de la morphine pour une même concentration plasmatique a peu de chance de s'amender. A la décharge des chercheurs, aucune étude préliminaire déterminant avec précision quel « bolus » standardisé en aérosol pourrait être répété, avec comme corollaire principal au soulagement la sécurité et la tolérance du patient, données pharmacocinétiques à l'appui, n'a encore été publiée, y compris chez le volontaire sain. Une étude a testé sans succès aux urgences une dose de 0.2 mg/kg de morphine [264]. Seules deux études dans la littérature, plus anciennes, testant respectivement 20 mg et 50 mg de morphine nébulisée concluent au soulagement, mais dans des indications ciblées (douleurs thoraciques) et en soin intensif où l'organisation du travail et les modalités de surveillance des effets secondaires sont différents[265,269]. Une troisième s'est intéressée aux patients drépanocytaires[276], mais là encore

cette étude n'est pas extrapolable à la majorité des patients titrés des urgences. Par ailleurs, les temps d'évaluation de la douleur semblent déterminés empiriquement.

- Un design atypique

On ne retrouve qu'un seul essai très récent aux urgences, publié en 2015, mais dont l'étude de « dose » n'est pas l'objectif principal. C'est une étude de titration morphinique comparative, titration aérosol versus titration intraveineuse [266], avec comme critère de jugement principal une réduction équivalente de 50% de l'intensité douloureuse entre les 2 méthodes. La population n'est pas tout à fait représentative de la population globale présentant une douleur aiguë sévère aux urgences (« jeune » et exclusivement traumatologique), mais 2 doses « bolus » de chlorhydrate de morphine ont été testées selon un véritable schéma de titration standardisé. Les auteurs comparent 2 « bolus » aérosols respectivement 10 et 20 mg, avec une administration toutes les 10 minutes, d'un aérosol à un débit de 8l/minute par un système pneumatique ubiquitaire, durant lui-même 10 minutes, répété jusqu'à 3 fois avant protocole « Rescue » intraveineux en cas d'échec antalgique. L'échelle EVA habituelle était utilisée comme critère d'évaluation du soulagement. Les auteurs montrent une efficacité plus rapide de la titration aérosol par des bolus de 20 mg de chlorhydrate de morphine (97%vs 78%) par rapport à une titration intraveineuse par des bolus répétés de 2 mg de morphine. Ils concluent à une équivalence d'effet pour le bras utilisant des bolus à 10 mg. Ils concluent aussi à moins d'évènements indésirables dans les 2 bras inhalés par rapport au bras intraveineux (effets secondaires mineurs classiques). Ces résultats sont cependant à interpréter avec prudence. Les doses intraveineuses utilisées pour le traitement de référence par titration intraveineuse sont inférieures à celles habituellement recommandées par la SFMU. Par ailleurs, le nombre médian de bolus conduit à s'interroger sur le terme de « titration » au final. Il s'agit bien d'administrer une dose qui n'est pas calculée par rapport au poids du patient, mais dans le groupe « 20 mg », le nombre médian de bolus est de 1 versus 2 dans le groupe « 10 mg ». Dans le bras IV le nombre médian de « bolus » est plus attendu, de l'ordre de 4 bolus, et moins de 10% des patients nécessitent 1 seul bolus. Peut-on considérer le bras « 20 mg » comme un modèle de titration alors qu'un bolus unique a déjà une efficacité thérapeutique suffisante ? Il s'agit plus vraisemblablement d'une dose de charge.

- Des données de sécurité rassurantes

Dans l'étude de Grissa et al, un des résultats majeurs est l'évaluation des effets secondaires de la morphine nébulisée sur une population suffisamment large de patients aux urgences.

La sécurité d'administration d'1 « bolus » aérosol de 20 mg et celle de 2 « bolus » de 10 mg semble maintenant partiellement établie grâce à cette étude comme le montre le tableau ci-dessous :

Table 3
Side effects

	IV morphine, n = 103	Neb10, n = 97	Neb20, n = 100
Minor (n)			
Sleeping	3	1	0
Dizziness	10	2	4
Vomiting	3	1	1
Nausea	3	1	0
Rash	0	1	0
Total	19*	6	5
Major (n)	0	0	0

* $P < .05$ between IV morphine group and both nebulization groups.

Figure 31 - Effets secondaires retrouvés dans l'étude de Grissa et al[266]

MODELES EXPERIMENTAUX DISPONIBLES EN RECHERCHE CLINIQUE SUR LA DOULEUR SEVERE ET LES OPIACES

UTILISATION DU REFLEXE RIII

- Bases neurologiques

En utilisant un stimulus électrique transcutané sélectif ou à proximité du nerf sural, on peut obtenir le réflexe dit « RIII » au niveau du biceps sural, en activant directement les fibres Ad et C en court-circuitant ces terminaisons cutanées. C'est le réflexe de flexion nociceptif du nerf sural, réflexe spinal polysynaptique.

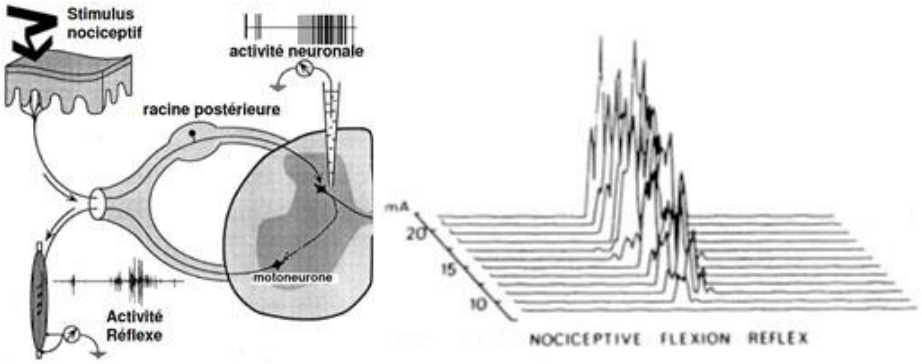


Figure 32 - Lieu d'aval de mesure possible de l'activité neuronale par réception de l'activité électrique du système effecteur (Guirimand)[65]

- Modèle de douleur utilisant le réflexe RIII chez le volontaire sain[277,278] :

La stimulation est délivrée en général au niveau de la malléole externe de la cheville (cf. Figure ci-dessous)[279,280]. Il faut considérer ce modèle sous l'angle de la perception émotionnelle d'un stimulus douloureux expérimental. L'association du stimulus électrique au choc électrique, par exemple, peut jouer un rôle dans la manière dont les sujets le perçoivent[86,281]. Ou, à l'opposé, on peut penser que le caractère furtif de l'impulsion électrique est mieux supporté qu'un stimulus ischémique ou que l'immersion d'un membre dans l'eau froide, qui se rapprochent plus d'une douleur réelle. Selon l'intensité du stimulus délivré (variation d'ampérage), les impulsions sont ressenties comme une perception tactile ou à type de piqûre bien localisée et fugace, s'interrompant immédiatement à l'arrêt du stimulus.

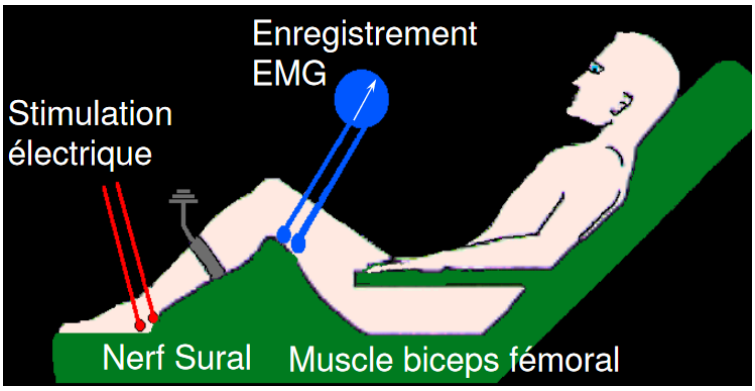


Figure 33 - Protocole nociceptif exploitant le réflexe « RIII », D'après JC Willer[280]

Les études qui emploient ce mode de stimulation douloureuse sont nombreuses[89,278,280,282,283,283–287], ce modèle reste la méthode de référence en douleur aiguë. En réalité, les protocoles utilisés ne sont pas homogènes, et il est difficile de comparer les résultats entre eux. Les durées de stimulations vont de 0.5 ms à 10 ms lorsqu'on recourt à des séquences groupées, les intervalles libres de 6 à 30 minutes. Malgré sa popularité cette méthode a pour faiblesse de nécessiter un « calibrage » de la douleur, par une série de stimuli (20 à 30 selon les séries) avant d'étudier toute intervention thérapeutique ou tout paramètre physico-chimique lié à la douleur, sa reproductibilité est donc limitée[288,289]. Souvent un enregistrement électromyographique (EMG) est employé pour mesurer de façon « objective » la réponse douloureuse, couplé aux échelles de perception de la douleur, alors que les premières recherches s'attachaient à valider sa capacité de reflet de la subjectivité douloureuse [290–293]. La réponse EMG paraît plus stable et semble être devenue un monitoring de référence pour les auteurs avec des critères de standardisation proposés (taille des électrodes, surface de préparation, prise en compte de la masse musculaire et adipeuse)[288]. Par ailleurs, de nombreuses études testant les opiacés chez le volontaire sain et l'inhibition du réflexe « RIII » font l'objet de publications mais aucune ne reproduit le même schéma protocolaire, ce qui rend leur analyse comparée tout aussi délicate[286,289,294–296]. Il convient donc de procéder si possible à une validité intrinsèque de ce modèle lorsqu'on l'emploie à défaut de réelle validation extrinsèque. Certaines études proposent d'autres modes de stimulations douloureuses [288,297–300], mécaniques, thermiques plus récemment (lasers, chaud, froid), dans d'autres sites, cutanés, viscéraux (ballonnets œsophagiens entre autres), avec une validation pour les opiacés encore plus hasardeuse. Certains auteurs essaient d'établir des guidelines en fonction du caractère aigu ou chronique de la douleur, des molécules testées.

Les travaux de recherche qui ont eu pour but de tester un aérosol d'opiacé en intégrant un modèle « douleur » chez le volontaire sain sont insuffisants.

MÉTHODE DE DÉTERMINATION DE DOSE « UP *AND* DOWN »[301]

Dans le cas d'études cliniques de phase I, dans lesquelles il est nécessaire de déterminer une dose efficace et bien tolérée, on peut en cas d'effectifs réduits utiliser une méthode randomisée particulière qui se nomme « Up-and-down »[302,303]. Cette méthodologie a été développée par l'équipe de W.J. Dixon en 1965. Depuis c'est une méthode utilisée régulièrement en anesthésie pour établir les doses des morphiniques dans différentes situations expérimentales ou de recherche clinique en post-opératoire[304,305]. Elle consiste à déterminer une dose médiane pour un groupe de patients ou de volontaires sains inclus, l'« équivalent dose (ED) » 50, en utilisant la série de doses allouées séquentiellement vers le haut et/ou vers le bas. La dose médiane d'efficacité du médicament est ensuite calculée pour les patients chez qui le médicament était efficace. La méthode la plus classique consiste à déterminer la dose administrée à un volontaire sain, en fonction de la réponse immédiate du patient précédent à l'intérieur de son groupe de randomisation. Ainsi, sur l'exemple ci-dessous[306], les étoiles sont les échecs de réponse à la dose administrée tandis que les cercles sont les succès. La ligne pointillée est l'ED50.

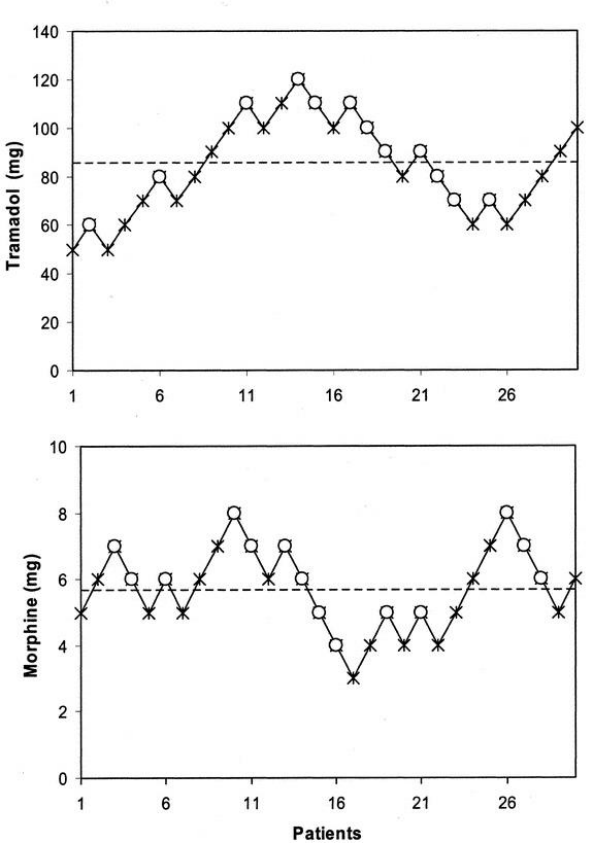


Figure 34 - ED50 en post-opératoire pour différents opiacés selon Marcou294

Une deuxième méthode randomise les doses allouées selon une technique statistique plus complexe. Les patients se voient attribuer séquentiellement le niveau de dose immédiatement supérieur, identique ou immédiatement inférieur selon une certaine distribution de probabilité. Il est démontré que l'on peut choisir ces probabilités afin de centrer de manière unimodale les assignations de niveaux de dose autour de tout quantile cible d'intérêt, en tenant compte d'autres paramètres que la seule réponse immédiate du patient. Dans l'exemple ci-dessous [307], le critère de jugement était le délai médian de soulagement. Les ronds pleins correspondaient aux échecs de traitement et les cercles aux succès. La ligne pleine représente l'ED50 et les lignes discontinues sont les intervalles de confiance à 95%.

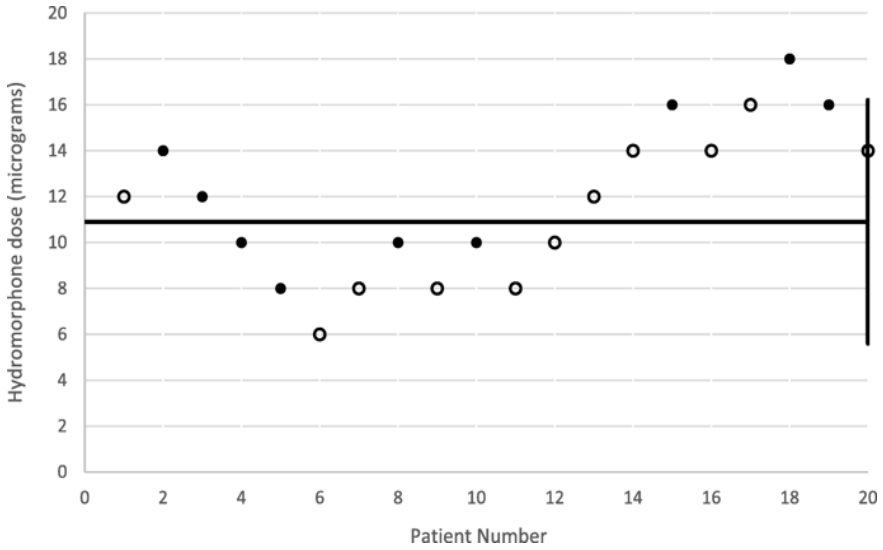


Figure 35 - ED50 pour l'Hydromorphone dans l'étude de Vikas O'Reilly-Shah & Grant C Lynde[307]

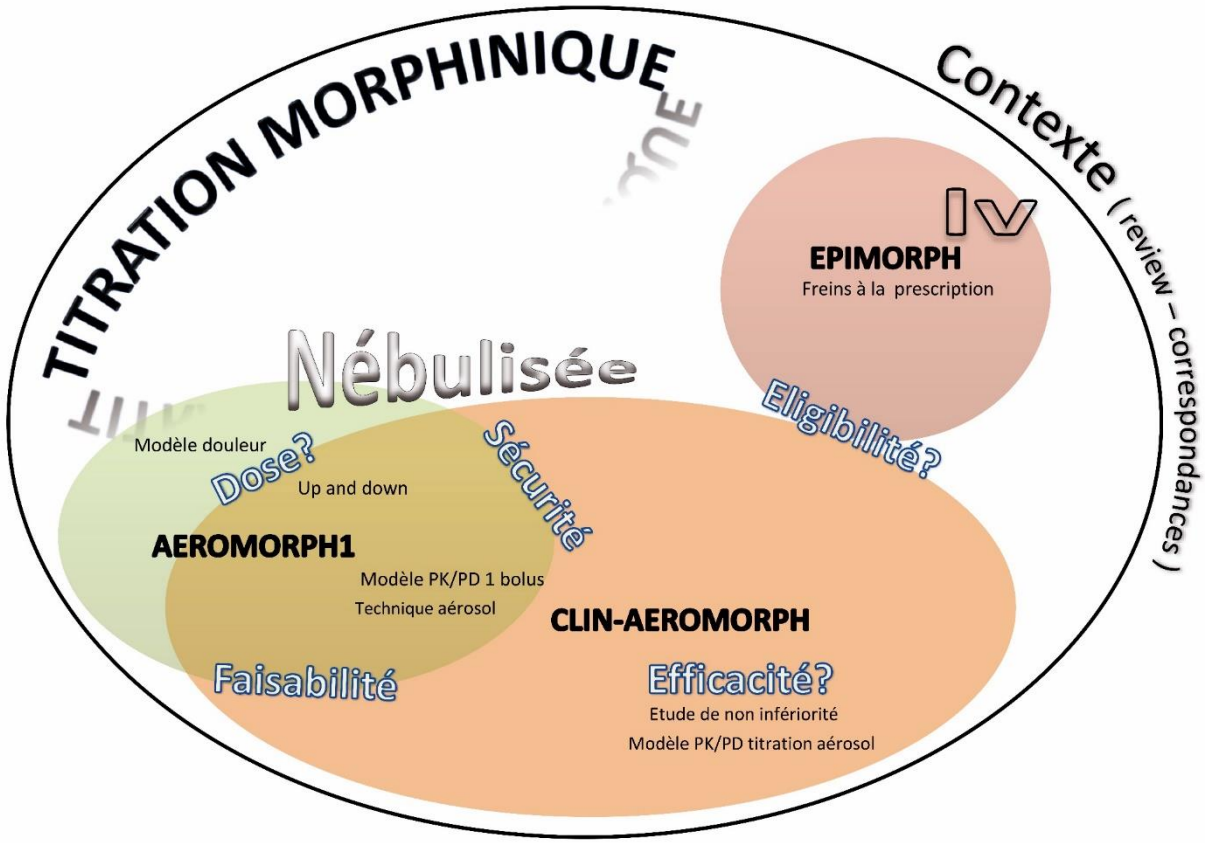
Même dans ce type de méthode, les règles de marche aléatoire ont l'avantage d'être simples à mettre en œuvre, et avec des outils mathématiques à « loi » connue. La méthode up-and down est donc une méthode facile et de référence dans les études de phase I sur les opiacés quand les effectifs sont réduits, comme c'est le cas dans les modèles de douleur provoquée testant des opiacés[117,308].

POINTS CLEFS

En bref, au vu des résultats de la littérature, nombre de questions restent donc posées avant de pouvoir proposer une titration inhalée alternative à la titration Intraveineuse. Les points clefs de cette synthèse bibliographique sont :

1. La biodisponibilité exacte d'un aérosol de chlorhydrate de morphine selon un système de nébulisation utilisé en routine sur une prise murale hospitalière n'est pas connue.
2. Aucune conversion simple ne peut être faite entre le bolus intraveineux de référence de 3 mg ou 2 mg en intraveineux et les doses à proposer en aérosol.
3. Le délai idéal entre chaque bolus aérosol n'est pas non plus testé, et ne peut être déduit de ce qui est proposé en intraveineux.
4. Des pistes explicatives concernant les mécanismes pharmacodynamiques d'un soulagement par voie aérosol doivent être précisées par des études destinées à tester la douleur et son soulagement.
5. Les travaux de recherche qui ont eu pour but de tester un aérosol d'opiacé en intégrant un modèle « douleur » chez le volontaire sain sont insuffisants.
6. Une méthode up-and down est la méthode habituelle de recherche de dose préliminaire chez les volontaires sains en petit nombre.
7. La variabilité inter-individuelle de la morphine invite à réaliser une modélisation en pharmacocinétique de population (PK pop)
8. La titration inhalée paraît être une thérapeutique innovante, mais sa capacité d'intégration à l'organisation des urgences n'est pas mesurable actuellement.
9. Un diagnostic approfondi des échecs de la titration morphinique intraveineuse en conditions professionnelles quotidiennes est à réaliser.
10. Les particularités organisationnelles des services d'urgences (zones ou filières de soins, circuit médicamenteux) sont des éléments à intégrer.

2 - TRAVAUX ORIGINAUX



PROBLEMATIQUE 1 –

INITIATION D'UNE TITRATION MORPHINIQUE PAR VOIE AEROSOL POUR LA PRISE EN CHARGE DES DOULEURS SEVERES AUX URGENCES

RATIONNEL

Comme nous l'avons exposé dans la partie « synthèse bibliographique », les aérosols de morphine sont une alternative connue mais les informations disponibles sont insuffisantes chez l'adulte, et ne respectent pas le principe de titration, proposant le plus souvent le recours à un opiacé « en dose de charge », selon un principe de dose-poids. A contrario de cette démarche, nous souhaitions proposer une voie inhalée d'administration du chlorhydrate de morphine mais avec une biodisponibilité facile à maîtriser, et des conditions de sécurité non dégradées par rapport au traitement de référence. Cela nous a paru la seule condition valable pour proposer une nouvelle approche thérapeutique à la titration intraveineuse de référence actuellement recommandée dans les services d'urgences. L'idée est d'apporter des doses fractionnées de morphine y compris en aérosol et donc de proposer un schéma d'administration et de pharmacodynamie identique entre les 2 voies d'administration. Cette démarche nous a paru un préalable obligatoire avant d'envisager d'autres modes de nébulisation non titrés, avec une autre balance bénéfice/risque. L'objectif est de garantir l'administration la plus standardisée et reproductible possible, pour obtenir un soulagement complet.

Dans le but de proposer une titration inhalée par technique aérosol, nombre de questions restées en suspens dans la littérature devaient être résolues : Quel est le meilleur opiacé pour cette voie d'administration (Morphine, Fentanyl)? Quelle dose est efficace et bien tolérée ? Quelle est l'équivalence de dose entre voie intraveineuse et voie inhalée ? Quels sont les délais d'action ? A quel modèle pharmacocinétique a-t 'on à faire (unicompartimental ? Bicompartimental ?). Dans les études cliniques chez le volontaire sain (VS), on ne disposait que de quelques données de pharmacocinétique sur la morphine nébulisée mais en dehors de tout stimulus douloureux (la dyspnée semble avoir été l'axe de recherche prioritaire) et les résultats sont sans concordance[270–273,309].

METHODOLOGIE GENERALE

Devant l'absence de données pharmacologiques suffisamment solides, des travaux initiaux de phase I chez le volontaire sain douloureux via l'étude AEROMORPH1-BIOMEX nous ont paru un préalable incontournable à un essai clinique de grande ampleur aux urgences. L'objectif était de produire des données en condition de standardisation, en limitant les comorbidités, les interactions médicamenteuses, à défaut de contrôler les variabilités inter et intra individuelle des morphiniques.

Puis, utilisant une partie des résultats de cette étude, en addition à de nouvelles données dans la littérature, nous avons mis en place une étude multicentrique clinique aux urgences de phase III nommée CLIN-AEROMORPH, pour tester l'efficacité antalgique d'une titration morphinique initiée par voie « aérosol » (bolus répétés de chlorhydrate de morphine en nébulisation). Devant l'absence de données préliminaires suffisantes, il nous a paru licite de proposer une « initiation » de titration par cette nouvelle voie d'administration plutôt qu'une titration aérosol exclusive. Il ne nous a pas semblé éthique, y compris sur le plan scientifique, de proposer une titration par nébulisation exclusive dans l'état actuel des connaissances : la méthode intraveineuse est un modèle très efficace (99% de soulagement lorsqu'il n'y a pas de déviation au protocole[22]). Par cette première titration « combinée », séquentielle, en aérosol puis en intraveineux, on poursuit bien un objectif de simplification de l'accès à la morphine, mais en cas d'échec on ne prolonge pas de façon artificielle l'accès à la méthode de référence. Un protocole « rescue » nous paraissait insuffisant pour répondre à cette exigence.

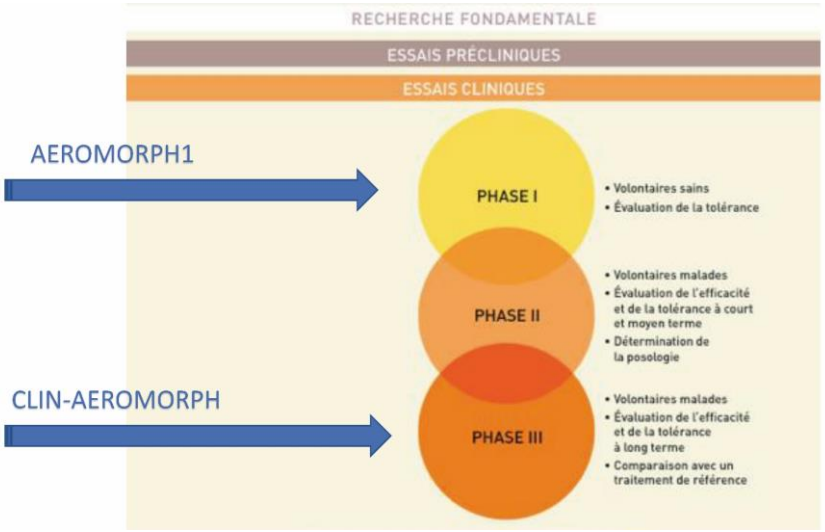


Figure 37 - Typologies d'étude clinique utiles pour la problématique 1

1 - ETUDE CLINIQUE SUR VOLONTAIRES SAINS

Etude AEROMORPH1-BIOMEX

2013/004/HP
n° EUDRACT : **2013-001977-26**

Première évaluation du chlorhydrate de morphine en nébulisation par comparaison à la voie intraveineuse chez le volontaire sain : Etude de dose préliminaire *AEROMORPH I*

Les biomarqueurs de stress après stimulus douloureux modéré chez les volontaires sains : influence de la morphine intraveineuse

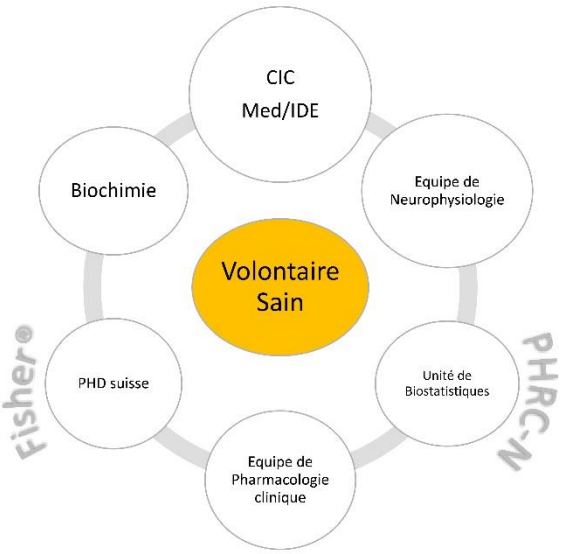


Figure 38 – Acteurs impliqués

Résumé

Financés par un programme de recherche national (PHRCN 2012), nous avons réalisé au CHU de Rouen, une étude monocentrique de type "phase 1", au centre d'investigation clinique (CIC) chez le volontaire sain. L'objectif était de déterminer la dose du bolus de morphine nébulisée à administrer de façon répétée au cours d'une titration chez des patients aux urgences (étude CLIN-AEROMORPH prévue) et d'établir des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de cette voie d'administration opiacée innovante. Cette étude a comparé 3 groupes indépendants de traitement opiacé en bolus unique selon un protocole expérimental de douleur induite par réflexe nociceptif au membre inférieur. Nous établissions l'effet sur la douleur (monitorée par l'EVA) de la morphine nébulisée, du fentanyl nébulisé, de la morphine intraveineuse et nous réalisions des dosages de la morphine et de ses conjugués (M6G, M3G) pendant la totalité de la nébulisation, et jusqu'à 360 minutes après l'administration de l'aérosol. Les doses étaient augmentées progressivement à l'intérieur de chaque bras de traitement selon la méthode d'up and down[301], jusqu'à soulagement d'une douleur modérée à l'échelle de la population testée dans un bras de traitement, c'est-à-dire telle que la dose "bolus" efficace de morphine ou de fentanyl soit obtenue chez 50% des volontaires sains (ED50) soumis à une stimulation douloureuse modérée ($40 \leq EVA \leq 60$). Le but était de pouvoir calculer un ratio de dose entre l'ED50m/iv (pour le groupe morphine intraveineuse), et l'ED50m/I (pour le groupe morphine inhalé). En sus, une étude ancillaire sur les marqueurs biochimiques du stress et de la douleur (cortisol et copeptine) a été réalisée, l'étude BIOMEX, fruit d'une collaboration avec l'industrie (Fisher®), le département d'Anesthésie de l'hôpital Pitié Salpêtrière et un médecin urgentiste suisse en post-doctorat. A ce jour, l'intensité/la perception des douleurs est peu objectivée sur le plan biochimique comme son soulagement par morphinique. Un biomarqueur objectif pour évaluer la douleur en situation stressante (hospitalisation d'urgence, ponctions veineuses, etc…) représenterait un outil diagnostic et pronostic aux urgences, en particulier chez des patients qui ne peuvent pas s'exprimer eux-mêmes. AEROMORPH 1 proposait un cadre adapté à cette problématique avec des situations de stress distinctes des stimulations douloureuses nociceptives neurophysiologiques, et permettait d'étudier l'impact opiacé sur ces biomarqueurs.

L'étude AEROMORPH1 n'a pas pu remplir son objectif principal par manque d'effectifs dans chaque bras de traitement car les doses maximales prévues ont été insuffisantes pour que le soulagement soit obtenu tel que $EVA \leq 20$, critère de jugement probablement trop ambitieux. Mais la majorité des objectifs secondaires de l'étude ont été atteints. Nous avons même établi un modèle expérimental original de douleur modérée provoquée pour optimiser l'inclusion de nos volontaires sains avant la séance de test médicamenteuse dont témoignent 3 designs d'étude [cf. annexe 1

figures 99-101]. Cette démarche d'adaptation du modèle par réflexe de nociception (modèle RIIIr) qui fait habituellement référence, a nécessité un travail de construction expérimental d'une part, d'analyse à part entière d'autre part, ouvrant à un objectif de valorisation scientifique par son côté inédit (article soumis ci-après). Trois groupes de volontaires sains à comportement « douleur » ont pu être distingués, pendant cette étude de neurophysiologie expérimentale, dont un profil « endurant » qui peut représenter une opportunité d'exploration de la « down-régulation » de la nociception. Sur le plan des biomarqueurs de stress, les données sont suffisantes pour fournir des premiers résultats y compris par comportement « douleur », intéressants même s'ils sont d'ordre exploratoire (résultats supplémentaires). Au total, ces résultats de modèle « douleur » soulignent la difficulté de tester des morphiniques sans établir un profil « douleur » et « stress » au préalable sous peine de mésinterpréter la réponse antalgique.

Enfin, en préalable à CLIN-AEROMORPH nous avons pu tester la faisabilité de notre technique aérosol jamais utilisée avant, avec cette durée et cette modalité de nébulisation voulue la plus simple possible, et nous avons pu vérifier la tolérance des aérosols sur le plan respiratoire et systémique. Nous avons validé l'emploi d'un aérosol de 5 minutes pour 3 ml de solution d'opiacé, nébulisé à 10 litres d'air /minutes. Une description pharmacocinétique d'un "bolus" aérosol de chlorhydrate de morphine standardisé est possible malgré les doses insuffisantes utilisées pour un effet antalgique, comme de l'ensemble de ses métabolites (résultats supplémentaires). Cette analyse suggère notamment une absorption progressive (type 1), un effet pic à 5 minutes, un métabolisme hépatique (M3G élevé), et retardé. La réalisation d'un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) paraît plus incertain du fait de la faible variabilité des profils individuels.

Schématisation

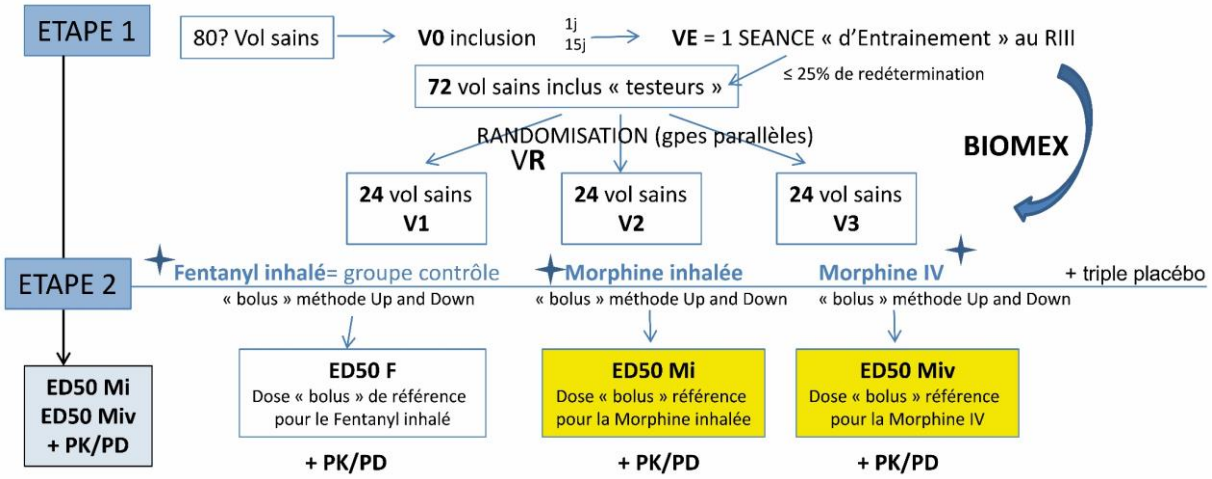


Figure 39 - Planification de l'étude AEROMORPH1 – Design 3

Figure 40 - Séance d'entrainement électrophysiologique

Figure 41 - Chronologie des design d'AEROMORPH1

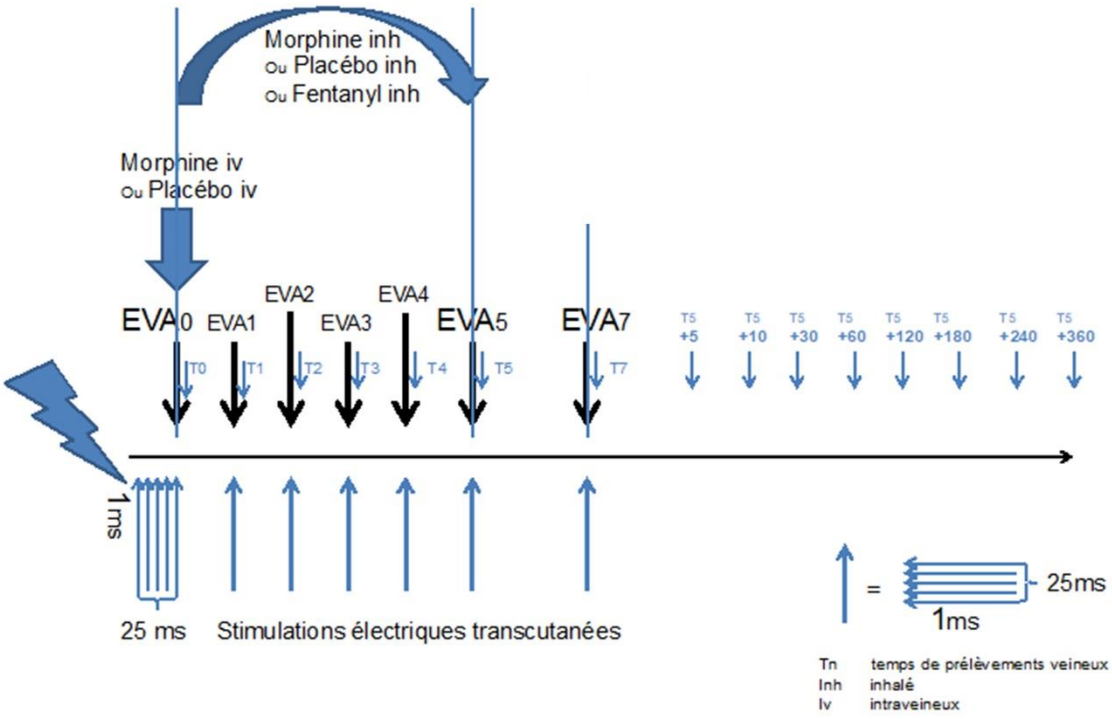


Figure 42 – Procédures appliquées dans l'étude AEROMORPH I : à la VO1,VO2,VO3 ou VE1,VE2,ou VE, puis à la VR

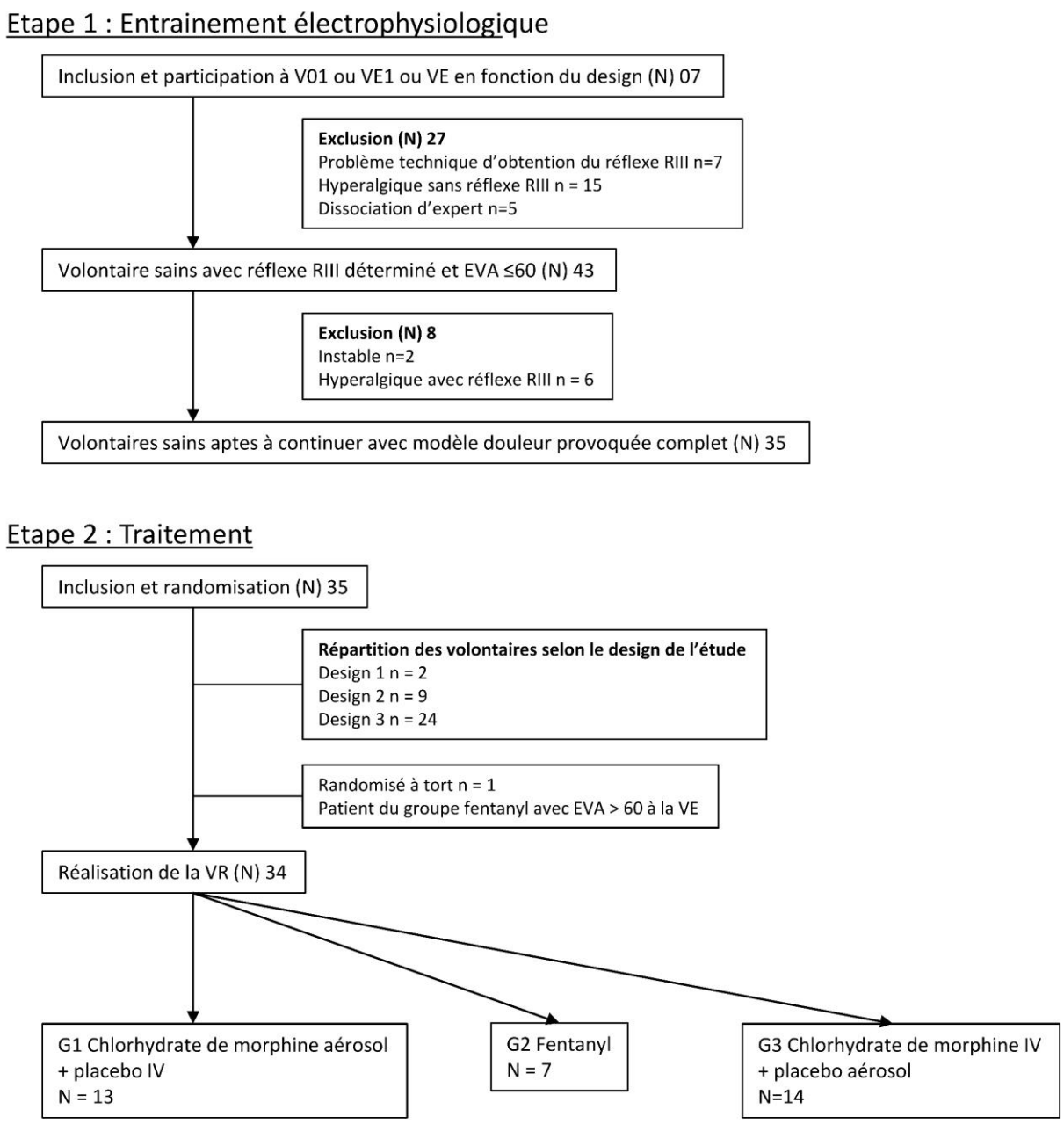


Figure 43- Diagrammes de flux de l'étude AEROMORPH I : Entrainement électrophysiologique correspondant aux visites VO ou VE, puis traitement à la visite VR

Résultats soumis à la publication

ARTICLE 1 :

Calibration d'un modèle douleur par réflexe nociceptif pour cibler la douleur modérée chez les volontaires sains

V E LVOVSCHI, N CHASTAN, E HOUIVET, MP TAVOLACCI, LM JOLY

PAIN

Targeting moderate pain in healthy volunteers by individual calibration of a nociceptive flexion reflex model

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Targeting moderate pain in healthy volunteers by individual calibration of a nociceptive flexion reflex model
Article Type:	Research Paper
Keywords:	Nociceptive flexion reflex; RIII threshold, pain assessment, healthy volunteers, pain model, Nociception, noxious stimuli, neurophysiology
Corresponding Author:	VIRGINIE LVOVSCHI, M.D. Centre Hospitalier Universitaire de Rouen Rouen, Haute-Normandie FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Centre Hospitalier Universitaire de Rouen
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	VIRGINIE LVOVSCHI, M.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	VIRGINIE LVOVSCHI, M.D.
Additional Information:	
Question	Response
Have you posted this manuscript on a preprint server (e.g., arXiv.org, BioXriv, PeerJ Preprints)?	No

Fundings

The study was supported by a grant from the French Ministry of Health ("Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2012" of the French Ministry of Health). The study was sponsored by the Rouen University Hospital, and monitored by the Clinical Investigation Center (CIC) of Rouen University Hospital.

The funder has no role in the study design, collection, management, analysis or interpretation of data, nor in the writing of the report and decision to submit. The investigators of this experiment have no competing interest with this study.

The study received neither industry funding nor financial/non-financial support by any organization that may have an interest in its results.

Conflicts of interests

none

Abstract *250 words (249)*

Nebulization route may represent a solution to improve morphine availability for morphine titration requirements in emergency departments for severe acute pain. However, emergency researchers need stronger fundamentals as clinical experimental models of induced pain in healthy volunteers (HVs). A French phase I trial in HVs provided the opportunity to adapt a classical Nociceptive Flexion Reflex (NFR) model to test a clinical objective based on a targeted moderate pain level. A predefined pain interval was first used for eligibility to receive small boluses of opiates. We present here the steps involved in the model construction and data analysis of neurophysiological and pain components. We recruited 73 adult HVs, for one standardized sural nerve electrostimulation test session. The aim was to assess pain related to increased stimulation intensity until 40 /100 ≤ Visual Analog Scale (VAS) ≤ 60/100 during and/or after individual RIII reflex (RIIIr) threshold determination. Past history, altering pain threshold, and morphine contraindications were exclusion criteria. RIIIr recordings/VAS assessments were collected at each step, analysed by 2 independent experts. Bivariate analyses of influence factors were performed. The complete model was reached for 50% of HVs, 21% immediately at threshold. These results were mainly linked to our strict non-severe pain design, 30% of HVs with VAS> 60 and not to technical failure (10%). Our experiment confirms that RIIIr and VAS characteristics are difficult to correlate in progressive NFR models, but highlights a “pain-resistant” HV subgroup that should be considered before drug tests, and investigated, according to this mandatory variability.

Title page

Targeting moderate pain in healthy volunteers by individual calibration of a nociceptive flexion reflex model

LVOVSCHI Virginie Eve, M.D, Emergency Department, Rouen University Hospital, F-76031, UNIROUEN, INSERM U 1073, Rouen University Hospital, INSERM CIC-CRB 1404, F 76000, Rouen, France.

CHASTAN Nathalie, Rouen University Hospital, Department of Neurophysiology, F 76000, Rouen, France.

HOUIVET Estelle, Rouen University Hospital, Department of Biostatistics, F 76000, Rouen, France.

TAVOLACCI Marie-Pierre, Ph.D, Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM U 1073, Rouen University Hospital, INSERM CIC-CRB 1404, F 76 000, Rouen, France

JOLY LM, Ph.D, Emergency Department, Rouen University Hospital, F 76000, Rouen, France.

Corresponding Author
Virginie Eve Lvovschi M.D.,
Emergency Care Department
Rouen University Hospital – Charles Nicolle
1, Rue Germont
76031 Rouen - Cedex
France
virginieeve.lvovschi@gmail.com

Number of text pages of the entire manuscript: 32+9+2 (*including pages containing figures and tables*)

Actual number of figures and tables: 6 figures and 3 tables (2 additional materials)

Introduction

Intravenous morphine titration is the main treatment for acute severe acute pain in the Emergency Department (ED) [18,53,62]. Nebulized morphine (NM) may represent an alternative avoiding venous access and is a current topic for emergency researchers [8,24]. However, available data in the literature are scarce with inhomogeneous aerosol techniques (doses, administration routes, duration), and pain assessment methods (scales, times) [2,5,23,42,86]. Moreover, pharmacology studies conducted in healthy volunteers (HV) [12,55] lack relevance for clinical objectives since most morphine and metabolite measures are not correlated with pain levels[52,64,68]. No study has determined the optimal dose of NM for pain relief without adverse outcomes.

However, emergency researchers need stronger fundamentals in this research area, before integrating ED organizational constraints that limit treatment standardization.

We planned a phase I trial to test NM in HVs with induced pain ("AEROMORPH1", EudraCT 2013-001977-26). The final goal of the experiment was to test small nebulized boluses of morphine ($\leq$ 8 mg) within a progressively increasing dose in order to propose titrated NM in clinical conditions in the ED in a further trial [54].

To ensure the clinical relevance of our experiment, we aimed to use an induced pain model in naïve HV with a moderate pain level as a target. A too high level of pain would lead to wrongly concluding the poor effectiveness of one nebulization. Conversely, a too low level of pain would lead to frequent effective single doses, denying the titration principle based on additive morphine boluses [1].

We followed 2 principles: First, moderate pain assessment method had to be in continuity with bedside practice as clinical research on opiates. The Visual Analog Scale (VAS) is the most common validated pain assessment scale [25,61,73]. Second, our experiment design required a gold-standard pain model for pharmacological opioid modulation of nociception. Nociceptive

Flexion Reflex (NFR) is a validated induced pain model for heterotypic nociceptive stimulation (A-delta afferents) of the spinal RIII reflex (RIIIr) [79,82,93]. NFR has been long tested in opioid research area [7,40,94,97] and well-described in HVs. Morphine reduces the transmission of nociceptive signal in the spinal cord [14]. In addition, NFR model has the dual advantage of using VAS as the most common tool [7,29,40,41,72,94,97], and of considering individual differences in nociceptive processing (spinal and supraspinal influences)[96]. In the literature, most studies report a correlation between progressive increases in stimulation intensity requirements and in VAS-assessed pain sensation [10,91,92].

However, the use of an NFR model to target a specific pain level, defined by a VAS interval has never been investigated.

Thus, AEROMORPH1 trial provided the opportunity to experiment a progressive pain model, targeting a VAS interval in naïve HVs, based on ascending electrostimulation intensities. .We aimed to perform an original NFR calibration to induce moderate pain, to determine a HV eligibility profile for a specific opioid drug test.

We present here the steps involved in the model construction, and data analysis of its corresponding neurophysiological and pain components.

Methods

Participants

The study was conducted in accordance with legal and regulatory requirements, as well as the general principles set forth in the International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (Council for International Organizations of Medical Sciences 2002), Guidelines for Good Clinical Practice (International Conference on Harmonization 1996), and the

Declaration of Helsinki (World Medical Association 1996 & 2008). The study protocol and patient-informed consent procedures received regional Ethics Committee approval (Nord-Ouest I, approval number 02/17/2013) prior to registration (reference number 2013/004/HP). Authorization for this protocol was granted by the French Competent Authority-ANSM (art. L 1123-8 of French Public Health Code). Thanks to these two centralized procedures, this study has gained ethical approval at both central and local levels. The study was performed by the Clinical Investigation Center (CIC) of Rouen University Hospital. The final objective was to select adequate HV profiles in order to test several doses of opiate boluses in 34 HVs with induced pain.

Participants in the AEROMORPH1 study were selected from the CIC's repository of 18-60 year old HVs, or from spontaneous presentation. Before their participation, all the HVs were carefully briefed concerning the experimental procedures and signed an informed consent form after a period of reflexion, at the inclusion visit (additional material1). All HVs had to meet the inclusion and exclusion criteria presented in Table 1. HVs on long-term painkillers or psychotropic drugs, or with chronic neuropsychiatric pathologies which may alter the pain threshold, or with active drug history or practice (s), as well as active smokers were excluded.

Moreover, on the day of assessment, HVs were free of acute pain, fasted and without any strenuous exercise for at least four hours, and instructed to refrain from alcohol, and from analgesic medication for 48 hours prior to testing. After their participation to the experiment, HVs received financial compensation for their participation.

Laboratory testing procedure

To reach the objective of the experiment, we designed a procedure consisting in a single 1 or 2-part test session of electrostimulation. We decided to test an NFR model using individual series of ascending intensities. Our motivation was to reproduce the repetitive assessment method planned in the opioid test. The aim was to calibrate an NFR model based on VAS assessment for each HV,

to induce moderate pain sensation associated with a RIIIr recording. The targeted pain level expected in our study was 40 /100 ≤ VAS ≤ 60/100, considered in clinical conditions as a moderate pain level [6,13]. It is established that changes in the VAS score represent a relative change in the magnitude of pain sensation [60]. The 10 mm intervals are enough relevant to graduate pain, and "pain sensation" values highly correlated with a pain level identification by four different intervals: no pain (VAS<30/100) , mild pain (30 /100 ≤ VAS < 40/100), moderate pain (40 /100 ≤ VAS ≤ 40/100 , severe pain (VAS>60/100) [37].

The goal at the first part of the test session was to determine the RIIIr threshold and to assess the corresponding pain sensation by VAS for each HV Obviously, If the moderate pain model endpoint was reached at this first part (40 /100 ≤ VAS ≤ 60/100), the test session was immediately closed and this event was considered as a model success. In the event that a HV provided a rating more than 60/100, procedures were discontinued by the investigating team, whether or not there was an RIIIr recording, and the HV was excluded from the NFR calibration. When a HV provided a rating of less than 40/100, we had to apply further series of stimulations in a second part of the test session until the targeted VAS interval was reached. As previously, during this second part, if a HV provided a rating more than 60/100, i.e. exceeding the final moderate pain model endpoint, procedures were also discontinued, and this event was considered as a model failure.

The RIIIr threshold is affected by a variety of factors including diurnal rhythms, activity of baroreceptors and stimulation site selection [82]. Therefore, standardization of the method and testing environment is essential.

HVs underwent experiments in a single 2-hour test session. As the circadian rhythm has an influence on nociceptive pain sensation, all HVs were convened at 08:00 in the morning to avoid chronobiological fluctuations. An orange juice (25 ml) was administered to standardize glycemia just before the procedures. Then, the VAS was explained; The VAS used was a 10 cm line with the

word anchors “no pain” for 0/100, “transition from a painless sensation to a painful sensation” for 50/100 and “maximum conceivable pain” for 100/100.

In our NFR model we applied the validated sural nerve electrostimulation method illustrated figure 1a [91]. Basic factors influencing EMG activity are electrode design, surface preparation, electrode placement, measurement posture [44]. Startle reactions and voluntary movements lead to artefacts which can begin as early as 150 ms post-stimulation [16,17].

In our procedures, the stimulation was applied percutaneously on a retromalleolar pathway. The signal was detected by two surface “active” electrodes (disposable EMG electrode F3001, Fiab, Italy), positioned on skin cleaned with alcohol and well dried. The first electrode was placed on the biceps femoris long head at 2 cm above the knee and 2.5 cm medially with respect to the lateral thigh edge. The second electrode was placed on the biceps femoris too, 3 cm above the first electrode. As usual in electrophysiological procedures, a third electrode was used as reference without standardized location on the leg (common ground electrode).

To guarantee a reliable procedure, the installation of HVs was standardized.

As in the literature, freedom from pain was checked, and the HV was comfortably placed in a bed with specific plaster equipment under the knee, so that muscle relaxation was complete, with an ideal knee position at 60°± 5 degrees of flexion from horizontal, with a neutral ankle position (additional material 2).

Monitoring was carried out during the entire test session and included the following parameters (cf additional material 1): Blood pressure (BP), Heart rate (HR), Respiratory rate (RR), Vigilance by Ramsay score (RS), Pulse oximetry (Sp02).

The investigating team was composed of two research nurses present throughout the session and a neurophysiology technician who performed the electrostimulation tests.

A general physician and a neurophysiologist were always available in the event of technical difficulties or vagal discomfort, in order to stop electrostimulation. VAS was fully mastered by the

entire research team. A constant-current stimulator was used and the intensity of the stimulus was measured using an amperometer (milliampers-mA). As previously proposed in several studies [79,91,92,96], we used repeated series of 5 transcutaneous constant current electrical stimuli (200hz rectangular signal) of fixed duration (1 msec), with a 5 ms interpulse interval, applied during 25 milliseconds. These stimulus trains were delivered almost every 10 s to avoid sensitization of nociceptors.

As recommended, to avoid the influence of anxiety on NFR response, HVs were first introduced and accustomed to the NFR method by stress stimulation with low electrostimulation at 2 mA. Then, a series of increasing intensity of electrocutaneous stimulations starting at 2 mA was applied, until RIIIr threshold determination, until moderate pain model endpoint or until a maximum stimulation intensity of 25 mA was reached. Stimulation intensity was increased in 2 mA increments until a RIIIr was detected (2, 4, 6 mA, etc…). If necessary, stimulation intensity was decreased in 0.5 mA increments until a reflex was no longer detected. Up to the fourteenth volunteer, we were able to refine the technique. A standardized 20 mA supplementary electrocutaneous stimulation was systematically performed before progressive RIIIr threshold determination in a triple aim. First, to check the correct placement of the reception electrode on the muscle (recording validity of a muscular response on the nerve) ; Second, to induce a reference "pain sensation" before stimulus trains and rating by VAS increasing intensities, according to data related to NFR supraspinal modulations [96]; Third, to reduce the intensity increments in the 0-10 mA first interval of RIIIr threshold determination (1mA vs 2mA), because of some unexpectedly low intensity recordings in some HVs. Stimulation intensity was also decreased to 0.2 mA (vs 0.5mA) increments until a reflex was no longer detected.

During the different key-moments of the test session (at 20mA test, at NFR threshold determination, at moderate pain model endpoint), research nurses recorded the corresponding VAS

scores of HVs' perceived pain sensation of each train of stimuli. After the end of the model calibration and a 10 min rest, residual pain at the stimulation point was also recorded.

Electromyographic (EMG) responses were fed to an oscilloscope and to a computerized system. Like the conditions for recording the action potential, the band-pass filter was set to 50Hz-2kHz, and the sampling rate to 200 Hz.

The time window was adjusted to integrate any component of the tactile cutaneous flexor reflex known as RII reflex (RIIr) which can precede the RIIIr [7,16], even if it is not systematically observed (average 60% expected).

The testing procedures generated a data file for each HV's electrocutaneous stimulation test session. Each electrophysiological data file included biceps femoris EMG and monitor signals for electric stimuli, sampled at 2000 Hz and recorded 2000 ms after each series of stimulation train (figure 1b).

Data-analysis

Electrophysiological data were retrospectively analyzed by two expert physicians who were familiar with NFR method and RIIIr recording/VAS assessment, one neurophysiologist and one pain physician. Individual waveforms were classified as either exhibiting or not exhibiting RIIIr or RIIr responses (i.e., a "gold standard" against which to compare subsequent automated indices). After a review of the literature, the two experts agreed upon the following definitions: (1) For NFR: "a RIII response exists if at least one peak occurs in the 90–150 ms post-stimulation window, relative to baseline, but not if activity in the 90–150 ms post-stimulation window mimics baseline." (2) For the tactile reflex "A RII response exists if at least one peak occurs in the 40–80 ms post-stimulation window, relative to baseline, but not if activity in the 40–80 ms post-stimulation window mimics baseline". Using these definitions, the two experts first independently scored each waveform and checked the corresponding VAS scores collected. In case of diverging score

associated with low quality recordings (baseline artefacts of too small signal amplitude, excessive background noise), data were considered unreliable, and HVs' waveforms were excluded from the analysis.

The main items analysed at RIIIr threshold were for each HV: the number of electrocutaneous stimuli, the lowest stimulation intensity required to induce the RIIIr (as the final stimulation intensity related to RIIIr threshold was the smallest intensity required) and the corresponding VAS score (VASt). At the moderate pain model endpoint, the main items were: the number of electrocutaneous stimuli during individual calibration, the corresponding final stimulation intensity and its respective final VAS score (VASf).

Regarding the RIIIr at threshold, main neurophysiological characteristics were recorded as amplitude, duration, latency, and polyphasic or monophasic aspect. Amplitude was defined as the highest point (in μV) measured (cm) within the EMG curve. Supplementary items related to RIIIr recording/VAS assessment were also collected as: the maximal stimulation intensity applied during threshold determination, the stimulation intensity that induced a first significant pain sensation (VAS≥30/100), with the corresponding VAS score, and the number of stimuli required to reach the moderate pain model endpoint (40 /100 ≤ VAS ≤ 60/100).

Furthermore, In case of induced RIIr during RIIIr threshold determination, we recorded the stimulation intensity of the RIIr with its corresponding VAS score, its maximal amplitude, duration, latency, and its polyphasic or monophasic aspect. Epidemiological data were recorded: age, gender, weight, height. We calculated the Body Mass Index (BMI) in order to classify HVs according to the Quetelet index [38]. Qualitative variables were described as percentages and compared using Fisher's exact test. Continuous variables were described by their mean and Standard Deviation (SD) and were compared using Student's test. Factors expected to influence the different characteristics of RIIIr at threshold were tested: occurrence, latency, amplitude and duration Correlations between RIIIr characteristics and quantitative parameters such as age, BMI,

number of stimuli before reflex occurrence, maximum intensity during threshold determination were assessed using Spearman's rank correlation coefficient (point estimate and confidence interval (95% CI). Association between qualitative parameters (gender, 20 mA test performed yes / no, occurrence or not of RIIr) and RIIIr characteristics were examined using Student's t-test or Mann-Whitney test according to the sample size. In the same way and with the same statistical methods, qualitative and quantitative factors expected to influence the main VAS scores recorded during the entire pain model were tested. Statistical significance was defined as $p<0.05$. Analyses were performed using SAS 9.4 software (SAS institute, Cary NC, USA).

Results

In AEROMORPH1 study 34 HVs were finally selected for drug administration according to our original NFR model, 70 HVs had to be included in the experiment (73 first recruited, 3 consent withdrew) and particpated in the electrophysiological test session:32 men and 38 women, median age 29,6±9,5 years (min 20-max 58years), overweight in 43% (30/70) as to the Quetelet index (BMI≥25) [38].

As illustrated in the flowchart (figure 2), among these 70 HVs who underwent induced pain procedures by electrostimulation, 48 had recorded electromyographic signals, 5 were secondary excluded because of divergence in experts' scores during waveforms analysis, leaving 43 HVs with a validated RIIIr determination and who were eligible for moderate pain model calibration). Moderate pain model endpoint was reached by 35 HVs, who fulfilled the condition of a complete model i.e. VAS in the target interval (i.e., 40 /100 ≤VAS≤ 60/100) associated with a validated RIIIr , and who were adequately selected for drug administration.

RIIIr threshold determination

At the end of the first part of the test session, 43 HVs had a correct determination of RIII reflex threshold and were considered as the "determined RIII reflex (DeterRIIIr)" group. Their characteristics are presented in table 2. Mean age was 29.5±9.6 years, 53.5% were men. Conversely, 22 HVs did not have RIIIr threshold determination: Among them, 7 cases were associated with technical issues (10% of HVs) and 15 cases were associated with too severe pain assessment (VAS>60/100) linked to electrostimulations, preventing RIIIr threshold determination. In addition to these two reasons of failure, some HVs were excluded because of divergence between experts (n=5). All HVs without reliable RIIIr recordings constituted the "undetermined RIII reflex (UndeterRIIIr)" group (n=27). In this group, mean age was 29.0±8.8 years and 44.4% were men.

We found no statistically significant difference between the DeterRIIIr group (n=43) and the UndeterRIIIr group (n=27) for age (mean 29.2±9.5 vs mean 29.0±8.8; p=0.91), size (mean 171.0±8.4 vs mean 173.5±9.6; p=0.27) and BMI (mean 23.1±1.9 vs mean 23.4±2.2; p=0.55). Considering the DeterRIIIr group, a median number of 11[8;16] stimulation trains were required to determine the RIIIr threshold, RIIIr occurred with a final median intensity of 14.1 [9;18] mA, with VAS scores between 15/100 and 58/100 with a median VAS score of 38 [17;50]. Before the RIIIr could be recorded, 25.6% had RIIr; and the mean RIIIr latency was 5.1±1.1 ms.

Regarding factors influencing the RIIIr measurements at threshold, we found a negative correlation (-0.35 95% CI [-0.59 ; -0.05], p=0.02) between latency and stimulation intensity, and no correlation between amplitude or duration and stimulation intensity (figure 3). A significant difference was observed between the stimulation intensity required for RIIIr threshold determination and the HV age (p=0.02). A significant increase in intensity to obtain RIIIr threshold was only observed between HVs of less than25 years and HVs of more than 35 years (13.5±5.6 vs. 19.1±4.7) and between HVs of 25 to 35 years and HVs of more than 35 years (12.4±5.9 vs.

19.1±4.7). More precisely, no statistical difference was observed between HV subgroups of less than 25 years and between 25 and 35 years.

Considering the VAS scores at threshold, we found two positive correlations which were significant: high VAS scores at the 20 mA test (VAS 20mA) seem to be predictive of HighVAS scores at threshold (r=0.56 95% CI [0.27 ; 0.76], p< 0.001), as a high number of stimuli before the occurrence of RIIIr (r=0.32 95% CI (0.02 ; 0.57), p 0,04) . In addition, no significant correlation was found between first, VAS scores and stimulus intensity; and second, VAS scores and RIIIr duration , with a great dispersion of neurophysiological and pain data in both cases (figure 4).

In parallel to the classification according to the RIIIr recording success, 3 pain profiles were observed according to VAS assessment, without correlation with RIIIr measurements or epidemiological factors: a HV group with severe pain (n=6), a HV group with immediate moderate pain (n=15), and a HV group with no pain or a low level of pain (n=22).

To conclude, at the first part of the test session, 21 HV stopped the procedures: 6 because their VAS was beyond the upper limit of the interval (VAS>60/100), and 15 because they did not need further stimulations as their VAS at threshold was in the target interval of the moderate pain model endpoint (i.e. 40 /100 ≤VAS≥ 60/100) (cf figure 2).

Moderate pain targeting

More than one third of HVs (n=22), with a VAS<40/100, required further stimulation trains to reach the target interval of the moderate pain model by individual calibration.

At this second part of the test session, 2 HVs were additionally excluded because of RIIIr recording/VAS assessment dissociation. Individually, for the remaining 20 HVs we observed a progressivity of pain sensation expressed by VAS, simultaneously with the ascending series of stimulation intensity applied. Close results were found between maximum stimulation intensity and

final stimulation intensity. In total, in the DeterRIIIr group (n=43), 35 HVs had a final VAS score in the target interval (i.e. 40 /100 ≤VAS≤ 60/100). The maximum stimulation intensity applied to the 43 HVs was between 8.8 and 32.8 mA, the mean stimulation intensity which led to the target pain was 21.8 mA± 12.6, with a median intensity of 18 mA [12;28.2]. Considering final VAS at end point success: Mean VAS was 46.6 ± 5.9, and median VAS was 45 [41;50]. We found that VAS 20mA scores were correlated with final VAS scores at endpoint success (r=0.42 CI 95%[0.03 ; 0.70], p 0.0368).We found no other predictive factors of final VAS scores using statistical tests, but a wide dispersion of main neurophysiological and pain data, as previously at RIIIr threshold.

"Pain behavior" profiles at model endpoint

Moderate pain model endpoint was reached successfully (40 /100 ≤VAS≤ 60/100) by 35 HVs (50%) either immediately at the RIIIr threshold determination, or after further increasing intensities of stimulation in a second part of the test session (n=20). The results provided in this last HV group, requiring a calibration, led us to propose 2 subgroups according to 2 major differences observed according to VAS related data: VAS scores at threshold and delta between stimulation intensity at threshold and at the endpoint. A first subgroup of 10 HVs required a low number of supplementary stimuli to reach the target pain interval. Their mean VAS score at threshold was close to their mean final VAS score (25.6±10.6 versus 45 ±5.6). They presented a small delta between stimulation intensity at threshold and at the endpoint (mean delta of 3.9±2.5 mA, maximum 8 mA, minimum 2 mA). Conversely, a second subgroup of 10 HVs required a high number of electrocutaneous stimuli, with very low VAS scores at threshold (mean VAS of 10.1±7.8, median VAS 9.5 [3;14]), and a large delta (mean delta of 23.4±8.2 mA, >16mA, maximum 43 mA).

As a consequence, among the 35 HVs with moderate pain model success, 3 "pain behavior" profiles or HV subgroups were identified. The "immediate target pain" (n=15) subgroup with a VAS score at threshold that occurred immediately in the target VAS interval (i.e 40 /100 ≤VAS≤ 60/100), the "progressive pain" (n=10) subgroup" requiring a low number of supplementary stimuli to reach the target pain interval, and the "pain-resistant" (n=10) subgroup requiring a high number of supplementary stimuli. Figure 5 illustrates the main characteristics of "pain behavior" subgroups according to these neurophysiological and pain observed data. Exhaustive results are presented in table 3. An analysis after exclusion of the "immediate target pain" subgroup confirmed the lack of correlation between VAS scores at RIII threshold and final VAS scores the pain model endpoint.

Discussion

NFR pain models in naïve HVs by ascending stimulations are rarely studied in the literature, or avoided [7,79,91]. Our highly restrictive methodology, associating reliable RIIIr recording with targeted VAS assessment, led us to larger inclusions than in classical NFR models [7,29,39]. Despite a tight clinical objective, we provide exhaustive data useful for other pain research areas. Our original process also enabled statistical analysis of success factors of an NFR model.

Our endpoint was reached in 50%. The relevance of our approach must be assessed according to our research objectives. This rate is mainly explained by: first, the strict design excluding severe pain at each step (30% of HVs); second, the inclusion of naïve "untrained" HVs. Most published NFR-related studies focussed on severe induced pain, and explored hypotheses in trained HVs, or during repeated test sessions [7,75,91,97].

Our experiment provides evidence of the wide dispersion of main neurophysiological and pain data, at all key-moments of the model. We confirm literature hypotheses that RIIIr recording/VAS assessment are difficult to correlate and are not easily reproducible [9,11,26,35,46,50,57,79].

Integrating the mandatory variability of a NFR pain model in naïve HVs was a challenge, however, this approach enabled exhaustive and original results: This experiment highlights pain profiles, probably common in the general population as a "pain-resistant" profile, which deserves a special mention.

nociceptive responders' selection

Considering the UndeterRIIIr group, exclusions were poorly linked to technical issues (10%) and unvalidated signals (7%) with a proportion of total failure. close to literature data, despite a different methodology in threshold determination [32,70]. Our procedures were adapted to classical NFR models principles. Nevertheless, in Willer's referent models, RIIIr threshold was defined after randomized series of stimuli as a 60–90% of "stable response" and threshold stimulation intensities were calculated, not measured [77–79,90,91]. In order to solve RIIIr threshold determination problematic, some recent studies even proposed mathematic models [15,20,34,49] but their approach did not aim to improve individual recordings. Despite this lack of comparability our high rate of available RIIIr measurements (cf table 2), as negative correlation between latency and stimulation intensity could be interpreted as electromyographic signal quality. Regarding influence factors for RIIIr recordings: first, adequate HV preconditioning as recommended [43,47] could explained this high rate of reliable signals (83% validated recordings); Second, in literature, several studies demonstrated lower RIIIr thresholds in women [3,21,65,79]. HV muscle mass and subcutaneous adipose tissue are regularly incriminated in RIIIr threshold decrease (obesity) [66,79,98]. In our experiment, neither gender, nor morphological factors were correlated with RIIIr occurrence or with higher intensity requirements, despite a high proportion of women and overweight HVs. Moreover, the "gate control phenomenon" [56,87] and "possible contamination" of RIIIr by RIIr [16] have been regularly incriminated as a main hypothesis in

RIIIr threshold negative outcome. In our study, we observed no link between RIIIr and RIIr occurrence.

Finally, more than half of the UndeterRIIIr group was constituted by severe pain-related exclusions (VAS scores>60/100) before RIIIr recordings.

No similar data are available in literature for comparison, referent studies focussing on RIIIr recruitment rates regardless of maximum VAS scores before RIIIr threshold [79,82,91,93,94]. "Emotional" profile is evoked as a problematic, but without description [74,91]. We have conducted the first experiment in which this HV profile was planned to be identified and excluded. We found no statistical predictive factors for this specific population, similar to VAS-related data in literature [36,63]. One main hypothesis could be early expression of NFR modulation related to higher cognitive functions, and intricated peripheric and supraspinal mechanisms [50,75,85,96]. Our VAS-based procedures may confirm data about pain anticipation [19,22,95], even if 20 mA test used in our study as a referent "pain sensation" showed no impact on this immediate severe pain rating. VAS is an unperfect tool, a necessary "pain analogy" [80], chosen because of its high sensitivity [6,10,25,28,37]. but which have subjective-pain related limitations in pain research area [9,11,61]. Dissociation between nociceptive reflex ability and VAS score sensation is regularly incriminate [17,58,81–83]. Psychobehavioral questionnaires [76] and anxiety scores could be concomitant tools to detect this HV profile and test this hypothesis. Considering allodynia concept [51]: First, this phenomenon is unlikely in an untrained HV population included in a single test session with few stimulation trains (11 [8;16]); Second, our NFR protocol depended on skin conductance and stimulation of intra-epidermal selective Ad-nociceptors and of free nerve endings of nociceptors in the epidermis [31,45,59] could precede recruitment of the nerve. Studying single-evoked vertex potentials could help to test this hypothesis [4,48,88].

Targeting moderate pain in a high variable context

Conversely to Willers' publications, in our experiment, the RIIIr threshold does not seem to behave as a pain threshold trigger (cf figure 4) [92,97]. At the end of the RIIIr threshold determination, whatever RIIIr characteristics, HVs self-assessed their sensations according 3 VAS intervals: No or low pain, moderate pain and severe pain. One easy hypothesis could be once more individual dissociation between nociceptive reflex ability and VAS score sensation. At a group scale analysis, several results could be in line with this hypothesis: high "absolute number" of stimuli was found as an isolated risk-factor for high final VAS score and the VAS 20mA score seems to be predictive of VAS assessments at all key-points of the experiment. Individual supraspinal regulation on the pain triggering is highly variable and wide dispersion of the data could be confused with unpredictability. Nevertheless, in our experiment, except for the immediate target pain subgroup (40 /100 ≤VAS≤ 60/100), HV assessed their VAS score as an increasing sensation linked to ascending intensities. In the literature, VAS has been regularly challenged with interrogations about its linearity [60], but, regarding "pain sensation" values and intervals correspondence, it remained a validated tool [6,10,37,60]. Only 2 HVs could have presented a RIIIr recording/VAS assessment dissociation questioning their nociception and pain sensation relations. The most likely explanation of pain-related data dispersion is a VAS poor relevance for ensure NFR models extrinsic validity. Our model has given priority to individual calibration, without seeking correlation at a group scale. In line with our clinical objective, extrinsic reproducibility was not our goal [20,73]. We did not design a study including cross-over therapeutic tests or repeated sessions and quite the reverse, we had to deal with the therapeutic index of morphine, highly variable [27,69,84].

To conclude, at the endpoint, only 8/43 HVs never reach the VAS target interval, that confirms the high feasibility of our model. Moreover, the fact that VAS scores gradually increased at the same

time that stimulation intensity suggest that we have observed no additional hyperalgesia and no tolerance phenomenon [15,71], during the entire procedures.

An interesting "pain-resistant" profile to explore

In this experiment, we present 3 "pain behavior" subgroups of HVs with moderate pain model success according to their pain-related data at the endpoint. No similar data exist in the current literature related to NFR models or to other induced pain models. As a reminder, these subgroups did not result from consecutive inclusions and were highly dispersed in the population tested. This result cannot be explained by a learning curve of the technique. In the "pain-resistant" subgroup, pain behavior is defined according to 2 exceptional and concomitant components, low VAS score at threshold, and long duration of moderate pain sensation (cf table 3 and figure 5). One hypothesis could be a lack of pain expression [89], a self-underestimation of pain sensation by inadequacy of VAS assessment. In a small population of HVs, HVs with the same behavior are probably considered as unreliable "outliers" and excluded from statistical analysis [71]. In our large population, a high proportion of false negatives is unlikely in this substantial subgroup (n=10, 28.6%). Another hypothesis could be "underfeeling" of pain, or low consciousness of pain [67,99]. "Pain endurance" is a concept previously proposed to qualify low pain sensitivity range in psychology research area [100], unrelated to cutaneous receptor or gluteal sensitivity. Some studies focussed on patients' adaptive abilities facing chronic or subacute conditions [101]. Our results suggest that even in a naive HV population, a single test session of electrophysiological test could already activate adaptive psychological mechanisms.

To conclude, the "pain-resistant" profile we found is interesting regarding the clinical objective of testing opiates. Some robust data have demonstrated that the endogenous opioid system is involved

in down-regulations of pain sensations [99]. In chronic pain conditions, psychological endurance is considered as a positive aspect and a therapeutic goal [33,101].

Nevertheless, in acute pain research, the consequences of including "pain-resistant" HVs in clinical experimental protocols on the over- or under-estimation of opiate analgesic effect had to be assessed. This "pain-resistant" profile highlighted in our experiment could challenge clinical experimental goals by its potential impact on drug test reliability. Naive untrained HVs are probably highly representative of acute pain patients, and their pain profiles deserve to be studied [30,76] and characterized instead of being prevented.

Limitations

There are 3 main limitations to our study. First, according to the AEROMORPH1 objectives, the HV inclusion process was stratified by gender (selection bias). Second, 20 mA test was not performed in one third of our population. Third, regarding population size, statistical analysis by "pain behavior" subgroups could not be performed because of lack of power, as multivariate analysis tests, concerning influence factors of the model.

Acknowledgments

We are grateful to Isabelle Lanique and Jacques Veber neurophysiology department, and to all the technicians and nurses, of the CIC, for logistical support at bedside. We thank Mehdi Taalba for supplementary statistical support. We are indebted to Nikki Sabourin-Gibbs for editorial assistance and English writing support.

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

References

[1] Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine. Eur J Anaesthesiol 2001;18:159–165.

[2] Ballas SK, Viscusi ER, Epstein KR. Management of acute chest wall sickle cell pain with nebulized morphine. Am J Hematol 2004;76:190–191.

[3] Bartley EJ, Rhudy JL. Endogenous inhibition of the nociceptive flexion reflex (NFR) and pain ratings during the menstrual cycle in healthy women. Ann Behav Med Publ Soc Behav Med 2012;43:343–351.

[4] Baumgärtner U, Greffrath W, Treede R-D. Contact heat and cold, mechanical, electrical and chemical stimuli to elicit small fiber-evoked potentials: merits and limitations for basic science and clinical use. Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol 2012;42:267–280.

[5] Baydur A. Nebulized morphine: a convenient and safe alternative to dyspnea relief? Chest 2004;125:363–365.

[6] Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med 2001;8:1153–1157.

[7] Bossard A-E, Guirimand F, Fletcher D, Gaude-Joindreau V, Chauvin M, Bouhassira D. Interaction of a combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers. Pain 2002;98:47–57.

[8] Bounes V, Ducassé JL, Bona AM, Battefort F, Houze-Cerfon C-H, Lauque D. Nebulized morphine for analgesia in an emergency setting. J Opioid Manag 2009;5:23–26.

[9] Boureau F, Luu M, Doubrère JF. Study of experimental pain measures and nociceptive reflex in chronic pain patients and normal subjects. Pain 1991;44:131–138.

[10] Chan CW, Dallaire M. Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. Brain Res 1989;479:145–150.

[11] Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. Pain 1985;22:1–31.

[12] Chrubasik J, Wüst H, Friedrich G, Geller E. Absorption and bioavailability of nebulized morphine. Br J Anaesth 1988;61:228–230.

[13] Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? Pain 1997;72:95–97.

[14] Członkowski A, Costa T, Przewłocki R, Pasí A, Herz A. Opiate receptor binding sites in human spinal cord. Brain Res 1983;267:392–396.

[15] von Dincklage F, Olbrich H, Baars JH, Rehberg B. Habituation of the nociceptive flexion reflex is dependent on inter-stimulus interval and stimulus intensity. J Clin Neurosci 2013;20:848–850.

[16] Dowman R. Possible startle response contamination of the spinal nociceptive withdrawal reflex. Pain 1992;49:187–197.

[17] Dowman R. Spinal and supraspinal correlates of nociception in man. Pain 1991;45:269–281.

[18] Elliott T. American Pain Society. Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain, 5th ed. J Palliat Med - J PALLIAT MED 2000;3:98–99.

[19] France CR, France JL, al'Absi M, Ring C, McIntyre D. Catastrophizing is related to pain ratings, but not nociceptive flexion reflex threshold. Pain 2002;99:459–463.

[20] France CR, Rhudy JL, McGlone S. Using normalized EMG to define the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold: Further evaluation of standardized NFR scoring criteria: Pain 2009;145:211–218.

[21] France CR, Suchowiecki S. A comparison of diffuse noxious inhibitory controls in men and women. Pain 1999;81:77–84.

[22] French DJ, France CR, France JL, Arnott LF. The influence of acute anxiety on assessment of nociceptive flexion reflex thresholds in healthy young adults. Pain 2005;114:358–363.

[23] 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;59:383–388; discussion 389-390.

[24] Furyk JS, Grabowski WJ, Black LH. Nebulized fentanyl versus intravenous morphine in children with suspected limb fractures in the emergency department: a randomized controlled trial. Emerg Med Australas EMA 2009;21:203–209.

[25] Gallagher EJ, Bijur PE, Latimer C, Silver W. Reliability and validity of a visual analog scale for acute abdominal pain in the ED. Am J Emerg Med 2002;20:287–290.

[26] García-Larrea L, Charles N, Sindou M, Mauguière F. Flexion reflexes following anterolateral cordotomy in man: dissociation between pain sensation and nociceptive reflex RIII. Pain 1993;55:139–149.

[27] Glare PA, Walsh TD. Clinical Pharmacokinetics of Morphine: Ther Drug Monit 1991;13:1–23.

[28] Green SM, Krauss BS. The Numeric Scoring of Pain: This Practice Rates a Zero Out of Ten. Ann Emerg Med 2016;67:573–575.

[29] Guirimand F, Dupont X, Bouhassira D, Brasseur L, Chauvin M. Nefopam strongly depresses the nociceptive flexion (R(III)) reflex in humans. Pain 1999;80:399–404.

[30] Hasenbring MI, Hallner D, Rusu AC. Fear-avoidance- and endurance-related responses to pain: Development and validation of the Avoidance-Endurance Questionnaire (AEQ). Eur J Pain 2009;13:620–628.

[31] Hugosdottir R, Mørch CD, Andersen OK, Helgason T, Arendt-Nielsen L. Preferential activation of small cutaneous fibers through small pin electrode also depends on the shape of a long duration electrical current. BMC Neurosci 2019;20:48.

[32] Jensen MB, Biurrun Manresa J, Andersen OK. Reliable estimation of nociceptive withdrawal reflex thresholds. J Neurosci Methods 2015;253:110–115.

[33] Jensen MP, Turner JA, Romano JM. Changes in beliefs, catastrophizing, and coping are associated with improvement in multidisciplinary pain treatment. J Consult Clin Psychol 2001;69:655–662.

[34] Jurth C, Dörig TM, Lichtner G, Golebiewski A, Jakuscheit A, von Dincklage F. Development, validation and utility of a simulation model of the nociceptive flexion reflex threshold. Clin Neurophysiol 2018;129:572–583.

[35] Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Reliability of subjective pain ratings and nociceptive flexion reflex responses as measures of conditioned pain modulation. Pain Res Manag 2014;19:93–96.

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

[36] Kelly A-M. Does the Clinically Significant Difference in Visual Analog Scale Pain Scores Vary with Gender, Age, or Cause of Pain? Acad Emerg Med 1998;5:1086–1090.

[37] Kelly AM. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. Emerg Med J EMJ 2001;18:205–207.

[38] Khosla T, Lowe CR. Indices of obesity derived from body weight and height. Br J Prev Soc Med 1967;21:122–128.

[39] Kiernan BD, Dane JR, Phillips LH, Price DD. Hypnotic analgesia reduces R-III nociceptive reflex: further evidence concerning the multifactorial nature of hypnotic analgesia. Pain 1995;60:39–47.

[40] Kwasucki J. [Use of nociceptive flexion reflex in the evaluation of morphine analgesia]. Wiadomosci Lek Wars Pol 1960 1990;43:249–253.

[41] Langemark M, Bach FW, Jensen TS, Olesen J. Decreased nociceptive flexion reflex threshold in chronic tension-type headache. Arch Neurol 1993;50:1061–1064.

[42] Lasheen W, Panneerselvam A, Davis MP. Can we really say that nebulized morphine works? J Pain Symptom Manage 2006;32:101–102; author reply 102-103.

[43] Lee J-W, Kang J-S, Park S-J, Yoon S-W, Jeong S-K, Heo M. Effects of Inter-electrode Distance on Delayed Onset Muscle Soreness in Microcurrent Therapy. J Phys Ther Sci 2013;25:1451–1454.

[44] Lee J-W, Yoon S-W. Effects of measurement posture and stimulation intensity on the nociceptive flexion reflex (RIII reflex). J Phys Ther Sci 2017;29:1066–1069.

[45] Lelic D, Mørch CD, Hennings K, Andersen OK, Drewes AM. Differences in perception and brain activation following stimulation by large versus small area cutaneous surface electrodes: Differences in perception and brain activation. Eur J Pain 2012;16:827–837.

[46] Leroux A, Bélanger M, Boucher JP. Pain effect on monosynaptic and polysynaptic reflex inhibition. Arch Phys Med Rehabil 1995;76:576–582.

[47] Lewis GN, Rice DA, Jourdain K, McNair PJ. Influence of stimulation location and posture on the reliability and comfort of the nociceptive flexion reflex. Pain Res Manag 2012;17:110–114.

[48] Liang M, Lee MC, O'Neill J, Dickenson AH, Iannetti GD. Brain potentials evoked by intraepidermal electrical stimuli reflect the central sensitization of nociceptive pathways. J Neurophysiol 2016;116:286–295.

[49] Lichtner G, Golebiewski A, Schneider MH, von Dincklage F. Introduction and validation of a less painful algorithm to estimate the nociceptive flexion reflex threshold. Brain Res 2015;1608:147–156.

[50] Lie MU, Petriu E, Matre D, Hansson P, Andersen OK, Zwart J, Nilsen KB. Psychophysical or spinal reflex measures when assessing conditioned pain modulation? Eur J Pain 2019;23:1879–1889.

[51] Lolignier S, Eijkelkamp N, Wood JN. Mechanical allodynia. Pflüg Arch - Eur J Physiol 2015;467:133–139.

[52] Lötsch J, Skarke C, Schmidt H, Grösch S, Geisslinger G. The transfer half-life of morphine-6-glucuronide from plasma to effect site assessed by pupil size measurement in healthy volunteers. Anesthesiology 2001;95:1329–1338.

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

[53] Lvovschi V, Aubrun F, Bonnet P, Bouchara A, Bendahou M, Humbert B, Hausfater P, Riou B. Intravenous morphine titration to treat severe pain in the ED. Am J Emerg Med 2008;26:676–682.

[54] Lvovschi VE, Joly J, Lemaire N, Maignan M, Canavaggio P, Leroi A-M, Tavolacci M-P, Joly L-M. Nebulized versus intravenous morphine titration for the initial treatment of severe acute pain in the emergency department: study protocol for a multicenter, prospective randomized and controlled trial, CLIN-AEROMORPH. Trials 2019;20:209.

[55] Masood AR, Thomas SH. Systemic absorption of nebulized morphine compared with oral morphine in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 1996;41:250–252.

[56] Melzack R, Wall PD. The Challenge of Pain. 2nd Updated ed. edition. Harmondsworth: Penguin, 1996 p.

[57] Micalos PS, Drinkwater EJ, Cannon J, Arendt-Nielsen L, Marino FE. Reliability of the nociceptive flexor reflex (RIII) threshold and association with Pain threshold. Eur J Appl Physiol 2009;105:55–62.

[58] Mischkowski D, Palacios-Barrios EE, Banker L, Dildine TC, Atlas LY. Pain or nociception? Subjective experience mediates the effects of acute noxious heat on autonomic responses: PAIN 2018;159:699–711.

[59] Mouraux A, Iannetti GD, Plaghki L. Low intensity intra-epidermal electrical stimulation can activate Aδ-nociceptors selectively: Pain 2010;150:199–207.

[60] Myles PS, Urquhart N. The linearity of the visual analogue scale in patients with severe acute pain. Anaesth Intensive Care 2005;33:54–58.

[61] Noble B, Clark D, Meldrum M, ten Have H, Seymour J, Winslow M, Paz S. The measurement of pain, 1945-2000. J Pain Symptom Manage 2005;29:14–21.

[62] O'Connor AB, Zwemer FL, Hays DP, Feng C. Outcomes After Intravenous Opioids in Emergency Patients: A Prospective Cohort Analysis. Acad Emerg Med 2009;16:477–487.

[63] Ostrom C, Bair E, Maixner W, Dubner R, Fillingim RB, Ohrbach R, Slade GD, Greenspan JD. Demographic Predictors of Pain Sensitivity: Results From the OPPERA Study. J Pain 2017;18:295–307.

[64] Penson RT, Joel SP, Roberts M, Gloyne A, Beckwith S, Slevin ML. The bioavailability and pharmacokinetics of subcutaneous, nebulized and oral morphine-6-glucuronide. Br J Clin Pharmacol 2002;53:347–354.

[65] Popescu A, LeResche L, Truelove EL, Drangsholt MT. Gender differences in pain modulation by diffuse noxious inhibitory controls: A systematic review: Pain 2010;150:309–318.

[66] Pradalier A, Dry J, Willer JC, Boureau F. [Obesity and the nociceptive reflex (author's transl)]. Pathol Biol (Paris) 1980;28:462–464.

[67] Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain: Pain 1983;17:45–56.

[68] Quigley C, Joel S, Patel N, Baksh A, Slevin M. A phase I/II study of nebulized morphine-6-glucuronide in patients with cancer-related breathlessness. J Pain Symptom Manage 2002;23:7–9.

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

[69] Quigley C, Joel S, Patel N, Baksh A, Slevin M. Plasma concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide and their relationship with analgesia and side effects in patients with cancer-related pain. Palliat Med 2003;17:185–190.

[70] Rhudy JL, France CR. Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. Pain 2007;128:244–253.

[71] Rhudy JL, Martin SL, Terry EL, France CR, Bartley EJ, DelVentura JL, Kerr KL. Pain catastrophizing is related to temporal summation of pain but not temporal summation of the nociceptive flexion reflex. Pain 2011;152:794–801.

[72] Roelofs J, ter Riet G null, Peters ML, Kessels AG, Reulen JP, Menheere PP. Expectations of analgesia do not affect spinal nociceptive R-III reflex activity: an experimental study into the mechanism of placebo-induced analgesia. Pain 2000;89:75–80.

[73] Rosier EM, Iadarola MJ, Coghill RC. Reproducibility of pain measurement and pain perception. Pain 2002;98:205–216.

[74] Roy M, Lebuis A, Peretz I, Rainville P. The modulation of pain by attention and emotion: a dissociation of perceptual and spinal nociceptive processes. Eur J Pain Lond Engl 2011;15:641.e1–10.

[75] Ruscheweyh R, Kreusch A, Albers C, Sommer J, Marziniak M. The effect of distraction strategies on pain perception and the nociceptive flexor reflex (RIII reflex). Pain 2011;152:2662–2671.

[76] Ruscheweyh R, Marziniak M, Stumpenhorst F, Reinholz J, Knecht S. Pain sensitivity can be assessed by self-rating: Development and validation of the Pain Sensitivity Questionnaire. Pain 2009;146:65–74.

[77] Sandrini G, Alfonsi E, Bono G, Facchinetti F, Montalbetti L, Nappi G. Circadian variations of human flexion reflex. Pain 1986;25:403–410.

[78] Sandrini G, Arrigo A, Bono G, Nappi G. The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. Cephalalgia Int J Headache 1993;13:21–27.

[79] Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. Prog Neurobiol 2005;77:353–395.

[80] Schott DG. Communicating the experience of pain: the role of analogy: Pain 2004;108:209–212.

[81] Sharpe L, Ianiello M, Dear BF, Nicholson Perry K, Refshauge K, Nicholas MK. Is there a potential role for attention bias modification in pain patients? Results of 2 randomised, controlled trials. Pain 2012;153:722–731.

[82] Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans -- review article. Pain 2002;96:3–8.

[83] Slepian PM, France CR, Rhudy JL, Himawan LK, Güereca YM, Kuhn BL, Palit S. Behavioral Inhibition and Behavioral Activation are Related to Habituation of Nociceptive Flexion Reflex, but Not Pain Ratings. J Pain 2017;18:349–358.

[84] Srinivas NR. Do We Have Clarity on the Therapeutic Levels of Morphine and Its Metabolites: Seeking Answers for the Dilemma? J Pain Palliat Care Pharmacother 2013;27:163–166.

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

[85] Stancak A, Cook S, Wright H, Fallon N. Mapping multidimensional pain experience onto electrophysiological responses to noxious laser heat stimuli. NeuroImage 2016;125:244–255.

[86] Stephany T. Nebulized morphine: Another point of view. Am J Hosp Palliat Med 1995;12:7–7.

[87] Terkelsen AJ, Andersen OK, Hansen PO, Jensen TS. Effects of heterotopic- and segmental counter-stimulation on the nociceptive withdrawal reflex in humans. Acta Physiol Scand 2001;172:211–217.

[88] Varghese JP, McIlroy RE, Barnett-Cowan M. Perturbation-evoked potentials: Significance and application in balance control research. Neurosci Biobehav Rev 2017;83:267–280.

[89] Wideman TH, Edwards RR, Walton DM, Martel MO, Hudon A, Seminowicz DA. The Multimodal Assessment Model of Pain: A Novel Framework for Further Integrating the Subjective Pain Experience Within Research and Practice. Clin J Pain 2019;35:212–221.

[90] Willer JC. [Clinical exploration of nociception with the use of reflexologic techniques]. Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol 1990;20:335–356.

[91] Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. Pain 1977;3:69–80.

[92] Willer JC. Nociceptive flexion reflex as a physiological correlate of pain sensation in humans. Pain measurement in man — Neurophysiological correlates of pain. Elsevier, 1985. pp. 87–110. Available: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022510X85901947. Accessed 30 Jan 2020.

[93] Willer JC. Nociceptive flexion reflexes as a tool for pain research in man. Adv Neurol 1983;39:809–827.

[94] Willer JC. Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. Brain Res 1985;331:105–114.

[95] Willer JC. [The influence of anticipation of pain on heart and respiratory rates and on the pain reflex in man]. Physiol Behav 1975;15:411–415.

[96] Willer JC, Boureau F, Albe-Fessard D. Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. Brain Res 1979;179:61–68.

[97] Willer JC, Le Bars D. Electrophysiological studies on morphine analgesia in man. Advances in Pain Research and Therapy. New York: Raven Press, 1996, Vol. 22. pp. 541–557. Available: http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.47.3.856-b. Accessed 30 Jan 2020.

[98] Willer JC, Pradalier A, Boureau F, Dry J. Is endorphin dysregulation implicated in facilitation of pain sensation and of nociceptive reflexes in human obesity? J Med 1981;12:205–208.

[99] Willis Jr. WD. Central Nervous System Mechanisms for Pain Modulation. Stereotact Funct Neurosurg 1985;48:153–165.

[100] Wolff BB. Factor analysis of human pain responses: Pain endurance as a specific pain factor. J Abnorm Psychol 1971;78:292–298.

[101] Wolff SV, Willburger R, Hallner D, Rusu AC, Rusche H, Schulte T, Hasenbring MI. Avoidance-Endurance Fast-Screen (AE-FS): Inhalts- und Vorhersagevalidität eines 9‐Item-

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

Figure legends

Table 1 Inclusion and exclusion criteria

Table 2 : Epidemiological, neurophysiological and pain-related characteristics of the 43 HVs with successful RIIIr threshold determination

Table 3 : Main characteristics of HV subgroups by "pain behavior"

Figure 1a : Validated sural nerve electrostimulation method using the NFR referent model, according to JC Willer

Figure1b: Example of monitor signals in the electrophysiological data file of a healthy volunteer

Figure 2: study flowchart

Figure 3: Correlations between stimulation intensity at RIIIr threshold (Sit) and RIIIr measurements

Figure 4: Correlations between neurophysiological and pain characteristics at RIIIr threshold

Figure 5: (5a/5b) main characteristics of "pain behavior" subgroups according to these neurophysiological and pain observed data

(Additional material 1 : All AEROMORPH1 procedures required for Healthy Volunteers)

(Additional material 2 : Illustration of the laboratory testing procedure)

Screeninginstruments für Patienten mit unspezifischen subakuten Rückenschmerzen.

Schmerz 2018;32:283–292.

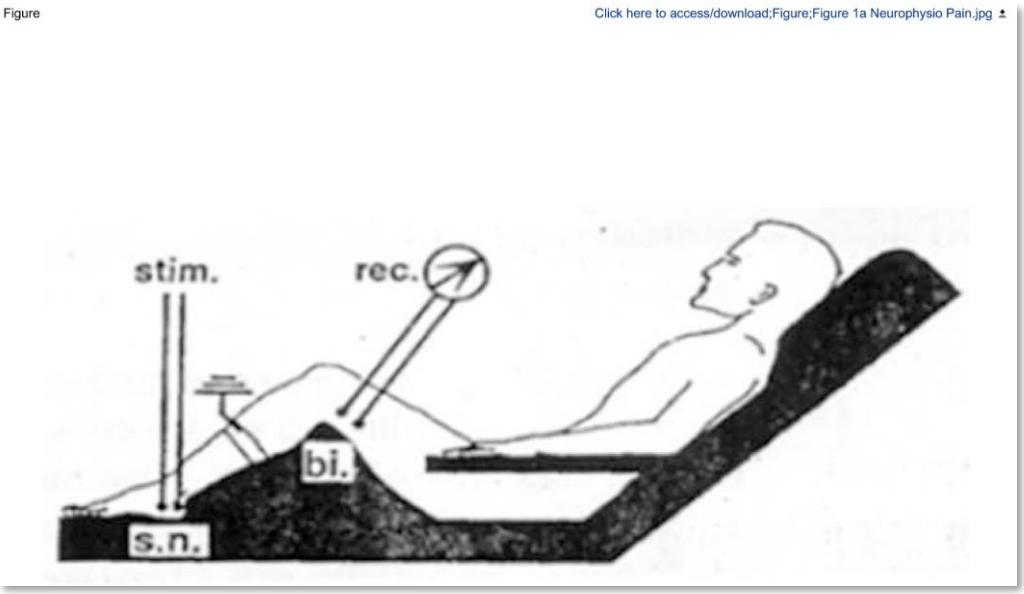
Summary

"Summary"file

Individual Nociceptive Flexion Reflex (NFR) calibration based on VAS is feasible in naive untrained healthy volunteers, and raises pain endurance issues before opioid testing

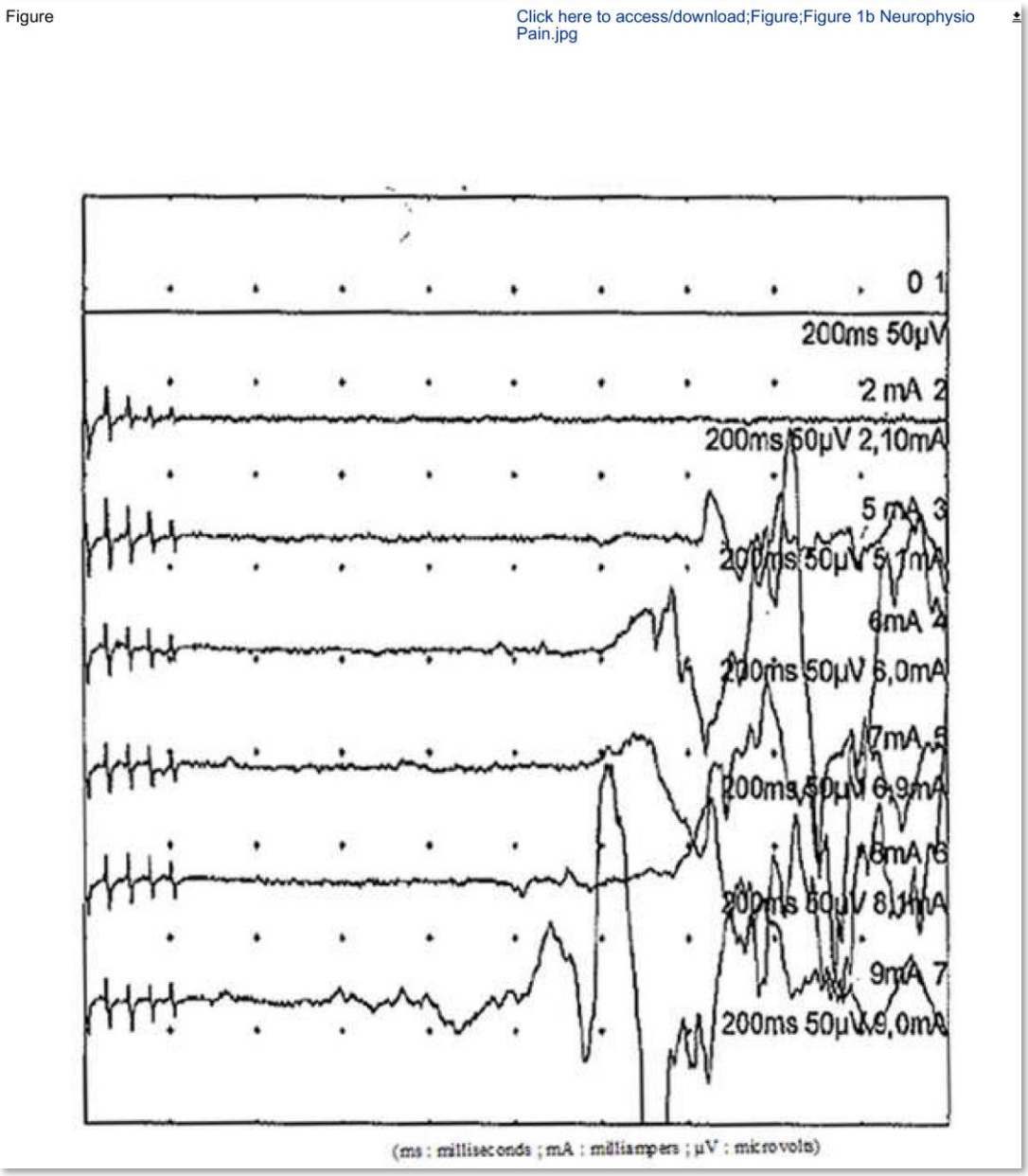
Figure

Click here to access/download;Figure;Figure 1a Neurophysio Pain.jpg



Figure

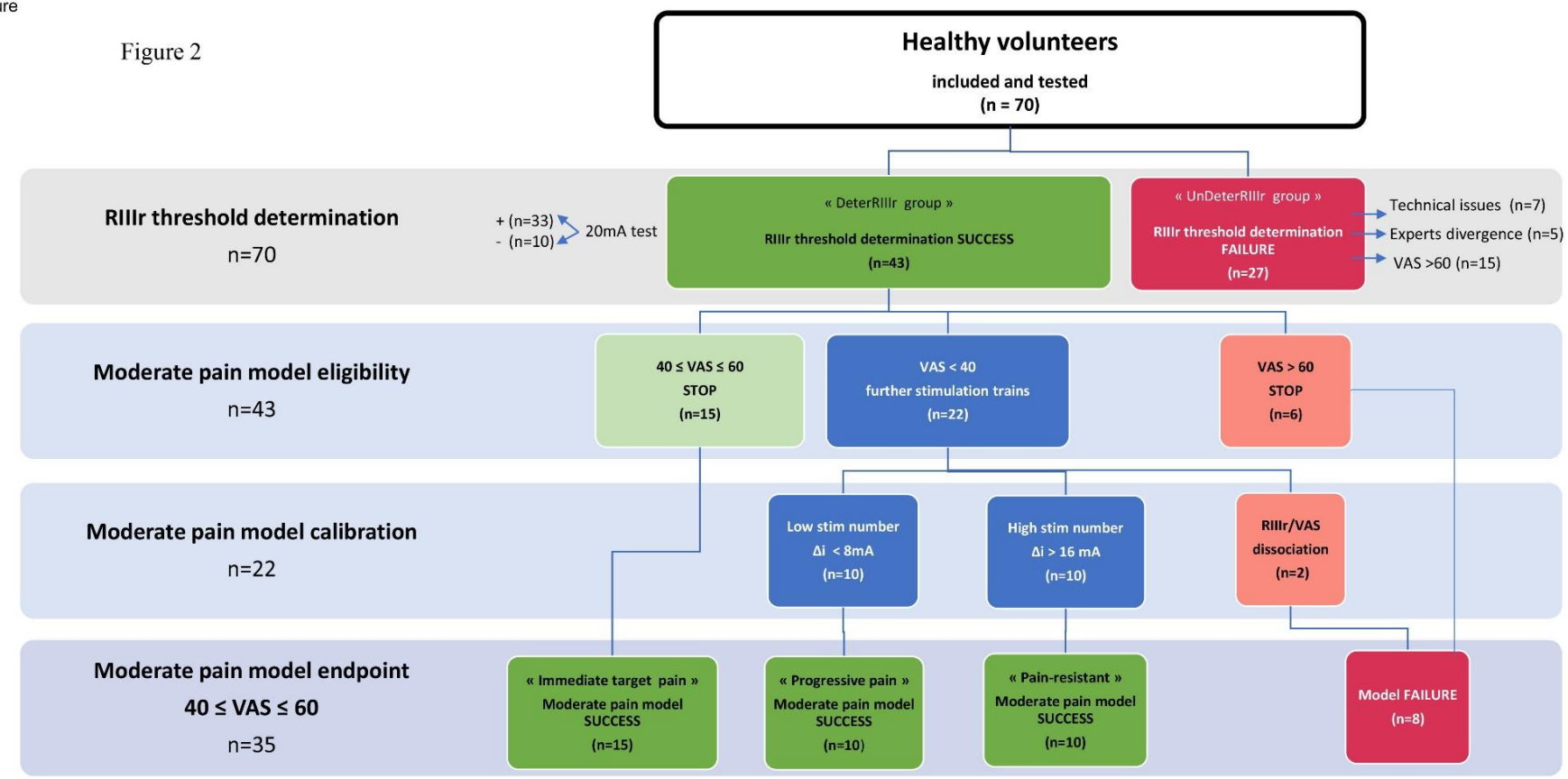
Click here to access/download;Figure;Figure 1b Neurophysio Pain.jpg



(ms : milliseconds ; mA : milliampers ; µV : microvolts)

Figure

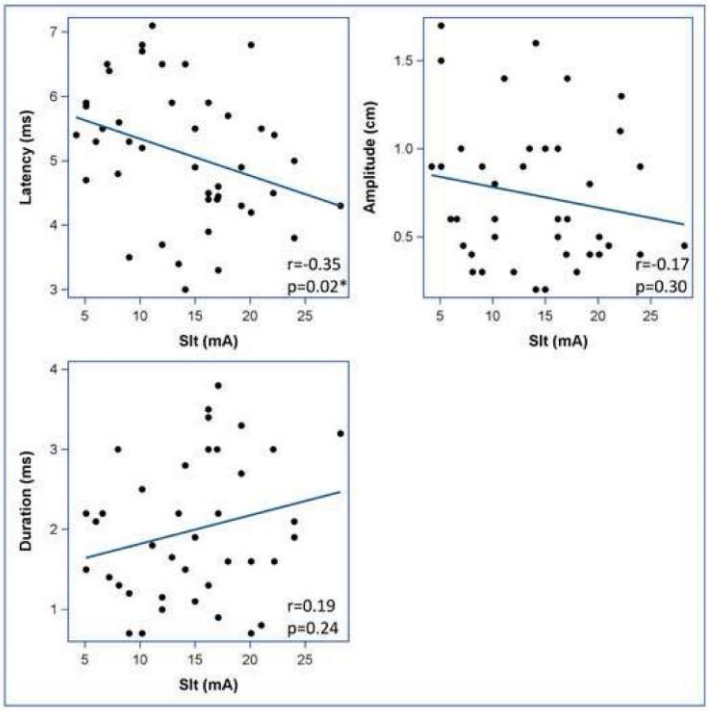
Figure 2



Abreviations:
RIIIr: RIII reflex; **DeterRIIIr group**: determined RIII reflex group; **UnDeterRIIIr group**:undetermined RIII reflex group; **VAS**: Visusal Analogical Scale scores; **stim :** stimuli; **iΔi:** Delta intensity between Stimulation intensity RIIIr threshold and Stimulation intensity at final VAS; **n**: number

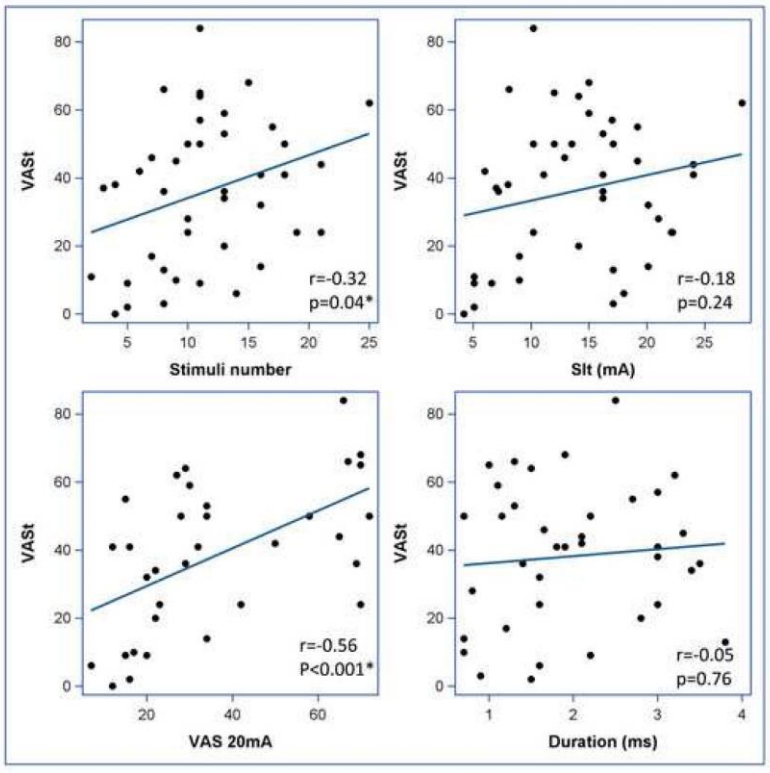
Figure

Click here to access/download;Figure;figure 3 neurophysio PAIN.jpg



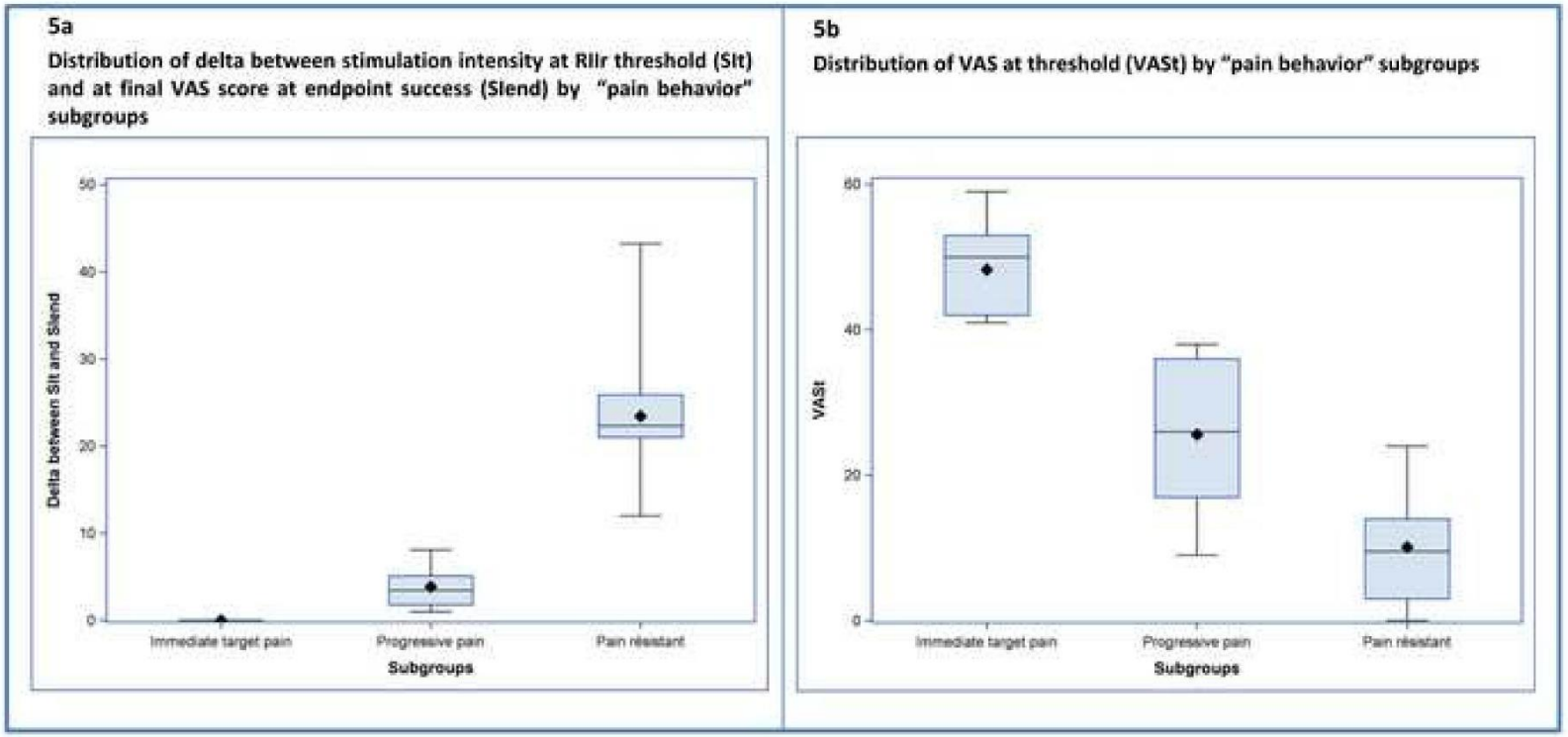
Figure

Click here to access/download;Figure;Figure 4 Neurophysio PAIN.jpg



Figure

Click here to access/download;Figure;figure 5 Neurophysio PAIN.jpg



Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

Table

Table 2 : Epidemiological, neurophysiological and pain-related characteristics of the 43 HVs with successful RIIIr threshold determination

	n (%)	mean ± standard deviation	median [quartile1 ; quartile3]
Epidemiological recordings			
Women (yes)	20/43 (46.5)		
Age (years, n=43)		**29.5±9.6**	**26 [24 ; 29]**
Weight (kg, n=43)		**67.6±8.7**	**65 [61 ; 73]**
Height (cm, n=43)		**171±8.4**	**172 [164 ; 178]**
Body Mass Index (BMI) (n=43)		**23.1±1.9**	**23 [21.3 ; 24.5]**
Timetable of the test session			
08 h 00 - 09 h 00	21 (48.8)		
09 h 01 - 10 h 00	20 (46.5)		
10 h 00 and after	2 (4.7)		
20 mA test (yes)	33/43 (76.7)		
Minor side effects (yes)	**6/43 (13.9)**		
Stimulation requirements			
Maximal SI to target moderate pain (SImax) (mA, n=43)		20.8±12	17 [12.9 ; 27.9]
SI at RIIIr threshold (SIt) (mA, n=43)		14.0±6.0	14.1 [9.0 ; 18.0]
Stimuli number for RIIIr threshold determination (n=43)		11.8±5.4	11 [8 ; 16]
Final SI (mA, n=43)		20.5±12	17 [12 ;27]
Final SI at endpoint succes as 40≤VAS≤60 (mA, n=35)		21.8±12.6	18.0 [12.0 ; 28.2]
Visual Analog Scale scores			
VAS at 20mA test (VAS 20mA) (n=33)		36.2±21.4	29 [20 ; 58]
VAS at RIIIr threshold determination (VASt) (n=43)		36.3±21.1	38 [17 ; 50]
VAS at first pain sensation (n=42)		35.1±6.1	33 [32 ; 37]
Final VAS (n=43)		50± 10.9	49[41 ;54.5]
Final VAS at endpoint success as 40≤VAS≤60 (mA, n=35) (n=35)		46.6±5.9	45 [41 ; 50]
RIIIr measurements at threshold			
RIIIr latency (ms, n=43)		5.1±1.1	5.2 [4.4 ; 5.9]
RIIIr amplitude (cm, n=42)		0.86±0.9	0.60 [0.40 ; 1.00]
RIIIr duration (ms, n=39)		2±0.9	1.9 [1.3 ; 2.8]
RIIr signal before or during RIIIr signal (yes)	11/43 (25.6)		

SI : Stimulation Intensity ; VAS : Visual Analog Score ; RIIIr : RIII reflex ; RIIr : RII reflex

Table

Table 3 : Main characteristics of HV subgroups by “pain behavior”

	“Immediate target pain” subgroup n=15	**“Progressive pain” subgroup n=10**	**“Pain-resistant” subgroup n=10**
Stimulation intensity at RIIIr threshold (SIt)			
Mean±std	15.6±4.9	12.4±6.8	13.3±6.6
Median (q1 ;q3)	16.2 (12.0;19.2)	9.6 (7.0;20.1)	15.6 (6.6;18.0)
Final Stimulation intensity at endpoint success (SIend)			
Mean±std	15.6±4.9	16.3±8.3	36.8±12.2
Median (q1 ;q3)	16.2 (12.0;19.2)	13.1 (9.0;24.0)	34.0 (27.9;47.1)
Delta between SIt and SIend			
Mean±std	NA	3.9±2.5	23.4±8.2
Median (q1 ;q3)	NA	3.5 (1.8;5.1)	22.4 (21.0;25.9)
VAS score at RIIIr threshold (VASt)			
Mean±std	48.3±6.0	25.6±10.6	10.1±7.8
Median (q1 ;q3)	50.0 (42.0;53.0)	26.0 (17.0;36.0)	9.5 (3.0;14.0)
Final VAS score at endpoint success (VASf/end)			
Mean±std	48.3±6.0	45.0±5.6	45.7±6.0
Median (q1 ;q3)	50.0 (42.0;53.0)	42.5 (41.0;49.0)	43.5 (40.0;50.0)
Delta between VASf/end and VASt			
Mean±std	NA	19.4±11.9	35.6±9.0
Median (q1 ;q3)	NA	15.5 (11.0;30.0)	36.5 (30.0;40.0)

Table

Table 1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion Criteria

- 18 ≤Age ≤ 60 years old
- Body mass index (BMI) between 19 and 29 kg / m²
- Patient affiliated with, or beneficiary of a social security category
- For women (childbearing age)
  - effective contraception (oral contraception, intrauterine device or use of condoms)
  - menopausal status (amenorrhea less than 12 months before the inclusion visit)
  - objectivised sterility (diagnosis or surgically)

Exclusion Criteria:

- Progressive known pathology (hypertension, kidney failure, heart, liver ...)
- Chronic obstructive or restrictive respiratory failure known or suspected, compensated or not
- Chronic pain (> 3 months)
- Chronic neuropsychiatric pathology which may alter the pain threshold
- Active drug history or practice (s), drug addiction
- Chronic treatments (except oral contraception)
  Particularly if:
  - Taking painkillers long-term
  - Taking psychotropic drugs long-term
- Active Smoking
- Pregnancy or lactation
- Impaired ability to discern, cognitive impairment
- Patients with poor comprehension of spoken or written French
- people who did not understand the pain scales
- Respiratory rate (RR) <12 / min
- Heart rate (HR) <50 bpm and / or Auriculo-Ventricular block (PR interval> 200 ms)
- Arterial hypotension with systolic blood pressure TA syst <100 mm Hg
- Persons deprived of their liberty by an administrative or judicial decision, a person placed under the safeguard of justice, guardianship
- Period exclusion of another biomedical research
- Poor venous capital
- History of abnormal reaction at a local / regional anesthesia

Supplementary Materials: figures, tables

Click here to access/download;Supplementary Materials: figures, tables;Additionnal material 02.jpg

Supplementary Materials: figures, tables

Click here to access/download;Supplementary Materials: figures, tables;additional material 1 table word.doc

Additional material 1
All AEROMORPH1 procedures required for Healthy Volunteers

	Inclusion visit	Test session
Signature of information and consent forms	X	
Verification of inclusion and non-inclusion criteria	X	
Electrocardiogram (ECG) realization	X	
Pregnancy test	X	X
Hemodynamic monitoring: Blood Pressure (BP), Heart Rate (HR)	X	X
Consciousness monitoring: Ramsay score		X
Respiratory function monitoring: Respiratory Rate (RR), pulse oximetry (SpO2)	X	X
Electromyographic measurements		X
Verification of negative blood alcohol		X
Urinary tests for opioids, cannaiboids, psychotropic drugs	X	X
Urinary tests for proteinuria and hematuria	X	
Safety report		X
VAS/NRS assessments		X

ECG:Electrocardiogram; BP: Blood Pressure; HR: Heart Rate; RR: Respiratory Rate; SpO2: pulse oximetry

RESULTATS SUPPLEMENTAIRES

1. *Analyse principale prévue par le protocole*

Les volontaires sains participant à l'étude AEROMORPH1 étaient randomisés quand 40≤EVA≤60 à la fin de l'entrainement neurophysiologique (cf. figure 43).

DESCRIPTION DE LA POPULATION RANDOMISEE POUR LA VR

Tableau 4 – Population randomisée dans l'étude AEROMORPH1

	Effectif total	**G1 Chlorhydrate de morphine aérosol + Placébo IV**	**G2 Fentanyl aérosol isolé**	**G3 Chlorhydrate de morphine IV + Placébo aérosol**	**p-value**
Sexe					1
Féminin	17 (48.6)	6 (46.2)	4 (50)	7 (50)	
Masculin	18 (51.4)	7 (53.8)	4 (50)	7 (50)	
AGE					0.4441
n	35	13	8	14	
moyenne ± écart-type	31.2 ± 10	35.3 ± 13.6	28.5 ± 3.9	28.9 ± 7.3	
médiane [q1 ; q3]	27 [24.6 ; 35.8]	27. [25.4 ; 49.6]	28.2 [26 ; 29.5]	25.2 [24.4 ; 35.8]	
Poids (kg)					0.9531
n	35	13	8	14	
moyenne± écart-type	70.1 ± 8.9	68.5 ± 7.2	70.8± 10.5	71.2± 9.9	
médiane [q1 ; q3]	68 [61 ; 76]	68 [63 ; 75]	65.5 [63 ; 81]	71.5 [61 ; 77]	
IMC					0.4281
n	35	13	8	14	
moyenne ± écart-type	23.7 ± 2	23.1 ± 1.5	24.1 ± 1.5	24.1 ± 2.6	
médiane [q1 ; q3]	23.9 [22.4 ; 24.8]	23.1 [21.5 ; 24.5]	24 [23 ; 24.9]	24.2 [22.7 ; 25]	

Les données concernant la taille et les données hémodynamiques observées à la visite randomisation sont consultables annexe 1 tableau 18. Aucune différence significative entre les groupes de randomisation n'a été retrouvée.

REPRODUCTIBILITE DU MODELE RIII POUR UN VOLONTAIRE SAIN RANDOMISE : VALIDITE INTRINSEQUE

Le protocole a connu plusieurs critères de validité du modèle lié à sa capacité de reproductibilité intrinsèque. En effet, le déroulement de l'entrainement électrophysiologique des volontaires s'est modifié plusieurs fois à la recherche d'une optimisation des inclusions. Des séances répétées ont rapidement fait place à une détermination d'une douleur modérée nociceptive au cours d'une séance d'électrostimulation unique. Malgré tout, aucun design ne pouvait proposer un affranchissement de vérification de ce niveau de douleur juste avant administration médicamenteuse. En cas de douleur en dehors de l'intervalle ciblé à cette vérification, il fallait donc redéterminer l'intensité nécessaire pour aboutir à une EVA entre 40 et 60 et un réflexe RIII valide. Le critère retenu de variabilité acceptable dans le design 3 du protocole était un pourcentage de 25% de nouvelle détermination de cette intensité de stimulation au début de la séance de test médicamenteux (VR).

Dans cette étude, au final, 75 % de patients (24 patients sur 32 au design 3), ont eu besoin de cette nouvelle détermination sans qu'aucun effet secondaire n'ait été observé.

Les EVA en dehors de l'intervalle ciblé en début de séance de test médicamenteux sont présentées dans le tableau ci-dessous (tableau X), celui-ci montre la répartition des scores EVA finaux en fonction des groupes de randomisation de traitement pour ces 24 volontaires. La plupart avaient une douleur plus faible et ont nécessité quelques stimulations supplémentaires avec une intensité valide un peu plus élevée que prévu, et seulement 2 patients (dont aucun dans le groupe nébulisation morphinique) avaient une douleur plus sévère. L'éthique du protocole était donc préservée et une habituation à la douleur est possible. Ces résultats soulignent la nécessaire variabilité de ce modèle, mais avec une progressivité individuelle, sans dissociation vraie entre nociception et perception de la sensation douloureuse : Ils sont en lien avec les résultats obtenus pendant les phases d'entrainement électrophysiologiques elles-mêmes surtout en cas de répétition.

Tableau 5 - Intervalle EVA par groupe de randomisation pour les 24 volontaires sains non soulagés

	G1 Chlorhydrate de morphine aérosol + placébo IV (n = 13)	**G2** Fentanyl aérosol + placébo IV (n = 7)	**G3** Chlorhydrate de morphine IV+ placébo aérosol (n = 12)
EVA < 40, n (%)	11 (84,6)	2 (28,6)	9 (75,0)
EVA > 60, n (%)	0	1 (14,3)	1 (8,3)

- Pas de lien probable avec l'intervalle de temps avant re-détermination pour les 24 volontaires concernés

La variation de temps entre la 1ère stimulation et la seconde pour la nouvelle détermination d'intensité varie entre moins de 1 minute et deux minutes pour 88 % des volontaires. Pour les trois volontaires restant, la variation est de huit minutes, 24 minutes et 2 h 35 minutes. Il n'existe pas un délai incriminable entre l'heure de la 1ère stimulation et l'heure de la nouvelle détermination d'intensité de stimulation permettant l'obtention d'une EVA cible et d'un réflexe RIII.

- Durée de re-détermination et impact

De même, la durée de la re-détermination de l'intensité de stimulation varie entre moins de 1 minute et 7 minutes pour 96 % des volontaires. Seul un volontaire présente une durée de re-détermination de 22 minutes. Il n'y a probablement pas de correspondance / corrélation entre la latence de re-détermination et la durée de re-détermination.

- Probable maintien des 3 profils « douleur » en cas de séances multiples

Quelques-uns des volontaires sains ont été inclus plusieurs fois dans le protocole, du fait du changement de design (éligibilité répétée). Ils ne sont pas assez nombreux pour que l'on puisse analyser les données les concernant au cours des différentes séances de tests électrophysiologiques sur le plan statistique. Mais on remarque une tendance dans le profil endurant à la pérennisation dans le temps du comportement « douleur » malgré plusieurs mois d'écart entre les séances, et on retrouve les mêmes niveaux d'intensité requis pour obtenir le RIIIr (stabilité de la conduction nociceptive). Ces résultats sont à interpréter prudemment et méritent d'être confirmés dans une étude dédiée.

Au final, les intensités appliquées à T0 au début de la VR sont peu différentes de celles trouvées à la fin de la VE comme le tableau ci-dessous l'illustre.

Tableau 6 - Intensité de stimulation au début de la VR avant toute administration médicamenteuse

Groupe de traitement	n	Moy+/-SD	médiane (min /max)
G1	13	29.35 +/-14,69	24 (12.90 /62.10)
G2	7	25.16 +/-13,91	20 (13.80 /52.20)
G3	14	18.73 +/-8,38	19.05 (4.50 /35.10)

CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL : SOULAGEMENT A 7 MINUTES

La règle dictée par la méthode de l'up and down (cf. figure 34) d'incrémentation ou de diminution des doses s'appliquait après recueil de l'EVA à T7 pour chaque volontaire sain de son groupe de randomisation. Dans notre étude, les doses sont restées infra-thérapeutiques avec un critère de jugement jamais atteint pour l'ensemble des groupes de traitement, puisque sur 35 volontaires testés. Les variables prévues par le protocole comme résultant du soulagement de 50% des volontaires dans chaque bras n'ont pu donc être calculées (ED50m/I et ED50m/iv), de même que le coefficient de correspondance entre la morphine en nébulisation et la morphine en intraveineux. La comparaison de notre technique avec d'autres techniques de nébulisation pour le fentanyl a donc elle aussi été rendue caduque.

DOSES ADMINISTREES

Les doses reçues par chaque volontaire sain dans son groupe de randomisation sont illustrées dans le tableau ci-dessous (tableau 7).

1. Dans le groupe G1, les doses administrées varient de 3 à 8 mg de morphine.
2. Dans le groupe G2, les doses administrées varient de 0.05 à 0.14 mg.
3. Dans le groupe G3 (morphine intraveineuse), les doses administrées variées de 1 à 5 mg.

Les doses administrées en Intraveineux correspondent à des doses administrées en pratique clinique aux urgences à visée thérapeutique. Sur 35 patients randomisés, il y a eu une erreur de délivrance de traitement. 34 patients ont donc été analysés.

Tableau 7 - Caractéristiques des volontaires sains inclus dans l'étude pharmacocinétique.

N° inclusion	N° patient	Date VR	DDN	Age	Sexe	Poids	Taille	IMC	Dose
2	1-G3	13/05/2014	19/10/1991	22,57	0	61	161	23,53	1
7	2-G3	15/10/2014	30/07/1971	43,21	1	80	181	24,42	1,5
18	4-G3	17/07/2015	21/12/1990	24,57	0	75	177	23,94	1,5
20	6-G2	21/08/2015	21/08/1988	27	1	61	163	22,96	0,05
21	5-G3	26/08/2015	12/09/1990	24,95	1	60	174	19,82	2
24	7-G1	13/10/2015	22/04/1991	24,48	1	67	178	21,15	3
25	8-G1	14/10/2015	16/09/1993	22,08	1	76	188	21,5	4
30	9-G1	24/11/2015	07/01/1992	23,88	1	75	180	23,15	5
35	10-G2	27/01/2016	15/04/1979	36,79	1	86	186	24,86	0,065
38	11-G2	22/04/2016	08/05/1991	24,96	0	61	161	23,53	0,08
41	13-G3	17/10/2016	17/12/1988	27,83	1	85	185	24,84	2,3
42	12-G1	02/11/2016	15/09/1989	27,13	0	73	171	24,96	5,3
43	14-G2	16/11/2016	29/01/1989	27,8	0	66	156	27,12	0,095
44	15-G1	13/12/2016	01/08/1958	58,37	0	61	164	22,68	5,6
45	16-G1	10/01/2017	17/04/1961	55,73	0	61	158	24,44	5,9
46	17-G3	17/01/2017	16/08/1974	42,42	0	77	165	28,28	2,6
47	19-G1	26/01/2017	16/06/1967	49,62	0	66	164	24,54	6,2
48	18-G2	03/02/2017	06/06/1988	28,66	0	65	163	24,46	0,11
54	20-G3	21/04/2017	06/08/1992	24,71	1	65	177	20,75	2,9
55	21-G1	21/04/2017	07/06/1986	30,87	1	77	179	24,03	6,5
57	22-G2	21/07/2017	20/05/1993	24,17	1	86	186	24,86	0,125
60	23-G2	25/09/2017	20/01/1988	29,68	0	65	168	23,03	0,14
61	24-G3	11/10/2017	19/05/1992	25,4	0	61	171	20,86	3,2
62	25-G1	18/10/2017	16/08/1964	53,17	0	63	160	24,61	6,8
64	26-G1	14/11/2017	09/03/1983	34,69	0	55	163	20,7	7,1
66	27-G3	29/11/2017	03/07/1993	24,41	0	60	155	24,97	3,5
68	28-G3	20/12/2017	09/02/1982	35,86	0	73	176	23,57	3,8
69	29-G1	03/01/2018	26/09/1991	26,27	1	68	178	21,46	7,4
73	30-G1	01/02/2018	23/08/1992	25,44	1	78	178	24,62	7,7
77	34-G3	08/02/2018	18/06/1994	23,64	0	70	162	26,67	4,7
78	31-G3	12/02/2018	07/07/1989	28,6	1	64	168	22,68	4,1
82	33-G1	26/03/2018	22/06/1991	26,76	1	71	178	22,41	8
83	32-G3	03/04/2018	23/01/1997	21,19	1	91	180	28,09	4,4
84	35-G3	05/04/2018	03/07/1982	35,76	1	75	174	24,77	5

Nous avons vu dans le paragraphe précédent leur caractère douteux sur le plan thérapeutique pour notre critère de jugement initial dans le contexte d'une méthode précise de détermination de dose. Nous avons aussi analysé ces doses en ne les considérant plus comme des étapes de l'up and down mais comme des doses successives administrées sans lien entre elles mais qui sont dépendantes des caractéristiques du patient.

- Doses rapportées au BMI des volontaires :

On s'aperçoit que les doses de morphine administrées en aérosol sont le plus souvent inférieures aux doses apparentes administrées dans notre étude, ce qui n'est pas forcément le cas en IV. Ces résultats ont probablement un impact sur l'interprétation des données « douleur » obtenues dans notre étude. Ces résultats sont illustrés dans les graphiques ci-dessous.

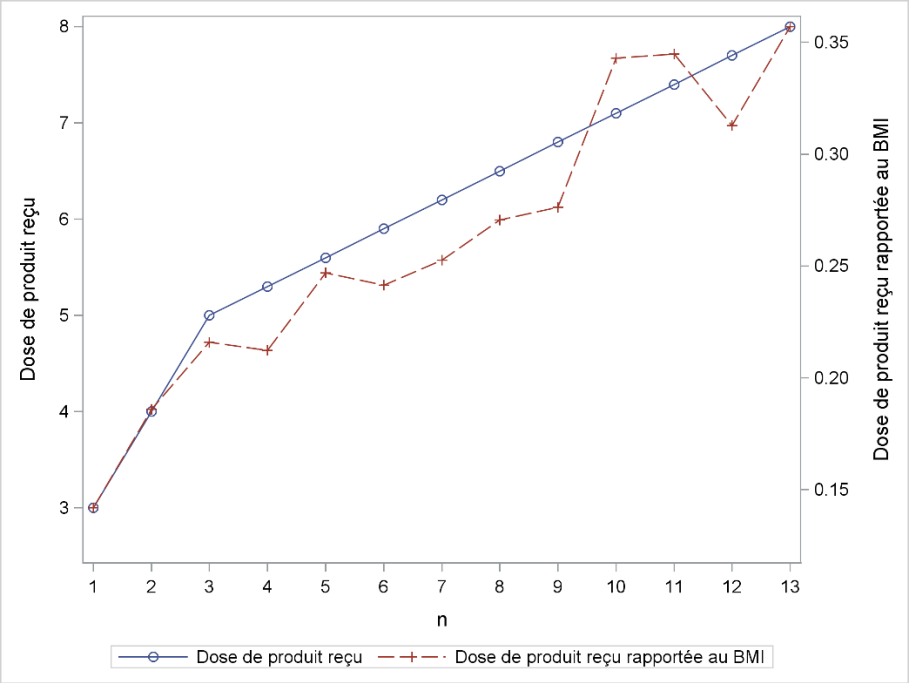


Figure 44 – Dose de produit reçu et dose de produit reçu rapporté au BMI pour chaque volontaire sain du Groupe G1(morphine nébulisée) – doses exprimées en mg

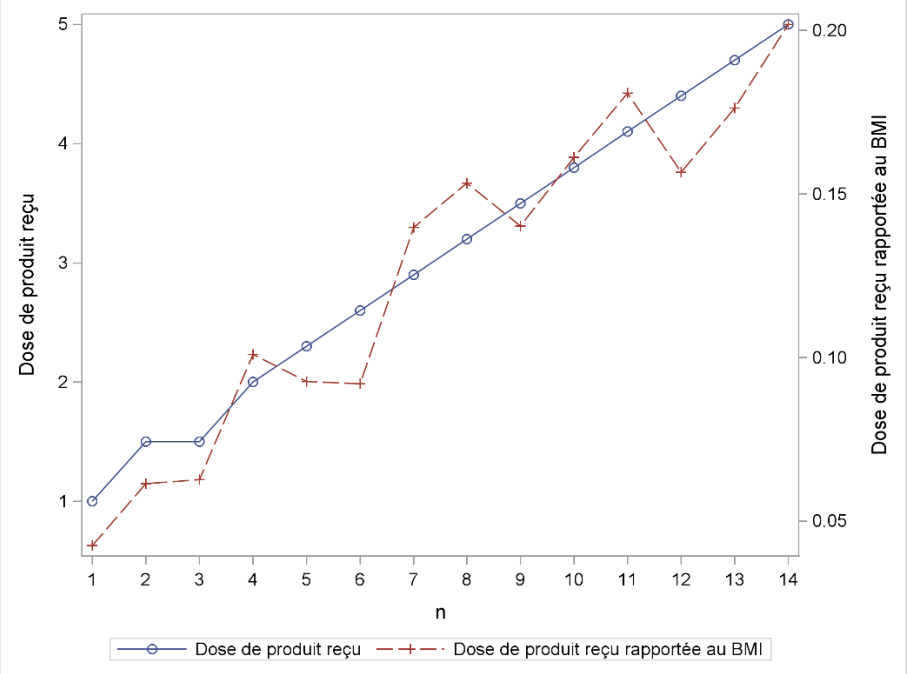


Figure 45 - Dose de produit reçu et dose de produit reçu rapporté au BMI pour chaque volontaire sain du Groupe G3 (morphine Iv)- doses exprimées en mg

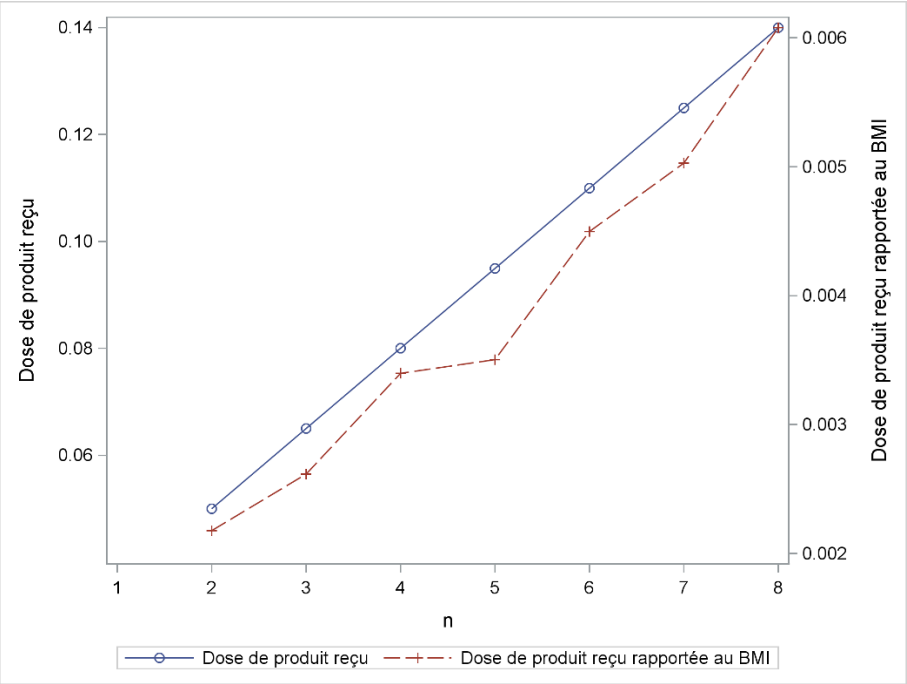


Figure 46 - Dose de produit reçu et dose de produit reçu rapporté au BMI pour chaque volontaire sain du Groupe G2 (fentanyl inhalé) - doses exprimées en µg

- Comparaisons aux caractéristiques hémodynamiques :

Aucune corrélation n'a été retrouvée entre dose, FC, FR, TA systolique et diastolique.

ANALYSE COMPLETE DES EVA POUR CHAQUE VOLONTAIRE SAIN SOUS MORPHINE (UNIQUEMENT GROUPES G1 ET G3)

Si on considère là encore les données des volontaires sains de façon indépendante par rapport à la problématique d'up and down, dans notre étude, l'EVA des volontaires sains est non corrélée à la dose reçue. La répartition des scores retrouvés dans les 2 bras de traitement par la morphine est représentée dans les figures 47 et 48 ci-dessous. Une tendance à T15 est peut-être retrouvée pour le groupe morphine nébulisée, mais sans aucune persistance à T20 et T35 min ce qui paraît difficile à expliquer. Par contre, on voit que même si les patients ne sont pas soulagés dans le groupe morphine IV selon notre critère de jugement, ils ont une diminution de leur douleur à T20 et une diminution de l'amplitude de la variation après T20 qui se maintient. Pourtant, l'administration des bolus intraveineux (proche de doses habituellement thérapeutiques) devraient correspondre à un effet thérapeutique à T7.

Ces résultats sont évidemment exploratoires et ne permettent de souligner que des faibles tendances sans rationnel explicatif évident.

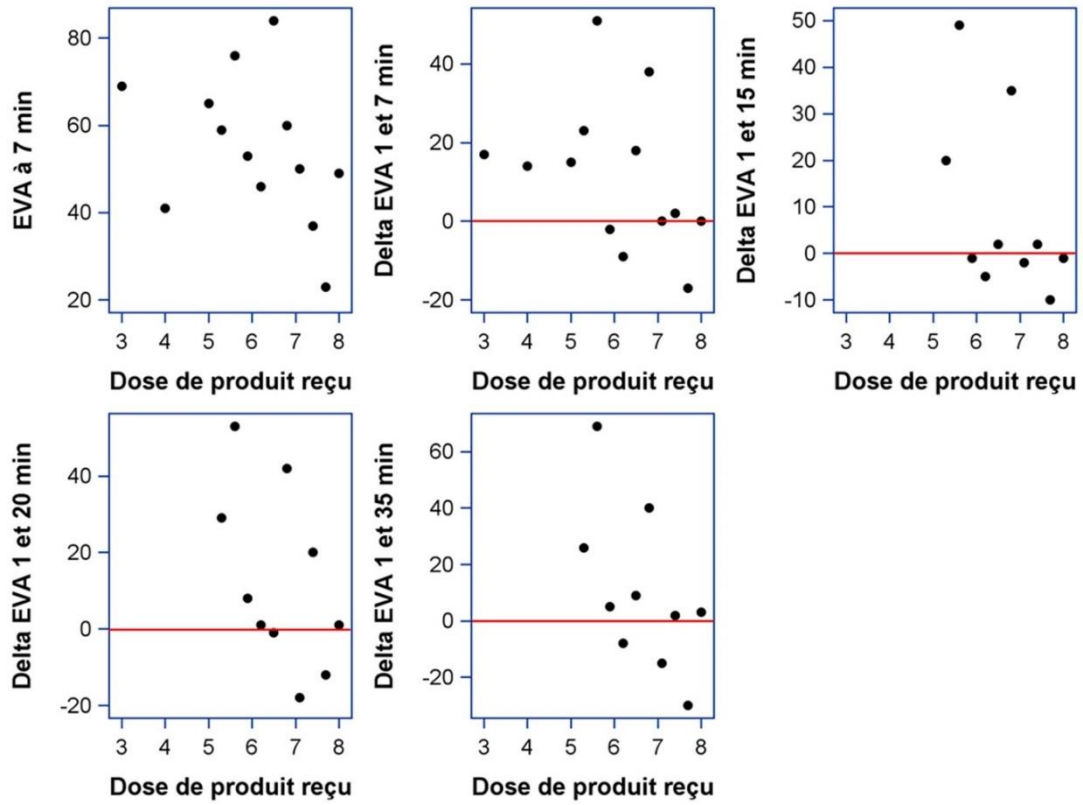


Figure 47 - Groupe Chlorhydrate de morphine inhalé + placébo IV (G1)

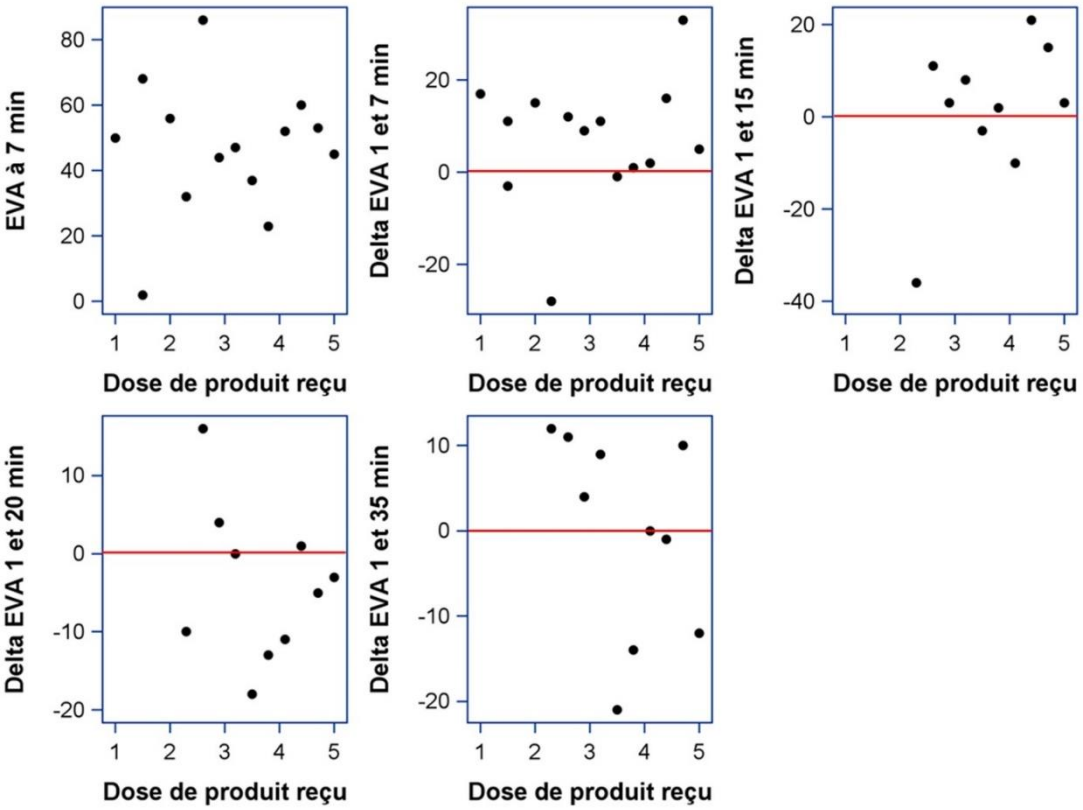


Figure 48 - Groupe Chlorhydrate de morphine IV + placébo aérosol (G3)

EFFETS SECONDAIRES/TOLERANCE

L'ensemble des effets secondaires observés pendant l'étude sont détaillés annexe 1 tableau 19. Ils ont été de faible intensité, prévisibles. On remarque par contre une FR plus basse qu'en pratique clinique sans conséquence. Cette proportion élevée de FR basse est observée pendant les séances d'entrainement électrophysiologique. Un phénomène d'auto-hypnose est envisageable. Pendant le temps du traitement, quel que soit le traitement reçu (G1 ou G2 ou G3), tous les volontaires ont présenté un score de RAMSAY < à 3 (malade coopérant, orienté et tranquille), et cela à tous les temps de mesure. Il n'y a donc pas eu d'effet de sédation du traitement.

Dans cette étude une EVA modifiée permettait de scorer le confort à T15 après nébulisation. Dans le groupe G1 (Chlorhydrate de morphine nébulisé et placebo IV), sur les 13 patients de ce groupe, 10 avaient une EVA à T15 (sur le confort) après nébulisation à 0. Pour les 3 patients restant, l'EVA était à 1, 8 et 9. La moyenne de cette EVA confort était à 1.38 (+/- 3,18) avec une médiane à 0. Dans le groupe G3, sur les 7 patients de ce groupe, 6 avaient une EVA à T15 (sur le confort) après nébulisation à 0. Le patient ayant une EVA positive avait l'EVA à 7.

On peut conclure à une bonne tolérance et à un confort des aérosols utilisés selon notre technique.

2. *Analyses pharmacocinétiques non compartimentales (PK NCA)*

Les résultats présentés ici concernent les analyses pharmacocinétiques non compartimentales pour l'ensemble des 2 groupes d'administration du chlorhydrate de morphine. Les données obtenues dans le groupe fentanyl inhalé n'ont pas pu être exploitées de façon fiable pour une étude NCA PK (concentrations trop basses y compris au pic) mais les données brutes ont été conservées et les données épidémiologiques et de dose de ces patients sont disponibles.

Tous les volontaires inclus dans les groupes G1 et G3 n'ont pu bénéficier de tous les temps prévus de dosages, mais pour chaque volontaire sain on dispose de données PK riches, concernant la morphine et le M3G ; pour le M6G par contre, 7 volontaires sains présentaient des concentrations trop basses pour être interprétées.

VUE D'ENSEMBLE

On peut avoir une idée du comportement des volontaires sains sur le plan pharmacocinétique à l'échelle de la population grâce aux figures d'ensemble ci-dessous concernant les concentrations mesurées dans le sang à chaque instant prévu par le protocole. Chaque figure représente pour la morphine et ses 2 métabolites les courbes concentrations/temps correspondant aux temps de prélèvements prévus par le protocole (annexe 1 tableaux 23 et 24). Pour rappel : Dans le groupe G1 (morphine nébulisée), les doses administrées varient de 3 mg à 8 mg, dans le groupe G3 (morphine intraveineuse), les doses administrées varient de 1 mg à 5 mg.

Les numéros de patients correspondent à leur numéro de randomisation dans l'étude. 34 volontaires ont pu être exploitables concernant les dosages pharmacocinétiques (17 hommes). Au-dessus de 250 ng/ml, les équipes de pharmacologie ont considéré que les valeurs étaient aberrantes au pic (biais analytique ou de prélèvement).

Chaque courbe est un patient, la proximité de points de prélèvements entre T0 et T7 autorise une représentation graphique fiable par liaison des points. Mais ensuite, les courbes d'élimination sont forcément artificielles, et elles ne permettent pas d'identifier des phénomènes de relargage tardifs. La variabilité des concentrations est évidente sur ces courbes d'un volontaire à l'autre, sachant que l'échelle de l'ordonnée est semi-logarithmique. Ces résultats témoignent d'une variabilité soit du volume de distribution du patient (classique pour tous les morphiniques) soit de la quantité de produit effectivement délivré par notre technique de nébulisation (déperdition ?). La biodisponibilité est estimée grossièrement à 4% dans cette étude pharmacologique, alors qu'elle avait été estimée sur les 6 premiers volontaires à 12%.

Les caractéristiques des volontaires inclus sont présentées dans le tableau 7 précédent.

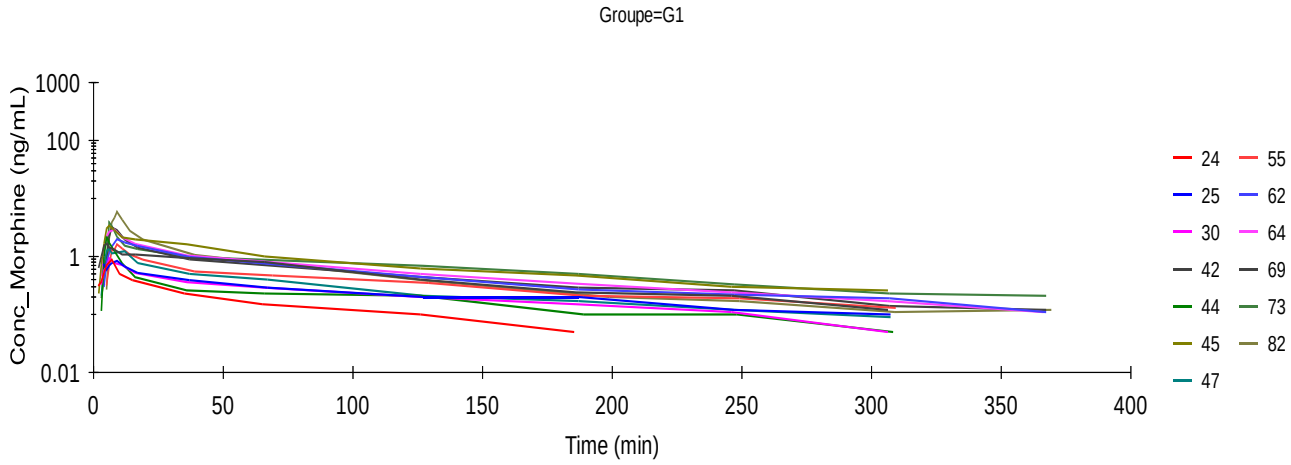


Figure 49 - PK NCA Morphine – Groupe G1 (morphine nébulisée)

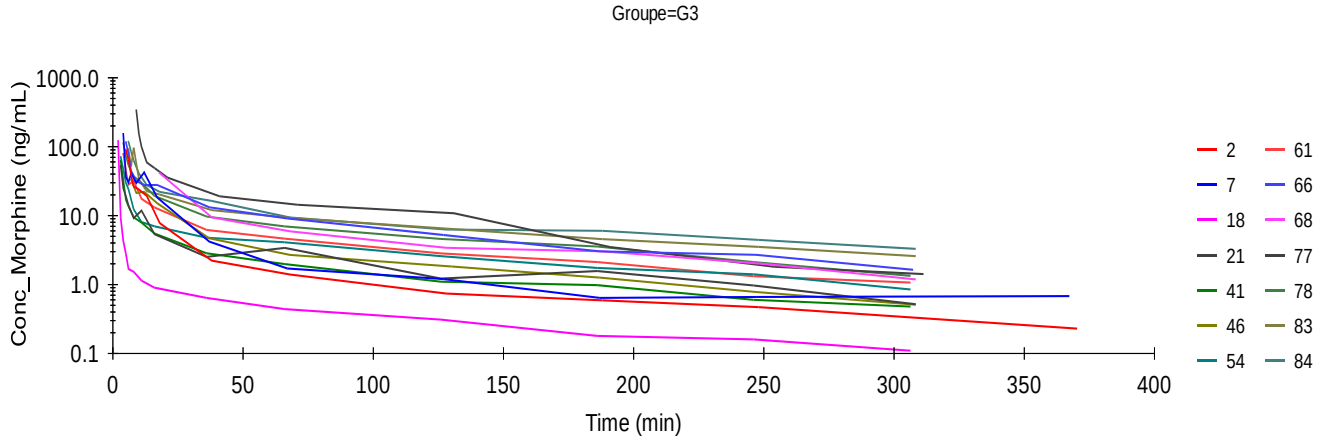


Figure 50 - PK NCA Morphine - Groupe G3 (morphine intraveineuse)

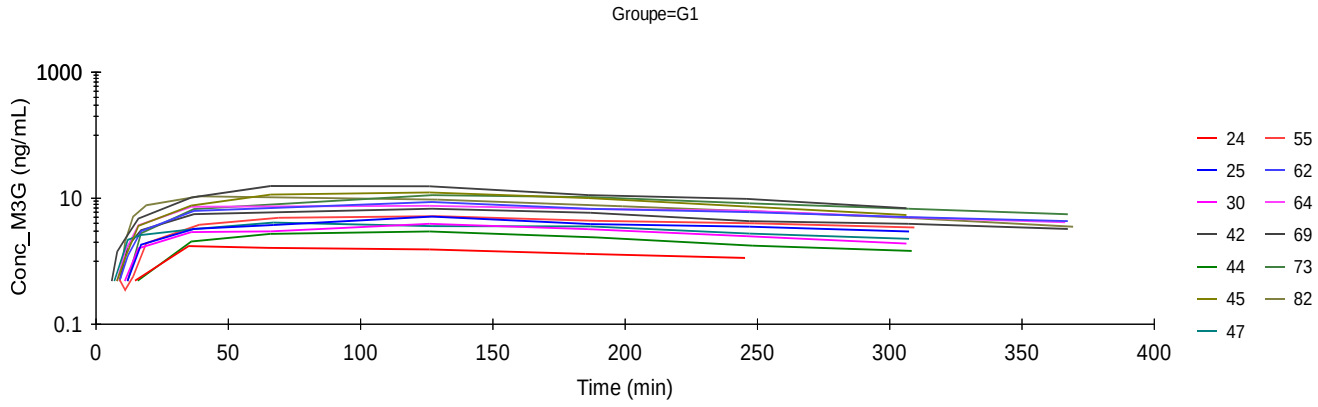


Figure 51 - Morphine 3G PK NCA - Groupe G1(morphine nébulisée)

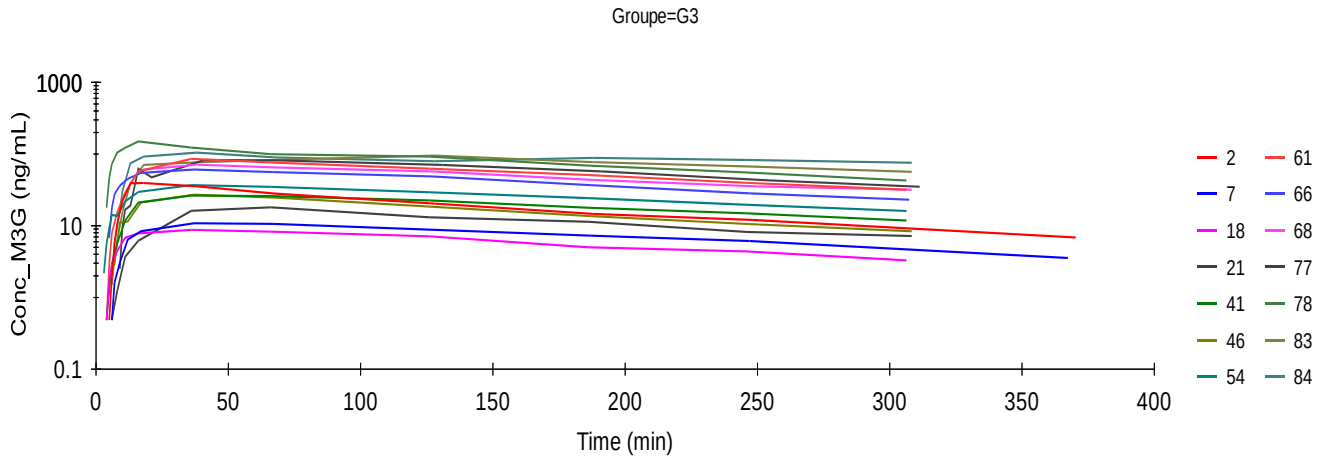


Figure 52 - Morphine 3G PK NCA - Groupe G3 (morphine intraveineuse)

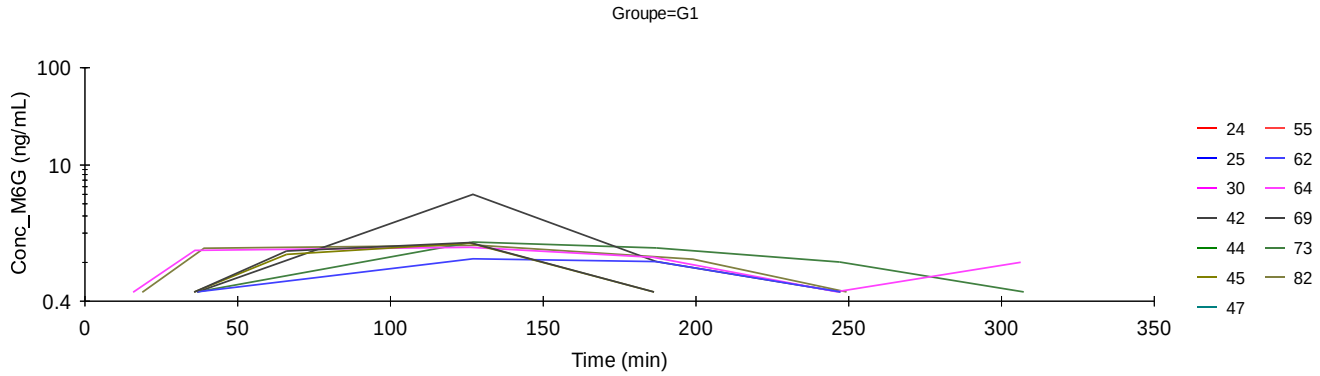


Figure 53 - Morphine 6G PK NCA - Groupe G1 (morphine nébulisée)

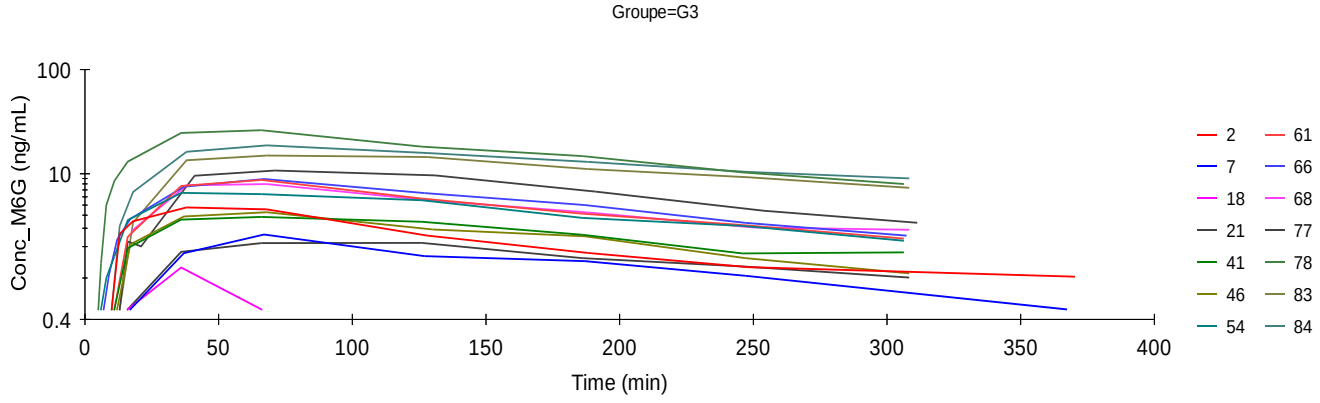


Figure 54 - Morphine 6G PK NCA - Groupe G3 (morphine intraveineuse)

Le tableau 8 présente les résultats moyens pour la morphine dans cette population de volontaire sain, en les comparant pour les 2 groupes G1 et G3. Tmax est le temps observé au pic de concentration, appelé Cmax (concentration maximum). V est le volume de distribution calculé. En ce qui concerne les AUC des volontaires, les AUC corrigées, i.e. normalisée par la dose sont notées AUC_D, idem pour la Cmax normalisée par la dose. SD est la déviation standard de la moyenne, IC_95%_Q1 et IC_95%_Q3, les intervalles de confiance à la moyenne. Les tableaux 9 et 10 présentent les résultats similaires pour la M3G et le M6G.

Tableau 8 - Données de pharmacocinétique pour l'ensemble des volontaires sains relatif aux concentrations sanguines de morphine

Variable	Groupe	nombre de Volontaires	moyenne	SD	CV%	CI_95%_Q1	CI_95%_Q3
demi-vie	G1	13	110,9377	21,4843	19,3661	97,9549	123,9205
demi-vie	G3	14	100,6241	26,9738	26,8065	85,0499	116,1983
Tmax	G1	13	7,0769	1,5525	21,9375	6,1388	8,0151
Tmax	G3	14	5,7857	4,0607	70,1844	3,4412	8,1303
Clairance	G1	13	47763,646	19485,7505	40,7962	35988,5248	59538,7671
Clairance	G3	14	2011,346	1032,0947	51,3136	1415,4323	2607,2597
V	G1	13	7452911,515	2822981,221	37,8776	5747001,038	9158821,991
V	G3	14	296107,1783	172830,1758	58,3674	196318,0058	395896,3507
AUC	G1	13	132,1612	64,9154	49,1184	92,9331	171,3892
AUC	G3	14	1738,3914	1217,0405	70,0096	1035,6932	2441,0897
AUC_D	G1	13	24,2163	9,5089	39,2666	18,4701	29,9624
AUC_D	G3	14	607,0612	261,3253	43,0476	456,1764	757,9459
Cmax_D	G1	13	0,3695	0,1607	43,4783	0,2724	0,4666
Cmax_D	G3	14	40,9854	30,4846	74,3793	23,3841	58,5867

Tableau 9 - Données de pharmacocinétique pour l'ensemble des volontaires sains relatif aux concentrations sanguines de M3G

Variable	Groupe	Nombre de volontaires	moyenne	SD	CV%	CI_95%_Q1	CI_95%_Q3
demi-vie	G1	13	206,4456	54,1371	26,2234	173,7309	239,1604
demi-vie	G3	14	214,9779	96,2747	44,7835	159,3906	270,5652
Tmax	G1	13	103,6923	37,0526	35,7332	81,3016	126,083
Tmax	G3	14	42,8571	26,9839	62,9625	27,2771	58,4372
Clairance	G1	13	2643,1969	1274,6394	48,2234	1872,94	3413,4537
Clairance	G3	14	230,6606	143,7682	62,3289	147,6513	313,6699
V	G1	13	780006,214	382762,0809	49,0717	548705,4037	1011307,024
V	G3	14	64664,1773	36530,9149	56,4933	43571,855	85756,4995
AUC	G1	13	1787,9542	987,7175	55,2429	1191,0825	2384,8259
AUC	G3	14	12034,1482	8444,1827	70,1685	7158,6223	16909,6741
AUC_D	G1	13	461,1994	210,1489	45,5657	334,2077	588,1911
AUC_D	G3	14	6209,6405	3989,5761	64,2481	3906,1278	8513,1531
Cmax_D	G1	13	1,2118	0,6781	55,9627	0,802	1,6215
Cmax_D	G3	14	18,2842	10,2943	56,3017	12,3404	24,2279
Cmax	G1	13	7,3938	4,1323	55,8885	4,8967	9,891
Cmax	G3	14	58,4564	41,7008	71,3365	34,3791	82,5337

Tableau 10 - Données de pharmacocinétique pour l'ensemble des volontaires sains relatif aux concentrations sanguines de M6G

Variable	Groupe	Nombre de volontaires	moyenne	SD	CV%	CI_95%_Q1	CI_95%_Q3
demi-vie	G1	5	104,2954	69,5656	66,7006	17,9182	190,6725
demi-vie	G3	13	155,4041	33,1142	21,3084	135,3934	175,4148
Tmax	G1	7	126,8571	1,069	0,8427	125,8684	127,8458
Tmax	G3	14	65,0714	21,8648	33,6013	52,447	77,6958
Clairance	G1	5	19304,5483	6182,5392	32,0263	11627,9121	26981,1845
Clairance	G3	13	1639,6253	711,9134	43,4193	1209,4204	2069,8303
V	G1	5	2685500,212	1248892,472	46,505	1134795,432	4236204,992
V	G3	13	357260,1438	159458,6046	44,6338	260900,2735	453620,014
AUC	G1	13	148,2731	162,1373	109,3504	50,2945	246,2516
AUC	G3	14	1683,64	1423,9076	84,5732	861,5002	2505,7798
AUC_D	G1	5	57,1265	21,21	37,1281	30,7908	83,4621
AUC_D	G3	13	758,2031	401,6683	52,9763	515,4774	1000,9288
Cmax_D	G1	7	0,2864	0,1783	62,2609	0,1215	0,4513
Cmax_D	G3	14	2,6535	1,4991	56,4924	1,788	3,5191
Cmax	G1	13	1,0631	1,3986	131,559	0,2179	1,9082
Cmax	G3	14	8,6836	7,0562	81,2592	4,6094	12,7577

Concernant le M3G et le M6G, les résultats sont intéressants à 2 niveaux :

D'une part, dans le groupe Aérosol par rapport au groupe IV, pour quasiment tous les volontaires sains, la production de M3G est beaucoup plus importante, d'autre part l'apparition du M6G également, bien que beaucoup moins produite, est retardée (2 outliers opposés). Ces résultats démontrent une pharmacocinétique différente de la morphine nébulisée par rapport à la voie IV, avec un possible effet de premier passage hépatique, une voie pulmonaire d'absorption ou digestive par déglutition, plutôt qu'une voie muqueuse (comme en intranasal). Le caractère retardé peut venir d'une voie enzymatique (βUGT) de dégradation particulière (phase 1/phase2) comme c'est habituellement décrit.

EXEMPLE POUR UN VOLONTAIRE SAIN DU GROUPE 1 (MORPHINE INHALEE)

L'échelon individuel permet de mieux se représenter l'évolution des concentrations en fonction du temps et les AUC correspondantes. La Cmax en aérosol semble se situer à 6 minutes, pendant que la Cmax de la morphine IV est autour de 2 minutes.

- Concentrations brutes

Tableau 11 - Exemple de concentrations chez un volontaire sain sous morphine nébulisée (n°12)

Morphine		M-3β -G		M-6β -G	
temps (minutes)	concentration (ng/mL)	temps (minutes)	concentration (ng/mL)	temps (minutes)	concentration (ng/mL)
0	0,00	0	0,00	0	0,00
2	0,66	2	0,00	2	0,00
3	1,01	3	0,00	3	0,00
4	1,53	4	0,00	4	0,00
5	1,66	5	0,00	5	0,00
6	1,43	6	0,00	6	0,00
8	1,31	8	1,42	8	0,00
11	1,08	11	2,27	11	0,00
16	1,08	**16**	4,76	**16**	0,00
26	0,94	26	10,27	26	0,00
56	0,80	56	15,65	56	1,31
116	0,40	116	15,48	116	1,60
176	0,24	176	11,22	176	0,00
236	0,21	236	9,78	236	0,00
296	0,12	296	6,96	296	0,00

- AUC correspondantes

Ci-dessous les graphiques d'illustration des concentrations sanguines. Les AUC ont été calculée suivant la formule suivante : AUC = ((C1+C2)/2)x(t2-t1), par la méthode des trapèzes.

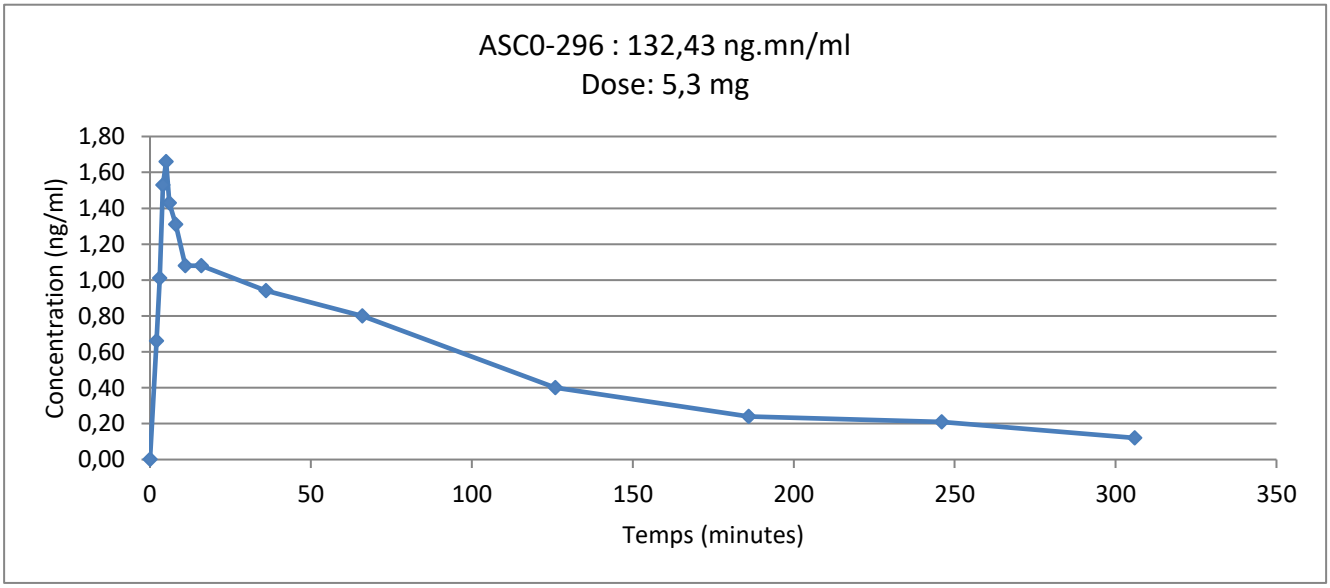


Figure 55 - Exemple de courbe de concentration de morphine en fonction du temps (AUC) pour un volontaire sain sous morphine nébulisée (n°12)

Là encore, plus on avance dans le temps, plus l'aspect de la courbe est probablement faux (au moins à partir du T60), et l'AUC est une donnée approximative. Mais il faut se souvenir que la part d'aire sous la courbe liée à la dégradation de la morphine après T120 est très minoritaire par définition dans le calcul d'AUC globale.

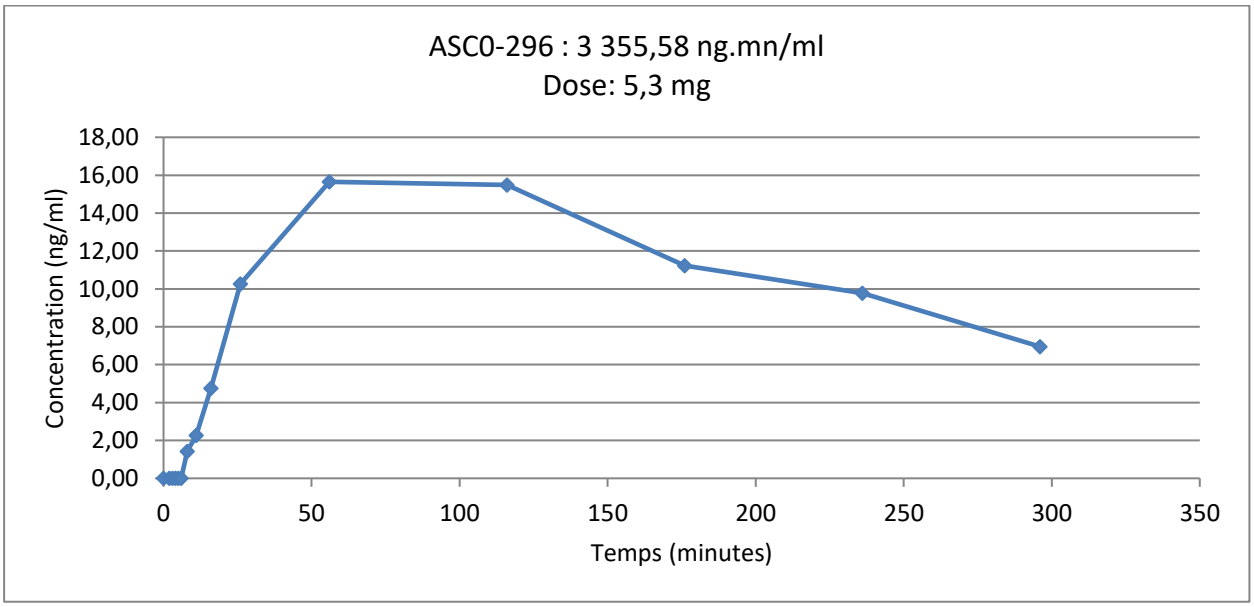


Figure 56 - AUC M3G pour un volontaire sain sous morphine nébulisée (n°12)

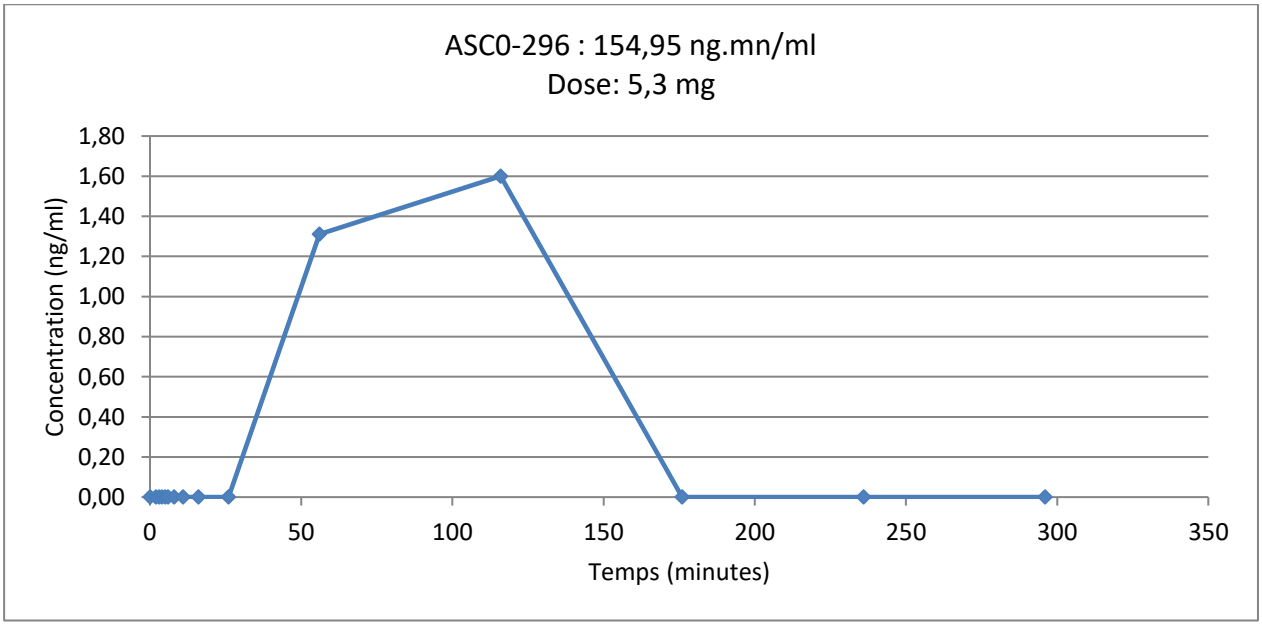


Figure 57 – AUC M6G pour un volontaire sain sous morphine nébulisée (n°12)

EXEMPLE POUR UN VOLONTAIRE SAIN DU GROUPE 3 (MORPHINE INTRAVEINEUSE)

- Concentrations brutes

Tableau 12- Exemple de concentrations chez un volontaire sain sous morphine nébulisée (n°4)

Morphine		M-3β -G		M-6β -G	
temps (minutes)	concentration (ng/mL)	temps (minutes)	concentration (ng/mL)	temps (minutes)	concentration (ng/mL)
0	0	0	0	0	0
2	120,16	2	0	2	0
3	9,3	3	0	3	0
4	4,27	4	0	4	0
5	2,79	5	1,7	5	0
6	1,68	6	2,95	6	0
8	1,53	8	4,48	8	0
11	1,14	11	6,81	11	0
16	0,9	**16**	7,83	**16**	0
26	0,64	26	8,77	26	1,26
56	0,44	56	8,28	56	0
116	0,31	116	7,13	116	0
176	0,18	176	5,01	176	0
236	0,16	236	4,39	236	0
296	0,11	296	3,3	296	0

- AUC correspondantes

Ci-dessous les graphiques d'illustration des concentrations sanguines. Les AUC ont été calculées suivant la formule suivante : AUC = ((C1+C2)/2)x(t2-t1) par la méthode des trapèzes.

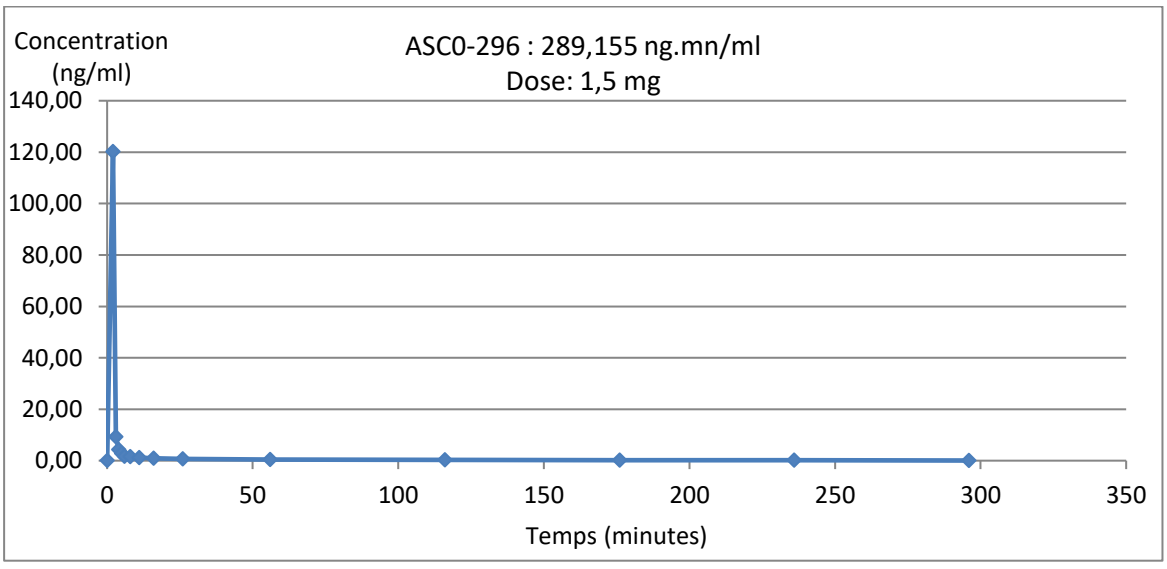


Figure 58 - Exemple de courbe de concentration de morphine en fonction du temps (AUC) pour un volontaire sain sous morphine IV (n°4)

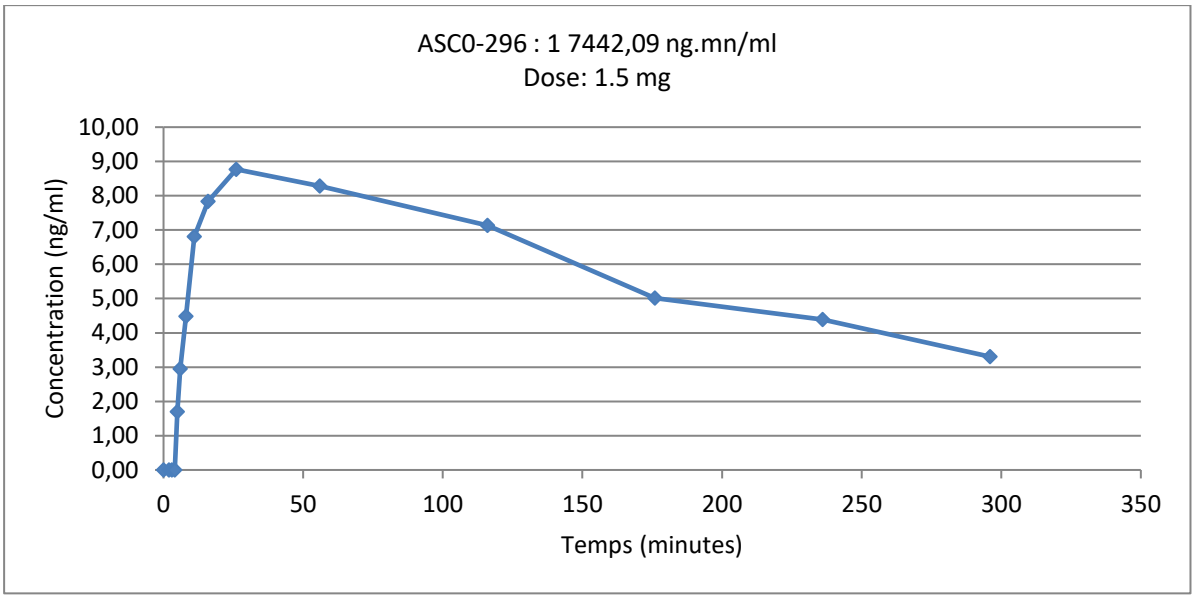


Figure 59 – AUC M3G pour un volontaire sain sous morphine IV (n°4)

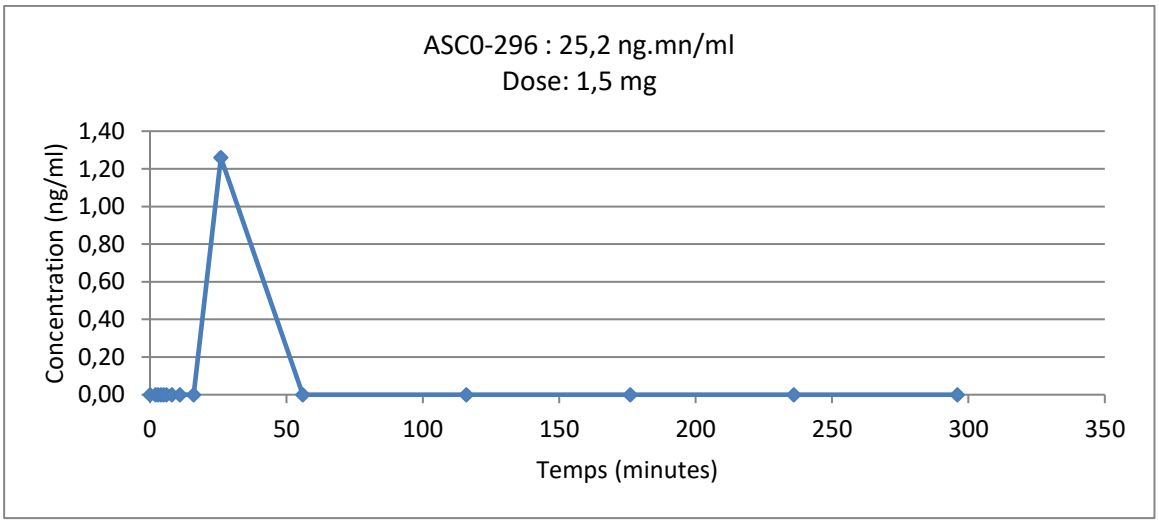


Figure 60 – AUC M6G pour un volontaire sain sous morphine IV (n°4)

3. Etude BIOMEX

Les détails de l'étude BIOMEX sont décrits dans le tableau synopsis annexe 1 tableau 17.

Nous avons pu inclure dans cette étude ancillaire 10 volontaires dans le Groupe 1 (morphine aérosol), 4 dans le groupe 2 (Fentanyl), 11 dans le groupe 3 (morphine IV).

Pour ces volontaires, 8 points ont été réalisés. Ils ont majoritairement participé au design 3 de l'étude AEROMORPH1. Nous avons également 20 volontaires pour lesquels des prélèvements ont été réalisés à la VO1 ou à la VE1, ou à la VE mais les volontaires n'ont pas

pu être randomisés, et n'ont donc pas pu avoir de prélèvements sous traitement opiacé (5 points pour 19 volontaires et 2 points pour l'un des volontaires).

Pour mémoire, les prélèvements étaient réalisés d'abord à l'inclusion, puis en séance d'entrainement électrophysiologique : à la stimulation de 2mA de déstressage, puis à la fin de la séance juste après la stimulation de l'endpoint douleur modérée. Puis on réalisait des prélèvements de repos à 15 min et 45 minutes après la fin de stimulation. Quand les patients randomisés commençaient leur séance VR de test médicamenteux ils étaient immédiatement prélevés, puis à T7 min, 2 minutes après la fin de l'aérosol opiacé au moment du critère de jugement EVA de l'up and down, puis ils étaient reprélevés pendant la phase de surveillance et de prélèvements pharmacocinétiques à distance, à 35 minutes de la fin de l'aérosol.

2 analyses ont été réalisées, individuelles et sur la population complète incluse.

Les graphiques ci-dessous représentent les données obtenues par l'équipe suisse anglophone qui travaille sur cette étude ancillaire en collaboration avec nous. Il y a une variabilité individuelle franche et une tendance à la baisse durant toute l'étendue des tests, pour quasiment tous les volontaires sains, et pour les 2 biomarqueurs testés que ce soit en moyenne ou si on considère les médianes (IC 95%).

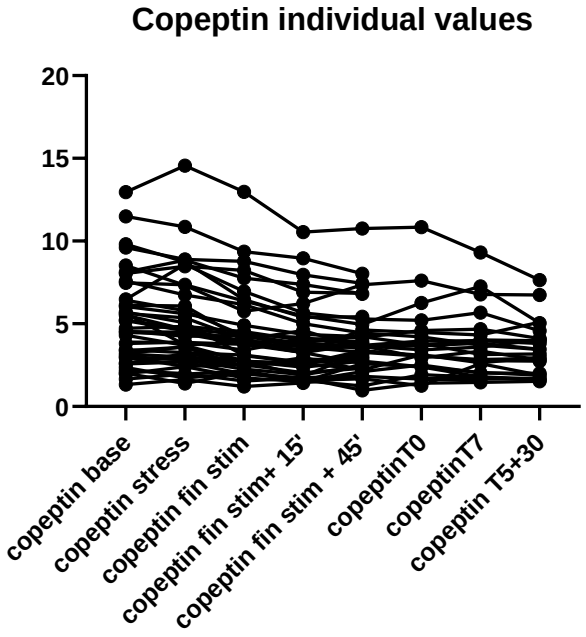


Figure 61 - Vue d'ensemble des dosages individuels de copeptine

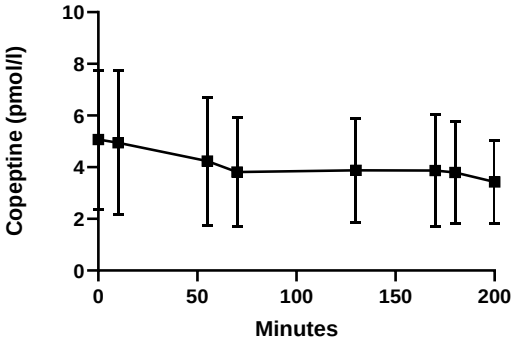


Figure 62 - Evolution des concentrations de copeptine en moyenne pour un volontaire sain inclus durant toutes les procédures. Chaque point est un temps précis.

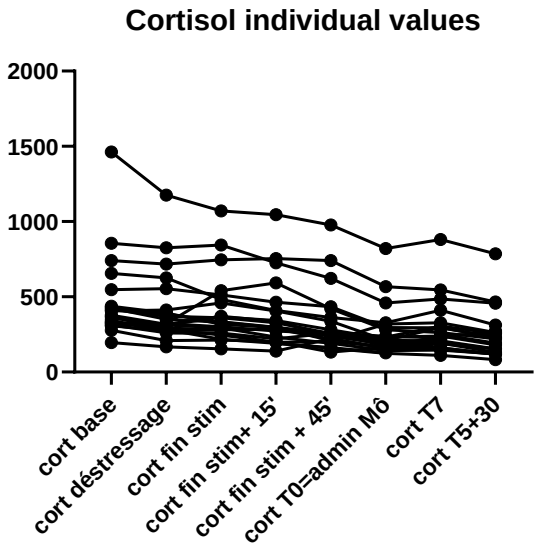


Figure 63 - Vue d'ensemble des dosages individuels de cortisol

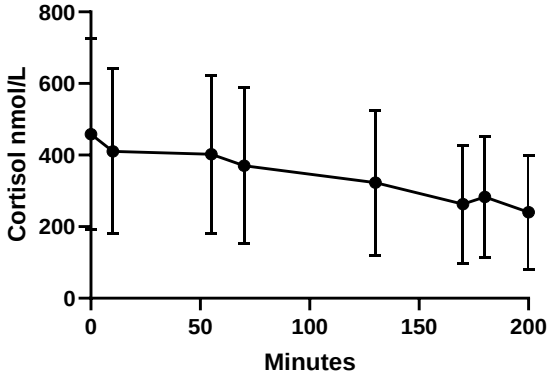


Figure 64 - Evolution des concentrations de cortisol en moyenne pour un volontaire sain inclus durant toutes les procédures. Chaque point est un temps précis.

Pour les 2 biomarqueurs, il n'y pas de changement significatif entre le temps de base représenté par le moment de l'inclusion (T0), et le temps de déstressage.

Il n'y a pas non plus de changement significatif entre le temps de déstressage et la fin de la séance de neurostimulation (ni à 15 min, ni à 45 min). De la même façon, les opiacés n'ont aucun impact significatif sur les dosages si on compare les dosages temps à temps.

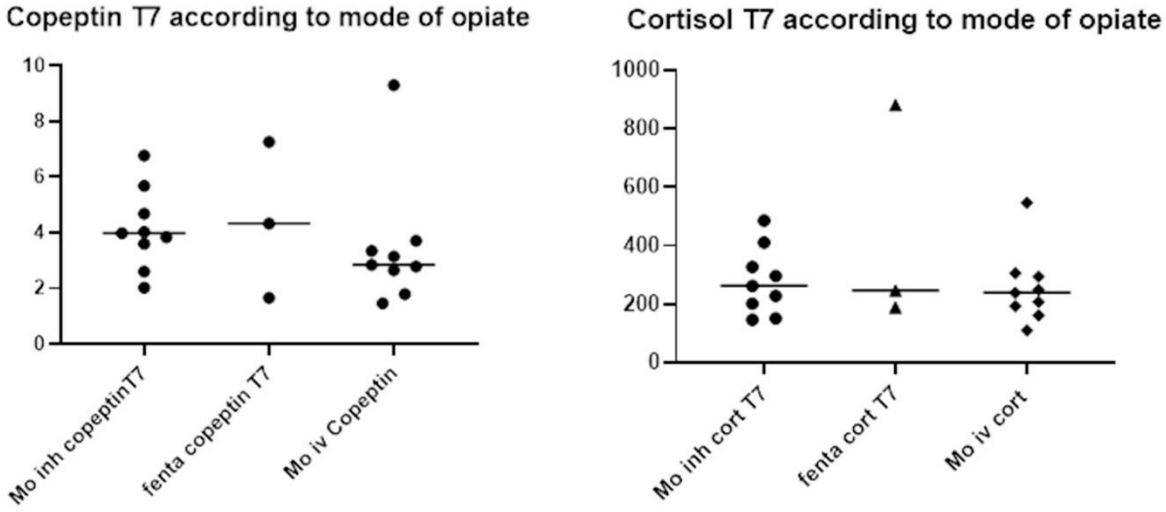


Figure 65 - Dosages de biomarqueurs en fonction des 3 groupes d'opiacés testés

Une analyse par groupe a été effectuée malgré le faible effectif du groupe fentanyl inhalé (G2-3 volontaires sains inclus). Entre un mode d'administration opiacé IV et nébulisé de la morphine, il n'y a pas de différence significative dans l'impact sur les dosages. On rappelle que les doses d'opiacés administrées suivant la méthode d'up and down étaient toutes différentes et sans effet de soulagement complet. La figure 65 ci-dessous illustre ce résultat d'homogénéité des dosages entre les groupes, la variabilité individuelle de concentration des biomarqueurs semble distribuée de façon équilibrée.

COMMUNICATIONS / PUBLICATIONS CONNEXES

COMMUNICATION AFFICHEE – URGENCES 2016

Congrès national « Urgences 2016 »
-Paris, Juin 2016-

P219

AEROMORPH1
Résultats préliminaires

Proposer un "modèle" de douleur provoquée par Electromyogramme pour optimiser les outils antalgiques aux urgences

VE Lvovschi (1), N.Chastan (2), Jacques Weber (2)(3), Luc-Marie Joly (1)
1. Service d'Accueil des urgences, CHRU Rouen
2. Neurophysiologie, CHRU Rouen
3. CIC, CHRU Rouen

Pourquoi?

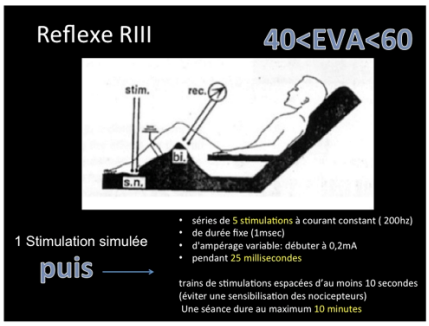
1. Contexte général

De nombreux opiacés sont testés régulièrement aux urgences et sous divers modes d'administration. L'algologie est devenue une expertise à part entière du médecin urgentiste. Il manque souvent des données de sécurité et de pharmacocinétique préalables. Il n'existe aucun "modèle douleur nociceptif" validé pour les urgences. La recherche sur les opiacés nécessite un nouveau "modèle douleur", pour plus de sécurité et plus de rationnel scientifique à nos études cliniques. Les Urgentistes doivent s'engager pour la recherche fondamentale et faire évoluer les modèles déjà existants.

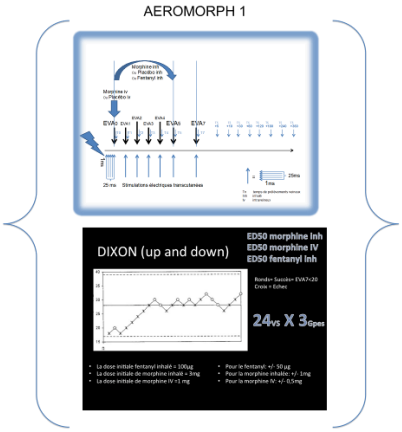
2. Des aérosols de morphine en test chez le volontaire sain

L'étude AEROMORPH 1 (PHRC inter-régional) a pour but de tester des doses bolus d'aérosol de chlorhydrate de morphine chez le volontaire sain (étude de phase IIb). Son prérequis a d'abord été la validation un modèle douleur nociceptif reproductible (objectif secondaire). Des données existent en anesthésie à propos du reflexe RIII, utilisé comme test de douleur provoquée par electromyogramme à la jambe. Mais les protocoles de neurophysiologie connus sont très anciens. Nous devions tester le modèle de référence, adapté à nos thématiques de recherche.

Matériel et méthode:



AEROMORPH 1



2 modèles testés chez 16 volontaires sains dans un CIC
Équipe de neurophysiologie dédiée
1. 3 séances de test EMG douloureux
d'intensité modérée (EVA entre 40 et 60) À 5j d'intervalle
2. Puis 2 séances à 1h d'intervalle
=Test du modèle validé par la littérature puis réajustement après étude des résultats
Objectif (secondaire): robustesse du modèle par sa reproductibilité dans l'intensité douloureuse obtenue pour une même intensité électrique délivrée pour chaque individu
Critères d'inclusion: volontaires sains de plus de 18 ans vierges d'antalgiques ou de prises de toxiques
Critères de jugement:
1. variabilité inférieure à 20% entre les seuils de stimulation nécessaires (mA)
2. Puis variabilité inférieure en valeur absolue à 10mA

Résultats
Aucun effet secondaire
1 seul échec de technique: Des réflexes RIII de bonne qualité électro-neurophysiologique
1er modèle: 2 sujets avec un Seuil de Variabilité <20%, dispersion majeure pour les autres sujets (5 à 45mA)
2è modèle: tous les sujets avec EVA entre 40 et 60 avaient un Seuil de Variabilité <10mA **MAIS** :
- 3/16 EVA< 40/100 à la deuxième stimulation: épuisement de la douleur ressentie?????
- 6/16 de douleurs sévères à la 2è stimulation (>60/100): Hyperalgésie?
- 5/16 avec reproductibilité presque « trop parfaite » 1 à 2 mA de différence seulement…

Conclusion
2 modèles différents ont été testés, fiables mais non reproductibles (sur des critères de jugement secondaires).
Mais les données recueillies sont fondamentales, et ouvrent de nouveaux champs d'étude complémentaires.
Des profils de patients douloureux émergent-ils? Doit-on considérer la nociception comme un sujet d'étude distinct du vécu douloureux? IL FAUT PERSISTER mais cela exige un étude à part entière de longue haleine.
D'autres études attendent ces modèles de référence.

COMMUNICATION AFFICHEE – SFETD 2019

Congrès national de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
-Strasbourg, Novembre 2019-

19e CONGRES NATIONAL DE LA SFETD
SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ÉTUDE ET DE TRAITEMENT DE LA DOULEUR

27-29 NOVEMBRE 2019
STRASBOURG PALAIS DE LA MUSIQUE ET DES CONGRÈS

Une même langue, un même message : luttons contre la douleur

P-064

Modèle préclinique de douleur provoquée modérée par utilisation du réflexe nociceptif RIII chez le volontaire sain (VS)

VE Lvovschi[1,2], N Chastan[3], E Houivet[4], MP Tavolacci[2], LM Joly[1]

[1] Service des urgences, CHU de Rouen, Université de Normandie, , Rouen, France [2] UNIROUEN, INSERM U1073, Rouen, France. [3] Service de Neurophysiologie, France. [4] Unité de Biostatistiques, Rouen, France.

Introduction

La titration morphinique intraveineuse est un « goal standard » de prise en charge des douleurs sévères aux urgences. **La nébulisation de morphine peut représenter une alternative** intéressante, sans voie veineuse. Cette thématique de recherche est dynamique en médecine d'urgence, **mais les données sont encore insuffisantes** (basal bolus de titration nébulisée/ données PK/PD).
Nous avons planifié une étude de phase I au CHU de Rouen, pour tester la morphine nébulisée chez le volontaire sain (VS), en condition de douleur nociceptive provoquée, avant de réaliser une étude clinique multicentrique de grande ampleur aux urgences (« CLIN-AEROMORPH »). Pour que les résultats de cette étude soient pertinents dans les conditions cliniques de l'urgence, **le modèle de douleur induite devait avoir un objectif de niveau de douleur modéré.**
L'utilisation du réflexe nociceptif RIII est validée en recherche préclinique sur les opiacés depuis longtemps [1]. La sensation douloureuse exprimée par l'EVA serait corrélée à l'intensité de stimulation électrique appliquée [2]. **Aucune étude n'a encore proposé un « modèle douleur RIII » (MDRIII) à la recherche d'une intensité douloureuse calibrée sur la réponse EVA.**

Pour sélectionner les VS soumis à un test morphinique (« AEROMORPH1 », EudraCT 2013-001977-26, NCT01975753), nous avons mis au point le premier model de calibration individuelle de douleur modérée par méthode de réflexe nociceptif RIII.

Objectifs

1. Identification des étapes de réalisation du modèle de douleur modérée par réflexe RIII tel que 40 /100 ≤ EVA ≥ 60/100 (MDRIII)
2. Recueil de données épidémiologiques, neurophysiologiques, « douleur »
3. Etablir les facteurs d'influence du modèle

Matériels et Méthodes

Lieu: Centre d'investigation du volontaire sain (CIC de Rouen) à 08h

Procédure: 1 séance de stimulation électrophysiologique du nerf sural selon la méthode de Willer, figure 1 [3]. Pendant 1h1/2 environ.

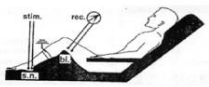


Figure 1 : Protocole nociceptif exploitant le reflexe " RIII " D'après JC Willer

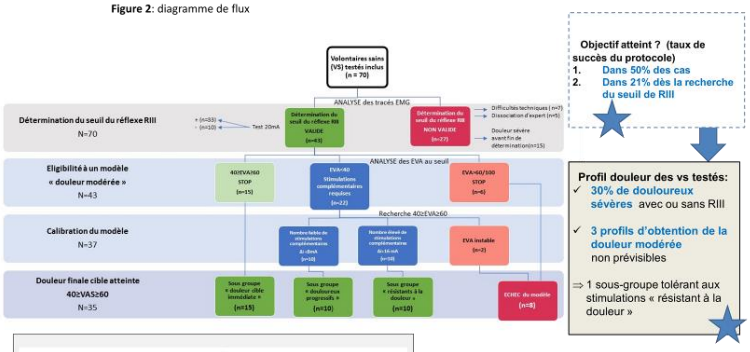
Les modifications méthodologiques que nous avons effectuées sont:
- Recrutement progressif du reflex RIII pour chaque VS (intensités croissantes) avec détermination d'un seuil individuel de détection
- Limitation des problèmes techniques par une stimulation-test (20 mA)
- Exclusion en per-protocole des VS douloureux sévères (EVA>60) avec ou sans RIII

Etude rétrospective: Relecture des données par 2 experts: 1 neurophysiologiste et 1 algologue. Exclusion des RIII non conformes et analyse des données avec l'unité de biostatistiques.

Données recueillies et analysées (uniV)
- **RIII:** Présence et Latence, amplitude, durée du premier réflexe (« seuil de RIII »), idem pour le réflexe RII.
- **Scores EVA** (stimulation-test à 20mA, seuil, EVA cible).
- **Facteurs prédictifs de positivité du réflexe RIII** (démographie, taille, BMI, nycthémère) et du nombre de stimulation finales à l'EVA cible
- **Corrélations** entre données neurophysiologiques et intensités douloureuses / entre intensités douloureuses elles-mêmes

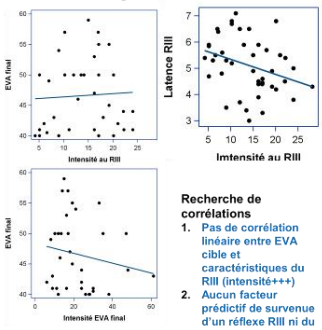
Résultats

Figure 2: diagramme de flux



	n	n/43 (%)	moyenne ± écart-type	médiane [q1 ; q3]
Sexe				
Féminin	20	46.5		
Masculin	23	53.5		
Age (années)	43	100	29.5 ± 9.6	26 [24 ; 29]
Poids (kg)	43	100	67.6 ± 8.7	65 [61 ; 73]
Taille (cm)	43	100	171 ± 8.4	172 [164 ; 178]
IMC	43	100	23.1 ± 1.9	23 [21.3 ; 24.5]
Horaire de la séance de test				
Test entre 8 h et 9 h 00	21	48.8		
Test entre 9 h 01 et 10 h 00	20	46.5		
Test après 10 h 00	2	4.7		
Evénements indésirables mineurs	6	13.9		
Présence du R2 avant RIII	11	25.6		
Test 20 mA préliminaire effectué	33	76.7		
Nombre de stimulations avant RIII +	43	100	11.8 ± 5.4	11 [8 ; 15]
Imax appliqué pour la recherche du RIII (mA)	43	100	20.8 ± 12	17 [12.9 ; 27.9]
Caractéristiques du RIII au seuil				
Latence d'apparition du RIII (ms)	43	100	5.1 ± 1.1	5.2 [4.4 ; 5.9]
Amplitude du RIII au seuil (cm)	42	97.7	0.86 ± 0.00	0.60 [0.40 ; 1.00]
Durée du RIII au seuil (ms)	39	90.7	2 ± 0.9	1.9 [1.3 ; 2.8]
Intensité de stimulation au seuil RIII (mA)	43	100	14.0 ± 6.8	14.1 [9.0 ; 18.0]
Intensité de stimulation finale telle que 40≤EVA≤60 (mA)	35	81.4	21.8 ± 12.6	18.0 [12.0 ; 28.2]
Caractéristiques « douleur »				
EVA20mA (/100)	33	76.7	36.2 ± 21.4	29 [20 ; 58]
1ère EVA douleur (/100)	42	97.7	35.1 ± 6.1	33 [32 ; 37]
EVA au seuil d'apparition du RIII (/100)	43	100	36.3 ± 21.1	38 [17 ; 50]
EVA finale du modèle (/100)	35	81.4	46.6 ± 5.9	45 [41 ; 50]

Figure 3. corrélations



Recherche de corrélations
1. Pas de corrélation linéaire entre EVA cible et caractéristiques du RIII (intensité+++)
2. Aucun facteur prédictif de survenue d'un réflexe RIII ni du profil douloureux final (i.e pour les 3 sous-groupes)
3. Corrélation positive entre EVA au seuil et nombre de stimuli pour obtenir un signal RIII (0,32 (0,02 ; 0,57), p 0,0367)
4. Corrélation positive entre EVA 20mA et EVA cible (0,56 [0,27 ; 0,76], p 0,0005)

Tableau 2: Caractéristiques épidémiologiques, neurophysiologiques et « douleur »
Du sous groupe « résistant à la douleur »

Variable	N	moy	Std Dev	Médiane	Lower Quartile	Upper Quartile
Intensité de stimulation au seuil RIII	10	13.3	6.6	15.6	6.6	18.0
Intensité de stimulation pour EVA cible/finale	10	36.8	12.2	34.1	27.9	47.1
Delta entre intensité au seuil et intensité pour EVA cible/finale	10	23.4	8.2	22.4	21.0	25.9
EVA au seuil RIII	10	10.1	7.8	9.5	3.0	14.0
EVA cible/finale	10	45.7	6.0	43.5	40.0	50.0
Delta entre EVA cible/finale et EVA au seuil	10	35.6	9.0	36.5	30.0	40.0

Discussion et Conclusion

- **Large étude de neurostimulation** à visée algogène
  = beaucoup de données exploitables par VS
- **EVA et intensité de stimulation non liées:** Résultats différents de la littérature mais étude du seuil de RIII (définition et procédés) non standardisés chez les auteurs

Biais de l'étude:
- **Sélection des VS** liée à des critères d'exclusion en lien avec les opiacés
- **Analyse rétrospective**
- **EVA seule**
- **Multivariée impossible** (manque d'effectif)

Réflexions/ Perspectives scientifiques
1. Pas d'effet seuil pour l'expression de la douleur modérée
2. Une calibration individuelle obligatoire et une reproductibilité inter-individuelle des protocoles RIII challengée
3. Une reproductibilité intra-individuelle inconnue
4. Un profil « tolérant aux stimulations » mis en évidence

- Des données PK/PD en attente
- Des données sur les biomarqueurs de stress en attente
- Le groupe « résistant à la douleur mérite des explorations dédiées à la recherche d'une possible inhibition spécifique

Contact Dr Virginie-Eve Lvovschi, Urgences CHU Rouen Email: virginie.lvovschi@chu-rouen.fr

Références

[1] Willer JC. Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. Brain Res. 1985 Apr 1;331(1):105-14. PubMed PMID: 3986554
[2] Willer J.-C. Nociceptive flexion reflex as a physiological correlate of pain sensation in humans. In: Pain Measurement in Man. Neurophysiological Correlates of Pain, edited by B. Bromm. Amsterdam: Elsevier, 1984, p 87–110
[3] Willer JC. Nociceptive flexion reflexes as a tool for pain research in man. Adv Neurol. 1983;39:809-27. PubMed PMID: 6318534

2 - ETUDE CLINIQUE SUR PATIENTS DOULOUREUX SEVERES AUX URGENCES

Etude CLIN-AEROMORPH

2014/009/HP
n° EudraCT : **2017-001638-24**
Current Controlled Trials NCT03257319

Titration morphinique initiée par aérosol vs Titration morphinique intraveineuse exclusive dans les douleurs aiguës sévères aux urgences : *CLIN-AEROMORPH*

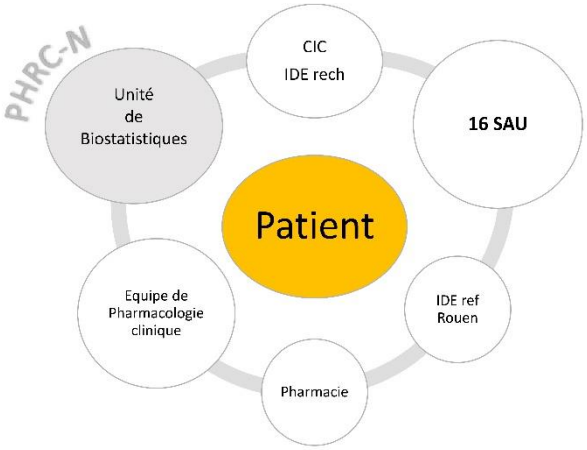


Figure 66 – Acteurs impliqués

Résumé

Financés par un programme de recherche national (PHRCN 2013), nous avons mis en place à partir du CHU de Rouen, une étude multicentrique de type "phase 3", prospective randomisée à grande échelle, proposant à 10 services d'urgences français de tester une alternative nébulisée innovante à la titration morphinique standard actuellement pratiquée en cas de douleur sévère. Notre hypothèse est qu'une méthode de titration morphinique initiée par 1 à 3 bolus répétés de chlorhydrate de morphine nébulisée est au moins aussi efficace qu'une titration par le protocole de référence intraveineux exclusif proposé par la SFMU[23] lorsque EVA ≥ 70/100 (ou EN ≥ 7/10). Devant l'absence de données préliminaires suffisantes et pour des raisons éthiques, il nous a paru licite de proposer cette « initiation » de titration par nébulisation plutôt qu'une titration aérosol exclusive. Nous avons planifié une étude contre double placebo en simple aveugle, évaluant l'efficacité antalgique de cette titration morphinique "aérosol" relayée par titration intraveineuse après 30 minutes. Les autres objectifs étaient l'évaluation de sa faisabilité, sa tolérance et son profil pharmacocinétique.

Nous avons choisi une étude de non-infériorité de cette titration morphinique "combinée" par rapport à une titration morphinique intraveineuse exclusive à 60 minutes du début de la titration avec un critère de jugement principal exigeant, i.e. l'obtention d'un soulagement complet de la douleur tel que EVA ≤ 30/100 (ou EN≤ 3/10). Les aérosols utilisés étaient des aérosols de 10 ou 15 mg (poids ≥60 kg) pendant 5 minutes pour 3 ml à 10 litres /minutes. Dans les 2 bras de traitement, le fait de suivre un principe de titration conduisait à des doses finales variables par définition. Les études publiées en 2008 et 2012 sur la titration intraveineuse[22,24] ont servi de référence aux calculs statistiques. Nos principaux critères secondaires d'évaluation permettent une évaluation de la titration inhalée pour elle seule à 30 min. Le développement de ce protocole d'étude, a fait l'objet d'une publication à part entière (article 2 ci-après) du fait de la rigueur de sa méthodologie et de son caractère ambitieux en médecine d'urgence.

Associés à ce design multicentrique, une étude monocentrique ancillaire aux urgences de Rouen a été imaginée pour analyser la pharmacocinétique de cette titration inhalée chez 30 patients. Des concentrations plasmatiques de la morphine et de ses conjugués (M6G, M3G) peut permettre d'avoir des éléments de modélisation de cette titration aérosol.

Notre étude est actuellement en cours, avec au 30 janvier 2020 170 patients inclus, dans 8 centres inclueurs actifs sur 16 recrutés (cf. annexe 2 figure 102). Ces résultats questionnent la faisabilité de notre étude, et les conditions de sa réalisation dans le contexte de l'organisation de la recherche en médecine d'urgence en France. En attendant la démonstration de l'efficacité

clinique de cette titration morphinique combinée, une étude pharmacocinétique intermédiaire a été réalisée pour des raisons éthiques et de sécurité même si au 30 janvier 2020, aucun effet indésirable grave n'est survenu dans l'étude (exigence du Comité de surveillance indépendant (CSI) de l'étude). Cette analyse au dixième patient était plus informative qu'une étude statistique intermédiaire. Ces résultats rassurants ont été communiqués à plusieurs reprises en congrès. Pour l'ensemble des patients analysés, on retrouve des concentrations dans le sang compatibles avec l'index thérapeutique de la morphine [4-19,5 ng/ml au pic] et sa variabilité individuelle, et un phénomène de titration comme attendu. Notre dose bolus (10 ou 15 mg) et surtout l'intervalle de 5 minutes de « wash out » entre 2 aérosols semblent pertinents. Par ailleurs, cette analyse intermédiaire suggère un métabolisme hépatique et confirme la dégradation de cette titration après 180 minutes. Enfin, dans un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD), les variables d'intérêt semblent être le sexe et la fréquence respiratoire, mais pas le BMI.

Schématisation

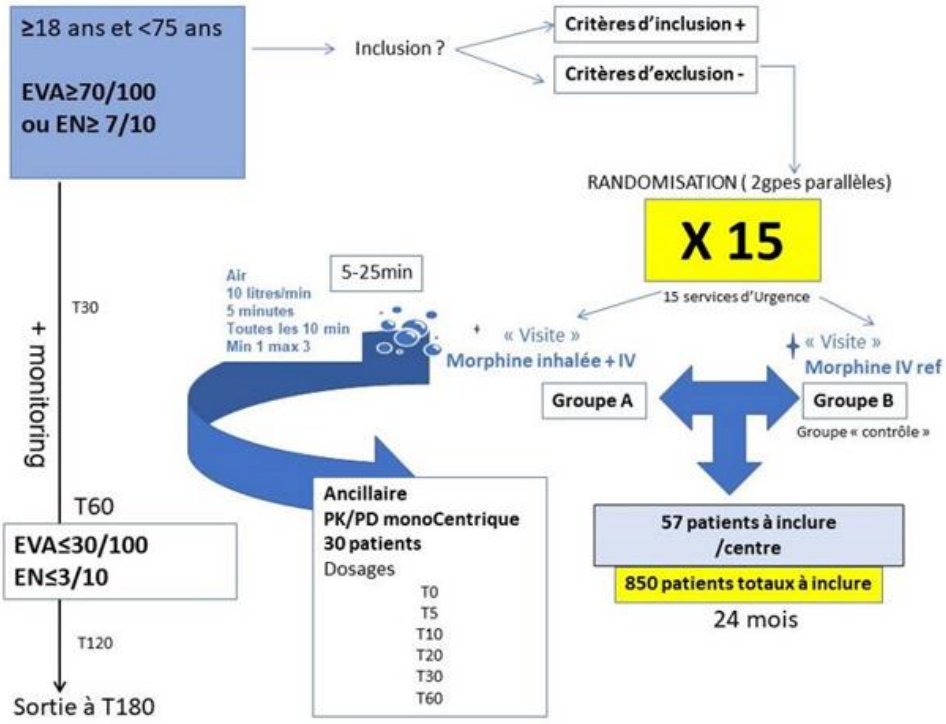


Figure 67 - Plannification de l'étude CLIN-AEROMORPH

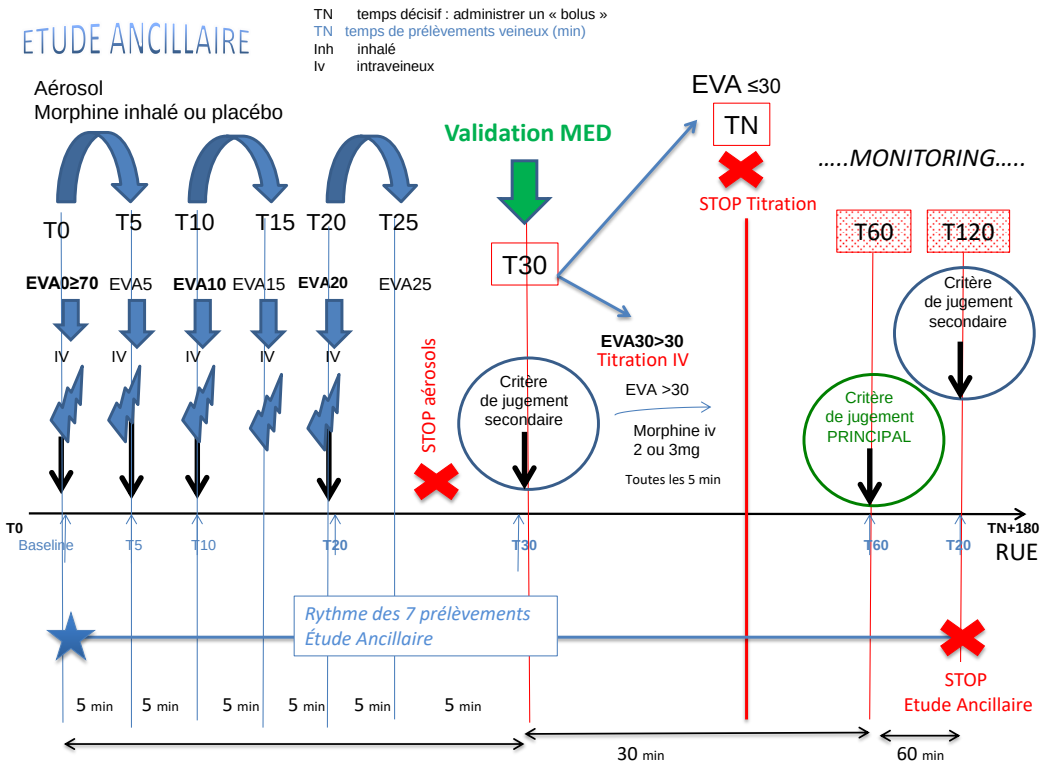


Figure 68 - Schématisation des étapes de l'étude monocentrique ancillaire

Résultats publiés

ARTICLE 2 :

Titration morphinique initiée par aérosol vs Titration morphinique intraveineuse exclusive dans les douleurs aiguës sévères aux urgences: protocole d'étude de l'essai multicentrique, prospectif randomisé et contrôlé CLIN-AEROMORPH

V E LVOVSCHI, J JOLY, N LEMAIRE, P CANAVAGGIO, M MAIGNAN, A M LEROI, M P TAVOLACCI, L M JOLY

Lvovschi et al. Trials (2019) 20:209
https://doi.org/10.1186/s13063-019-3326-3

Trials

STUDY PROTOCOL Open Access

Nebulized versus intravenous morphine titration for the initial treatment of severe acute pain in the emergency department: study protocol for a multicenter, prospective randomized and controlled trial, CLIN-AEROMORPH

Virginie Eve Lvovschi[1,4*], Justine Joly[1], Nicolas Lemaire[1], Maxime Maignan[2], Pauline Canavaggio[3], Anne-Marie Leroi[4], Marie-Pierre Tavolacci[4] and Luc-Marie Joly[1]

Abstract

Background: Intravenous morphine titration (IVMT) is the French gold standard for opioid treatment in the emergency department (ED). Nebulized morphine titration (NMT) may represent an alternative without venous access, but it has not been adequately studied in adults. We test the hypothesis that NMT is at least as effective as IVMT to initially manage severe acute pain in the ED.

Methods/design: We designed a multicenter (10 French EDs), single-blind, randomized and controlled trial. Adults between 18 and 75 years with visual analog scale (VAS) ≥ 70/100 or numeric rating scale (NRS) ≥ 7/10 will be enrolled. We will randomize 850 patients into two groups to compare two routes of MT as long as VAS > 30 or NRS > 3. In group A (425), patients will receive an initial NMT for 5–25 min associated with titration of an intravenously (IV) administered placebo of physiologic serum (PS). In group B (425), patients will receive IVMT plus nebulized PS placebo.
NMT is defined as a minimum of 1 and a maximum of 3 5-min nebulized boluses of 10 mg or 15 mg (weight ≥ 60 kg), at 10-min fixed intervals. IVMT is defined as a minimum of 1 and a maximum of 6 boluses of 2 mg or 3 mg (weight ≥ 60 kg), at 5-min fixed intervals. Nebulized placebo titration will be performed every 10 min. IV titration of PS will be performed every 5 min. In both groups, after 25 min, if VAS > 30/100 or NRS > 3/10, routine IVMT will be continued until pain relief. Pain severity, vital signs, bronchospasm, and Ramsay score will be recorded every 5 min. The primary outcome is the rate of relief obtained 1 h from the start of drug administration. Complete pain relief in both groups will be compared with a non-inferiority design. Secondary outcomes are pain relief at 30 min (the end of NMT) and at 2 h and median pain relief. We will compare final doses, and study the feasibility and tolerance of NMT (protocol deviations, respiratory or hemodynamic depression, sedation, and minor vegetative side effects). Co-analgesia will be recorded. Discharge criteria from the ED and hospital are defined.

(Continued on next page)

* Correspondence: virginieeve.lvovschi@gmail.com
[1]Emergency Department, Rouen University Hospital, 76031 Rouen, France
[4]Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM U1073, Rouen, France
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

(Continued from previous page)
Discussion: This trial is the first multicenter randomized and controlled NMT protocol for severe pain in the ED using the titration concept. We propose an original approach of combined titration with an endpoint at 1 h and a non-inferiority design.

Trial registration: ClinicalTrials.gov, NCT03257319. Registered on 22 August 2017.

Keywords: Morphine, Pain, Analgesia, Nebulized, Randomised controlled trial, Single blind

Background

The treatment of severe acute pain in the emergency department (ED) has been a public health priority in France for several years [1–4]. Spontaneous pain is the primary reason for ED consultation, whatever the etiology [3]. Severe pain in the ED is defined by a visual analog scale (VAS) ≥ 60/100 or numeric rating scale (NRS) ≥ 6/10, and the French consensus conference on the subject [5–7] recommends emergency administration of intravenous morphine titration (IVMT) for pain relief. Morphine boluses of 2 or 3 mg can be administered every 5 min until relief is obtained (VAS ≤ 30 or NRS ≤ 3) [8–12]. Many studies have shown the safety and benefit of IVMT [13–16]; in particular, this approach has the advantage of being ubiquitous, while offering support for the concept of individualized dose-limiting side effects. The large intervariation and intravariation of the morphine molecule is thus taken into account, contrary to when dose-weight posology is administered. Side effects are known to be rare with IVMT: Respiratory depression associated with morphine is uncommon (or nil), and minor side effects do not exceed 10–15% [11, 12]. Other routes of morphine administration, titrated or not (oral, subcutaneous), do not allow such rapid relief, are not easy to handle safely, and are actually reserved for long-term treatment [5–9]. IVMT has become the standard morphine titration protocol in French EDs in cases of spontaneous severe acute pain [5–7].

Despite legal provisions and learned society recommendations, IVMT remains insufficiently applied or applied with delays [17]. The availability of morphine is good (low direct costs, low indirect costs of nursing administration and educational intervention), but the real requirements of opioids are still too limited, and oligoanalgesia persists in many countries [18–20]. Moreover, deviations from recommended protocols are frequent; i.e., additional doses are administered at abnormally long intervals between boluses and discontinued at an early stage [12]. Organizational causative factors are numerous, including the high workload especially in overcrowded EDs (significant flow of patients): there are restrictive legal conditions of deliverance as well as rigidity of application with the burden of implementation, and this method is particularly time-consuming for nurses. The need for rapid venous access is also negatively involved. It is difficult to dissociate blood sample tests for diagnosis purposes and venous therapeutic access for analgesia. To save time and to avoid a second puncture, nurses may wait for all prescriptions before setting up the venous access. Moreover, IV access is algogenic in itself, linked to added risk of infection and decreased mobility in the ED particularly in ambulatory patients. Nebulized opiates without venous access might represent another route of administration, providing management of opiates in cases of severe pain that could be practical for sites with limited means (prehospital as an inpatient) or sites that are maintained in substandard conditions.

However, data on the pain management of adults using a nebulized route in the ED are scarce. The majority of clinical studies involve patients in long-stay medical departments who have dyspnea and not pain (cancer or chronic respiratory insufficiency [21–26]). Some work has been carried out in pediatric EDs [27] or only in trauma patients [28–30]. Some protocols have tested inhaled morphine hydrochloride, and others fentanyl [27, 31]. Aerosol techniques vary from one study to another (intranasal administration, facial nebulization) as well as posology and pain intensity at inclusion (i.e., moderate and severe pain tested simultaneously). Criteria and time to pain assessment seem to be determined empirically (complete relief for patients, 50% reduction in pain intensity, etc.). Moreover, analysis of the literature shows that previous protocols involving nebulized morphine for pain relief in the ED aimed to evaluate a weight-associated "loading dose" rather than a morphine titration protocol. For example, a recent study tested an emergency dose of 0.2 mg/kg of morphine, unsuccessfully [28]. Although morphine is probably absorbed via the ear-nose-throat and bronchopulmonary systems, the variability of the pharmacodynamic effects of morphine for the same plasma concentration is unlikely to be modified [32–34] and remains a central parameter. Nebulized morphine titration (NMT) could be the alternative to IVMT (current reference treatment) with the same objectives, ensuring the most standardized and reproducible route of administration and the easiest method of controlling bioavailability and maintaining safety conditions in the ED. One study published in 2015 included 300 young trauma patients in the ED with the aim of testing two protocols of NMT, with two different bolus doses of morphine for repeated administration every 10 min [30]. In reality, the small number of boluses reported (1 is the median value for the highest dose versus 2 for the lowest dose) questions the morphine

titration concept. In brief, the principle of morphine titration is most often forgotten or betrayed in the opioid nebulization protocols proposed in the literature, and comparative clinical trials with IVMT protocols are rare.

Pharmacokinetic data are also insufficient, even in healthy volunteers. Some data in healthy volunteers without any pain stimulus are available, but the results are not consistent and dyspnea seems to have been the priority area of research [35–40]. The nebulization durations are arbitrary, resulting in great variability in the kinetics of absorption of opiates tested and studies that are difficult to compare. The bioavailability measured varies from 8 to 59%, and the delay of the peak effect ranges from 0 to 10 min, sometimes comparable and sometimes preferable to oral administration. Absorption is sometimes described as an exponential model and sometimes as an inverse curve with immediate absorption between 50 and 75%. Some studies have attempted to specifically determine the links between the pharmacokinetics of opiates and the size of aerosolized particles [37, 38, 40–43] and/or the aerosol material, but the exact bioavailability of a morphine hydrochloride aerosol based on a nebulization system routinely used in a hospital wall socket remains poorly studied.

Considering the results reported in the literature and clinical practice, many questions remain before switching from IVMT to NMT. No simple conversion can be made between the 3-mg or 2-mg intravenous bolus, which is the reference for titration, and bolus doses to be nebulized. No preliminary study has determined which optimized and standardized dose of nebulized bolus could be repeated to achieve complete pain relief in patients and ensure safety and tolerance. The ideal times of the aerosol bolus and between each aerosol bolus have not been tested yet and cannot be deduced from what is proposed intravenously. Some clinical studies have tended to show relief, especially at the beginning of nebulization, in the first 5 min (when measured), and others have shown a greater rapidity of appearance of metabolites of morphine in the blood than in other routes of administration but without studying pain relief parallelism [27, 28, 35, 36]. Again, the data are insufficient and deserve to be completed.

In the absence of sufficiently robust data, further research on pain in healthy volunteers appears to be an essential prerequisite for a clinical trial on major emergencies. We performed AEROMORPH1 (EUDRACT 2013-001977-26, results in submission process) in order to determine, within a nebulized morphine protocol in healthy volunteers with pain (phase I trial), the pharmacokinetic characteristics and the feasibility of a single 5-min nebulized safety bolus of morphine which could be tested and repeated in the ED.

Given the AEROMORPH1 preliminary data and taking into account the poor results in the literature, we decided to propose the initiation of morphine titration by a new route of administration rather than exclusive NMT. We aim to test the hypothesis that a combined method of morphine titration, initiated by a maximum of 3 nebulized boluses, is at least as effective as IVMT performed exclusively according to the reference protocol for the treatment of patients with severe spontaneous pain (VAS between 70 and 100 mm or NRS ≥ 7/10) in the ED. We decided to perform a multicenter, randomized, placebo-controlled study, a methodological design associated with the highest level of evidence.

Methods/design

Study aims

The aim of our study is to evaluate two different methods of analgesia by morphine titration for the management of severe acute pain in the ED. First we will compare a combined morphine titration started by NMT and then IVMT, and second the reference route of administration of morphine titration, i.e., exclusive IVMT.

The primary outcome is to assess whether the two methods are as effective to provide pain relief at 1 h from the beginning of morphine titration.

Secondary outcomes are first, to compare for each titration method all the parameters of analgesic efficacy, second to assess the feasibility of this new method of combined morphine titration, and third to evaluate the tolerance of the nebulized route of morphine administration.

Study design

Setting

The CLIN-AEROMORPH trial is a multicenter, prospective, randomized, double-dummy, placebo-controlled trial conducted in 10 French adult EDs in tertiary care academic hospitals, with more than 30,000 patient visits per year. All these centers manage more than 2500 patients with severe pain per year routinely using IVMT according to French recommendations and have already participated in randomized controlled trials. Rouen University Hospital's adult ED will coordinate the study and handle the data analysis. The coordinating investigator of this center and of the whole study has conducted large trials on IVMT before [12]. The trial will be conducted in the flow of routine patient care. A single-blinding design was the only possibility: Blinding may not be complete because of the aerosol preparation by nurses and physicians. The CLIN-AEROMORPH study design and flow chart are provided in Fig. 1.

Subject selection and inclusion criteria

Criteria for eligibility are adult patients, 18–75 years of age, presenting to the ED with a primary complaint of spontaneous severe acute pain who are being considered for admission to the ED observation unit whatever their pain etiology. An episode of severe pain is defined as the

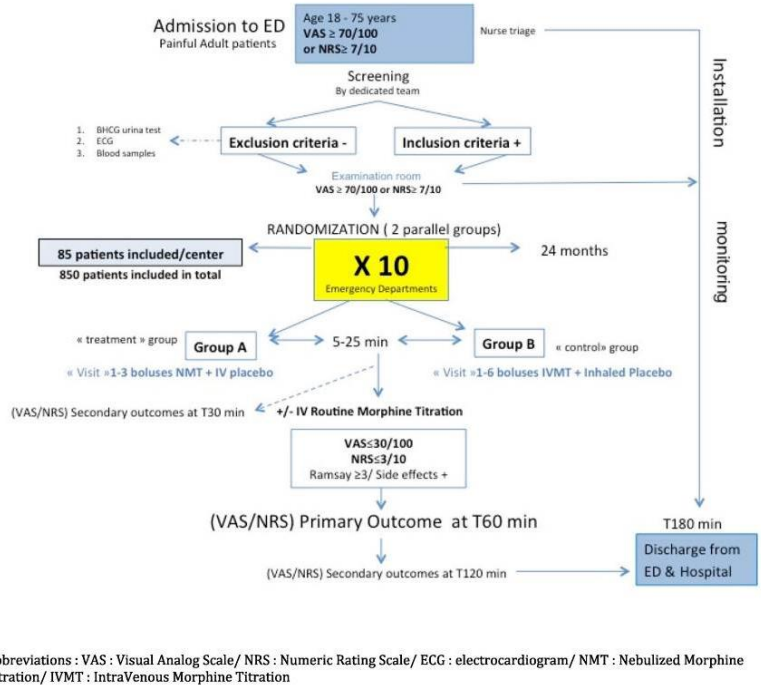


Fig. 1 CLIN-AEROMORPH study flow chart

occurrence of pain that is rated 70/100 or more on the VAS (0–100), and when the VAS evaluation is impossible, pain that is rated 7/10 or more on the NRS (0–10). The VAS handheld slide rule will be shown and explained to the patients. When patients have difficulties in manipulating the VAS slide rule, nurses will be allowed to use the NRS (from 0 to 10), as these two scales are equivalent in the ED [5]. All nurses in the ED have been trained to assess pain using these unidimensional scales. A second VAS or NRS measurement will be taken in the examination room, to confirm the first measurement of severe acute pain recorded in the ED. If this second measurement confirms VAS ≥ 70/100 or NRS ≥ 7/10, the investigator will check the inclusion and exclusion criteria for enrollment.

Patients will be screened consecutively 5 days per week (Monday to Friday) during the day, when the organizational conditions for enrollment are met, until the sample size of 850 patients is reached. Patients cannot be consecutively enrolled in the study because high inflow or high workload in participating EDs is an obstacle, and is difficult to predict. Patients will be included when the study coordinator or a dedicated team member is available for enrollment and when a single examination room is available for treatment.

Inclusion and exclusion criteria are presented in Table 1.

Randomization, allocation concealment

Informed consent may be waived at randomization, because patients may need urgent pain management and because acute pain impairs the ability to provide informed consent. Whenever a patient is included without written informed consent, such consent will be promptly sought from the patient when the pain has decreased, according to the French Law of Ethics. However, each patient will be introduced to the trial by a member of the research group and will receive an explanation of the study protocol (not including random assignment of the morphine treatment) before the senior ED physician in charge of the patient can obtain appropriate written informed consent.

The randomization list will be generated before commencement of the study. We will use computer generated random numbers to generate the allocation sequence, without blocking. Patients will be randomized into one of two parallel groups stratified by sex and center using centralized software (Clinsight®, Ennov Group, Paris, France). In arm A ($n = 425$), patients will receive first, a combined morphine titration started by NMT plus IV placebo of physiologic serum (PS) for the first 25 min and then second, routine

Table 1 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria

- Age ≥ 18 and < 75 years
- VAS ≥ 70/100 or NRS ≥ 7/10
- Patient affiliated with or beneficiary of a social security category
- For women (childbearing age)
  - Effective contraception (oral contraception, intrauterine device or use of condoms)
  - Menopausal status (amenorrhea less than 12 months before the inclusion visit)
  - Objectivized sterility (diagnosis or surgically)

Exclusion criteria

- Chronic pain (> 3 months)
- Taking opioids more than 10 days (including opioids as tramadol and/or codeine)
- Taking opioids in the emergency room within 4 h
- Taking rifampicin
- Impaired ability to discern, cognitive impairment
- Morphine-related contraindications
  - Chronic obstructive or restrictive respiratory failure known or suspected, compensated or not
  - Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients
  - Severe hepatocellular insufficiency (known or suspected)
  - Chronic renal failure known or suspected
  - Acute renal failure (creatinine clearance < 60 ml/min/1.73 m^2 and/or increase of 25% from baseline)
  - Uncontrolled epilepsy
  - Cranial trauma (intracranial hypertension)
  - Associations with buprenorphine, nalbuphine, pentazocine, or naltrexone
- Active drug history or practice(s)
- Obvious need to reduce fracture or dislocation in the emergency room
- Suspected occlusive syndrome
- SpO2 < 95%
- Respiratory rate (RR) < 12 breaths/min
- Glasgow Coma Scale (GCS) < 15 or other alertness disorders
- Heart rate (HR) < 50 bpm and/or auriculo-ventricular block (PR interval > 200 ms)
- Arterial hypotension with systolic blood pressure TA syst < 100 mmHg
- Pregnancy or lactation
- Persons deprived of their liberty by an administrative or judicial decision, persons placed under the safeguard of justice, guardianship
- Patients with poor comprehension of spoken or written French
- Patients participating in another interventional clinical study
- Contraindication related to the use of saline solution
- Contraindications related to the use of aerosol:
  - Necessity to access the face
  - Allergy known to plastic
  - Claustrophobia

IVMT in case of persistent pain after 25 min of treatment as standard of care in the ED. Patients in arm B ($n = 425$) will receive IVMT and a nebulized placebo of PS during the same time (25 min). If the VAS score is > 30 or the NRS score is > 3 after the maximum number of IVMT boluses, routine IVMT without nebulized placebo will be performed until pain relief as standard of care in the ED.

Study procedures and intervention

Treatments

The aerosol material (aerosol mask, plastic tubing, and PVC transparent tank) used will be comparable to the material routinely used in ED for other drug administrations like terbutaline in asthma (CE0120 marking - Class IIa). It allows the nebulization of drugs with an average mass diameter of 3.6 μm, at a rate of 0.25–0.3 ml/min. The nebulization technique proposed was tested in our previous study on healthy volunteers, AEROMORPH1. In arm A, morphine titration will be done by repeated nebulized bolus administration of morphine hydrochloride, using 10 mg (patient's weight < 60 kg) and 15 mg (patient's weight ≥ 60 kg). A morphine solution will be reconstituted by dilution with PS so that the final volume will be reduced to 3 ml in the aerosol mask tank. The morphine will be nebulized for 5 min at a constant airflow of 10 L/min, and 3 ml of PS placebo will be administered by intravenous push at the beginning and at the end of each aerosol. In arm B, IV morphine will be administered by intravenous push, using 2 mg (patient's weight < 60 kg) or 3 mg (patient's weight ≥ 60 kg) as recommended by French guidelines on acute pain management [5–7]. At the same time, 3 ml of PS placebo will be nebulized for 5 min at a constant airflow of 10 L/min.

Specific treatments required in case of adverse events (AEs) are described in the protocol. In case of severe ventilatory depression (respiratory rate (RR) < 10 breaths per minute), naloxone titration (intravenous bolus of 0.04 mg) will be administered until RR is more than 12 breaths per minute see see (Additional file 1). In case of vomiting, IV ondansetron will be started at a dose of 4 mg; ondansetron is a central action molecule that has shown efficacy in morphine-dependent side effects. IV metoclopramide will only be used in case of failure, at a dose of 0.5 mg/kg (100 ml bag infusion over 15 min). In case of failure of the two previous treatment lines, dexamethasone will be injected at a dose of 4 mg.

Study protocol

This protocol has defined the dose of IV or nebulized boluses of morphine, the interval between boluses, the absence of limitation of the total dose, the VAS threshold required to administer morphine, and the criteria to stop titration. All nurses in the ED have been trained to perform morphine titration. A specific form is used for data collection see (Additional file 2). Drug administration will begin at time 0 and finish at T25. The schedule of the study is described in Fig. 2. Morphine titration will be administered until a VAS score of ≤ 30 (NRS ≤ 3) is reached, or until the onset of a serious AE. When the patient is asleep, no attempt will be made at arousal. In this situation the patient will be considered as having adequate pain relief.

The patient's pain score will be recorded in the patient's case report using a Monitoring Sheet (Fig. 3) at time points 0, 5, 10, 15, 20, 25 30, 60, and 120 min by a single investigator. After the end of 180 min of monitoring, the study will be terminated. In arm A, nebulized morphine will be administered with a minimum of 1 and a maximum of 3 5-min boluses of 10 mg (weight < 60 kg) or 15 mg (weight ≥ 60 kg), at 10-min intervals, for 5–25 min. During this period, 1 to 6 IV placebo boluses will be required every 5 min. In arm B, IV morphine will be administered with a minimum of 1 and a maximum of 6 boluses at 5-min intervals (as recommended by the French guidelines on acute pain management [5–7]) for 5–25 min. During this period, 1 to 3 nebulized placebo boluses will be required at 10-min intervals, for 5 min. In both arms, if pain relief is not reached at 30 min (T25 + 5 min), routine IVMT will be performed after validation by the ED physician. No maximum dose will be imposed. The final stopping criteria are the same as previously described.

Discharge from the ED will be allowed 1 h after the end of titration, except for radiological examination or transfer inside hospital, and discharge from the hospital will be organized 3 h after the end of titration (6 h in case of unexpected renal failure). An information sheet will be delivered on the risks of morphine titration (urinary retention, constipation) after the visit. Clinical monitoring will include RR measurements, pulse oximetry (SpO2), sedation according to Ramsay score [12], arterial blood pressure, and heart rate. Morphine titration will be stopped if the patient has an RR less than 12 breaths per minute and/or SpO2 less than 90%, Ramsay score ≥ 3, and/or a serious AE related to morphine administration as previously described. The schedule of enrollment, interventions, and assessments is presented in Fig. 4. Safety procedures are provided in case of respiratory depression see (Additional file 1).

Outcome parameters

The primary outcome of this study is complete pain relief, related to the final VAS (0–100 mm) or NRS (0–10). The primary endpoint is the relief rate defined as VAS ≤ 30/100 or NRS ≤ 3/10 at 1 h from the beginning of titration.

Secondary outcomes are to compare all the parameters of analgesic efficacy for each method of titration and to evaluate the feasibility and tolerance of the nebulized route of morphine administration.

Analgesic efficacy will be measured by assessing the total dose of morphine administered (based on weight and body mass index (BMI)), the median delay of relief, the proportion of patients relieved according to the duration of titration (pain relief at 30 min and 120 min from the start of titration), and the proportion of patients totally relieved by exclusive NMT. Feasibility will be evaluated by measuring the rate of deviation from the protocol (major and minor; see Table 2). For side effects, we will record the incidence of respiratory depression, the incidence of sedation by the Ramsay score [44, 45], and the incidence of vegetative minor side effects associated with opiates (nausea, vomiting, urinary retention).

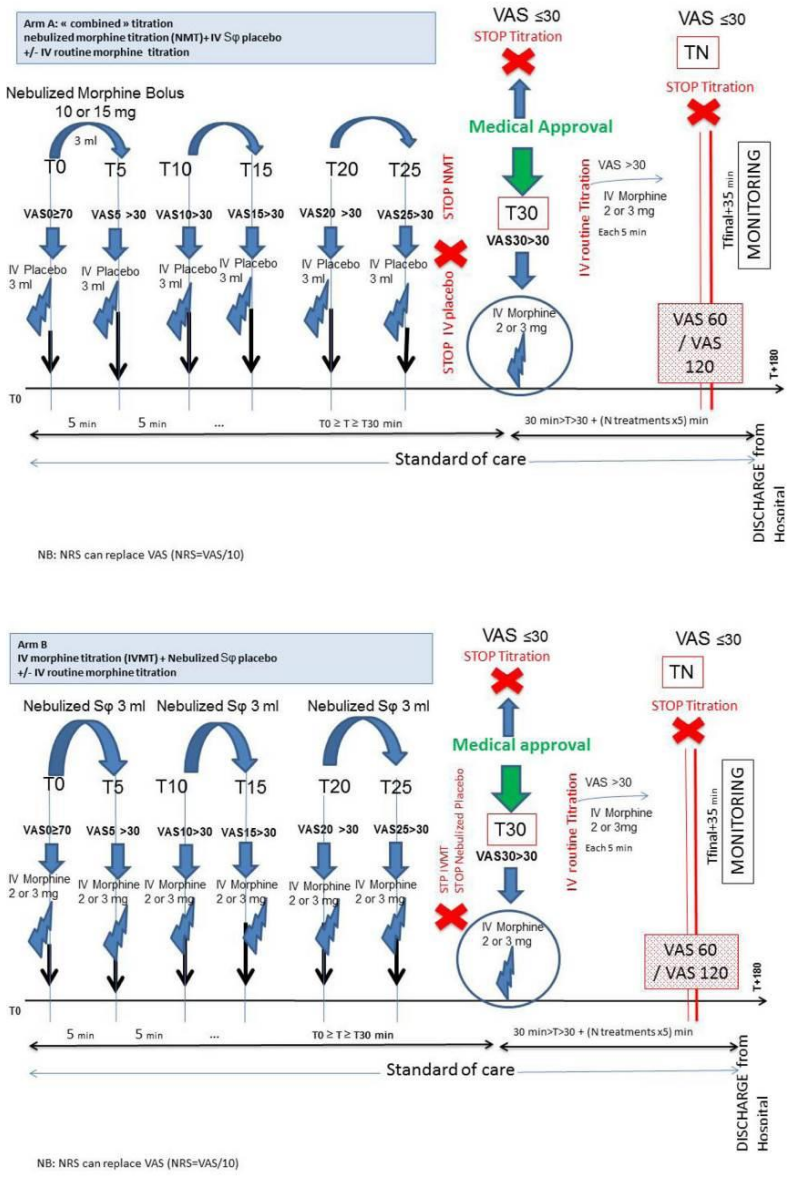
In addition, a description of co-analgesia will be provided: nature, dose, time to start. Co-analgesics are analgesics administered up to 24 h before the emergency room consultation, concomitant analgesics, and analgesics administered after morphine titration and up to 2 h after its completion.

Usual care

For patients randomized in both arms, the attending physician will perform the usual clinical examination, and therapeutic treatments will be administered. The choice of drugs and dose will be left to the discretion of the ED physician, as previously reported. Additional analgesia can be administered before, during, or after morphine titration for multimodal pain relief.

Data collection

Clinical-biological data will be entered in the secure online database of Rouen University Hospital, using Clinsight® software (Ennov Group). The data will be hosted on a secure server located in the Information System Department of CHU-Hôpitaux de Rouen (Rouen University Hospital). Backup copies of the contents of this server are made daily. The data will be entered by the investigator or the clinical study technician of each center, who will have personal and secured accounts (username and password personalized to 6 characters minimum) to access the database of the study. The person carrying out the data processing (biostatistician) will have access to the data once the base has been frozen on a secure server accessible only to the data manager and to the biostatistician of the study.



TN decision time: administration of treatment and data collection Inh inhaled Iv intravenous

Fig. 2 Study design

Statistical methods

The purpose of this study is to establish the non-inferiority of nebulized morphine titration as compared to IV morphine for relief of severe pain events in adults in the ED. The study is a repeated measures study, measuring pain scores before, during, and after treatment. The desired primary clinical outcome is that nebulized morphine titration is at least as effective in relieving pain as IV morphine 1 h after administration of medication.

In keeping with the non-inferiority nature of the test, a one-sided test at the nominal 0.05 significance level will be performed based on test statistic z. This analysis

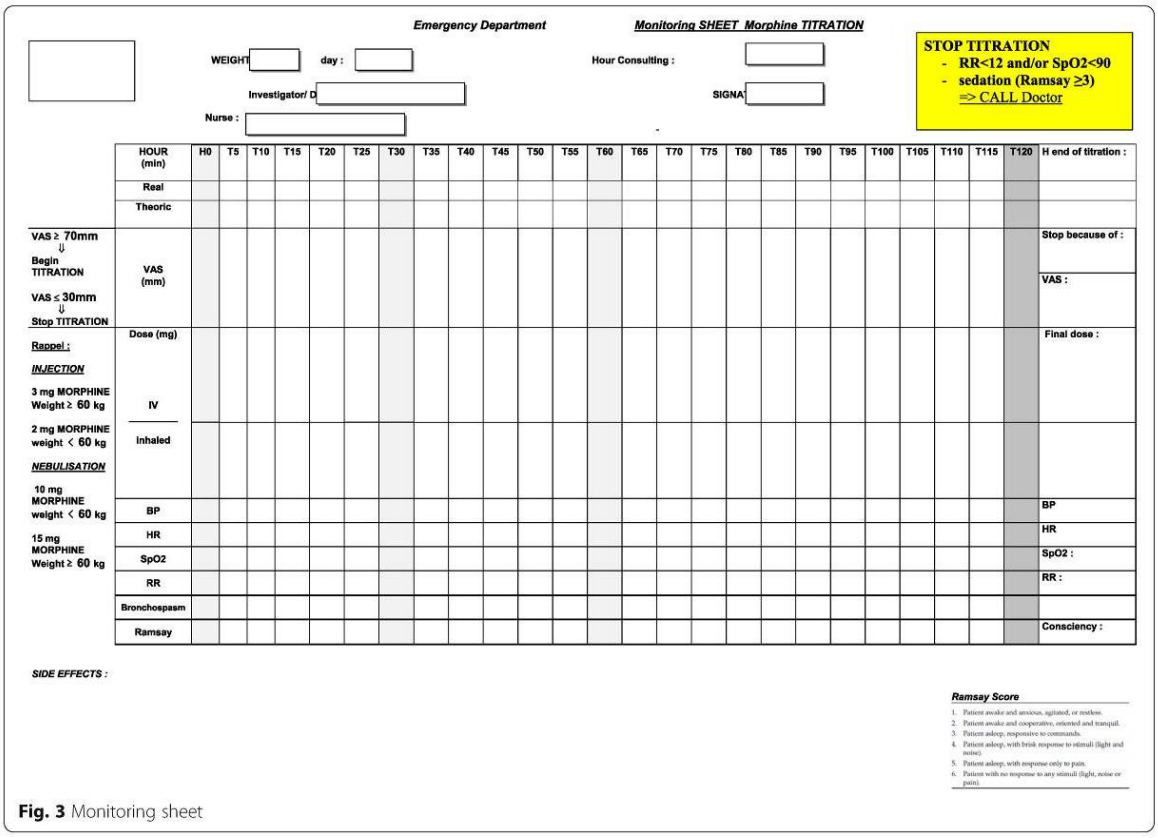


Fig. 3 Monitoring sheet

will be complemented by an adjusted analysis based on the linear model in order to adjust treatment comparisons for center and potential factors associated with complete pain relief. In order to obtain 80% power to reject non-inferiority for a 7% margin, and provided there is no difference between true proportions of complete pain relief (i.e., $\pi iv = \pi ae$), the required sample size is 404 patients per arm, i.e., 808 patients overall (using software nQuery Advisor, version 6). Owing to the per protocol nature of the main analysis, and in order to account for the possibility of failure to completely or properly administer morphine (i.e., according to planned schedule), the target sample size is 850 patients overall in order to obtain 808 patients in the main per protocol analysis.

Regarding secondary outcome criteria, comparative analyses between the two treatment arms will be performed in an intention-to-treat analysis. Comparisons will be based on Student's *t* test for quantitative variables, Pearson's chi-square test for categorical variables, or the logrank test for time-to-event variables.

We will provide a descriptive account of the two treatment groups at baseline in terms of demographics, recruiting center, and baseline values of all study outcomes. All patients and carers will be analyzed according to the group to which they were randomized. No interim analysis is planned.

Bias and confounding variables

In terms of selection bias, we consider that this study targets a patient population to whom this research ultimately will be clinically applicable and valuable. The trial will be conducted in the flow of routine patient care. This approach will enable us to test morphine titrations in the real-world setting, giving high external validity to the results. Every effort will be made to ensure that recruitment of participants occurs 5 days per week, as patients will be recruited by the ED physician treating the patient, but inclusion will be done by another physician. Co-analgesia will be more evaluable due to this procedure. We anticipate that the randomized, controlled design of this study will minimize the effect of confounding variables on our analysis. The bias linked to the single-blind design is obvious, but the feasibility of this study at the bedside justifies this methodological choice. The bias linked to missing data is reduced because there is a dedicated research team in charge of the study in most of the EDs.

	Screening and enrolment = arrival in the ED	Randomization	Titration beginning				Exit from the ED (minimum 3 hours after the end of titration)***
TIMEPOINT	-T2	-T1	T0	T30	T60	T120	T180
Painful Pattern	✓						
Demographics (gender, date of birth)	✓						
Inform consent**	As soon as possible →						
VAS or NRS scale	✓	✓	✓*	✓	✓	✓	
Medical background	✓						
Ongoing Treatment	✓						
Clinical examination[1]	✓		✓*				✓
Biological assesment [2]	✓						✓
Weight, Size	✓						
Eligibility screen	✓						
ECG and Imaging	✓[3]						✓[3]
Co-analgésics[4]	✓						✓
Ramsay score			✓*	✓	✓	✓	
AE/SAE[5]	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Delivery		✓					
Diagnosis							✓

1: Clinical examination, BD, HR, Sp02, RR, Glasgow score

2: Blood and/or urine biological test (only if done routinely): Blood ionogram, creatinine, blood gases, liver test, β-HCG, etc..

3: ECG and imaging assessments (only if done routinely)

4: Taken within 24 hours before arrival and administered in the emergency room

5: The collection of AE will be performed from the first administration to the discharge from the emergency department after the end of titration. The collection of SAE will be done from the inclusion and without time limit for protocol-related SAE.

Data will be collected from the beginning of the titration, then every 5 minutes until the end of the titration

** : The patient or, where applicable, family members or the trusted person shall be informed as soon as possible and their consent shall be sought for the possible continuation of this research. They may also object to the use of personal data in the context of this research.

Fig. 4 Schedule of enrollment, interventions, and assessments

Table 2 Morphine titration protocol deviations

Error	Effect	Deviation
RR not taken 1 time	Underestimated	Minor
RR not taken at least 2 times	Underestimated	Major
RR < 12 and bolus done	Underestimated	Major
RR > 12 and bolus stopped	Overestimated	Major
Uncoded SpO2	Underestimated	Minor
Uncoded Ramsay	Underestimated	Major
Continued at Ramsay > 2	Underestimated	Major
Uncoded side effects	Underestimated	Minor
Side effects and bolus pursuit	Underestimated	Major
Too high dose, weight < 55 kg	Overestimated	Major
Too high dose, weight 55–60 kg	Overestimated	Minor
Too low dose, weight 60–65 kg	Underestimated	Minor
Too low dose, weight > 65 kg	Underestimated	Major
Stopped at 35 ≤ VAS < 40 not related to side effects	Underestimated	Minor
Continued at VAS ≤ 25	Overestimated	Minor
Started at 65 ≤ VAS ≤ 70	Overestimated	Minor
Stopped at VAS ≥40 not related to side effects	Underestimated	Major
Continued at VAS ≤ 20	Overestimated	Major
Started at VAS ≤ 60	Overestimated	Major
Time between bolus 5 < *T* ≤ 7 min	Underestimated	Minor
Time between bolus 3 ≤ *T* ≤ 5 min	Overestimated	Minor
Time between bolus > 7 min	Underestimated	Major
Time between bolus < 3 min	Overestimated	Major
Nebulized bolus dose # 10 or 15 mg	Exclusion	Major
IV bolus dose # 2 or 3 mg	Exclusion	Major
No times recorded	Exclusion	Major
Refusal of the patient not respected	Exclusion	Major

Abbreviations: *min* minutes, *mg* milligrams, *RR* respiratory rate, # different, *VAS* visual analog scale

Safety reporting

All AEs that occur during the study period observed by one of the clinical staff, or reported by the patient or parent/guardian spontaneously or in response to a direct question, will be noted on appropriate forms, i.e., for AEs, serious adverse events (SAEs), or suspected unexpected serious adverse (drug) reactions (SUSARs). AEs will be classified on the form in terms of their severity, association with the study drug, expectedness, and seriousness. They will be recorded on an AE log. AEs will be reported to the sponsor as soon as possible and on a yearly basis as part of an annual safety report and at the end of the trial. The sponsor (CHU-Hôpitaux de Rouen/Rouen University Hospital, Department of Research and Innovation) has the responsibility to ensure all relevant and available information is forwarded to the competent authority (Irish Medicines Board) and the appropriate health ethics committee. It is important to note that a nurse and a physician will be immediately available (in less than 1 min) to manage any possible side effects during the study time.

An independent monitoring committee (ICS) of three experts has been constituted to analyze and classify the critical events and their possible link with opiates, especially death, respiratory depression, and uncontrollable vomiting that do not respond to treatment plans. A committee of three independent external expert investigators will be established. This committee will monitor the study and may be requested at any time by the sponsor to issue a written report on accountability in any SAE processing opinions or data appearing in the study that are likely to change the risk/benefit ratio of the research. The committee will meet at least once per year and whenever necessary upon request of the sponsor. Written reports of meetings of the expert committee will be forwarded to the sponsor and investigators. The annual safety reports will be given to each member.

Discussion

This protocol will investigate an alternative route of administration of morphine to reduce the time delay to relief, without losing the benefits of titration. Previously, we had to manage with the poor results reported in the literature. This lack of available data led us to propose first a study protocol based on two different bolus doses of morphine, 10 mg or 15 mg, linked to body weight. According to a recent study [30], the safety of a nebulized bolus of up to 20 mg now seems established, which allowed us to compare these lower doses.

Regarding the primary endpoint of our study, we will measure the main outcome at 1 h for both pharmacokinetic and ethical reasons. First, this outcome is the same as that of our large study on IVMT in the ED [12] with the objective of complete relief, related to VAS ≤ 30/100 or NRS ≤ 3/10. This previous study established that when IVMT is performed in the ED for spontaneous severe acute pain, the median number of boluses expected is 3 (95% confidence interval (CI), 3–4), but with a range between 1 bolus and more than 10 boluses [12]. Moreover, our study protocol is original given the "combined" design of arm A, which means that IVMT is not a rescue procedure but a real part of the protocol, before this main outcome endpoint at 1 h (IVMT begins at 30 min). The objective is to replace only the first 5 IV boluses of morphine, not to replace or shorten the entire IVMT. Evaluating criteria during the titration process should be avoided. Our primary outcome at 1 h is a consequence of these pharmacokinetic considerations. Secondly, this evaluation at 1 h seems to be ethically acceptable in case of failure.

Incidentally, our study protocol shows many differences with the Grissa et al. study [30], such as the shorter duration of the aerosol application, a time lapse without treatment (5 min), and in the control group, a standard of care that conforms more to the French learned society recommendations with IVMT doses adjusted to weight ≥ 60 kg. Finally, the Grissa et al. study aimed for a 50% reduction in pain intensity, while we preferred to target total pain relief, but with combined titration. We chose an endpoint with the same delay, but we chose to perform a non-inferiority trial to study the complete relief of severe acute pain using this new combined NMT + IVMT method of titration.

Trial status

Patient enrollment started on 19 September 2017 after Ethics Committee approval. The end of enrollment is scheduled for 19 September 2019.

Additional files

Additional file 1: Naloxone protocol. (DOC 25 kb)

Additional file 2: Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) 2013 checklist. (DOC 132 kb)

Abbreviations

AE: Adverse event; BMI: Body mass index; ECG: Electrocardiogram; ED: Emergency department; GCS: Glasgow Coma Scale; HR: Heart rate; IMC: Independent monitoring committee; IV: Intravenous; IVMT: Intravenous morphine titration; MT: Morphine titration; NMT: Nebulized morphine titration; NRS: Numeric rating scale; PS: Physiologic serum; RR: Respiratory rate; SAE: Serious adverse event; SOP: Standard operating procedure; SUSAR: Suspected unexpected serious adverse (drug) reaction; VAS: Visual analog scale

Acknowledgements

We are grateful to AML and MPT, of the Clinical Investigation Centre (CIC) Rouen University Hospital, for logistical support at bedside (dedicated nurse) and for reviewing the final manuscript.
We thank Mrs. Nikki Sabourin-Gibbs for editorial assistance.

Funding

The study is supported by a grant from the French Ministry of Health ("Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2013" of the French Ministry of Health). The study is sponsored by Rouen University Hospital, and monitored by the Clinical Research Unit Grand Ouest. The funder has no role in the study design, collection, management, analysis, or interpretation of data, or in the writing of the report and decision to submit. The other investigators of this trial have no competing interests with this study. The study received neither industry funding nor financial/non-financial support by any organization that may have an interest in its results.

Availability of data and materials

Not applicable.

Trial registration and protocol version

Primary registry and trial identifying number: ClinicalTrials.gov, NCT03257319.
Date of registration in the primary registry: 20 July 2017.
Protocol version: version 1.3 issued on 18 September 2018.

Dissemination policy and consent for publication

The results of the CLIN-AEROMORPH trial will be presented at international medical meetings concerning the corresponding fields of interest. Publications are planned in critical care, emergency, and pain scientific journals. The results will be disseminated regardless of the magnitude or direction of the measured effects. All authors have agreed to submit for publication.

Good clinical practice, ethical approval, and consent to participate

Morphine is a controlled drug. Legal dispositions determine the conditions of production, possession, supply, importation, and exportation of controlled drugs. Standard operating procedures (SOPs) are developed for every stage of a controlled drug's journey from procurement (ordering, receipt, and transport), safe storage, supply, administration, destruction, and guidance for dealing with an incident. SOPs will be accessible to staff at all times.
The study will be conducted in accordance with legal and regulatory requirements, as well as the general principles set forth in the International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (Council for International Organizations of Medical Sciences 2002), Guidelines for Good Clinical Practice (International Conference on Harmonization 1996), and the Declaration of Helsinki (World Medical Association 1996 and 2008). In addition, the study will be conducted in accordance with the protocol, the International Conference on Harmonization guidelines on Good Clinical Practice, and applicable local regulatory requirements and laws. Moreover, at bedside, a dedicated team trained in good practices in clinical research will perform the enrollment and randomizations at bedside. Appropriate written informed consent will be obtained from all study participants.
Rouen University Hospital will register the trial under a number specific to the trial with the EudraCT database or Competent Authority database.

Authors' contributions

VEL conceived the study design and wrote the manuscript. VEL is also the coordinating investigator of the participating centers and the principal

investigator and coordinator of the Reference Center of Rouen. LMJ is the scientific referee of the study and critically revised the manuscript. NL and JJ are local investigators of the Reference Center of Rouen. MM and PC are invested local investigators of other French participating centers (Grenoble University Hospital Center, Pitié-Salpêtrière University Hospital of Paris). All authors have read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

The study protocol and patient-informed consent procedures received Ethics Committee approval (SUD-MEDITERRANEE1 approval number 17 32) on 17 May 2017 prior to registration (reference number 2014/009/HP).
Authorization for this protocol has also been granted by the ANSM (French Competent Authority) (art. L 1123-8 of French Public Health Code). Thanks to these two centralized procedures, this study has gained ethical approval at both central and local levels for all centers participating in the study. Any modifications to the protocol that may impact the conduct of the study, potential benefit to the patient, or that may affect patient safety will require a formal amendment to the protocol and new approval from the Ethics Committee according to local regulations and a request for authorization by the ANSM (art. L 1123-9). Approval by these two institutional committees is also required for new center recruiting.
Information has been provided to the directors and pharmacists of centers participating in the study before the research began (art. L 1123-13 of French Public Health Code).

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.
However, the authors VEL and NL disclose that they have individually received occasional travel grants for participation in national and international congresses from Mundipharma.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

[1]Emergency Department, Rouen University Hospital, 76031 Rouen, France. [2]Emergency Department, Grenoble University Hospital, Univ. Grenoble Alpes, Inserm, CHU Grenoble Alpes, HP2, Grenoble Alps University, 38000 Grenoble, France. [3]Emergency Department, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France. [4]Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM U1073, Rouen, France.

Received: 26 December 2018 Accepted: 25 March 2019
Published online: 11 April 2019

References

1. Circulaire DGS/DH/DAS N° 99/84 du 11 février 1999, relative à la mise en place de protocole de prise en charge de la douleur aiguë par les équipes pluridisciplinaires médicales et soignantes des établissements de santé et institutions médico-sociales. https://www.cnrd.fr/IMG/pdf/Circulaire_DGS_SQ2_DH_DAS_n_99-84_du_11_fevrier_1999_proto.pdf. Accessed 1999.
2. Décret N°2002-194 du 11 Février 2002. Décret relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier. https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000410355&dateTexte=20040807. Accessed 2002.
3. DREES, Motifs et trajectoires de recours aux urgences hospitalières, Etudes et résultats janvier 2003. Accessed 2003.
4. MEAH, Améliorer la prise en charge de la douleur aux urgences, rapport intermédiaire, nov. 2008. http://www.anap.fr/ressources/publications/detail/actualites/reduire-les-temps-de-passage-aux-urgences-tome-3/. Accessed 2008.
5. Simon M, et al. Le traitement médicamenteux de la douleur dans un service d'accueil et d'urgence. IIIe conférence de consensus en médecine d'urgence. Reanim Urg. 1993;2(3):321–7.
6. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Conférence d'expert: modalités de la sédation et/ou de l'analgésie en situation extra-hospitalière. Elsevier, Paris, 2000. https://sfar.org/modalites-de-la-sedation-etou-de-lanalgesie-en-situation-extrahospitaliere/.
7. Actualisation 2007 de la III 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.
8. Ducasse JL, Bounes V, L'utilisation de la morphine, par l'urgentiste, analgésie sédation en urgence, SFMU, Urgences 2007.
9. Ducasse JL, Fuzier R. La prise en charge de la douleur aiguë dans les services d'urgences en 1988. In: Société de Réanimation de Langue Française, editor. Actualités en réanimation et urgencies. Paris: Elsevier; 1999. p. 255–69.
10. 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;46:362–7.
11. Boulard JC, et al. Efficacité et sécurité de la titration morphinique aux urgences. Influence des délais entre les bolus. JEUR. 2004;(17 Suppl):IS74 [Abstract]. https://doi.org/10.1016/S0993-9857(04)97193-2.
12. Lvovschi V, Aubrun F, Bonnet P, et al. Intravenous morphine titration to treat severe pain in the ED. Am J Emerg Med. 2008;26:676–82.
13. Aubrun F, Monsel S, Langeron O, et al. Postoperative titration of intravenous morphine. Eur J Anaesthesiol. 2001;18:159–65.
14. Aubrun F, Valade N, Riou B. La titration intraveineuse de morphine. Ann Fr Anesth Réanim. 2004;23:973–85.
15. 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; 98:1415–21.
16. Aubrun F, Amour J, Rosenthal D, Coriat P, Riou B. Effects of a loading dose of morphine before intravenous morphine titration for postoperative pain relief. Br J Anaesth. 2007;98:124–30.
17. Boccard E, et al. Pain management in adult patients in emergency care units in France in 2010. Ann. Fr. Med. Urgence. 2011;1:312–9.
18. Wilson JE, Pendelton JM. Oligoanalgesia in the emergency department. Am Emerg Med. 1989;7:620–3.
19. Rupp T, Delaney KA. Inadequate analgesia in emergency medicine. Ann Emerg Med. 2004;43:494–503.
20. Mura P, et al. Prospective study on prevalence, intensity, type, and therapy of acute pain in a second-level urban emergency department. J Pain Res. 2017;10:2781–8.
21. Stephany T. Nebulized morphine: another point of view. Am J Hosp Palliat Care. 1995;12(5):7.
22. Ballas SK, Viscusi ER, Epstein KR. Management of acute chest wall sickle cell pain with nebulized morphine. Am J Hematol. 2004;76(2):190–1.
23. Baydur A. Nebulized morphine: a convenient and safe alternative to dyspnea relief? Chest. 2004;125(2):363–5.
24. 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 389–90.
25. Lasheen W, Panneerselvam A, Davis MP. Can we really say that nebulized morphine works? J Pain Symptom Manag. 2006;32(2):101–2 author reply 102–3.
26. Bruera E, Sala R, Spruyt O, Palmer JL, Zhang T, Willey J. Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study. J Pain Symptom Manag. 2005;29(6):613–8.
27. Furyk JS, Grabowski WJ, Black LH. Nebulized fentanyl versus intravenous morphine in children with suspected limb fractures in the emergency department: a randomized controlled trial. Emerg Med Australas. 2009;21(3): 203–9.
28. Bounes V, Ducassé JL, Bona AM, Battefort F, Houze-Cerfon CH, Lauque D. Nebulized morphine for analgesia in an emergency setting. J Opioid Manag. 2009;5(1):23–6.
29. Nejmi H, Fath K, Anaflous R, Sourour S, Samkaoui MA. A prospective randomized comparison of nebulized morphine versus thoracic epidural analgesia in the management of thoracic trauma. Ann Fr Anesth Reanim. 2010;29(6):415–8 Epub 2010 May 26. French.
30. Grissa MH, et al. Efficacy and safety of nebulized morphine given at 2 different doses compared to IV titrated morphine in trauma pain. Am J Emerg Med. 2015;33(11):1557–61. https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.06.014 Epub 2015 Jun 14.
31. Thompson JP, Thompson DF. Nebulized fentanyl in acute pain: a systematic review. Ann Pharmacother. 2016;50(10):882–91. https://doi.org/10.1177/1060028016659077 Epub 2016 Jul 12.

32. Upton RN, Semple TJ, Macintyre PE. Pharmacokinetic optimisation of opioid treatment in acute pain therapy. Clin Pharmacokinet. 1997;33:225–44.
33. Villesen HH, Kristensen K, Hansen SH, Jensen NH, Skram U, Christrup LL. Pharmacokinetics of morphine-6-glucuronide following oral administration in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol. 2007;63(8):761–7 Epub 2007 May 31.
34. Lötsch J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of opioids. J Pain Symptom Manag. 2005;29:S90–103.
35. Chrubasik J, Wüst H, Friedrich G, Geller E. Absorption and bioavailability of nebulized morphine. Br J Anaesth. 1988;61(2):228–30.
36. Masood AR, Thomas SH. Systemic absorption of nebulized morphine compared with oral morphine in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 1996; 41(3):250–2.
37. Zebraski SE, Kochenash SM, Raffa RB. Lung opioid receptors: pharmacology and possible target for nebulized morphine in dyspnea. Life Sci. 2000;66(23): 2221–31.
38. Ward ME, Woodhouse A, Mather LE, Farr SJ, et al. Morphine pharmacokinetics after pulmonary administration from a novel aerosol delivery system. Clin Pharmacol Ther. 1997;62:596–609.
39. Lötsch J, Skarke C, Schmitt H, Grösch S, Geisslinger G. The transfer half-life of morphine-6-glucuronide from plasma to effect site assessed by pupil size measurement in healthy volunteers. Anesthesiology. 2001;95:1329–38.
40. Penson RT, Joel SP, Roberts M, Gloyne A, Beckwith S, Slevin ML. The bioavailability and pharmacokinetics of subcutaneous, nebulized and oral morphine-6-glucuronide. Br J Clin Pharmacol. 2002;53(4):347–54.
41. Quigley C, Joel S, Patel N, Baksh A, Slevin M. A phase I/II study of nebulized morphine-6-glucuronide in patients with cancer-related breathlessness. J Pain Symptom Manag. 2002;23(1):7–9.
42. Dershwitz M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled versus intravenous morphine in healthy volunteers. Anesthesiology. 2000;93:619–28.
43. Macleod DB, Habib AS, Ikeda K, et al. Inhaled fentanyl aerosol in healthy volunteers: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Anesth Analg. 2012; 115:1071–7.
44. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J. 1974;2:656–9.
45. Paqueron X, Lumbroso A, Mergoni P, Aubrun F, Langeron O, Coriat P, Riou B. Is morphine-induced sedation synonymous with analgesia during intravenous morphine titration? Br J Anaesth. 2002;89:697–701.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

RESULTATS SUPPLEMENTAIRES

Analyses pharmacocinétiques non compartimentales (PK NCA)

POPULATION

Nous présentons ici les résultats concernant les 10 premiers patients randomisés dans le bras A de traitement et inclus dans l'analyse intermédiaire demandée par le CSI dans l'étude CLIN-AEROMORPH pour confirmer l'intérêt de poursuivre le protocole malgré un faible taux d'inclusion pour un design avec un nombre de patients très élevés.

Parmi les patients inclus, certains n'ont eu besoin que d'aérosol de morphine, d'autre d'un traitement séquentiel aérosol puis Intraveineux. Les doses par aérosol étaient toutes de 15 mg. S'agissant d'un phénomène de titration, le nombre de bolus n'est pas fixe, et dépend de l'évaluation EVA à la fin de chaque période Wash out, comme nous l'avons exposé antérieurement. La dose finale n'est donc pas homogène entre les patients. Ci-dessous les caractéristiques des patients prélevés dans cette étude pharmacocinétique.

Tableau 13 - Caractéristiques des patients inclus dans l'analyse pharmacocinétique intermédiaire.

n° patient	sexe	Poids	Heure d'admin.	Dose 1er aérosol	Dose 2nd aérosol	Dose 3ème aérosol	Dose 1er bolus IV	Dose 2nd bolus IV	Dose 3ème bolus IV	Dose 4ème bolus IV
102	0	85	16:19	15	15	D	3	3	3	
104	0	95	12:55	15	15	0	0			
108	0	92	15:07	15						
110	1	84	10:46	15	15	15	3	3		
111	1	63	12:13	15	15	15	3	3	0	
113	0	67	13:16	15	15					
117	0	69	11:26	15	15	15				
118	1	100	15:08	15	15	15	3		3	
120	0	73	13:00	15	15	15		3	3	3
123	0	61	18:16	15	15	15	3	3	3	0

CONCENTRATIONS SANGUINES MESUREES

Les concentrations sanguines en Morphine, M3G et M6G sont présentées pour chaque volontaire sain en fonction du temps sur les graphiques ci-dessous, ainsi que les valeurs au pic théorique à 5 minutes (T5), les différentes valeurs résiduelles dans les tableaux 23 et 24 en annexe 2.

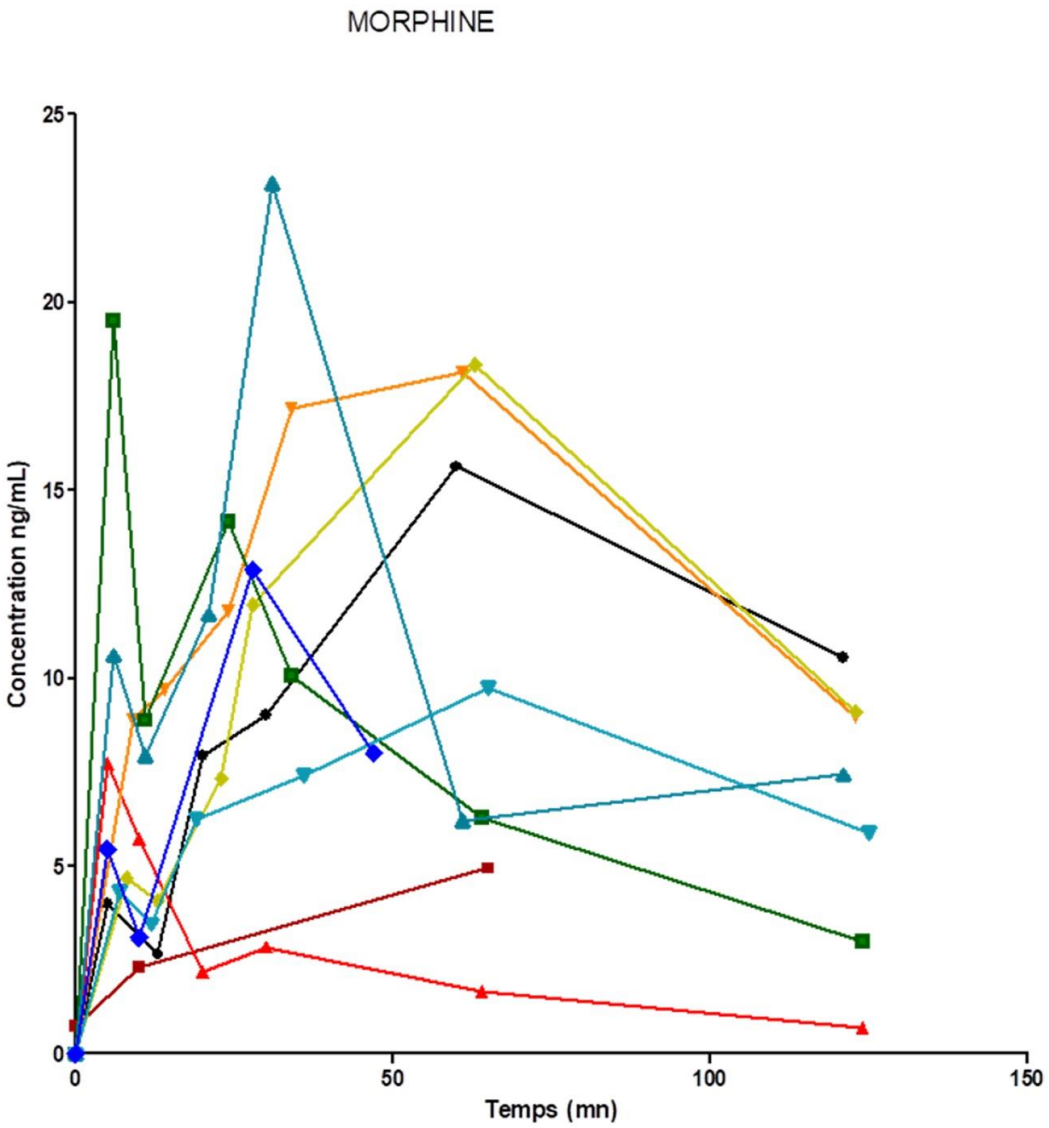


Figure 69 - Concentrations sanguines brutes en morphine par patient. Chaque patient est une ligne de couleur

N°	Couleur	T30 Morphine	T30 M3G	T30 M6G
108		2,85	24,83	3,11
118		7,41	63,9	5,35
120		8,01	41,34	4,4
102		9,04	23,38	1,63
113		10,08	55,37	4,84
111		11,97	62,24	5,8
110		17,18	74,27	11,31
123		18,69	27,96	2,25
117		23,17	43,31	4,31

Tableau 14 - Code couleur

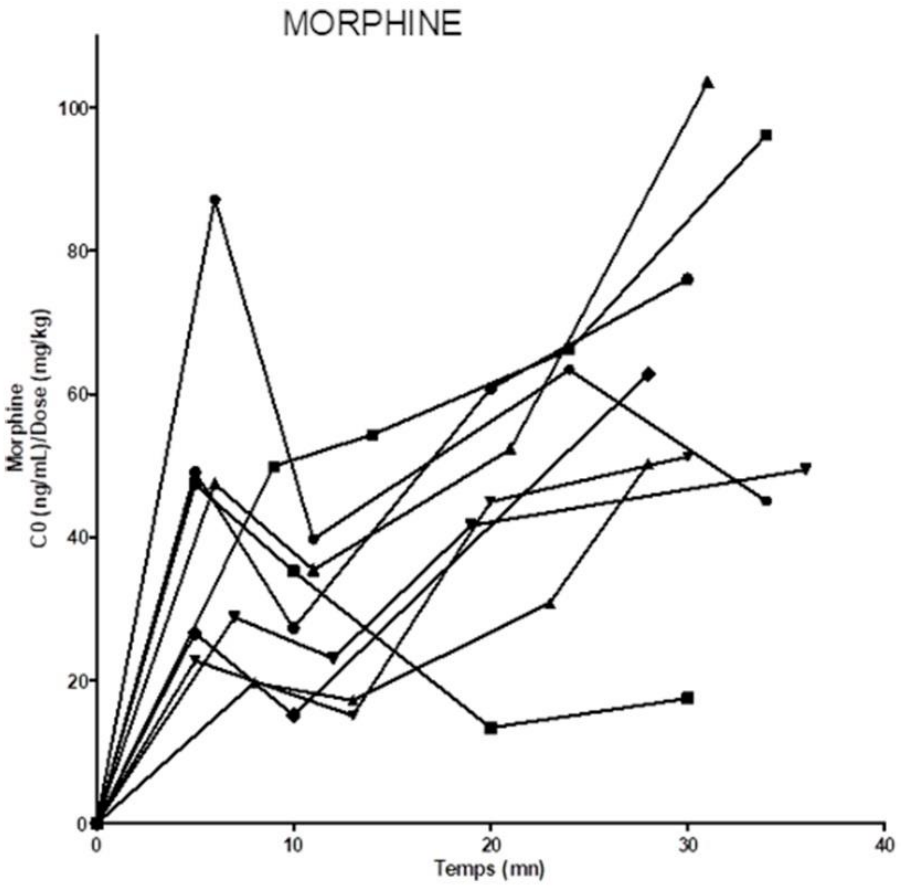


Figure 70 – Concentration sanguine en Morphine rapportée à la dose de morphine nébulisée par patient, chaque ligne est un patient.

La variabilité individuelle est importante et correspond aux données connues en administration intraveineuse (4 ng/mL à 19,5 ng/mL au pic en aérosol versus 1-120 ng/mL en IV) mais pourrait aussi être expliquée par des prélèvements effectués entre T5 et T9 minutes selon les cas. Cette variabilité n'est pas modifiée lorsque l'on normalise les concentrations par la dose (figure 70).

Les concentrations résiduelles de morphine, juste avant administration théorique du second aérosol, mesurées à T10 (10 min après le début de la titration, après 5 minutes de « wash out »), varient de 2,3 à 9,7 ng/ml (prélèvements effectués entre T10 et T14 mn). Dans 9 cas sur 10 cette concentration résiduelle était inférieure à celle mesurée au pic.

Les dosages de M3G montrent des concentrations élevées et plus tardives que dans un modèle d'administration intraveineux en bolus (apparition à 10 minutes).

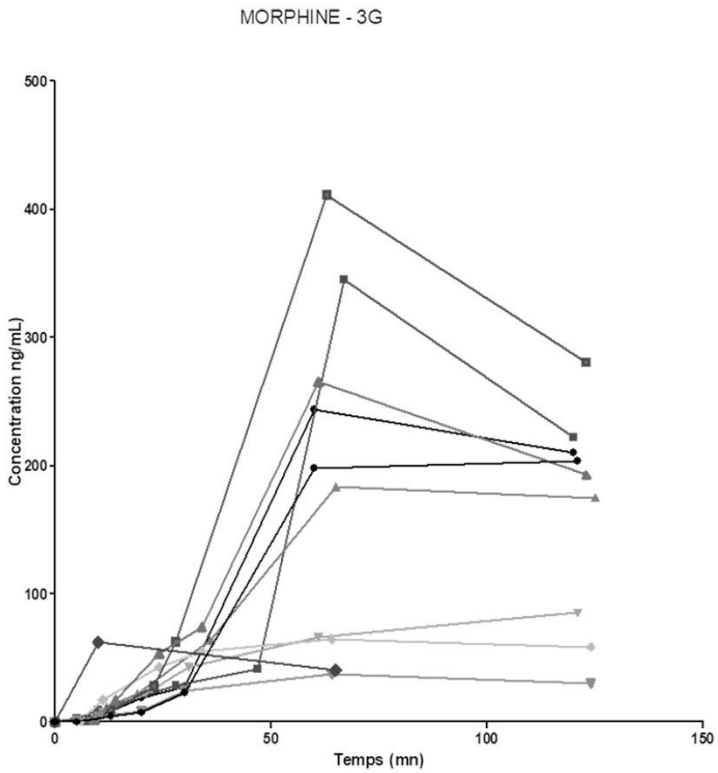


Figure 71 - Concentrations sanguines brutes en M 3G par patient, chaque ligne est un patient.

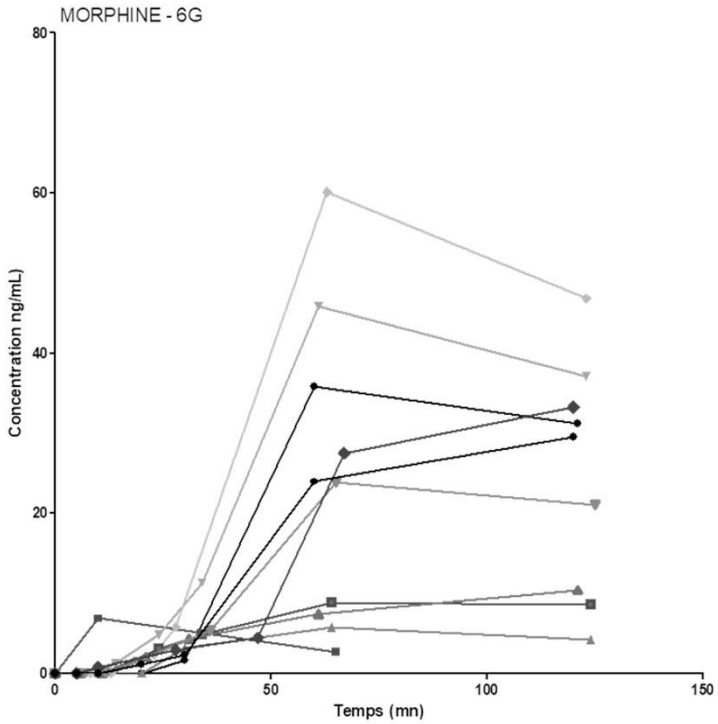


Figure 72 - Concentrations sanguines brutes en M6G par patient, chaque ligne est un patient.

ESTIMATION DE L'ASC/AUC DE LA MORPHINE

Les ASC/AUC de la morphine inhalée (donc avant la 30è minute) sont estimées par la méthode des trapèzes, en l'absence de modèle disponible plus complexe, et sont présentées dans le tableau 15 ci-dessous.

Tableau 15 - ASC (AUC) de la morphine inhalée des 10 patients analysés

N° Patient	Poids	Dose 1er aérosol	dose/poids mg/kg	MORPHINE ASC10	MORPHINE ASC20	MORPHINE ASC30	ASC30/Dose
102	85	15	0,176	**36,71**	**73,77**	**158,62**	**898,85**
104	95	15	0,158	**NA**	**NA**	**NA**	**NA**
108	92	15	0,163	**53,00**	**92,60**	**117,75**	**722,20**
110	84	15	0,179	**86,62**	**194,17**	**339,12**	**1899,07**
111	63	15	0,238	**40,65**	**97,75**	**145,99**	**613,16**
113	67	15	0,224	**129,53**	**279,55**	**400,90**	**1790,69**
117	69	15	0,217	**78,24**	**176,39**	**350,74**	**1613,38**
118	100	15	0,150	**34,57**	**68,52**	**184,55**	**1230,33**
120	73	15	0,205	**35,10**	**NA**	**179,10**	**871,62**
123	61	15	0,246	**77,08**	**185,33**	**353,48**	**1437,47**

INFLUENCE DES CARACTERISTIQUES PATIENTS SUR LES CONCENTRATIONS DE MORPHINE

Si on examine les données de concentration relatives au premier bolus aérosol, après test de corrélation de Spearman (pour variable prédictive continue)

- La protidémie, semble avoir un impact mais non significatif dès le premier bolus aérosol

1/Sur la concentration en morphine résiduelle à T10 (5 minutes après arrêt de l'aérosol) avec R2=0,41 (p-value=0,074),

2/Sur l'AUC 10 minutes avec R2=0,356 (p-value=0,092).

Concernant son éventuelle influence sur la concentration au pic la protidémie n'est pas retrouvée comme ayant un impact significatif à T5 avec R2=0,30 (p-value=0,117).

Mais les données sont disponibles pour la moitié des patients (n=7) et les données sont homogènes, oscillant seulement entre 71 et 84 g/l. Par ailleurs, la morphine est connue pour se lier seulement à 30% aux protides sanguins ce qui relativise la pertinence d'explorer cette liaison de façon plus complète.

- La fréquence respiratoire, semble avoir un impact mais non significatif sur les concentrations liées à la titration aérosol

Avec une concentration en morphine dans le sang qui diminue lorsque la fréquence respiratoire (FR) augmente, comme on peut le voir sur les graphiques illustrant les corrélations retrouvées à 30 min, et à 20min en normalisant les concentrations en morphine par la dose (10 ou 15 milligrammes) (figures 73 et 74 ci-dessous). Mais les p-value retrouvées sont élevées dans ce faible effectif et tous les temps n'ont pas été testés pour un aérosol isolé (T10) de même que l'AUC (trop faible effectif avec données manquantes).

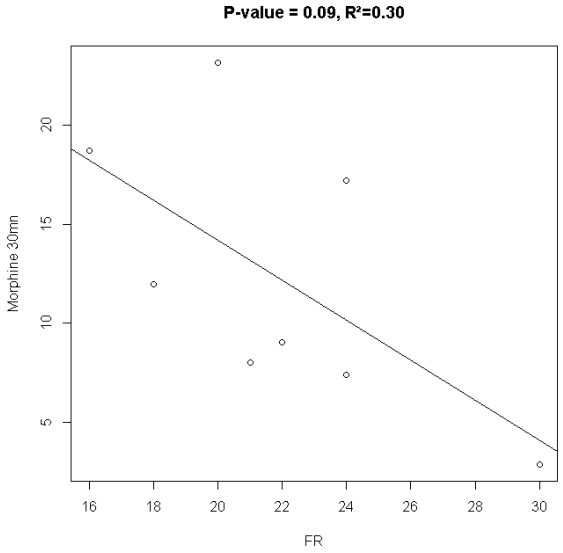


Figure 73 - Corrélation entre la fréquence respiratoire des patients et leur concentration en morphine dans le sang à 30 min

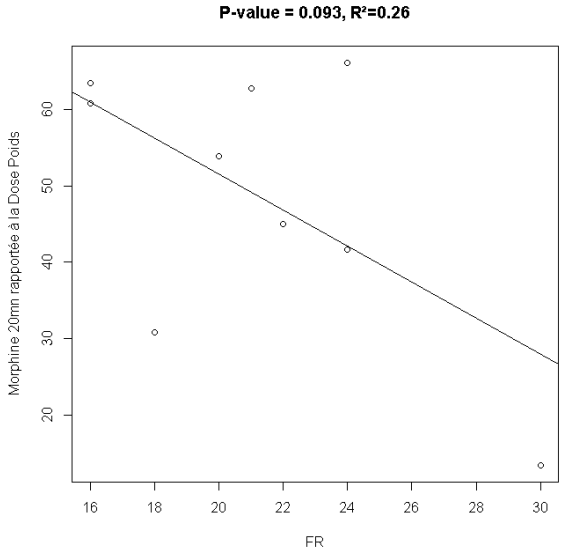


Figure 74 - Corrélation entre la fréquence respiratoire des patients et leur concentration sanguine en morphine à T20 normalisée par rapport au poids

Ce résultat s'il se confirmait à plus grande échelle suggèrerait qu'une respiration trop rapide est peut-être trop superficielle avec une absorption de moins bonne qualité des particules nébulisées. Il demande à être confirmer.

- Concernant l'impact de l'urée sanguine et de la créatininémie

La présence de 2 « outliers » rendaient les études de corrélation non fiables. Ces analyses sont à refaire sur la totalité des inclusions, en fin d'étude.

DONNEES SUR LA VOIE DE DEGRADATION DE LA MORPHINE NEBULISEE

Si on compare les données de concentration au pic et les données correspondant à la valeur de concentration résiduelle à T10 (à 10 min du début de la titration, 5 minutes après arrêt de l'aérosol) :

On observe une corrélation statistiquement significative selon Pearson avec un lien relativement élevé (R2>0,5) (cf. figure 45). Les concentrations sont exprimées en ng/ml.

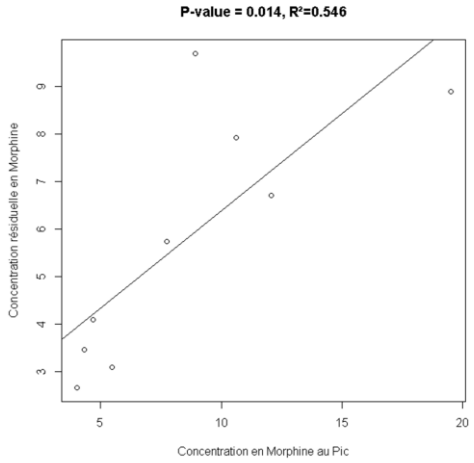


Figure 75 - Corrélation statistique entre les concentrations au pic de la morphine et la valeur résiduelle

Il faut comprendre ce résultat comme le témoin d'une faible variabilité de la constante d'élimination, peu modifiée malgré un volume de distribution très différent.

- Cinétique d'apparition

Les graphiques ci-dessous s'intéressent à la cinétique d'apparition du M3G sur les 30 premières minutes. Dans chacun, les 2 courbes du bas correspondent aux patients qui n'ont eu que 2 aérosols.

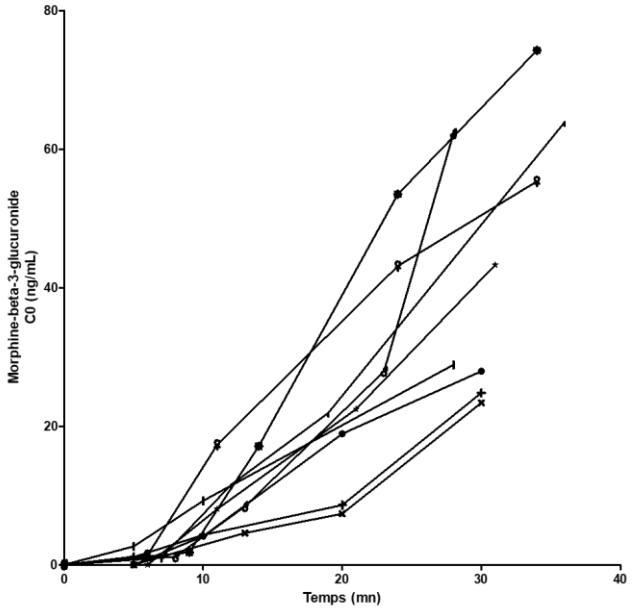


Figure 76 - Concentrations sanguines brutes en M3G par volontaire sain dans les 30 premières minutes

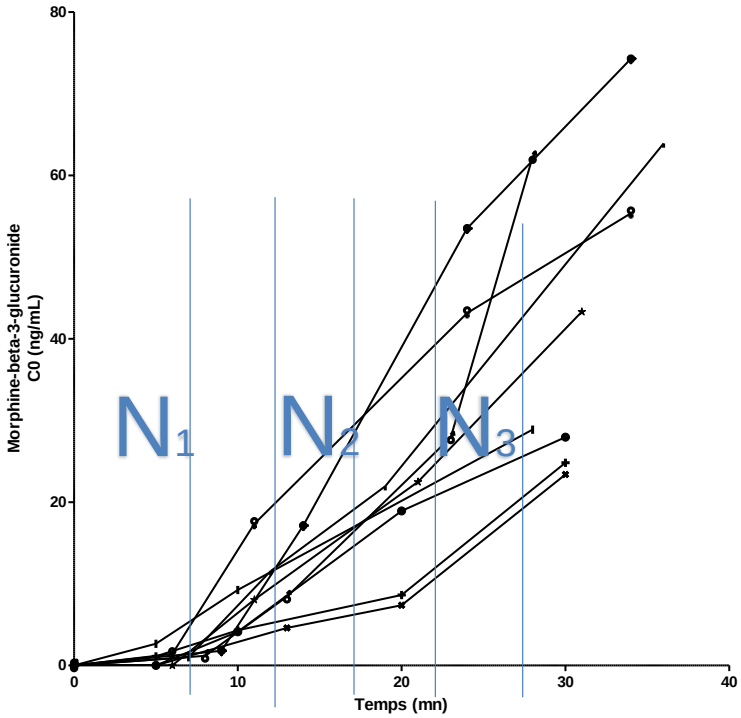


Figure 77 - Concentrations sanguines brutes en M3G par volontaire sain dans les 30 premières minutes avec matérialisation des bolus.

- Effet Sexe

Dans cette étude pharmacocinétique, un test t assumant l'égalité de variance permet de détecter un effet « sexe » significatif (variable dichotomique) que ce soit sur M3G ou M6G à 30 minutes. Les femmes semblent moins métaboliser la morphine avec des concentrations

absolues plus faibles que les hommes. Dans les boites à moustaches ci-dessous illustrant cette différence de comportement entre les hommes et les femmes, 0=femmes, 1=hommes

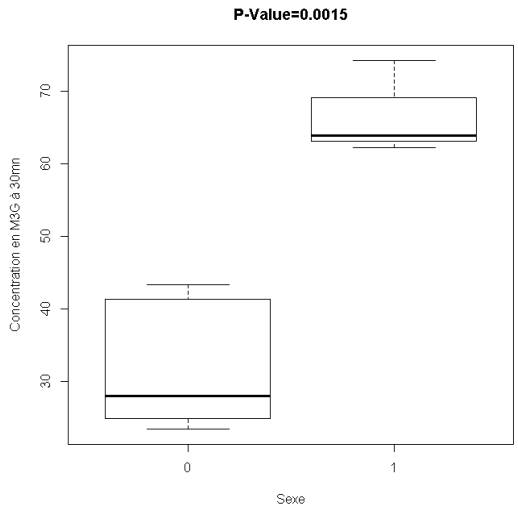


Figure 78 - Les femmes produisent moins de M3G à 30 minutes

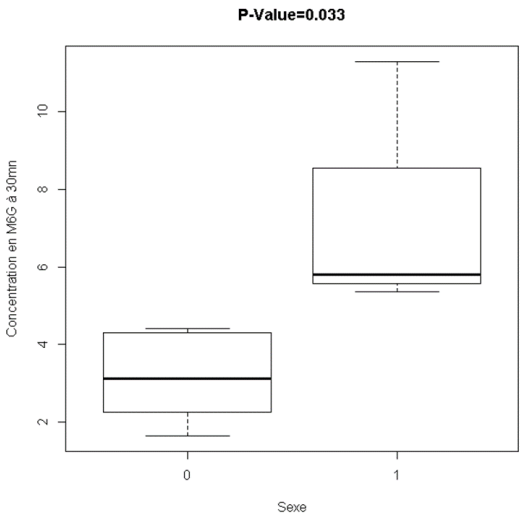


Figure 79 - Les femmes produisent moins de M6G à 30 minutes

Le test de Wilcoxon donne des résultats similaires (p-value=0.035 pour M6G30mn et M3G30mn). C'est une donnée très intéressante même si les concentrations testées sont des concentrations non normalisées à la concentration en Morphine libre. Il serait pertinent de tester cette hypothèse dans une population avec autant d'hommes que de femmes en examinant surtout le ratio M3G/M et M6G/M sur les 2 sous populations en sus.

COMMUNICATIONS / PUBLICATIONS CONNEXES

ABSTRACT EUSEM 2019

Congrès européen des urgences- Prague, octobre 2019- ID number #18503

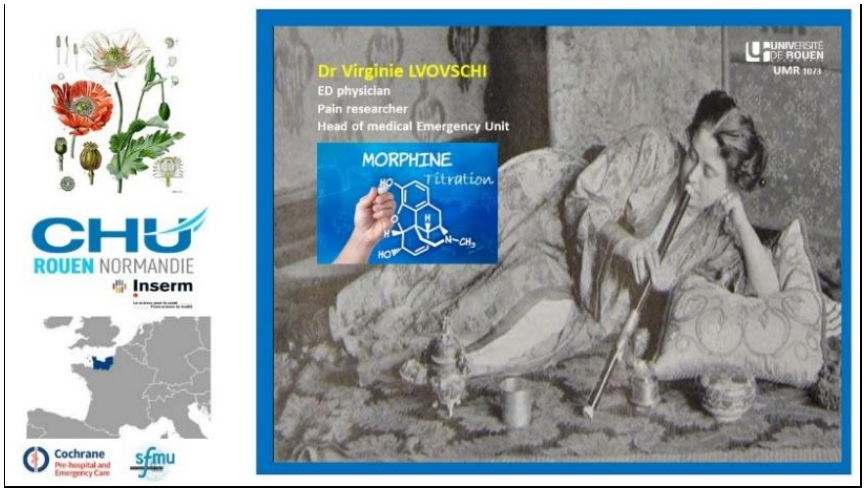
Inhaled versus intravenous opioid dosing for the initial treatment of severe acute pain in the emergency department: pharmacological intermediate results of the CLIN-AEROMORPH french study

Virginie Eve LVOVSCHI (Service d'accueil des Urgences, CHRU Charles Nicolle - Rouen - FRANCE), Justine JOLY (Service d'accueil des Urgences, CHRU Charles Nicolle - Rouen - FRANCE), Nicolas LEMAIRE (Service d'accueil des Urgences, CHRU Charles Nicolle - Rouen - FRANCE), Pauline CANAVAGGIO (Service d'accueil des Urgences, Hôpital Universitaire Pitie Salpetrière - Paris - FRANCE), Maxime MAIGNAN (Urgences-SAMU, CHU de Grenoble Alpes - GRENOBLE - FRANCE / INSERM U 1042, Université de Grenoble Alpes - GRENOBLE - FRANCE), Luc-Marie JOLY (Service d'accueil des Urgences, CHRU Charles Nicolle - Rouen - FRANCE)

Background: Intravenous morphine titration (IVMT) is the gold standard for opioid treatment in the Emergency Department (ED). Nebulized morphine titration (NMT) may represent an alternative without venous access. After a preclinical study on healthy volunteers, we test the hypothesis that NMT is at least as effective as IVMT to initially manage severe acute pain in the ED, supported by pharmacologic data. **Methods/design:** We designed a multicenter (10 French EDs), single-blind, randomized and placebo-controlled trial (NCT03257319). Adults between 18 and 75 years with Visual Analog Scale (VAS) ≥ 70/100 or Numeric Rating Scale (NRS) ≥ 7/10 will be enrolled. 850 patients will be randomized in two groups to compare two routes of MT as long as VAS > 30 or NRS > 3. In group A (425), patients will receive an initial NMT during 5 to 25 minutes. In group B (425), patients will receive initial standardised IVMT. NMT is defined as a minimum of one and a maximum of three 5-minute nebulized boluses of 10 mg or 15 mg (weight ≥ 60 kg), at 10-minute fixed intervals. IVMT is defined as a minimum of one and a maximum of six boluses of 2 mg or 3 mg (weight ≥ 60kg), at 5-minute fixed intervals. In both groups, after 25 min, routine IVMT will be continued until pain relief if necessary. The primary outcome is the rate of relief 1 hour from the start of drug administration. Complete pain relief in both groups will be compared (non-inferiority design). Secondary outcomes are pain relief at 30 minutes and at 2 hours and median pain relief. We will compare final doses, and study the feasibility and tolerance of NMT (major and minor respiratory, hemodynamic or neurologic effects). In addition, we decided to perform a supplementary pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study to assess the NMT characteristics. Thirty patients from group A will be included in a single-center analysis for a NMT modelling objective. Morphine, Morphine-3-betaglucuronide and Morphine-6-betaglucuronide will be measured at minimum 6 and maximum 7 study times (T0-T5-T10-T20-T30-T60-120). An intermediary PK/PD analysis at the tenth patient is provided. **Results:** The multicentre clinical study is still in progress. The PK/PD intermediary analysis shows that morphine concentration are therapeutic concentrations and are similar than the expected concentration with IVMT, for mean concentrations and dispersion (1-120 ng/mL, 4-19,5 ng/mL for the peak concentration). Metabolites 'concentrations analysis suggest hepatic metabolism of morphine by this route of administration. **Discussion and Conclusion:** This trial is the first multicenter randomized and controlled NMT protocol for severe pain in the ED using the titration concept. We propose an original approach of combined titration with an endpoint at 1 hour and non-inferiority design supported by pharmacologic early data that have established the NMT relevance. The PK/PD NMT study highlights the possibility of future organisational improvements for MT access in the ED.

COMMUNICATION ORALE EUSEM OCT 2019

Congrès européen des urgences. Prague, octobre 2019
-conférence-



COMMUNICATION AFFICHEE SFETD 2019

Congrès national de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
-Strasbourg, Novembre 2019-

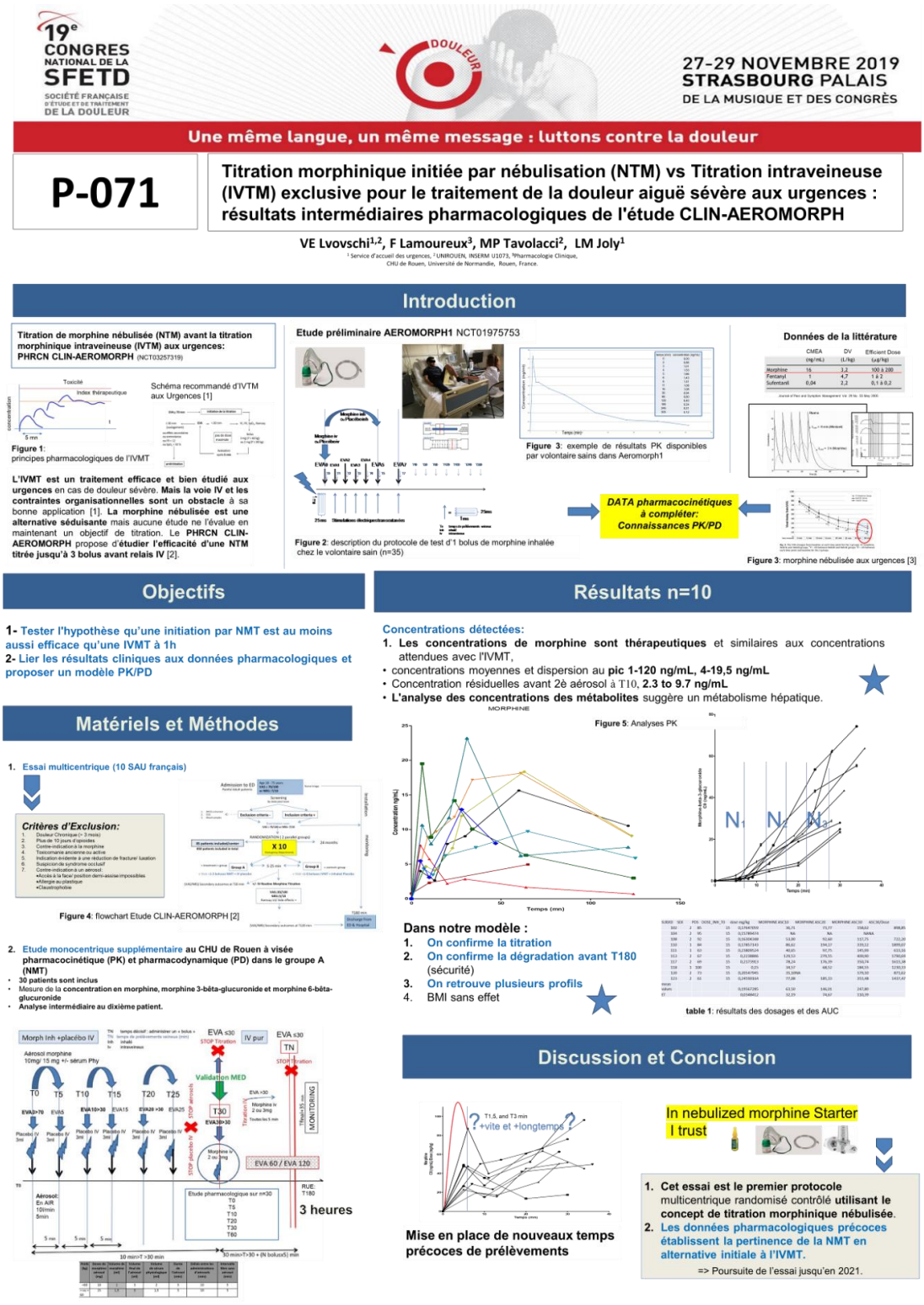


Figure 80 - Poster SFETD 2019

Abstract URGENCES 2020

Congrès national « Urgences 2020 » - Paris, juin 2020- ID number #20764

Titration morphinique initiée par nébulisation (NTM) versus Titration intraveineuse (IVMT) exclusive pour le traitement de la douleur aigue sévère aux urgences : résultats intermédiaires pharmacologiques de l'étude CLIN-AEROMORPH

Lvovschi V E Lamoureux F, MP Tavolacci, Joly LM

Introduction : La titration morphinique intraveineuse (IVMT) est devenu un traitement de référence aux urgences. La titration morphinique par voie nébulisée (NMT) est une alternative sans accès veineux. Nous testons l'hypothèse qu'une NMT est au moins aussi efficace qu'une IVMT en initiation de titration, sur le plan clinique et pharmacologique. **Matériel et méthode** : Réalisation d'un essai multicentrique (10 SAU), en simple aveugle et double placebo. Inclusion des adultes avec une douleur aigue sévère (EVA ≥ 70/100, EN ≥ 7/10). 850 patients randomisés en 2 groupes (étude de non-infériorité); Pendant les 5 à 25 premières minutes, titration par NMT dans le groupe A, versus titration par IVMT standard dans le groupe B (bolus de 2 mg ou 3 mg toutes les 5 minutes). La NMT consiste en l'administration de 1 à 3 bolus de morphine nébulisés pendant 5 minutes, de 10 mg ou 15 mg (poids ≥ 60 kg), à des intervalles fixes de 10 minutes. Dans les deux groupes, après 25 minutes, une IVMT de routine est poursuivie tant que EVA>30ou EN>3. Le critère de jugement principal est le taux de soulagement à 1 heure. Les critères de jugement secondaires sont essentiellement le taux de soulagement de la douleur à T30, T120, la faisabilité et la tolérance de la NMT. Réalisation d'une étude monocentrique à visée pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) dans le groupe A sur 30 patients. Mesure de la concentration en morphine, morphine 3-bêta-glucuronide et morphine 6-bêta-glucuronide (M6G) à T0-T5-T10-T20-T30-T60-120. Analyse précoce au dixième patient. Modélisation et recherche de corrélations. **Résultats** : Au 10è patient, concentration moyenne 1-120 ng/mL, concentration au pic 4-19,5 ng/mL, et concentration résiduelle avant 2è aérosol à T10 2,3 to 9,7 ng/mL corrélée au pic (R=0,546 ; p=0,014). Ces concentrations dépendent de la fréquence respiratoire, pas du BMI. La concentration féminine en M6G est significativement plus élevée à T30 (p=0,033). On confirme le phénomène de titration. **Discussion** L'analyse intermédiaire PK/PD montre des concentrations de morphine par NMT thérapeutiques et similaires en dispersion aux concentrations attendues avec l'IVMT. Elle confirme le phénomène de titration, de dégradation après T60 et suggère un métabolisme hépatique. **Conclusion** Cet essai est le premier protocole testant réellement le concept de titration nébulisée. Les données pharmacologiques précoces établissent la pertinence de la NMT.

PROBLEMATIQUE 2-

PERTINENCE D'UN PROTOCOLE DE TITRATION MORPHINIQUE INHALEE COMME INNOVATION THERAPEUTIQUE AUX URGENCES : UNE CONTEXTUALISATION OBLIGATOIRE

Rationnel

Comme nous l'avons exposé dans la partie « synthèse bibliographique », les aérosols de morphine sont une alternative connue mais les informations disponibles sont insuffisantes chez l'adulte et cette nouvelle pratique peut être considérée comme une thérapeutique innovante, même si l'innovation technologique est quasi-inexistante. Le matériel aérosol utilisé est déjà utilisé en routine pour l'administration de traitements nébulisés, et le chlorhydrate de morphine est un médicament ancien parfaitement connu. Mais il faut rappeler que la majorité des médicaments qualifiés de thérapeutiques innovantes n'ont pas fait l'objet de modifications technico-chimiques majeures mais possèdent une galénique ou une posologie qui améliore l'observance ou qui réduit la survenue d'effets indésirables. La titration inhalée par chlorhydrate de morphine nébulisée répond bien à ces définitions. Mais son positionnement en alternative à la titration intraveineuse n'est pas garanti par sa non-infériorité thérapeutique, ni par sa bonne tolérance sur le plan des effets secondaires médicamenteux. Une balance bénéfice risque favorable n'implique pas forcément la pertinence d'un traitement en tant qu'innovation en santé. L'impact de cette nouvelle modalité d'administration morphinique ne peut s'envisager sans une bonne connaissance du contexte dans lequel elle va s'inscrire. Notre protocole est une proposition d'optimisation de la titration morphinique, et n'est pas une innovation de rupture[143]. Ses indications doivent-elles rester sur la base de celles édictées par les recommandations de la SFMU de 2010 ? Les recommandations suggèrent son utilisation ubiquitaire et la plus précoce possible[18,23]. Les traitements opiacés innovants doivent-ils avoir forcément un objectif de raccourcissement des délais d'antalgie par un positionnement à l'IAO ? doit-on standardiser l'accès aux opiacés sous couvert d'harmonisation des pratiques, minimiser le poids des praticiens dans le processus de délivrance ?

Notre proposition de titration alternative a été l'occasion de reposer le problème global des indications aux opiacés aux urgences et de leurs modalités d'administration et nous offre l'opportunité de moderniser nos stratégies d'évaluation en douleur aiguë aux urgences.

Les services d'accueil des urgences appartiennent aux systèmes de soins dits « complexes ». L'environnement qui influence les décisions thérapeutiques aux urgences est polymorphe, rassemblant des composantes individuelles (relation médecin-malade) et collectives (macro-composantes sociétales et institutionnelles). Il convient d'étudier dans une démarche systémique[130] cet environnement car il forme un ensemble interrelationnel indissociable. Les influences environnementales d'un traitement sont de natures multiples, traiter est une action qui nécessite d'articuler des composantes différentes mais en connexion. Or la problématique de l'oligoanalgésie est souvent abordée de façon segmentaire, comme l'évaluation des prescriptions opiacées.

Premièrement, les insuffisances d'application du protocole de titration recommandé doivent être mieux investiguées. L'adhésion des urgentistes aux protocoles « douleur » de façon générale est mal étudiée. Dans la littérature, on dispose de correspondances ou de revues ciblées interprétatives, d'études psycho-comportementales sur la part de la relation médecin-malade[217], de travaux sur l'empathie des soignants par la neuro-imagerie fonctionnelle[218]. A contrario, on retrouve des études à grande échelle permettant de comparer les taux de sous-prescription opiacée à des critères de prescription connus, mesurables quantitativement, comme la fréquence de patients douloureux sévères selon l'EVA[10,310]. Or l'autoévaluation par EVA comme déclencheur d'une prise en charge par opiacés est aujourd'hui questionnée par certains auteurs. En bref, évaluer une pratique professionnelle c'est en fait évaluer un phénomène complexe de décision aboutissant à une prescription thérapeutique et à son application. Sans vision systémique de la relation thérapeutique soignant-soigné on ne peut probablement comprendre les raisons de l'adhésion ou non à un protocole de soin. Les outils d'évaluation épidémiologiques classiques de la prise en charge de la douleur sévère sont bien souvent insuffisants pour cerner le problème comme nous l'avons montré dans notre synthèse de la littérature. Ils permettent de mettre en évidence un volume de prescription opiacée de façon quantitative qui a son intérêt puisqu'il souligne sa rareté mais dans le contexte de l'« opioid crisis »[311] on en comprend aisément les limites. Mettre en évidence une sous-prescription d'un médicament n'a d'intérêt que si elle témoigne de son inadéquation avec la pratique que l'on souhaite optimiser. Des données nouvelles doivent enrichir la littérature concernant l'éligibilité contemporaine aux opiacés en médecine d'urgence.

Deuxièmement, l'évaluation médico-économique de la titration morphinique intraveineuse aux urgences n'est pas suffisante pour avoir une vue claire sur le positionnement d'une innovation thérapeutique en alternative. Le coût médico-économique aux urgences de l'oligoanalgésie en France est estimé, et des travaux français en pré-hospitalier ont porté sur le rapport coût-bénéfice de la prise en charge précoce de la douleur[11]. Mais des données transversales d'analyse de la littérature comparant les différentes modalités d'administration des morphiniques aux urgences manquent, alors qu'elles pourraient permettre d'établir des critères d'impact en termes de coût-bénéfice. La pertinence d'une voie inhalée pourrait être considérée parmi l'arsenal déjà disponible en termes de besoins en coût direct, mais surtout indirect : ressources humaines, impact organisationnel, etc.

Troisièmement, la notion de prise en charge « précoce » par opiacés doit peut-être être redéfinie à la lumière des nouveaux contextes. Les stratégies antalgiques reposant sur des décisions de plus en plus complexes, le moment de l'évaluation par le praticien et sa qualité doivent être préservées.

Méthodologie générale

Pour répondre à cette problématique de modernisation des indications à la titration morphinique en service d'urgence, et estimer la pertinence en termes de contextualisation de notre innovation, nous avons travaillé avec des experts en santé publique selon 3 modalités.

Notre étude EPIMORPH s'est intéressée aux déterminismes quotidiens de la prescription de TMIV qui n'avaient jamais été évalués. Une étude dans le cadre réglementaire français n'est pas remplaçable par les données de la littérature américaine. La problématique du mésusage est différente entre les Etats-Unis et la France, et nos recommandations par TMIV sont très spécifiques. Cette pratique professionnelle méritait une évaluation à part entière en confrontant ses indications recommandées à la réalité de terrain. Notre service étant un service d'accueil des urgences de grande taille, proposant une évaluation systématique de la douleur par auto-évaluation à nos patients à l'IOA, avec une haute fréquence (98% en 2018) et une traçabilité informatisée, nous avons voulu proposer une étude originale concernant l'évaluation des pratiques professionnelles : Le but était de recueillir des données de routine en temps réel confrontant éligibilité au lit du patient et éligibilité théorique à la titration morphinique pratiquée selon les recommandations de la SFMU. Nous avons aussi voulu évaluer les facteurs associés à une moindre titration morphinique en fonction du profil du patient. Une

méthodologie épidémiologique classique (étude observationnelle et cas-témoin) a été enrichie d'une approche par simulation de décision au lit du patient. Ce travail est le fruit d'une collaboration entre notre service d'accueil des urgences et le département épidémiologie du CIC.

Parallèlement, en partenariat avec un service référent de santé publique lyonnais, nous avons réalisé une revue de la littérature devant l'insuffisance de données médico-économique disponibles sur la prise en charge antalgique en médecine d'urgence, avec 2 focus : 1 sur la thématique de la thérapie opiacée aux urgences, 1 sur la thématique de l'évaluation des innovations.

Enfin, avec d'autres chercheurs à la fois cliniciens et travaillant en santé publique, nous avons voulu publier 2 correspondances en réponse à des articles internationaux, pour exprimer notre point de vue sur la relation médecin-malade à garder au centre des préoccupations. Bien que ce soit un travail de publication scientifique modeste, ces correspondances ont été un premier travail de consensus à l'échelle nationale ou internationale (équipes nord-américaines).

1 - ETUDE OBSERVATIONNELLE SUR LES PRATIQUES PROFESSIONNELLES

Etude EPIMORPH

CERDE E2019-27

Freins à la titration morphinique IV systématique pour la prise en charge des douleurs sévères aux urgences : sous-prescription et éligibilité en pratique quotidienne aux urgences de Rouen

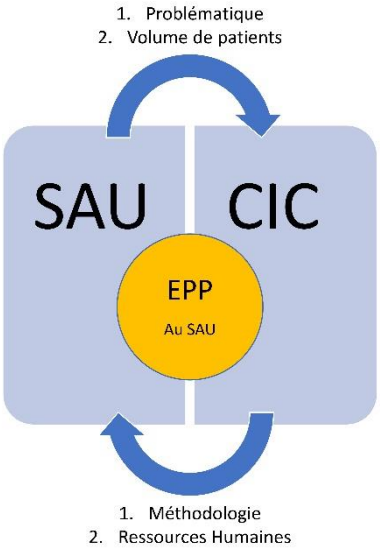


Figure 81 - Acteurs impliqués

Résumé

Nous avons planifié une étude des pratiques professionnelles, concernant la réalisation de la titration morphinique intraveineuse (TMIV) aux urgences du CHU de Rouen (étude monocentrique). L'objectif était d'évaluer l'adhésion des praticiens de terrain à un protocole de titration systématique basé sur l'évaluation de l'intensité sévère de la douleur par échelle EVA ou EN. Un service universitaire avec un taux élevé de médecins ayant suivi un programme d'éducation à la prise en charge de la douleur, était indispensable pour réaliser cette étude.

Nous souhaitions, premièrement, évaluer la prévalence de la TMIV chez les patients éligibles selon les critères de la SFMU (EVA≥60/100 ou EN>6/10 quel que soit le motif douloureux), et non la prévalence de la TMIV de façon générale. L'évaluation systématique de la douleur par voie informatisée dans notre service rendait cet objectif pertinent. Deuxièmement, nous souhaitions identifier les raisons de la " non-titration " morphinique (NTM) en pratique clinique de routine, et en temps réel, en interrogeant des personnels de soins en charge du malade en situation douloureuse sévère et candidat à cette titration (médecin sénior, internes, infirmiers) mais aussi des médecins en situation théorique de les traiter dans les mêmes conditions de ressources aux urgences afin d'explorer le processus décisionnel de prescription de cette titration et en particulier les mécanismes d'épargne malgré un protocole bien connu de tous. Enfin, le troisième objectif était d'identifier les facteurs de risques liés au patient, au soignant et/ou à l'organisation des urgences statistiquement associés à la NTM.

Pour répondre à ces objectifs, nous avons conduit une étude à 2 grandes étapes chronologiques. La première étape a duré un mois avec la conjugaison d'une étude épidémiologique de type observationnelle, et une approche par « simulation de cas » originale. Nous avons évalué la prévalence de la TMIV en zone de soins, chez les patients avec une douleur sévère dès l'accueil des urgences, puis pour chaque patient inclus, nous avons évalué les pratiques réelles et les pratiques théoriques en matière de TMIV. De la prescription à la réalisation, toutes les étapes étaient explorées en pratique réelle, seuls les mécanismes de décision d'une TMIV étaient testés dans l'enquête de pratique « théorique » par simulation d'une prescription « virtuelle » par un urgentiste sénior. 2 études par interview ont été réalisées en parallèle, de façon synchrone dans les zones de soins, des questionnaires exhaustifs testaient différents patterns regroupant 78 items pour chaque patient (contre-indications ou non-indications à la morphine, préférence pour d'autres analgésiques, besoin de réévaluation de la douleur, freins liés à l'opiophobie, contraintes organisationnelles…). Les raisons réelles de

NTM étaient comparées avec les raisons virtuelles de NTM, dans leur proportion et leur nature puisqu'elles concernaient les mêmes patients. A la fin de ce mois d'évaluation, 164 patients (femmes 54,2 %, âge moyen 45,9 ans) ont été inclus avec une intensité de la douleur moyenne de 75,5/100 par les échelles d'auto-évaluation, et la prévalence de TMIV a été estimée à 6,1 % IC95 % [2,4-9,8]. Toutes les prescriptions ont été réalisées. Les trois principales raisons déclarées de non prescription au lit du malade étaient : EVA subjectivement réinterprétée à la baisse (50 %), priorité accordée aux paliers antalgiques inférieurs (35,7 %), ou décision de non-indication liée à la typologie de la douleur (22,7%). Chez les « séniors virtuels », l'intention de TMIV était de 18,3 %, les mêmes 3 raisons étaient incriminées, mais avec une plus forte proportion significative de décisions de non-indication liées à la typologie de la douleur avec 40.8% (p=0.001) qui laissent penser à une pratique ciblée des prescriptions de plus en plus désirée par les praticiens vis-à-vis de la morphine. Dans un deuxième temps nous avons prolongé cette étude par une étude cas-témoin pendant 2 mois supplémentaires, afin de comparer un groupe au moins de 50 TMIV aux 154 de patients qui malgré leur éligibilité SFMU n'étaient pas titrés, avec un ratio de 3 :1 entre les patients « cas » (groupe TMIV) et les patients « témoins » (groupe NTM). Nous avons inclus 158 NTM et 50 TMIV. En analyse univariée, les facteurs significativement associés à la NTM étaient le mode personnel d'admission du patient (OR 4,6), médecin peu expérimenté (OR 2,0), un degré de douleur bas (intervalle 60-70 et 70-80), la typologie de la douleur médicale non musculosquelettique, le retour à domicile (OR 8,5).

En multivarié, les facteurs de risque retrouvés sont l'arrivée par ses propres moyens, (AOR= 3.69 CI95% (1.72-7.91)), l'intensité de la douleur inférieure à 90/100(AOR = 3.26 CI 95% (1.44-7.38)). Dans cette étude, nos résultats montrent qu'une première auto-évaluation comme sévère de la douleur par le patient n'est pas le déclencheur prépondérant de prescription de la TMIV par les urgentistes, Ce résultat, renforcé par l'enquête virtuelle, témoigne de la faible adhésion aux recommandations actuelles pour guider leurs stratégies antalgiques, surtout lorsque les patients sont ambulatoires et qu'ils peuvent quotter leur douleur comme sévère mais non maximale pour eux. La prescription est différée, les étapes préliminaires avant prescription de TMIV semblent être : hétéro-évaluation intuitive de la douleur, tests thérapeutiques antalgiques, réévaluation après traitement étiologique peut-être intégrant les recommandations spécifiques sur certains types douloureux (migraine, colique néphrétique, lumbagos vulgaires). Premièrement, de nouveaux outils d'évaluation de la douleur sont requis pour matérialiser cette évaluation par les professionnels. Deuxièmement les pratiques ciblées sont à intégrer dans les protocoles de soins d'aujourd'hui consacrés aux opiacés, comme certains auteurs le

recommandent déjà en traumatologie ambulatoire[45,258,312] et en respectant les principes de prévention des mésusages chez les patients jeunes vierges d'opioïdes[254,258,313].

Schématisation

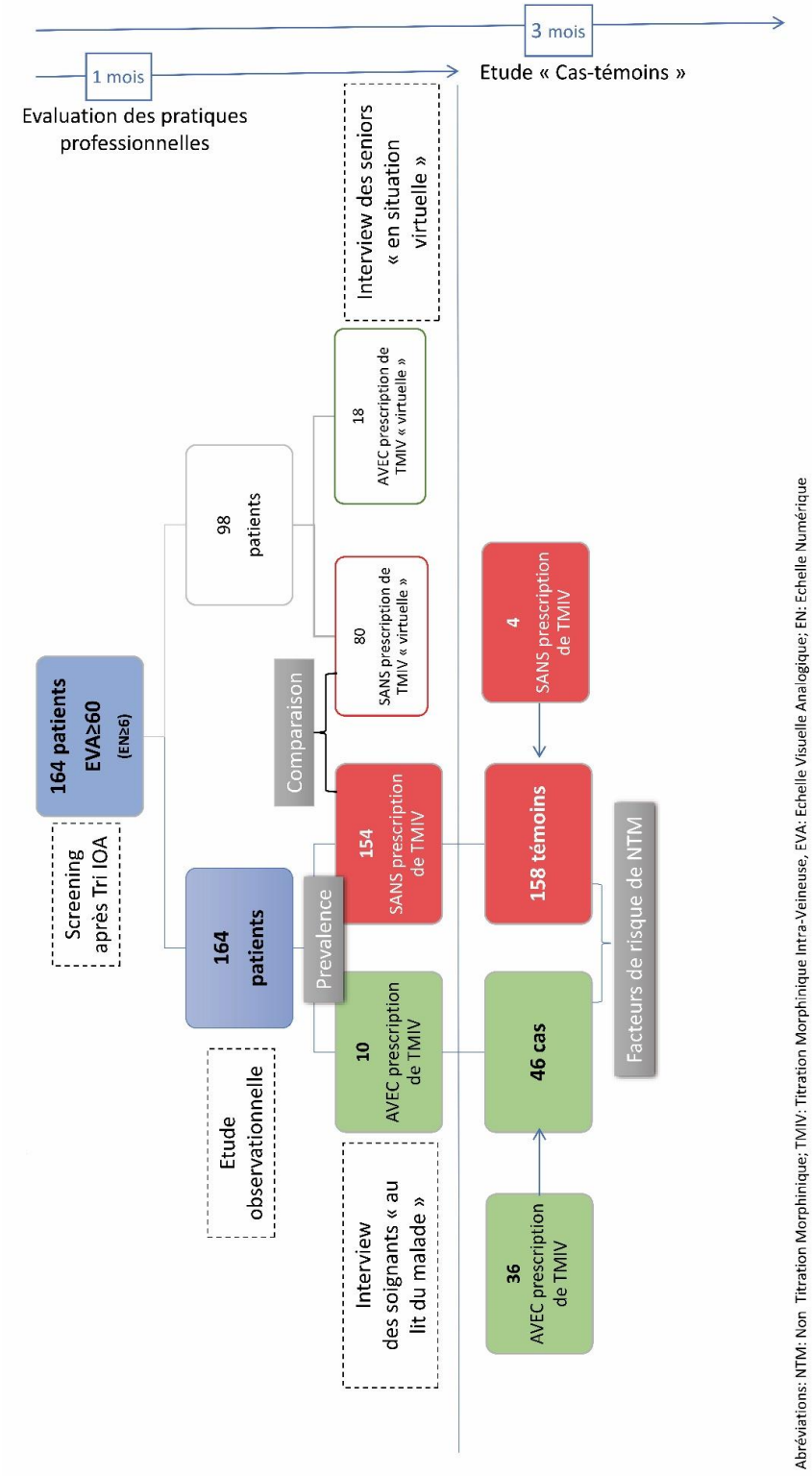


Figure 82 - Organigramme de l'étude EPIMORPH (2 étapes chronologiques)

Résultats soumis à la publication

ARTICLE 3 :

Vers de nouveaux critères d'éligibilité pour la morphine intraveineuse aux urgences en France : Evaluation des pratiques quotidiennes de rationalisation des protocoles opiacés par les médecins urgentistes.

V E LVOVSCHI, K HERMANN, L M JOLY, M P TAVOLACCI

Annals of Emergency Medicine

Toward new eligibility criteria for intravenous morphine in the French Emergency Department: Evaluation of physicians' bedside rationalization of opioid titration protocols.

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Toward new eligibility criteria for intravenous morphine in the French Emergency Department: Evaluation of physicians' bedside rationalization of opioid titration protocols.
Article Type:	Original Research
Section/Category:	Pain Management
Corresponding Author:	VIRGINIE EVE LVOVSCHI, M.D. University of Rouen Rouen, FRANCE
First Author:	VIRGINIE EVE LVOVSCHI, M.D.
Order of Authors:	VIRGINIE EVE LVOVSCHI, M.D.
	Karl Hermann, M.D.
	Luc-Marie JOLY, Ph.D.
	Marie-Pierre TAVOLACCI, PH.D.
Additional Information:	
Question	**Response**
Annals adheres to the International Committee of Medical Journal Editor's specific requirements regarding authorship (see www.icmje.org). On behalf of all authors, I verify that all listed authors meet the www.icmje.org authorship requirements.	Yes
As corresponding author, I verify that everyone who contributed to this manuscript is either listed as an author or acknowledged as a contributor, and that the title page details any professional writing assistance or others paid to provide manuscript support.	Yes
Did anyone other than the listed authors have control over the data, over how the data were analyzed or interpreted, or over the wording or conclusions?	No
Has a prior version of this manuscript or study been submitted to Annals under a different submission sequence and/or manuscript number?	No

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

Toward new eligibility criteria for intravenous morphine in the French Emergency Department: Evaluation of physicians' bedside rationalization of opioid titration protocols.

LVOVSCHI Virginie Eve, M.D, Emergency Department, Rouen University Hospital, F-76031, INSERM 1073, Department of Digestive Physiology and CIC-CRB 1404, Normandie University, F 76000, Rouen, France.

HERMANN Karl, Rouen University Hospital, INSERM CIC-CRB 1404, F 76 000, Rouen, France.

JOLY Luc-Marie, Ph.D, Emergency Department, Rouen University Hospital, F 76000, Rouen, France.

TAVOLACCI Marie-Pierre, Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM U 1073, Rouen University Hospital, INSERM CIC-CRB 1404
F 76 000, Rouen, France

Corresponding Author
Virginie Eve Lvovschi M.D.,
Emergency Care Department
Rouen University Hospital – Charles Nicolle
1, Rue Germont
76031 Rouen - Cedex
France

fundings, none
Conflicts of interests none

Authors' contributions:
Virginie Lvovschi, Marie-Pierre Tavolacci and Luc-Marie Joly conceived the study protocol. VL, MPT and Karl Hermann took part in data acquisition and verification, interpretation of the results. VL, MPT, LMJ drafted the manuscript. All
authors contributed to the reviewing of the manuscript.

Abstract

Objectives: Early Intravenous Morphine Titration (IVMT) for severe pain is recommended in French Emergency Departments without sufficient data about adherence and barriers in modern daily practice. We aimed to study IVMT saving in eligible patients to recommendations, determinisms at bedside, according to patient-physician relation or to other aspects (epidemiologic, organizational, scientific knowledge). **Methods**: In a single-centre, patients with VAS≥60 (or NRS≥6) at triage were included in a 1-month cross-sectional study for IVMT prevalence, and evaluation of the professional practices in real-time by questionnaires. All IVMT steps of concrete realization were considered, and we also studied by case-based raisonning approach virtual prescriptions. Reasons for IVMT saving were compared. Second, in a 3-month case-control study we studied non-IVMT risk-factors. **Results**: 164 patients were first included, IVMT rate was 6.1% CI95% [2.4-9.8], vs "virtual" IVMT rate 18.3% CI95% [11.5-27.7] (p=0.003). Main "real" reasons for IVMT saving were: VAS/NRS downgrading (50.0%), lower analgesic priorization (35.7%), pain patterns priorization (22,7%). 50 IVMT vs 154 non-IVMT were compared in the case-control study, IVMT risk-factors were self-referral admission (AOR= 3.69 CI95% (1.72-7.91)); VAS/NRS 60-70 (R=2.7 CI95% (1.07-7.06) and VAS/NRS 70-90 (AOR = 3.26 CI 95% (1.44-7.38). Confounding factors were VAS/NRS, admission route, pain patterns. Conclusions: IV MT prescription is not automatic after a first severe pain assessment, in particular for ambulatory pathways. Morphine rationalization is mainly linked to VAS/NRS mistrust. First etiologic tests are preferred to ubiquitous IVMT, and pain-patterns are modern eligibility criteria. Nevertheless, new communication tools are needed for a better patient-caregiver relation.

Introduction

Background

The management and the medical treatment of severe acute pain in emergency departments (EDs) remains a problematic worldwide, underlined by a large dedicated literature on oligoanalgesia [1–6]. Since Wilson (1979) [7], under-prescription of opioids is a main focus, relayed by recurrent legal provisions and financial support programs, until health policy had to be adapted, because of the opioid crisis [8–11]. In France, Morphine Titration (MT) is the gold standard for adequate severe pain management in EDs, recommended since 2010 by the French Society of Emergency Medicine (FSEM) [12]. It remains a validated practice despite

risks factors for opioid misuse [13–16] in agreement with French monitoring policy [17–19].

Intravenous Morphine Titration (IVMT) is proposed as a ubiquitous and early protocol based on pain assessment scores, as Visual Analog Scale (VAS) ≥60/100 or Numeric Rating Scale (NRS) ≥6/10. Its security, feasibility and efficiency has been demonstrated in a large population of patients [20,21].

Importance

However, inadequate severe pain treatment remains a concern in French Eds, with a too low rate of IVMT prescription or delay before administration [22–24], which is an illustration of a worldwide problematic of early opioid prescription [25–30].

As an explanation, most authors incriminate self-assessment failure [2,31–41], and have focussed on two issues: First, the complexity of patient-physician relations [6,37,38,42–48], second organizational components [49–52]. To circumvent this dual problematic, some have encouraged standardized VAS or NRS triage-based protocols[25,26,53–59]. including IVMT initiation by a nurse [60,61]. Nevertheless, VAS relevance in EDs has been progressively discussed in the literature [39,62–64], and since 2007, the scientific context has changed considerably, including variability of pain pattern responses[65–67], multimodality benefits[68–71], hyperalgesia concerns [72–74]. The impact of these changes on opioid management is poorly measured in EDs whereas low morphine prescription based on VAS severe pain assessment at triage is heavily criticized [22–24,36,75]. Moreover, we lack data about ED environment impact on MT eligibility at bedside to challenge IVMT[76]. Numerous cognitive components are likely involved in morphine rationalization, as daily practice aspects in a pluriprofessional context. Evaluations have been run in qualitative studies [42,62,77–79], as in neuroscience experiments [80] but not in quantitative studies considering patients' characteristics, physicians' characteristics and organizational components.

Goals of this investigation

We aimed to provide original data about MT rationalization and its determinisms at bedside by evaluating pain management triggers for ED practitioners in a self-assessed severe pain population targeted at triage. We decided to conduct a real-time survey with a specific design using a classic epidemiological approach associated with an original assessment of decision-making in analgesia.

We wanted to determine: First, adherence to automatic IVMT prescription according to FSEM recommendations; second, barriers to IVMT delivery; third, reasons and factors associated with IVMT saving.

Methods

Setting

We conducted a single center study in the ED of a large French tertiary care university hospital (100,000 visits per year). The ED is divided into one triage area, one critical care area, and six different areas for non-critical care management, medical or surgical, with some ambulatory pathways. The permanent ED staff is composed of 31 senior physicians, and 42 nurses, including 6 pain referents. On weekdays, 10 senior, 10 junior physicians and 21 nurses are dispatched in the different ED areas. Three nurses are dedicated to triage and one senior research physician to inclusion in study protocols. VAS/NRS triage protocols are implemented since 2015. IVMT is a daily practice and is automatically recommended in the care areas after severe pain assessment at triage.

Design

We performed a 2-part study: a 1-month professional practice evaluation and a 3-month case-control study (flowchart figure 1).

For the professional practice evaluation, we ran an original descriptive quantitative and qualitative study during 19 weekdays, in winter. We combined a cross-sectional study design (following Strobe guidelines[81]), with a real-time investigation at bedside of decision-making process for pain management [76]. First, we included patients with severe pain (triage pain assessment), to measure IVMT prevalence, indicating ED staff's adherence to FSEM recommendations. Patients were screened using informatic data and health records from triage and care areas. All patients over 18 years old who were present in ED care areas from 08h00 to 17h00 with VAS ≥60/100 or NRS≥6/10 were included except those dispatched to critical care area.

Second, for each patient included in the cross-sectional study, a research team performed a bedside investigation of real-time factors influencing IVMT practices by 2 parallel interviews. A first interview, was dedicated to the caregivers providing direct care to the patient (physician and nurse), whatever their grade or their experience, recording their real intentions to perform IVMT. Investigators ran a 1 to 3 step standardized interview aligned with the 1 to 3 chronological steps leading to IVMT final delivery: 1) prescription, 2) organizational confirmation and 3) administration, as detailed in figure 2. All data collected were summed and anonymized.

At first step, the prescriber was questioned about her/his prescription decision (yes or no). In case of "no", declared reasons for IVMT saving were collected, and the interview was stopped. In case of "yes", the second step was run. If IVMT prescription was finally cancelled, related-reasons were collected. Conversely, in case of maintaining, the third step involved the nurse. In case of non-administration of IVMT, related-reasons were collected, motivational and organizational.

In parallel, a second interview was run to evaluate the decision-making process leading to IVMT prescription in our ED. We used a case-based reasoning approach [82] but adapted for this bedside investigation. Thus, for each patient, investigators also proposed to a senior physician not providing direct care to the patient to simulate simultaneously in the same care area a virtual IVMT prescription. Without patient questioning or clinical examination, the "virtual" prescriber was asked to self-assess her/his IVMT virtual intentions, only according to triage and health records, and available organizational resources (human and logistic). In case of "virtual" IVMT saving, related–reasons were self-assessed.

At the end of this bedside investigation according to these 2 parallel interviews, we compared rates of IVMT prescription, "real" and "virtual", and of declared reasons, "real" and "virtual", as real-time factors of IVMT saving.

For, the case-control study, we continued to include patients with the same inclusion and exclusion criteria as in the cross-sectional study, to determine factors associated with non-IVMT in our ED in a larger sample. Patients with VAS ≥60/100 or NRS≥6/10 and who had been really titrated constituted the IVMT group, the others constituted the non-IVMT group. Because of their expected low prevalence, patients from the IVMT group were the cases, whereas others were controls. We aimed for a 3:1 ratio between controls and cases (about 50 patients in the IVMT group).

Data collection and evaluation criteria

In the bedside investigation, the goal of the questionnaire was to include most oligoanalgesia determinisms. A 58-item grid was developed (figure 2). Most exhaustive factors for morphine saving, already identified or probably highly involved according to the literature, were considered, regarding 3 main domains: patients' characteristics, physicians' characteristics and organizational components[83]. Thirty-five items were planned to be used at first step, from 6 different decision patterns leading to IVMT saving: 1, morphine contraindicated; 2, morphine not indicated; 3, alternative treatment prioritized (etiological treatments as analgesics from lower classes); 4, re-assessment of pain; 5, barriers to prescription

(morphinophobia, fear of side effects, etc.); 6, organizational constraints. At second step, one mixed pattern of 6 other items related to the prescription framework and including research considerations, team shifts, pluriprofessional balanced decision was possible,. At third step, 17 items were chosen, divided in 3 motivation patterns and a supplementary work load pattern. For "virtual" prescribers, the grid was reduced to items of the first step. Moreover, items linked to direct clinical assessment of the patient were removed, or converted into "intention of assessment". Questionnaires were tested but free text could be recorded. Grade, gender and age of caregivers were recorded as patients'characteristics, including arrival time, admission route, discharge mode. Pain scores by VAS or NRS were converted into 60-100 Pain Assessment Scores (PAS). For interpretation purposes, patients were classified according to 3 PAS-level groups: PAS 60-70 as $60 \leq PAS < 70$; PAS 70-90 as $70 \leq PAS < 90$; PAS 90-100 as $90 \leq PAS < 100$. Patients were also classified according to pain-related patterns (final diagnoses at discharge from the health records): 1 traumatological, 1 visceral and urogenital, and 2 medical patterns, musculoskeletal (including spinal disorders) and non-musculoskeletal (medical thoracic pain, headache, etc.).

Ethics approval

This 2-part study has been approved by our local ethics committee (Review Board number E2019-27), according to Helsinki law. No patient consent was necessary and caregivers volunteered to participate.

Statistical analysis

Qualitative variables (described as percentages) were compared using Fisher's exact test. Continuous variables (described as mean +/- SD) were compared using Student's test. Factors associated with non-IVMT in the case-control were identified using a bivariate analysis including: gender, age, admission route, arrival time, PAS levels, pain patterns, discharge mode, and physicians' characteristics (grade, gender). Adjusted Odds Ratios (OR) and their 95% confidence intervals (CI) were calculated. No missing data had to be addressed. Confounding factors were taken into account: PAS, admission route and pain-related patterns. Statistical significance was defined as $p<0.05$, Analyses were performed using XLSTAT Biomed V.19.5 (2017).

Results

In the professional practice evaluation, 164 patients were included (54.2% women), aged 18 to 96 years (mean 45.9 +/- 20.1) Mean VAS was 75.5/100 (SD=13.1). VAS interval proportions were: PAS 60-70 26.7%, PAS 70-90 50.3% and PAS 90-100 23.0%. Pain pattern proportions were: non-musculoskeletal medical 43.7%, traumatological 23.1%, visceral and urogenital 19.6%, and musculoskeletal 13.7%. Daily rates of inclusion (8.7+/- 5.7) and of IVMT are available in figure 3.

PAS were not different according to pain patterns (p=0.43) (Figure 4). First, in the cross-sectional study, MT prevalence was 6.1% (10/164) CI95% [2.4-9.8].

In the bedside investigation, we found a rate of 6.1% "real" IVMT prescription. All prescriptions were maintained and administered. Eleven "virtual" prescribers simulated an IVMT prescription according to a random assignment of 98/164 patients. The rate of "virtual" IVMT prescription was 18.3% (18/98) CI95% [11.5-27.7], significantly higher than the "real" IVMT prescription rate (p=0.003) and not statistically different between "virtual" prescribers (p=0.06). From 96 cases of real IVMT saving, "virtual" prescribers decided to perform IVMT in 17 cases, and in 1 case from 2 real IVMT prescriptions.

Concerning real and virtual declared reasons for IVMT saving in the 2 interviews, proportions of the 6 patterns are displayed in figure 5. Regarding the detailed items selected, the comparison between "real" prescriptions and "virtual" prescriptions found (table 1): VAS/NRS subjective re-assessment 48.7% versus intention of pain re-assessment 14.3% (p<0.0001), prioritization for lower analgesic classes 35.7% versus intention of prioritization for lower analgesic classes 30.6% (p=0.48); and for "morphine not-indicated" according to pain patterns, "real" prescribers 22.7% versus "virtual" prescribers 40.8% (p=0.001).

In the case-control study: 46 cases and 154 controls were finally included, because 48/50 IVMT were maintained (1 VAS re-assessment lower than 60/100 and 1 therapeutic replacement), and 46/48 were administered (2 titrations non-administered by lack of monitoring possibility).

Patients' and physicians' characteristics are detailed table 2. Significant factors associated with non-IVMT in the univariate analysis were (table 2): admission route, PAS, pain-related patterns, discharge mode and physician grade. After logistic regression, 3 significant factors were associated with non-IVMT: self-admission (AOR= 3.69 CI95% (1.72-7.91)); PAS 60-70 (R=2.7 CI95% (1.07-7.06)), PAS 70-90 (AOR = 3.26 CI 95% (1.44-7.38)). There were no differences according to patients' characteristics or according to physician grade (table 3) or gender. Patients' age, PAS or pain-related patterns were similar between physicians (no significant difference).

Limitations

There are some limitations in this study. The main limitation is linked to our single center setting, with a weekday design, which is a selection bias. Results could have been different in rural areas [84] or in a non-teaching hospital without "pain referents" [37] in a 24/24 study. Our medical and paramedical staff is large and representative of French ED caregivers. This study was conducted in a sample of a typical FSEM eligible population for IVMT in daily routine. However, according to our methodological choices, other limitations are worthy of discussion: First, our bedside approach focussed on anonymized reasons for IVMT saving, and some useful individual caregivers' data were not directly recorded. We lack quantitative evaluation of individual work-load for physicians as number of total and/or simultaneous prescriptions. According to global activity indexes of our ED, this period was a standard crowded period and the total number of physicians and nurses by care area was as expected, avoiding bias of "overcrowding" [50]. Second, our blind assessment was not complete (98 /164), but this bias could not be avoided because of variable staff availability for a real-time investigation in our busy ED.

Third, as this study focused on caregivers and not on the patient's point of view, we lack real-time data concerning patient's desire for analgesics [63,64], or past-history of pain and its treatment. Socio-economic data were not recorded, thus we could not analyze their impact on admission modalities, or discharge. A last limitation of this physician-centered aspect of our investigation is lack of complementary patient assessment by DN4 score, psychobehavioral or anxiety questionnaires, to better discuss the relevance of the VAS tool [85–87].

Discussion

The main result of our cross-sectional study is the very low rate (<10%) of IVMT among an eligible population according to FELS recommendations. VAS/NRS based IVMT was rare at bedside despite a systematic severe pain assessment. The other important result is that this low rate is only linked to physician decision of prescription. The rate of "virtual" IVMT prescriptions (<20%) enhances this observation. All these results are the quantitative proofs of poor adherence to automatic IVMT prescription after a first patient self-assessment at triage. Our study provides an insight of the decision-making process leading to down-regulation, at

bedside as in situation of case-reasoning[82] (cognitive and organizational motivations favoured). We found that IVMT is a delayed and balanced prescription and that the decision for IVMT prescription is based on a complex path[88–90]: A single and initial nurse VAS/NRS assessment is an insufficient trigger.

First, we observed physician mistrust in VAS/NRS for guiding analgesic choice[31,91]. Regarding "real" prescriptions, the two main reasons for IVMT saving are connected and confirm priority to preliminary steps before IVMT. Subjective-physician reduced VAS (48.7%), and lower analgesic treatment requirements (35.7%) are the dual expression of dissociation between pain assessment and analgesic management. Pain assessment at triage was challenged by "real prescribers but also by "virtual" physicians (14.3%), while a virtual situation without direct patient-physician communication was expected to lessen this concern. VAS/NRS assessment is known to be sensitive and intervals were validated as significant for pain sensation correspondence [39,92–96], but seemed to be less adequate for therapeutic management than for first communication. In our study 23% of patients were found in the first 10 mm severe pain level (PAS 60-70). In French EDs, IVMT is indicated [12,97,98], but in literature, French IVMT protocol was assessed for severe pain beginning at the next 10 mm interval (PAS≥70)[20,99]. These inconsistencies could favour re-assessment of pain, or lower analgesics, to avoid these "morphine gray areas". In the case-control study, our results strengthen this hypothesis: PAS 60-70 is significantly associated with non-IVMT. When VAS/NRS is low, VAS/NRS assessment is even more troublesome, and physicians have the reflex of subjectively downgrading scores. Conversely, ED physicians seem to trust IVMT, and the global context of opioid crisis does not seem to shake that confidence: Only once, "concern about dependency (morphinophobia)" was a declared reason for IVMT saving. Opioid crisis is unlikely to play a role in this VAS downgrading.

Second, one explanation for IVMT saving could be "hidden" organizational motivations. In our study it is possible that physicians had anticipated difficulties linked to nurse availability. This is all the more plausible as IVMT prevalence was equal to the IVMT prescription rate, without failure linked to organizational constraints. This interpretation is in line with observations exposed very recently in a qualitative study dedicated to downgrading of patient-reported pain in the ED [62]: "*documentation of pain score appeared to reflect other concerns or pressures within the department rather than just the patient experience of pain*"; "*Similarly, patient-reported pain scores were adjusted upward when there were no other obvious discriminators that staff could use to increase the priority of patients who they perceived required more urgent care*": "*the use of the pain score is influenced by processes*

and contextual factors within each ED". In French EDs, morphine is subject to strict legal control[100], which is a possible unconscious barrier to prescription. Moreover, IVMT is more nurse time-consuming than lower analgesics use (oral or sublingual acetaminophen, oral tramadol), availability of beds in ED is variable, with high delays. Physicians are used to challenging morphine prescription by first analgesics to paradoxically shorten pain management. In the interviews, "real" prescribers rarely selected items from "organizational constraints" pattern (4.7%). This lack of results in the first part of our study could be considered as an inability of our questionnaire to pinpoint isolated care environment-related issues. Nevertheless, organizational constraints could be undeclared co-factors of IVMT saving that need other evaluation methods to be highlight [76,88,101–104]. In the case-control study we provided some observations at the care environment level. Five prescriptions could not be performed by the nurse because of organizational priorization: 1 cancelling of a venous access, 2 transfers to the operating room and 2 situations of nurse non-availability. Despite it represented 10% of the IVMT prescriptions; the population sample was too small to connect these results to the analysis of physician decision patterns.

Third, results in our study suggest that the ubiquity principle of IVMT is outdated.

Some prior prescriptions to IVMT are unlikely to be linked to care environment considerations or to VAS/NRS mistrust: for example, antibiotics (13.6%) were sometimes preferred as first-line treatment to give priority to etiological treatment.

In our study, alternative prescriptions are explained by several reasons, infrequent individually but which could lead to a significant rate of IVMT saving, when added up: for a morphine contraindications (10% for "real" prescribers), fear of side effects" (around 4% for "real" prescribers (6/164)), etc included. Moreover, the high proportion of "morphine non-indicated" reasons related to pain patterns (22.7% for "real" prescribers and 40.8% for "virtual" prescribers) reinforce this hypothesis of ubiquity loss. Physicians seemed to take into account pain typology more than pain intensity to choose treatments. The very high proportion of "morphine not –indicated" reasons in the "virtual" prescribers' interview was expected. It is a reflection of priorization in the decison-making process when clinical conditions do not balance theoretical knowledge and scientific reasoning. The main triggers of IVMT prescription decision are more linked to physician-patient relation components [43,44,47] in a "real" prescription, whereas in a virtual situation, they are closer to a cognitive path. "virtual" prescribers may have referred to complementary learned society recommendations, specialty by specialty, (orthopaedics, neurology, urology[18,65,67]). However, we were unable to confirm this probability because our study was not designed to provide crude or adjusted OR

for ambulatory renal colic and for ambulatory headache (lack of power). This study was not designed to evaluate knowledge translation[105–108] (knowledge level, literature and recommendations relevance) and thus the impact of educational level on routine IVMT prescriptions. In the case-control study, complementary data also highlight patient targeting otherwise. Results suggest that "ambulatory" path lead to down-regulation of IVMT "Self-admission" and "discharge home" were both significant factors associated with non-IVMT. It is interesting to note that physicians spontaneously targeted this transversal risk group, independently of pain-related patterns. As a consequence, these redundant results underlining priorization for individual pain management, questions the relevance of specific care-pathways linked to pain intensity levels and its impact on pain strategies. Firstly, ubiquitous protocols in case of severe pain, consisting in automatic IVMT (a safe but demanding technique) is an unrealistic goal. Both low prevalence of IVMT prescription and daily variability of the number of ED patients infirm this organizational option (figure 3). The real question is how to rationalize organizational resources in the ED (examination room accessibility and nurse availability), in order to identify patient candidates for immediate IVMT, without denying the existing, complex decision-making process which lead to delayed prescription. Automatic IVMT by nurse inception at triage[60,61] can not be relevant, according to these both organizational and cognitive aspects.

Second, we did not find more severe pain patients in traumatology patterns, or in visceral patterns, challenging the relevance of focusing on these patterns, arguing that they would be more frequently severe [109–114]. One explanation of this difference with the literature is the exhaustive VAS/NRS assessment linked to our ED organization (computerized-control system in the triage area). We might have over-assessed patients who usually bear their pain, and do not express it spontaneously. Lack of VAS/NRS pain assessment at the entrance (considered as a main oligoanalgesia determinism) seems less obvious according to our results [5,79,83,111,115,116]. Nevertheless, severe pain remains a treatment priority by its complications rate, even in a context of lower prevalence than expected.

In summary, IVMT prescription appears to be a multi criteria decision-making process which leads to poor adherence to recommendations based on a single assessment of pain intensity at entrance. IVMT down-regulation at bedside, is not mainly explained by clear organizational motivations. Data suggest that, physician-patient relation is the current cornerstone of IVMT prescription decision. ED physicians seemed to consider first VAS/NRS assessment at nurse triage only as a detection and screening method, probably because the

pain, although high, was still bearable and because patients were still available for direct physician assessment. Even in busy EDs in urban areas, operating within the context of high demand and pressures to maintain patient flow, they take into account patient profile (ambulatory pathways), pain patterns. In the context of opioid crisis, these results are encouraging; physicians must resist the opioid reflex to solve organizational problematics[117]: according to risk factors of opioid misuse, ambulatory patients are known to be highly exposed. Rather than under-prescription, IVMT saving could be considered as a target practice, preferred to ubiquitous easy practice, leading to first etiological treatments or pain therapeutic tests in most cases. Nevertheless, subjective physician downgrading of VAS/NRS is not a satisfying solution. This highlights an urgent need to find a better tool to guide pain therapy in a measurable way and for patient-caregiver communication.

References

1. Pasiorowski A, Olson K, Ghosh S, Ray L. Oligoanalgesia in Adult Colles Fracture Patients Admitted to the Emergency Department. *Clin Nurs Res*. December 2018:1054773818820175. doi:10.1177/1054773818820175

2. Allione A, Pivetta E, Pizzolato E, et al. Determinants of inappropriate acute pain management in old people unable to communicate verbally in the emergency department. *Turk J Emerg Med*. 2017;17(4):160-164. doi:10.1016/j.tjem.2017.08.001

3. Carter D, Sendziuk P, Eliott JA, Braunack-Mayer A. Why is Pain Still Under-Treated in the Emergency Department? Two New Hypotheses. *Bioethics*. 2016;30(3):195-202. doi:10.1111/bioe.12170

4. Quattromani E, Normansell D, Storkan M, et al. Oligoanalgesia in blunt geriatric trauma. *J Emerg Med*. 2015;48(6):653-659. doi:10.1016/j.jemermed.2014.12.043

5. Pollack CV, Viscusi ER. Improving acute pain management in emergency medicine. *Hosp Pract (1995)*. 2015;43(1):36-45. doi:10.1080/21548331.2015.1000794

6. Albrecht E, Taffe P, Yersin B, Schoettker P, Decosterd I, Hugli O. Undertreatment of acute pain (oligoanalgesia) and medical practice variation in prehospital analgesia of adult trauma patients: a 10 yr retrospective study. *Br J Anaesth*. 2013;110(1):96-106. doi:10.1093/bja/aes355

7. Wilson JE, Pendleton JM. Oligoanalgesia in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 1989;7(6):620-623. doi:10.1016/0735-6757(89)90286-6

8. Manchikanti L, Helm S, Fellows B, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):ES9-38.

9. Martinez V. [An update on the opioid crisis]. *Rev Med Interne*. 2018;39(8):609-611. doi:10.1016/j.revmed.2018.03.014

10. Kolodny A, Courtwright DT, Hwang CS, et al. The prescription opioid and heroin crisis: a public health approach to an epidemic of addiction. *Annu Rev Public Health*. 2015;36:559-574. doi:10.1146/annurev-publhealth-031914-122957

11. Soelberg CD, Brown RE, Du Vivier D, Meyer JE, Ramachandran BK. The US Opioid Crisis: Current Federal and State Legal Issues. *Anesth Analg*. 2017;125(5):1675-1681. doi:10.1213/ANE.0000000000002403

12. Vivien B, Adnet F, Bounes V, et al. [Sedation and analgesia in emergency structure. Reactualization 2010 of the Conference of Experts of Sfar of 1999]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31(4):391-404. doi:10.1016/j.annfar.2012.02.006

13. Chang AK, Bijur PE, Lupow JB, Gallagher EJ. Comparative Analgesic Efficacy of Oxycodone/Acetaminophen vs Codeine/Acetaminophen for Short-Term Pain Management Following ED Discharge. *Pain Med*. 2015;16(12):2397-2404. doi:10.1111/pme.12830

14. Cragg A, Hau JP, Woo SA, et al. Risk Factors for Misuse of Prescribed Opioids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Emerg Med*. 2019;74(5):634-646. doi:10.1016/j.annemergmed.2019.04.019

15. Lyapustina T, Castillo R, Omaki E, et al. The Contribution of the Emergency Department To Opioid Pain Reliever Misuse And Diversion: A Critical Review. *Pain Pract*. 2017;17(8):1097-1104. doi:10.1111/papr.12568

16. Strayer RJ, Motov SM, Nelson LS. Something for pain: Responsible opioid use in emergency medicine. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(2):337-341. doi:10.1016/j.ajem.2016.10.043

17. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) - Use and abuse of opioid analgesics - Situation Report - February 2019.

18. Van Ganse E, Belhassen M, Ginoux M, et al. Use of analgesics in France, following dextropropoxyphene withdrawal. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):231. doi:10.1186/s12913-018-3058-1

19. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain*. 2019;23(1):124-134. doi:10.1002/ejp.1291

20. Lvovschi V, Aubrun F, Bonnet P, et al. Intravenous morphine titration to treat severe pain in the ED. *Am J Emerg Med*. 2008;26(6):676-682. doi:10.1016/j.ajem.2007.10.025

21. Lvovschi V, Arhan A, Juillien G, et al. Morphine consumption is not modified in patients with severe pain and classified by the DN4 score as neuropathic. *Am J Emerg Med*. 2012;30(9):1877-1883. doi:10.1016/j.ajem.2012.03.037

22. Guéant S, Taleb A, Borel-Kühner J, et al. Quality of pain management in the emergency department: results of a multicentre prospective study. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(2):97-105. doi:10.1097/EJA.0b013e3283418fb0

23. Boccard E, Adnet F, Gueugniaud P-Y, Filipovics A, Ricard-Hibon A. Prise en charge de la douleur chez l'adulte dans des services d'urgences en France en 2010. *Ann Fr Med Urgence*. 2011;1(5):312-319. doi:10.1007/s13341-011-0094-4

24. Ricard-Hibon A, Belpomme V, Chollet C, et al. Compliance with a morphine protocol and effect on pain relief in out-of-hospital patients. *J Emerg Med*. 2008;34(3):305-310. doi:10.1016/j.jemermed.2007.06.003

25. Steinberg PL, Nangia AK, Curtis K. A standardized pain management protocol improves timeliness of analgesia among emergency department patients with renal colic. *Qual Manag Health Care*. 2011;20(1):30-36. doi:10.1097/QMH.0b013e31820429d9

26. Pierik JGJ, Berben SA, IJzerman MJ, et al. A nurse-initiated pain protocol in the ED improves pain treatment in patients with acute musculoskeletal pain. *Int Emerg Nurs*. 2016;27:3-10. doi:10.1016/j.ienj.2016.02.001

27. Forero R, Mohsin M, McCarthy S, et al. Prevalence of morphine use and time to initial analgesia in an Australian emergency department. *Emerg Med Australas*. 2008;20(2):136-143. doi:10.1111/j.1742-6723.2008.01068.x

28. Calil AM, Pimenta CA de M, Birolini D. The "oligoanalgesia problem" in the emergency care. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(5):591-598. doi:10.1590/s1807-59322007000500010

29. Todd KH, Sloan EP, Chen C, Eder S, Wamstad K. Survey of pain etiology, management practices and patient satisfaction in two urban emergency departments. *CJEM*. 2002;4(4):252-256. doi:10.1017/s1481803500007478

30. Miner JR, Moore J, Gray RO, Skinner L, Biros MH. Oral versus intravenous opioid dosing for the initial treatment of acute musculoskeletal pain in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008;15(12):1234-1240. doi:10.1111/j.1553-2712.2008.00266.x

31. Jones LE, Whitburn LY, Davey M-A, Small R. Numeric Scoring of Pain Still Has Value. *Annals of Emergency Medicine*. 2016;67(5):679-680. doi:10.1016/j.annemergmed.2016.01.006

32. Bijur PE, Chang AK, Esses D, Gallagher EJ. Problems with measurement of the minimum clinically significant difference in acute pain in elders. *Acad Emerg Med*. 2011;18(2):135-139. doi:10.1111/j.1553-2712.2010.00988.x

33. Frasca M, Burucoa B, Domecq S, et al. Validation of the Behavioural Observation Scale 3 for the evaluation of pain in adults. *Eur J Pain*. 2017;21(9):1475-1484. doi:10.1002/ejp.1049

34. Ridderikhof ML, Lodder DV, Van Dieren S, et al. The relationship between patient factors and the refusal of analgesics in adult Emergency Department patients with extremity injuries, a case-control study. *Scand J Pain*. 2019;20(1):87-94. doi:10.1515/sjpain-2019-0077

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

35. Bhakta HC, Marco CA. Pain management: association with patient satisfaction among emergency department patients. *J Emerg Med*. 2014;46(4):456-464. doi:10.1016/j.jemermed.2013.04.018

36. Bijur PE, Bérard A, Esses D, Nestor J, Schechter C, Gallagher EJ. Lack of influence of patient self-report of pain intensity on administration of opioids for suspected long-bone fractures. *J Pain*. 2006;7(6):438-444. doi:10.1016/j.jpain.2006.01.451

37. Cakir U, Cete Y, Yigit O, Bozdemir MN. Improvement in physician pain perception with using pain scales. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;44(6):909-915. doi:10.1007/s00068-017-0882-7

38. Chauny J-M, Marquis M, Paquet J, et al. The simple query "Do you want more pain medication?" is not a reliable way to assess acute pain relief in patients in the emergency department. *CJEM*. 2018;20(1):21-27. doi:10.1017/cem.2017.2

39. Gallagher EJ, Bijur PE, Latimer C, Silver W. Reliability and validity of a visual analog scale for acute abdominal pain in the ED. *Am J Emerg Med*. 2002;20(4):287-290. doi:10.1053/ajem.2002.33778

40. Ko A, Harada MY, Smith EJT, et al. Pain Assessment and Control in the Injured Elderly. *Am Surg*. 2016;82(10):867-871.

41. Marco CA, Nagel J, Klink E, Baehren D. Factors associated with self-reported pain scores among ED patients. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2012;30(2):331-337. doi:10.1016/j.ajem.2010.12.015

42. Venkat A, Fromm C, Isaacs E, Ibarra J, SAEM Ethics Committee. An Ethical Framework for the Management of Pain in the Emergency Department. Goldstein JN, ed. *Acad Emerg Med*. 2013;20(7):716-723. doi:10.1111/acem.12158

43. Brodeur D. "Necessary inefficiency" in the physician-patient relationship. Interview by Sharon O'Malley. *Qual Lett Healthc Lead*. 1997;9(11):11-12.

44. Charon R. The patient-physician relationship. Narrative medicine: a model for empathy, reflection, profession, and trust. *JAMA*. 2001;286(15):1897-1902. doi:10.1001/jama.286.15.1897

45. Fosnocht DE, Swanson ER, Barton ED. Changing attitudes about pain and pain control in emergency medicine. *Emerg Med Clin North Am*. 2005;23(2):297-306. doi:10.1016/j.emc.2004.12.003

46. Lvovschi VE, Roussel M, Dussart C. A Systemic Approach to Complete the Multimodal Assessment Model of Pain. *Clin J Pain*. 2019;35(7):644-645. doi:10.1097/AJP.0000000000000715

47. Wideman TH, Edwards RR, Walton DM, Martel MO, Hudon A, Seminowicz DA. The Multimodal Assessment Model of Pain: A Novel Framework for Further Integrating the Subjective Pain Experience Within Research and Practice. *The Clinical Journal of Pain*. 2019;35(3):212-221. doi:10.1097/AJP.0000000000000670

48. Miner J, Biros MH, Trainor A, Hubbard D, Beltram M. Patient and physician perceptions as risk factors for oligoanalgesia: a prospective observational study of the relief of pain in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2006;13(2):140-146. doi:10.1197/j.aem.2005.08.008

49. Hwang U, Richardson LD, Sonuyi TO, Morrison RS. The effect of emergency department crowding on the management of pain in older adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(2):270-275. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00587.x

50. Pines JM, Hollander JE. Emergency Department Crowding Is Associated With Poor Care for Patients With Severe Pain. *Annals of Emergency Medicine*. 2008;51(1):1-5. doi:10.1016/j.annemergmed.2007.07.008

51. Morley C, Unwin M, Peterson GM, Stankovich J, Kinsman L. Emergency department crowding: A systematic review of causes, consequences and solutions. Bellolio F, ed. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0203316. doi:10.1371/journal.pone.0203316

52. Ducharme J, Tanabe P, Homel P, et al. The influence of triage systems and triage scores on timeliness of ED analgesic administration. *Am J Emerg Med*. 2008;26(8):867-873. doi:10.1016/j.ajem.2007.11.020

53. Caspi S, Meidan R, Peless E, Raizman E. Nurse-initiated oral opioid pain protocol improves the quality of musculoskeletal pain management in the emergency department. *Int Emerg Nurs*. 2019;43:29-33. doi:10.1016/j.ienj.2018.07.003

54. Cabilan CJ, Boyde M. A systematic review of the impact of nurse-initiated medications in the emergency department. *Australas Emerg Nurs J*. 2017;20(2):53-62. doi:10.1016/j.aenj.2017.04.001

55. Butti L, Bierti O, Lanfrit R, et al. Evaluation of the effectiveness and efficiency of the triage emergency department nursing protocol for the management of pain. *J Pain Res*. 2017;10:2479-2488. doi:10.2147/JPR.S138850

56. Barksdale AN, Hackman JL, Williams K, Gratton MC. ED triage pain protocol reduces time to receiving analgesics in patients with painful conditions. *Am J Emerg Med*. 2016;34(12):2362-2366. doi:10.1016/j.ajem.2016.08.051

57. Finn JC, Rae A, Gibson N, Swift R, Watters T, Jacobs IG. Reducing time to analgesia in the emergency department using a nurse-initiated pain protocol: a before-and-after study. *Contemp Nurse*. 2012;43(1):29-37. doi:10.5172/conu.2012.43.1.29

58. Seguin D. A nurse-initiated pain management advanced triage protocol for ED patients with an extremity injury at a level I trauma center. *J Emerg Nurs*. 2004;30(4):330-335. doi:10.1016/j.jen.2004.06.010

59. Sepahvand M, Gholami M, Hosseinabadi R, Beiranvand A. The Use of a Nurse-Initiated Pain Protocol in the Emergency Department for Patients with Musculoskeletal Injury: A Pre-Post Intervention Study. *Pain Manag Nurs*. 2019;20(6):639-648. doi:10.1016/j.pmn.2019.02.012

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

60. Kelly A-M, Brumby C, Barnes C. Nurse-initiated, titrated intravenous opioid analgesia reduces time to analgesia for selected painful conditions. *CJEM*. 2005;7(3):149-154. doi:10.1017/s148180350001318x

61. Fry M, Holdgate A. Nurse-initiated intravenous morphine in the emergency department: efficacy, rate of adverse events and impact on time to analgesia. *Emerg Med (Fremantle)*. 2002;14(3):249-254. doi:10.1046/j.1442-2026.2002.00339.x

62. Sampson FC, Goodacre SW, O'Cathain A. The Reality of Pain Scoring in the Emergency Department: Findings From a Multiple Case Study Design. *Annals of Emergency Medicine*. 2019;74(4):538-548. doi:10.1016/j.annemergmed.2019.02.018

63. Singer AJ, Garra G, Chohan JK, Dalmedo C, Thode HC. Triage pain scores and the desire for and use of analgesics. *Ann Emerg Med*. 2008;52(6):689-695. doi:10.1016/j.annemergmed.2008.04.017

64. van Zanden JE, Wagenaar S, Ter Maaten JM, Ter Maaten JC, Ligtenberg JJM. Pain score, desire for pain treatment and effect on pain satisfaction in the emergency department: a prospective, observational study. *BMC Emerg Med*. 2018;18(1):40. doi:10.1186/s12873-018-0189-y

65. Moisset X, Mawet J, Guegan-Massardier E, et al. French Guidelines For the Emergency Management of Headaches. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(6-7):350-360. doi:10.1016/j.neurol.2016.06.005

66. Motov S, Drapkin J, Butt M, et al. Analgesic Administration for Patients with Renal Colic in the Emergency Department Before and After Implementation of an Opioid Reduction Initiative. *West J Emerg Med*. 2018;19(6):1028-1035. doi:10.5811/westjem.2018.9.38875

67. El Khebir M, Fougeras O, Le Gall C, et al. Actualisation 2008 de la 8e Conférence de consensus de la Société francophone d'urgences médicales de 1999. Prise en charge des coliques néphrétiques de l'adulte dans les services d'accueil et d'urgences. *Progrès en Urologie*. 2009;19(7):462-473. doi:10.1016/j.purol.2009.03.005

68. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997;78(5):606-617. doi:10.1093/bja/78.5.606

69. Viglino D, Termoz Masson N, Verdetti A, et al. Multimodal oral analgesia for non-severe trauma patients: evaluation of a triage-nurse directed protocol combining methoxyflurane, paracetamol and oxycodone. *Intern Emerg Med*. 2019;14(7):1139-1145. doi:10.1007/s11739-019-02147-8

70. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005;103(6):1296-1304. doi:10.1097/00000542-200512000-00025

71. 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):173-181, 181.e1. doi:10.1016/j.annemergmed.2006.03.013

72. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112(6):991-1004. doi:10.1093/bja/aeu137

73. Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport*. 2003;14(1):1-7. doi:10.1097/00001756-200301200-00001

74. Fletcher D, Martinez V. How can we prevent opioid induced hyperalgesia in surgical patients? *Br J Anaesth*. 2016;116(4):447-449. doi:10.1093/bja/aew050

75. Ricard-Hibon A, Ducassé J-L, Ravaud P, et al. Quality control programme for acute pain management in emergency medicine: a national survey. *Eur J Emerg Med*. 2004;11(4):198-203. doi:10.1097/01.mej.0000136698.56966.f0

76. Tamayo-Sarver JH, Dawson NV, Cydulka RK, Wigton RS, Baker DW. Variability in emergency physician decision making about prescribing opioid analgesics. *Ann Emerg Med*. 2004;43(4):483-493. doi:10.1016/j.annemergmed.2003.10.043

77. Dallaire C, Poitras J, Aubin K, Lavoie A, Moore L. Emergency Department Triage: Do Experienced Nurses Agree on Triage Scores? *The Journal of Emergency Medicine*. 2012;42(6):736-740. doi:10.1016/j.jemermed.2011.05.085

78. Dwarswaard J, van de Bovenkamp H. Self-management support: A qualitative study of ethical dilemmas experienced by nurses. *Patient Education and Counseling*. 2015;98(9):1131-1136. doi:10.1016/j.pec.2015.05.017

79. Pretorius A, Searle J, Marshall B. Barriers and enablers to emergency department nurses' management of patients' pain. *Pain Manag Nurs*. 2015;16(3):372-379. doi:10.1016/j.pmn.2014.08.015

80. Corradi-Dell'Acqua C, Foerster M, Sharvit G, et al. Pain management decisions in emergency hospitals are predicted by brain activity during empathy and error monitoring. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e284-e292. doi:10.1016/j.bja.2019.01.039

81. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014;12(12):1495-1499. doi:10.1016/j.ijsu.2014.07.013

82. Dussart C, Pommier P, Siranyan V, Grelaud G, Dussart S. Optimizing clinical practice with case-based reasoning approach. *J Eval Clin Pract*. 2008;14(5):718-720. doi:10.1111/j.1365-2753.2008.01071.x

83. Decosterd I, Hugli O, Tamchès E, et al. Oligoanalgesia in the emergency department: short-term beneficial effects of an education program on acute pain. *Ann Emerg Med*. 2007;50(4):462-471. doi:10.1016/j.annemergmed.2007.01.019

84. Vlahaki D, Milne WK. Oligoanalgesia in a rural emergency department. *Can J Rural Med*. 2008;13(2):62-67.

85. Ruscheweyh R, Marziniak M, Stumpenhorst F, Reinholz J, Knecht S. Pain sensitivity can be assessed by self-rating: Development and validation of the Pain Sensitivity Questionnaire. *Pain*. 2009;146(1-2):65-74. doi:10.1016/j.pain.2009.06.020

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

86. Lecomte F, Gault N, Koné V, et al. Prevalence of neuropathic pain in emergency patients: an observational study. *Am J Emerg Med*. 2011;29(1):43-49. doi:10.1016/j.ajem.2009.07.009

87. Ekwall A. Acuity and Anxiety From the Patient's Perspective in the Emergency Department. *Journal of Emergency Nursing*. 2013;39(6):534-538. doi:10.1016/j.jen.2010.10.003

88. Juavinett AL, Erlich JC, Churchland AK. Decision-making behaviors: weighing ethology, complexity, and sensorimotor compatibility. *Curr Opin Neurobiol*. 2018;49:42-50. doi:10.1016/j.conb.2017.11.001

89. Adams GK, Watson KK, Pearson J, Platt ML. Neuroethology of decision-making. *Curr Opin Neurobiol*. 2012;22(6):982-989. doi:10.1016/j.conb.2012.07.009

90. Rilling JK, King-Casas B, Sanfey AG. The neurobiology of social decision-making. *Curr Opin Neurobiol*. 2008;18(2):159-165. doi:10.1016/j.conb.2008.06.003

91. Green SM, Krauss BS. The Numeric Scoring of Pain: This Practice Rates a Zero Out of Ten. *Annals of Emergency Medicine*. 2016;67(5):573-575. doi:10.1016/j.annemergmed.2015.06.002

92. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med*. 2001;8(12):1153-1157. doi:10.1111/j.1553-2712.2001.tb01132.x

93. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain*. 1997;72(1-2):95-97. doi:10.1016/s0304-3959(97)00005-5

94. Jurth C, Rehberg B, von Dincklage F. Reliability of subjective pain ratings and nociceptive flexion reflex responses as measures of conditioned pain modulation. *Pain Res Manag*. 2014;19(2):93-96. doi:10.1155/2014/698246

95. Kelly AM. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emerg Med J*. 2001;18(3):205-207. doi:10.1136/emj.18.3.205

96. Kelly A-M. Does the Clinically Significant Difference in Visual Analog Scale Pain Scores Vary with Gender, Age, or Cause of Pain? *Academic Emergency Medicine*. 1998;5(11):1086-1090. doi:10.1111/j.1553-2712.1998.tb02667.x

97. ZETLAOUI PJ. *Titration Morphinique, Conférence d'actualisation 1999, p. 365-379, Elsevier, Paris et SFAR*. http://jpmiss2.free.fr/Divers/SFAR_2006/ca99/html/ca99_23/99_23.htm.

98. Ricard-Hibon A, Bounes V, groupe d'experts Sfar–SFMU. [Sedation and analgesia in emergency structure. Which sedation and analgesia for the spontaneously breathing patient in emergency units?]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31(4):295-312. doi:10.1016/j.annfar.2012.01.007

99. Riou B, Aubrun F. Titrated doses are optimal for opioids in pain trials. *Lancet*. 2016;388(10048):961. doi:10.1016/S0140-6736(16)31496-9

100. Circulaire DGS/DH/DAS N° 99/84 du 11 février 1999, relative à la mise en place de protocole de prise en charge de la douleur aiguë par les équipes pluridisciplinaires médicales et soignantes des établissements de santé et institutions médico-sociales. February 1999.

101. Thokala P, Devlin N, Marsh K, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health*. 2016;19(1):1-13. doi:10.1016/j.jval.2015.12.003

102. Marsh K, IJzerman M, Thokala P, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health*. 2016;19(2):125-137. doi:10.1016/j.jval.2015.12.016

103. Badia X, Aguarón A, Fernández A, et al. Patient involvement in reflective multicriteria decision analysis to assist decision making in oncology. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019;35(1):56-63. doi:10.1017/S0266462318003641

104. Kruskal JB, Eisenberg RL, Ahmed M, Siewert B. Ongoing Professional Practice Evaluation of Radiologists: Strategies and Tools for Simplifying a Complex Process. *Radiographics*. 2018;38(6):1593-1608. doi:10.1148/rg.2018180163

105. Fredericks S, Martorella G, Catallo C. Using knowledge translation as a framework for the design of a research protocol. *Int J Nurs Pract*. 2015;21 Suppl 2:157-163. doi:10.1111/ijn.12338

106. Grimshaw JM, Eccles MP, Lavis JN, Hill SJ, Squires JE. Knowledge translation of research findings. *Implement Sci*. 2012;7:50. doi:10.1186/1748-5908-7-50

107. Squires JE, Graham ID, Hutchinson AM, et al. Understanding context in knowledge translation: a concept analysis study protocol. *J Adv Nurs*. 2015;71(5):1146-1155. doi:10.1111/jan.12574

108. Straus SE, Tetroe J, Graham I. Defining knowledge translation. *CMAJ*. 2009;181(3-4):165-168. doi:10.1503/cmaj.081229

109. Pines JM, Perron AD. Oligoanalgesia in ED patients with isolated extremity injury without documented fracture. *Am J Emerg Med*. 2005;23(4):580. doi:10.1016/j.ajem.2004.11.006

110. Thomas SM, Gerard JM, Flood RG. Rapid bedside triage does not affect the delivery of pain medication for extremity pain in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2013;29(7):792-795. doi:10.1097/PEC.0b013e31829838c8

111. Rupp T, Delaney KA. Inadequate analgesia in emergency medicine. *Ann Emerg Med*. 2004;43(4):494-503. doi:10.1016/j.annemergmed.2003.11.019

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

112. Brown JC, Klein EJ, Lewis CW, Johnston BD, Cummings P. Emergency department analgesia for fracture pain. *Ann Emerg Med*. 2003;42(2):197-205. doi:10.1067/mem.2003.275

113. Neighbor ML, Honner S, Kohn MA. Factors affecting emergency department opioid administration to severely injured patients. *Acad Emerg Med*. 2004;11(12):1290-1296. doi:10.1197/j.aem.2004.07.014

114. Marco CA, Kanitz W, Jolly M. Pain Scores among Emergency Department (ED) Patients: Comparison by ED Diagnosis. *The Journal of Emergency Medicine*. 2013;44(1):46-52. doi:10.1016/j.jemermed.2012.05.002

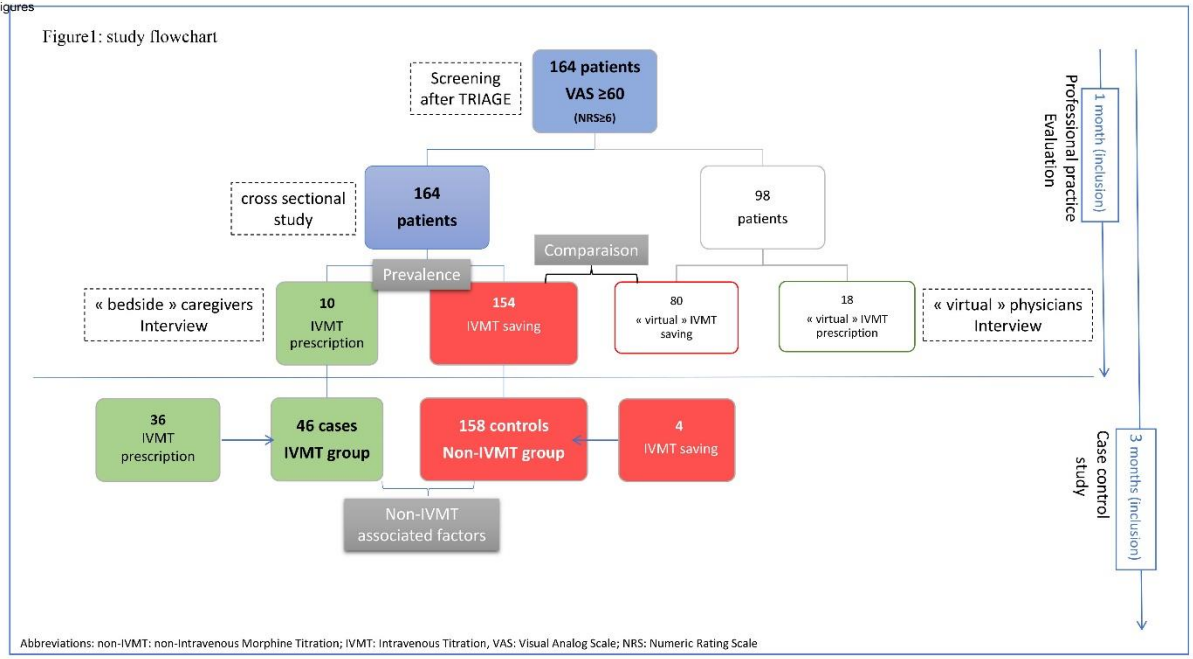
115. Motov SM, Khan AN. Problems and barriers of pain management in the emergency department: Are we ever going to get better? *J Pain Res*. 2008;2:5-11.

116. Van Woerden G, Van Den Brand CL, Den Hartog CF, Idenburg FJ, Grootendorst DC, Van Der Linden MC. Increased analgesia administration in emergency medicine after implementation of revised guidelines. *Int J Emerg Med*. 2016;9(1):4. doi:10.1186/s12245-016-0102-y

117. Lvovschi VE, Dussart C, Camargo CA. Opioid Reflex at Triage Is Not a Solution for Opioid-Naive Patients in Emergency Departments. *Ann Emerg Med*. 2020;75(1):120-121. doi:10.1016/j.annemergmed.2019.08.448

Figures

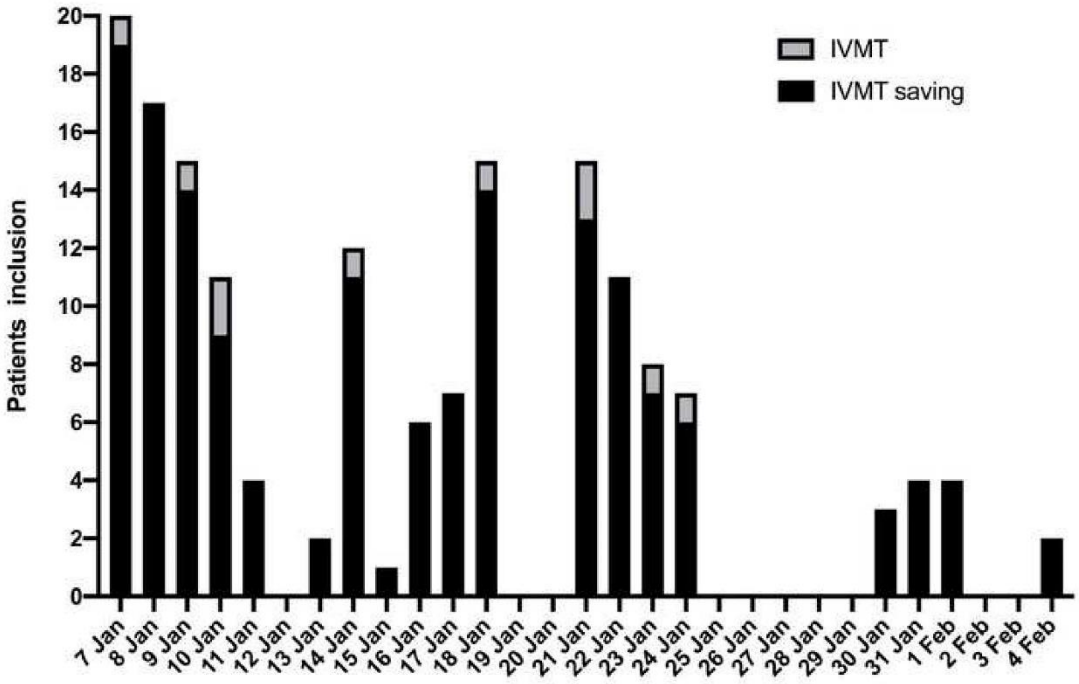
Figure1: study flowchart



Abbreviations: non-IVMT: non-Intravenous Morphine Titration; IVMT: Intravenous Titration, VAS: Visual Analog Scale; NRS: Numeric Rating Scale

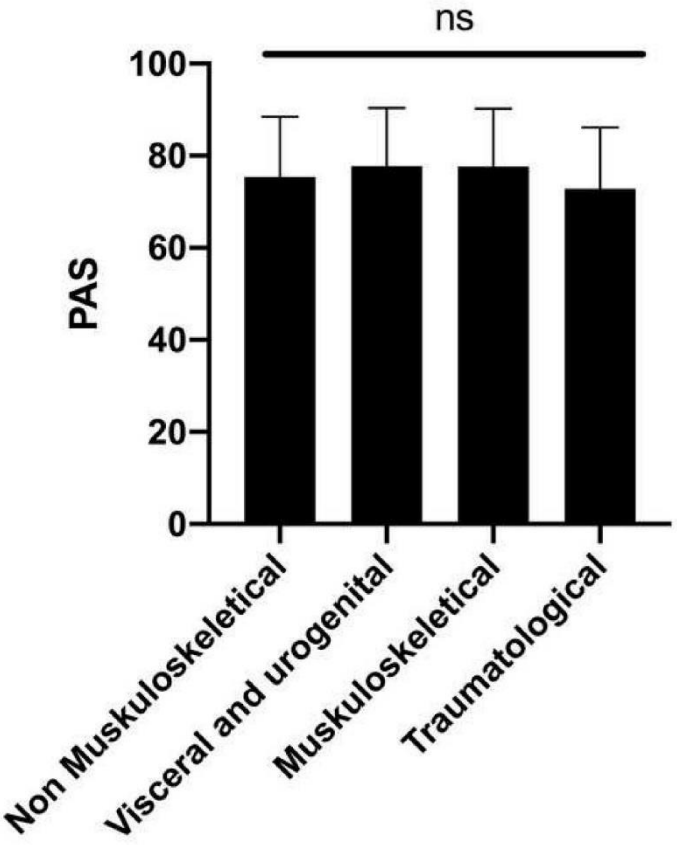
Figures

Click here to access/download;Figures;Fig3- IVMT inclusion per day.jpg



Figures

Click here to access/download;Figures;Fig4 - PAS proportions.jpg



Figures

Click here to access/download;Figures;Fig5 reasons for IVMTsaving.jpg

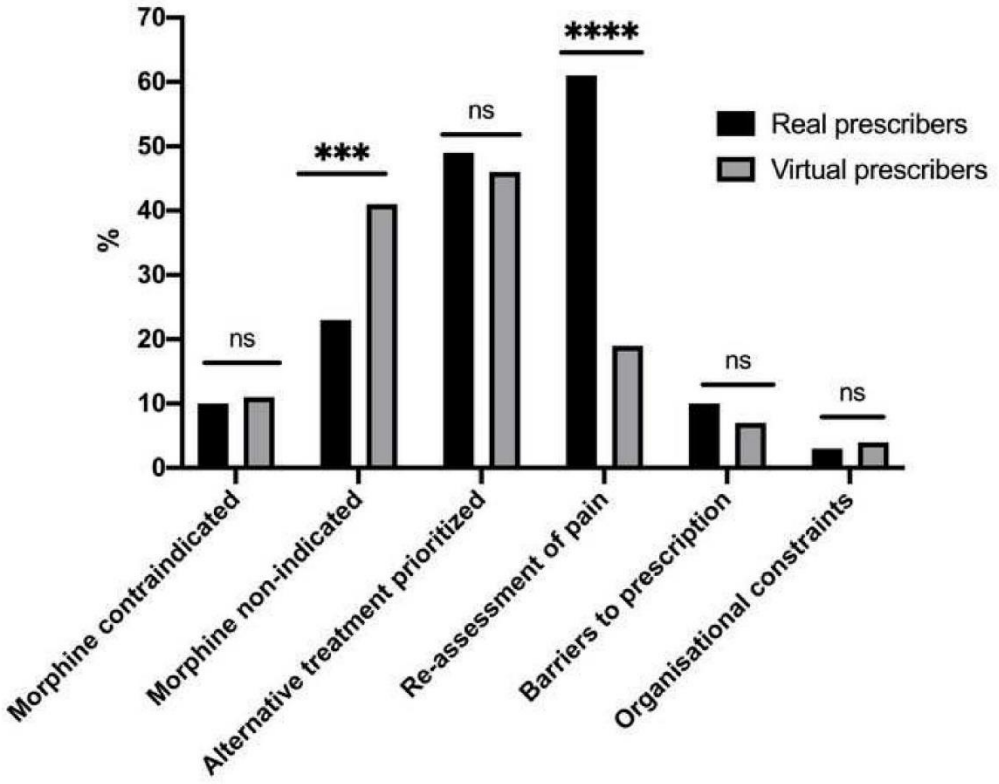


Table and Figure Legends

Figure legends

Table 1: Reasons for IVMT saving according to the bedside investigation in the professional practice evaluation (real and virtual prescribers)

Table 2: Factors associated with non Morphine Titration (non-IVMT)

Table 3: Characteristics of patients according to "real" prescribers

Figure 1: Study flowchart

Figure 2: 1 to 3-step caregivers interview. 58 items grid.

Figure 3: cross-sectional study inclusions per day (7th January to 4 th February)

Figure 4: Proportion of pain-related patterns (final diagnoses at discharge) according to the Pain Assessment Score (PAS)

Figure 5: Comparison of reasons for IVMT saving between "real" and "virtual" prescribers in interviews

Figures

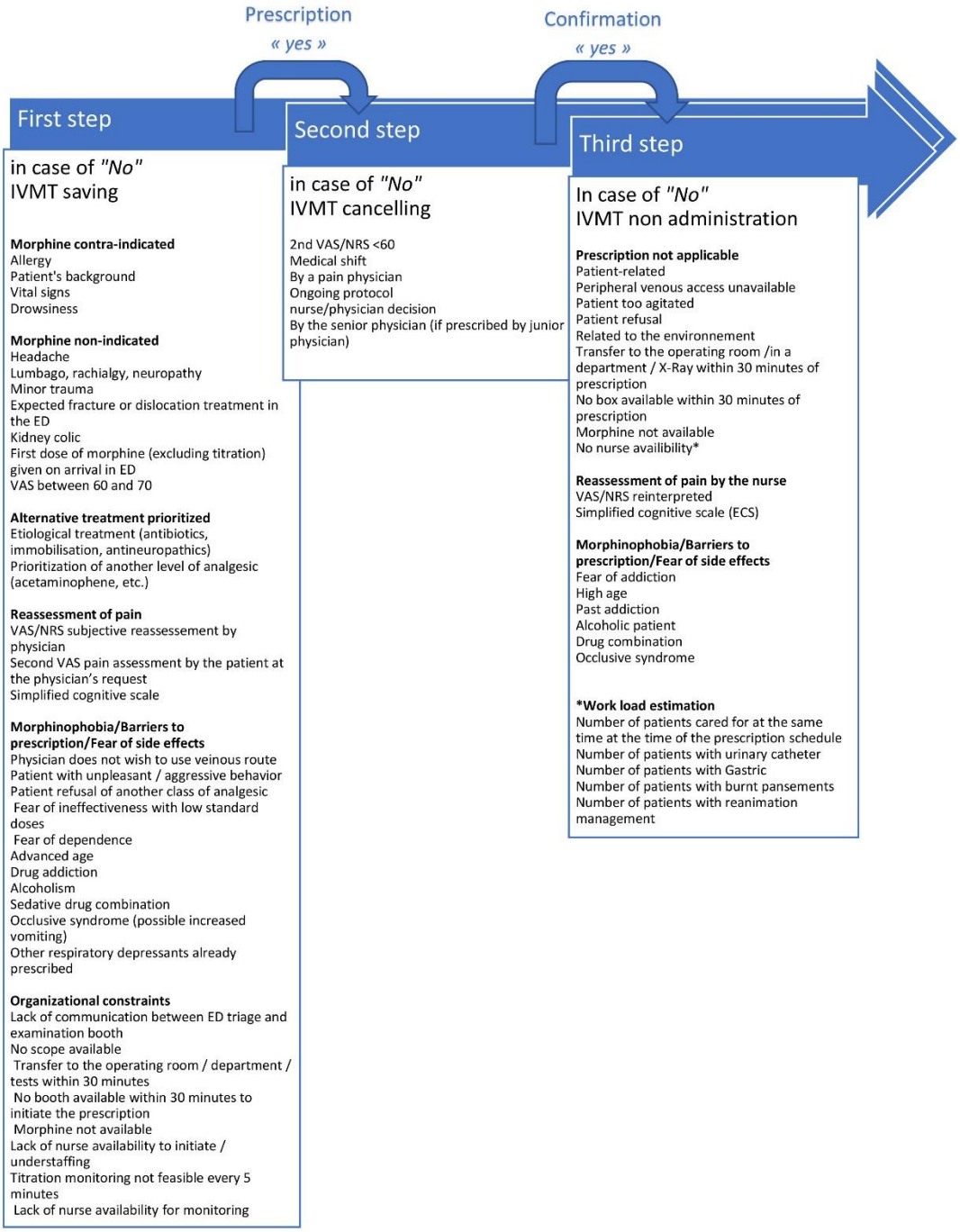


Figure 2: 1 to 3-step caregivers interview. 58 items grid.

Table 2: Factors associated with non Morphine Titration (non-IVMT)

	non-IVMT (n=158) %*	IVMT (n=46) %*	p	Adjusted Odds Ratio (CI 95%)	p
Characteristics of patients					
Gender			0.99		
Male (n=93)	45.6	45.6			
Female (n=111)	54.4	54.4			
Age	45.8 (20.2)	45.0 (19.6)	0.80		
Admission route			<0.0001		0.001
Ambulance (n=97)	41.5	77.3		Ref	
Self-referral (n=99)	58.5	22.7		3.69 (1.72-7.91)	
Time arrival			0.58		
0am-11am (n=112)	51.9	56.5			
12am-11 pm (n=92)	48.1	43.5			
Pain assessment scale			0.003		
(PAS)	25.9	19.5		2.74 (1.03-7.06)	0.04
60-70 (n=50)	50.0	30.5		3.26 (1.43-7.38)	0.005
70-90 (n=93)	24.1	50.0		Ref	
90-100 (n=61)					
Pain related patterns			0.13		
Non-Musculoskeletal	46.8	32.6		Ref	
(n=89)	17.0	28.2		0.43 (0.17-1.09)	0.07
Visceral and urogenital	12.2	19.6		0.40 (0.17-1.19)	0.09
(n=40)	24.0	19.6		0.78 (0.30-2.06)	0.62
Musculoskeletal (n=28)					
Trauma (n=47)					
Mode of discharge			<0.0001		
Hospitalization (n=68)	21.5	74.0			
Home (n=136)	78.5	26.0			
Characteristics of physicians					
Grade			0.01		
Senior (n=108 patients)	42.4	63.0			
Junior (n=96 patients)	57.6	37.0			
Gender			0.37		
Male (n=78 patients)	39.9	32.7			
Female (n=126 patients)	60.1	67.3			

IVMT: Morphine Titration; non-IVMT: non-Morphine Titration ; PAS: Pain Assessment Scale
* except age : mean and standard deviation
Confounding factors for the adjusted Adjusted Odds Ratio: PAS, admission route and pain-related patterns

Table 3: Characteristics of patients according to "real" prescribers

	Junior physician (n= 108 patients)	Senior physician (n=96 patients)	p
Age patient mean (SD)	45.9 (20.7)	45.4 (19.3)	0.86
PAS mean (SD)	76.7 (13.5)	78.8 (14.8)	0.27
Pain-related patterns			0.18
Non-musculoskeletal	53.7	38.6	
Traumatological	19.4	25.0	
Visceral and urogenital	16.7	20.8	
Musculoskeletal	10.2	15.6	

SD: Standard deviation; PAS: Pain Assessment Score

Table 1 Reasons for IVMT saving according to the bedside investigation in the professional practice evaluation (real and virtual prescribers)

Reasons	"Real" prescribers selection (n=164) %	"Virtual" prescribers selection (n=98) %	p
Lack of communication between ED triage and examination booth	0.6	0	
VAS between 60 and 70	1.2	10.2	
Morphine contra-indicated	**9.7**	**10.2**	**0.78**
Allergy	0.6	0.0	
Patient's background	8.4	8.2	
Vital signs	0.6	2.0	
Drowsiness	0.0	1.0	
Morphine non-indicated	**23.3**	**40.6**	**0.001**
Headache	6.5	12.2	
Lumbago, rachialgy, neuropathy	3.3	5.1	
Minor trauma	8.4	12.2	
Expected fracture or dislocation treatment in the ED	0.6	4.1	
Kidney colic	3.9	7.1	
First dose of morphine (excluding titration) given on arrival in ED	0.6	0	
Alternative treatment prioritized	**49.3**	**45.9**	**0.85**
Etiological treatment (antibiotics, immobilisation, antineuropathics)	13.6	15.3	
Prioritization of another level of analgesic (acetaminophene, etc.)	35.7	30.6	
Reassessment of pain	**61.0**	**19.4**	**<0.0001**
VAS/NRS subjective reassessement by physician	48.7	14.3	
Second VAS pain assessment by the patient at the physician's request	11.7	4.1	
Simplified cognitive scale	0.6	1.0	
Barriers to prescription	**9.7**	**7.0**	**0.56**
Physician does not wish to use veinous route	0.6	0.0	
Patient with unpleasant / aggressive behavior	1.2	0.0	
Patient refusal of another class of analgesic	3.5	0.0	
Fear of ineffectiveness with low standard doses	0.0	0.0	
Fear of dependence	0.6	0.0	
Advanced age	1.2	1.0	
Drug addiction	0.0	1.0	
Alcoholism	0.0	0.0	
Sedative drug combination	1.9	1.0	
Occlusive syndrome (possible increased vomiting)	0.6	2.0	
Other respiratory depressants already prescribed	0.0	2.0	
Organizational constraints	**2.5**	**4.0**	**0.48**
No scope available	0	0.0	
Transfer to the operating room / department / tests within 30 minutes	1.3	0.0	
No booth available within 30 minutes to initiate the prescription	0	1.0	
Morphine not available	0	0.0	
Lack of nurse availability to initiate * / understaffing	0.6	1.0	
Titration monitoring not feasible every 5 minutes	0.6	1.0	
Lack of nurse availability for monitoring	0.0	1.0	

COMMUNICATIONS / PUBLICATIONS CONNEXES

ABSTRACT EUSEM 2019 :

Congrès européen des urgences- Prague, octobre 2019- ID number #18806

Analysis of bedside determinisms leading to under-prescription of morphine titration in the Emergency Department: EPIMORPH study

Virginie Eve LVOVSCHI (Service d'accueil des Urgences, CHRU Charles Nicolle - Rouen - FRANCE), Karl Hermann (CIC 1404, CHRU Charles Nicolle - Rouen - FRANCE), Kevin Mondet (CIC 1404, CHRU Charles Nicolle - Rouen - FRANCE), Hugo Mocelin (Service d'accueil des Urgences, CHRU Charles Nicolle - Rouen - FRANCE), Luc-Marie Joly (Service d'accueil des Urgences, CHRU Charles Nicolle - Rouen - FRANCE),Marie-Pierre Tavolacci (CIC 1404, Inserm 1073, CHRU Charles Nicolle - Rouen - FRANCE)

Background: Morphine Titration (MT) is the gold standard for severe acute pain management in the Emergency Department (ED) in France. Guidelines suggest its ubiquitous use for adults with Visual Analogue Scale (VAS) ≥60/100, or Numeric Rating Scale (NRS) >6/10 at admission. Despite recommendations oligoanalgesia remains problematic and opiate prescription is rare in the ED. Pain management by protocol at ED admission is presented as the best solution. However, physicians' adherence to protocol, as bedside determinisms of prescription of morphine titration, is poorly investigated.

Objectives: 1-Evaluate the prevalence of MT among eligible patients according to French guidelines. 2- Collect real-time data on the reasons for morphine non-titration (MNT) at the bedside, regarding patients, physicians and ED organization. 3-Evaluate the adherence of physicians to MT protocol outside the care environment 4- Identify factors statistically associated with MNT.

Methods: We conducted a 1-month single-centre cross-sectional study in our university ED, including patients with VAS≥60 (or NRS≥6) on initial nurse evaluation. We aimed to evaluate the prevalence of MT and to identify real MNT determinisms among 37 items (from preliminary focus groups and literature analysis). The data collected were divided into 6 subclasses: morphine contraindications, morphine non-indications, decision for other analgesic treatments, decision for reassessment of pain, opiophobia and other prescribing fears, care environment related-issues. In a simultaneous study, to estimate the ideal rate of MT, a real-time blind assessment of the records by non-prescribing senior physicians of the patient was performed. Then a 3-month case-control study was conducted to identify associated factors with MNT. A bivariate analysis was performed involving 8 variables: Age, gender, initial VAS/NRS levels, route of admission and discharge, diagnosis, prescriber's gender and grade. **Results:** 164 patients (women 54.2%, mean age 45.9 years) were included in the cross-sectional study with mean VAS 75.5/100 (SD = 13.1). MT prevalence was 6.1% CI95% [2.4-9.8]. The three main reasons for MNT were: subjective physician-reduced VAS (45.7%), priorization for lower analgesic levels (33.5%) or for non-analgesic etiological treatment (12.8%). In the "blind reading" study, the ideal rate of titration was 18.3% CI95% [11.5-27.7]. 50 cases (titrated patients) and 154 controls (non-titrated) were compared: The factors significantly associated with MNT were: personal route of admission (OR = 4.6, p <0.001), discharge home (OR = 8.5 <0.001), physician low grade (OR = 2.0 p = 0.03), and initial low VAS (OR = 1.7, p <0.001).**Discussion and conclusion:** Physicians demonstrated poor adherence to a ubiquitous MT protocol based on initial nurse VAS or NRS evaluation, even outside care environment considerations (6.1% to 18%). They used other cognitive paths to decide MT prescription: intuitive pain assessment, paracetamol therapeutic tests, first evaluation of etiological treatment. The relevance of systematic MT is particularly challenged by young physicians, and when patients are in ambulatory care pathways. MT is safe and effective for the relief of severe pain in the ED but a single VAS evaluation at admission is not favored by physicians as the main trigger for current decisions of MT.

COMMUNICATION ORALE EUSEM 2019

Congrès européen des urgences. Prague, octobre 2019
-conférence-

EUSEM PRAGUE 2019 12-16 OCTOBER THE EUROPEAN EMERGENCY MEDICINE CONGRESS

In Knowledge Translation
I trust Cochrane Community Trusted evidence. Informed decisions. Better health.

Analysis of bedside determinisms leading to under-prescription of morphine titration in the ED:
EPIMORPH study
France, 2019

Communication écrite janvier 2020 EuJEM

Ten Best Abstracts of the European Congress on Emergency Medicine, Prague, Czech Republic, 12–16 October 2019

Collated by Youri Yordanov

European Journal of Emergency Medicine 2020, 27: 69–75

1. Thrombolysis during resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest caused by pulmonary embolism increases 30-day survival: findings from the French National Cardiac Arrest Registry

François Javaudin[a], Jean-Baptiste Lascarrou[b], Quentin Le Bastard[c], Quentin Bourry[d], Hugo De Carvalho[d], Philippe Le Conte[c], Joséphine Escutnaire[e], Hervé Hubert[e], Emmanuel Montassier[c], Brice Leclere[f]

[a]*Urgences - SAMU, CHU Nantes, NANTES, France*
[b]*Medical Intensive Care Unit, CHU Nantes, Nantes, France*
[c]*Urgences - SAMU, CHU Nantes, Nantes, France*
[d]*Department of Emergency Medicine, CHU Nantes, Nantes, France*
[e]*Public Health Department EA 2694, University of Lille, Lille, France*
[f]*Service d'évaluation Médicale et d'épidémiologie, CHU Nantes, Nantes, F*

Background: Pulmonary embolism (PE) represents 2% to 5% of all causes of out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) and is associated with extremely unfavorable prognosis. In PE-related OHCA, inconsistent data showed that thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation (CPR) may favor survival.

Methods: It was a retrospective, observational, multicenter study from the French National OHCA database. All adult OHCA, managed by a mobile intensive care unit, and with a diagnosis of pulmonary embolism confirmed on hospital admission were included. PE was diagnosed on hospital admission by computed tomography pulmonary angiography (CTPA) (definite PE) or echocardiogram (probable PE). We excluded all other causes of OHCA and patients who had ROSC prior to mobile intensive care unit management. Patients were classified in two groups: those who received thrombolytic therapy during cardiopulmonary resuscitation and those who did not. The primary end point was day-30 survival in a weighted population. In order to obtain unbiased estimations of the average treatment effects, we used inverse probability of treatment weighting (IPTW). This method was performed in two steps: first, an estimation of the propensity score of treatment (thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation) with a logistic model, and then an estimation of the effect of treatment on 30-day survival, weighted on the propensity score. The present study was approved by the French Advisory Committee on Information Processing in Health Research (CCTIRS) and the French National Data Protection Commission. It was approved as a medical assessment registry without requirement for patient consent.

Results: From July 2011 to March 2018, of the 14,253 patients admitted to the hospitals, 328 had a final diagnosis of PE and 246 were included in the analysis. In the group that received thrombolysis during resuscitation (n=58), 14 received alteplase (24%), 43 tenecteplase (74%) and 1 streptokinase (2%). Thirty-day survival was higher in the thrombolysis group than in the control group (16% vs 6%, P=0.005; adjusted log-rank test) but the good neurological outcome was no significantly different (10% vs 5%; adjusted relative risk = 1.97 95CI[0.70-5.56]). Median duration of stay in the intensive care unit (ICU) was 1 (0-5) day in the thrombolysis group and 1 (0-3) day in the control group (P=0.23). Mortality on day 0 (i.e., day of the OHCA) was 34% in the thrombolysis group and 37% in the control group (P = 0.76). Among all survivors at day 30, the median time until ICU discharge was 10 (4-21) days. Subjects in the thrombolysis group would not die of hemorrhage any more than those in the control group (6% vs 5%; P = 0.73). On the other hand, irreversible coma appeared slightly less frequent as a cause of death in the thrombolysis group (2% vs 11%; P = 0.05).

Conclusions: In OHCA patients with confirmed PE and admitted with recuperation of spontaneous circulation in the hospital, there was significantly higher 30-day survival in those who received thrombolysis during CPR compared with patients who did not receive thrombolysis. Randomized controlled trials are needed to define the role of thrombolysis in the management of suspected PE-related OHCA.

Trial Registration / Funding Information: The RéAC registry is supported by the French Society of Emergency Medicine (SFMU), a patient foundation – Fédération Française de Cardiologie, the Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN), the University of Lille and the Institute of Health Engineering of Lille. The authors declare that the funding sources had no role in the conduct, analysis, interpretation or writing of this manuscript.

0969-9546 Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/MEJ.0000000000000651

2. Implementation of ketamine-propofol ("ketofol") in a 1 on 4 ratio for adult procedural sedation at a university hospital emergency department – case series report on safety and effectivity

Stig Walravens, Evi Steen, Walter Buylaert, Peter De Paepe
Emergency Department - University Hospital of Ghent, Ghent, Belgium

Background: Procedural sedation is a frequently performed procedure at the emergency ward and emergency physicians should be capable of performing this safely, effectively and independently. For clinical guidance we composed an easy and unambiguous protocol for procedural sedation applicable for nearly all patients and procedures. Our sedative of choice is a mixture of ketamine and propofol (?ketofol?) in a 1 on 4 ratio. Both ketamine and propofol are known to neutralise each other's undesirable effects and ketamine adds an analgesic quality. Ketofol has proven effective and safe in studies and is non-inferior to propofol. Though it is most often used in a 1 on 1 ratio, both pharmacological and clinical studies favour a 1 on 4 ratio. We hypothesize our protocol with ketofol 1 on 4 is safe and effective and will serve to facilitate procedural sedation by emergency physicians.

Methods: All adults presenting at the emergency ward of the University Hospital of Ghent between February 2018 and April 2019 and in need of procedural sedation would be included in a prospective case series study. Informed consent was obtained for both the sedation and the study. Patients with an American Society of Anesthesiologist physical status classification system score (ASA-score) of III or more, with an anticipated difficult airway or intoxicated patients were discussed with the anaesthesiology department to decide the feasibility of sedation in the emergency ward setting. Pregnant patients were excluded. Ketofol 1 on 4 was prepared by mixing 1ml of ketamine (50mg) and 20ml of propofol (200mg) in a single syringe and administrated as a loading dose of 1ml/10kg, followed by a stepwise titration in aliquots of 0,5ml/10kg. Above 65 years the loading dose was halved. Registered patient outcomes were respiratory and hemodynamic events, vomiting, agitation or hallucinations, and amnesia. In addition we measured satisfaction of the physician with the performed sedation.

Results: Sixty-one patients, between 18 and 89 years old, with an ASA-score ranging from I to III were included. Six respiratory events were registered in as many patients (9,8 %), none of them serious. All involved airway obstruction, alleviated by head tilt and chin lift and with no repercussion on vital signs save one brief episode of desaturation. There were no hemodynamic events. No vomiting was reported. Five patients (8,2%) experienced pleasant hallucinations or dreams and one patient (1,6%) was agitated upon awakening but calmed rapidly without additional medication. Amnesia was present in 58 patients (95,1%). Physician satisfaction rate was 93,4%.

Discussion and conclusions: Implementation of our protocol ensured amnesia in majority of patients, with a low frequency of complications. Only minor respiratory events and agitation or hallucinations were observed. Respiratory events were reported slightly less than in studies using propofol or ketofol in different proportions. The rate of agitation or hallucinations is similar to that of propofol monotherapy, but lower than studies using ketofol 1 on 1. Our protocol, using ketofol in a 1 on 4 ratio, appears safe and effective and resulted in a high physician satisfaction rate.

3. Bedside ultrasound in acute patients with suspected kidney involvement – a prospective observational study

Pernilla G. Borggaard[a], Ole Graumann[b], Christian Laursen B.[c], Annmarie Touborg Lassen[d], Stefan Posth[d]
[a]*Emergency medicine - Clinical institute, University of Southern Denmark + Department of emergency medicine, Odense University Hospital, Odense, Denmark*
[b]*Department of radiology, Odense University Hospital, Odense, Denmark*
[c]*Department of respiratory medicine, Odense University Hospital, Odense, Denmark*
[d]*Emergency department, Odense University Hospital, Odense, Denmark*

Background: Complicated urinary tract infections leading to treatment failure and readmissions is a common challenge in the emergency department (ED). An identified risk factor is obstructive uropathy. The diagnosis of hydronephrosis based on the initial clinical assessment and blood test in the emergency department is challenging. Point-of-care ultrasound (POCUS) has the advantage of being non-radiating, rapid to apply and with increasing accessibility. POCUS has shown to be valuable when assessing the abdomen of trauma patients.

The aim of this study is to investigate incidence of hydronephrosis in patients presenting with symptoms of urinary tract infection or dehydration using POCUS in the ED and evaluate its clinical relevance and accuracy.

Methods: In this observational, prospective semi-blinded single-center study, patients were included based on preliminary diagnosis reported from general practitioner or from triage in the ED. Inclusion criteria were dehydration defined by laboratory values or urinary tract infections. In addition, patients had to present at least one of the following symptoms: Dysuria, flank pain, elevated creatinine or renal colic. Patients were collected as a convenience sample Patients were included if aged above 18 and able to perform written consent.

POCUS of the bladder and kidneys was performed within 4 hours after admission. Results from the POCUS was blinded to the treating physician (TP) until the first

questionnaire concerning radiological prescriptions was completed. After revealing the POCUS results the TP evaluated the primary assessment through a second questionnaire. Primary outcome was hydronephrosis and urinary retention. Secondary outcome was an evaluation of applicability. Relevance and applicability were answered by analysis of questionnaires and patient laboratory values using sensitivity and specificity, chi2-test and logistic regression.

Results: 153 patients were included during day and evening shift in the period November 4th 2018 to April 5th 2019. Hydronephrosis was found in at least one side in 10.5% (95% CI [0.98;0.22]) and urinary retention in 15.0% (95% CI [0.10;0.22]). 22.9% (95% CI [0.16;0.30]) presenting with either hydronephrosis or urinary retention. Hydronephrosis was not related to urinary retention in the study population (P=0.2384). 63 out of 150 TPs report by questionnaire POCUS to influence the clinical decision. TP prescribed further radiological examination in 9 of the 16 cases POCUS identified as having hydronephrosis (P=0.4340).

Discussion: Among limitations to this study is the single-center design and only two POCUS operators. Due to the sample size, correlations to predict subpopulations at risk for hydronephrosis remains weak. The non-coherence to urinary retention and TP assessment indicates the need for screening tools.

The use of questionnaires as measure of clinical consequence, lack specific values and actions, making it hard to analyze in terms of patient care and treatment.

Conclusion: This study found hydronephrosis in 1 in 10 included patients. Hydronephrosis based on clinical findings alone was rarely predicted, which supports POCUS as a valuable screening tool.

4. Screening for hypertension in adults during emergency department consultation: a systematic review

André Michaud[a], Maxime Lamarre-Cliche[b], Alain Vadeboncoeur[c], Lyne Cloutier[d]
[a]*Nursing sciences department, Université du Québec Trois-Rivières, Laval, Canada*
[b]*Institut de recherche clinique de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Canada*
[c]*Emergency department, Institut de cardiologie de Montréal, Montréal, Canada*
[d]*Nursing sciences department, Université du Québec Trois-Rivières, Laval, Canada*

Background: A large proportion of patients affected with hypertension go undetected. Screening remains a challenge. During an emergency department (ED) consultation, one in three adults has elevated blood pressure. A systematic review was conducted to assess the performance of a screening strategy in adults (positive predictive values, follow-up rates) using blood pressure (BP) measurement at the time of an ED consultation. The secondary objectives are to describe BP measurement methods employed at the time of the initial consultation in the ED and the means used to monitor it, and also to describe the means used to confirm a diagnosis of HTN

Method: A systematic literature search on Embase, CINHAL, and Medline was carried out. This systematic review was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - Diagnostic Test Accuracy (PRISMA-DTA). Intervention studies with non-pregnant adults including at least one BP measurement for all participants were included. A procedure had to have been carried out to assess the validity of the elevated BP value within the next few days of the initial visit. In order to assess the quality of the studies identified, we adapted the tool Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (Quadas-2).

Results: Out of 1,030 articles identified, 10 articles published between 1987 and 2014 met the inclusion criteria. There were no randomized clinical trials. Mean age of participants was 51.6 years (95% CI 46.7 - 56.5 years). A single study reports that BP screening was measured according to all the recommendations from the guidelines. The average follow-up rate was 61.9% (95% CI 45.5 - 78.3). For diagnostic confirmation, four studies used a BP measurement method based on the guidelines. Half of the patients (50.2% (95% CI 35.9 - 64.45)) with elevated BP during the ED visit had BP corresponding to uncontrolled elevated blood pressure at follow-up measurement.

Conclusion: In the context of emergency care, the measurement of blood pressure is usually performed in a non-standardized way. Despite this, in adults with high BP during ED consultation, half of them will have uncontrolled hypertension confirmed at follow-up. The contribution of ED to the screening for HTN, by making a referral for diagnostic confirmation, could provide a major opportunity to eventually reduce the burden associated with HTN and its complication.

5. Methoxyflurane, an efficient and well tolerated analgesic for elderly patients, compared with standard analgesic treatment: subgroup analysis of a phase IIIb randomised, controlled trial (InMEDIATE)

Rosa Capilla Pueyo[a], Cesareo Fern ndez Alonso[b], Sergio GarcÌa Collado[c], César Carballo Cardona[d], Ignacio Pérez Torres[e], Pere Llorens Soriano[f], JosÈ RamÛn Casal Codesido[g], MarÌa Arranz BetegÛn[h], Luis Amador Barciela[i], Aitor Odiaga[j], Anselma Fernandez Testa[k], Jorge Trigo Colina[l], Antonio Cid Dorribo[m], Isabel LÛpez Isidro[n], Susana Traseira Lugilde[o], Alberto M. Borobia Pérez[p]

[a]Emergency Department, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, Spain
[b]Emergency Department, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spain
[c]Emergency Department, Hospital Campo Grande, Valladolid, Spain
[d]Emergency Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain
[e]Emergency Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain
[f]Emergency Department, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain
[g]Emergency Department, Hospital El Bierzo, Ponferrada, Spain
[h]Emergency Department, Hospital de Viladecans, Viladecans, Spain
[i]Emergency Department, Hospital ¡lcaro Cunqueiro, Vigo, Spain
[j]Emergency Department, Hospital Gernika-Lumo, Gernika-Lumo, Spain
[k]Emergency Department, Complejo Asistencial de Zamora, Zamora, Spain
[l]Emergency Department, Hospital Asepeyo Coslada, Coslada, Spain
[m]Medical Emergency Service of Madrid (SUMMA), Extra-hospital Emergency Center El Molar, Madrid, Spain
[n]Emergency Department, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain
[o]Medical Department, Mundipharma Pharmaceuticals S.L., Madrid, Spain
[p]Clinical Pharmacology Service, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain

Background: Undertreatment of acute pain in the emergency setting remains a widespread problem, and elderly patients receive even worse pain treatments than others. The probability that these patients receive analgesic treatment is up to 20% lower than that of younger patients.

Low-dose methoxyflurane is an inhaled, rapid-acting, non-narcotic analgesic now approved in Europe that may overcome some barriers to effective pain management. There is, however, a lack of data from large, randomised, active-controlled trials.

Methods: InMEDIATE (EudraCT: 2017-000338-70; NCT03256903) was a Phase IIIb, open-label, randomised controlled trial conducted by the Pain Group of the Spanish Society of Emergency Medicine/Spanish Clinical Research Network in 14 Spanish emergency units from July 2017 to April 2018. We present a post hoc analysis in the subgroup of patients aged?65 years. At triage, adults with acute moderate-to-severe trauma pain (score?4 on the 11-point Numeric Rating Scale [NRS]) secondary to trauma were randomised 1:1 to receive inhaled methoxyflurane (up to 2¥3mL vials) or SAT (standard analgesic treatment per each site's own analgesic protocol) while in the unit. Exclusion criteria included use of analgesic for the acute traumatic pain before randomisation, and contraindications to analgesics to be used in the trial. Efficacy endpoints included change in NRS pain intensity (primary endpoint), and time to onset of pain relief (co-primary endpoint) for 20 min after start of treatment, and patient/clinician-reported outcomes, which were analysed in an exploratory manner for the elderly subgroup using 2-tailed t-tests.

Results: The elderly subgroup included 33 methoxyflurane-treated patients and 26 SAT-treated patients, (19.34% of the patients included in the whole trial) 30.5% males, mean±SD age 73.6±6,0 years with mostly fractures and/or contusions. 22 of 26 (85%) patients in the SAT group received non-steroidal anti-inflammatory drugs (mainly intravenously) and 4 received opioid analgesics. Mean (±SD) baseline NRS pain intensity was 8.10±1.62 in the methoxyflurane group and 7.28±1.97 in the SAT group. Mean decreases from baseline in NRS pain intensity at 3, 5, 10, 15 and 20 were 1.61, 2.37, 3.43, 4.04 and 4.78 for methoxyflurane and 0.60, 1.00, 1.81, 2.53 and 3.19 for SAT. The treatment difference was statistically significant in favour of methoxyflurane at all time points. Time to first pain relief was significantly shorter for methoxyflurane than SAT (5.55 vs. 12.38 min; difference: -6.43min; 95%CI: -10.27, -2.58, P>0.001), as was time to first meaningful pain relief (12.57 vs. 25.07 min; difference: -12.10min; 95%CI: -18.06, -6.14; P>0.001). Both treatments scored highly for patient and clinician satisfaction with the efficacy, comfort and safety of treatment (from 7.64±2.35 to 8,71±1.87). Clinicians rated methoxyflurane significantly better for comfort; difference 1,17 95%CI 0.52, 1.83; P>0.001. Methoxyflurane exceeded patient/clinician expectations of treatment in 70%/64% of cases versus 50%/31% for SAT. Adverse events were reported for 8 methoxyflurane-treated patients (dizziness -2-, drowsiness -2-, euphoria, oral itching, pain and sickness) and 3 SAT-treated patients (hospitalisation, nauseas and pain).

Conclusions: These results support consideration of methoxyflurane as a non-narcotic, easy-to-use, rapid-acting, first-line alternative to currently available analgesic treatments for elderly patients with trauma pain.

6. Outcome prediction in emergency elderly admissions: derivation and external validation of the Geriatric Emergency Risk on Admission Score

Khushal Arjan[a], Luke Hodgson[b]
[a]Brighton & Sussex Medical School, Brighton & Sussex University Hospital Trust, Brighton, UK
[b]Intensive care medicine, Western Sussex Hospitals NHS Foundation Trust, Worthing, UK

Background: The over 65 demographic have demonstrated the largest increase in emergency hospital admissions of any age group. Measures of acute illness severity using only physiological parameters have shortcomings in the older patient. Accurate risk scores combining acute physiology e.g. National Early Warning Score (NEWS), co-morbidities, and Clinical Frailty Score (CFS) in this cohort may support clinical decision making and inform discussions with patients and carers. This study aimed to derive and externally validate an in-hospital mortality risk score for the acutely unwell older patient.

Methods: This multicentre cohort study collected data on non-elective admissions in those aged?65 years from the emergency departments of two UK district general

hospitals (2017-2018), which were treated as independent populations to derive and validate the score. Accessible and clinically significant variables underwent regression analysis for in-hospital mortality. Independent predictors of mortality from the derivation cohort were used to create GERAS. Model performance was assessed for discrimination and calibration in the validation cohort. Area under curve (AUC) analysis is presented with 95% confidence intervals. Secondary outcomes measured were 48-hour and seven-day mortality, 30-day readmission, and extended hospital stay.

Results: 17,905 admissions were analysed in both derivation (n= 8,974) and validation (n=8,931) cohorts. GERAS was stratified into low, medium, high, and severe risk with corresponding mortality in each group of 0.4, 3.9, 9.3, and 24.1 percent, respectively. GERAS AUC for in-hospital mortality was 0.79 (0.77-0.80), compared to NEWS at 0.65 (0.62-0.67) and CFS at 0.76 (0.74-0.77) alone. GERAS demonstrated better calibration than NEWS and Clinical Frailty Score, Hosmer-Lemeshow: 0.302 vs 0.157 and 0.008, respectively. AUCs for mortality prediction at 48-hours and 7-days were 0.84 (0.78-0.90) and 0.83 (0.79-0.86), respectively. AUCs for 30-day re-admission and extended hospital stay were 0.68 (0.65-0.70) and 0.52 (0.50-0.54), respectively.

Conclusion: GERAS is an easy to use, high discriminating risk score that could be integrated into existing electronic hospital systems for use within hours of admission. Future studies could validate GERAS in external populations and consider impact analysis.

7. Implementation of Dispatcher-assisted CPR was associated not only with better survival rates but also with increased number of cardiac arrest patients found by EMS with ventricular fibrillation

Ondrej Franek, Jaroslav Pekara
EMS, EMS Prague, Praha, Czech Republic

Background: Many studies confirmed that dispatcher-assisted CPR (D-CPR) could improve survival from out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) by significant improvement of bystander-CPR (B-CPR) rates. The aim of this study was to confirm relation between D-CPR implementation, incidence of cardiac arrest patients found by EMS with ventricular fibrillation (VF OHCA) and survival from VF OHCA from long-term (15 years) perspective.

Method: This is a retrospective analysis of Prague Utstein-style OHCA registry from the beginning of D-CPR implementation (2003) until the end of 2018. Survival from cardiac arrest was defined as survival with cerebral performance category 1 or 2 during 30 days follow-up after OHCA.

Results: During first ten years of D-CPR implementation, B-CPR rates increased from 13,6%† to 81,0% (P>0.0001) and then remained more or less stable for following 6 years. This process was in strong correlation with VF OHCA incidence (Pearson R score = 0,684; P-Value = 0,003) as well as with VF OHCA survival rate (Pearson R score = 0,782; P-value = 0.00011).

Conclusion: VF OHCA incidence as well as VF OHCA survival rates were in a strong correlation with D-CPR implementation as measured by B-CPR ratios. This supports the hypothesis that D-CPR increases survival from OHCA not only by improving survival rates, but also by keeping more patients with ventricular fibrillation running until EMS arrival.

8. The risk of significant traumatic brain injury in adults with minor head injury taking direct oral anticoagulants: an observational cohort study

Gordon Fuller[a], Rachel Evans[a], Lisa Sabir[a], Luczawski Maxone[a], Suzanne Mason[b]
[a]*University of Sheffield, Sheffield, UK*
[b]*Emergency Medicine department, Sheffield, UK*

Background: Patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) commonly undergo computed tomography (CT) head imaging after minor head injury, regardless of symptoms or signs. However, the risk of intracranial haemorrhage (ICH) in such patients is unclear, and further research has been recommended by the UK NICE head injury guideline group.

Methods: An observational cohort study was performed in 2 UK major trauma centres (Sheffield, Hull) between 26th June and 3rd September 2018. Adult patients taking DOACs with minor head injury were prospectively identified, with case ascertainment supplemented by screening of radiology and emergency department information technology systems. Clinical and outcome data were subsequently collated from patient records. The primary endpoint was adverse outcome within 30 days, comprising: neurosurgery; ICH; or death due to head injury. Adverse outcome risk was calculated overall; and for GCS 15 patients who did not meet NICE criteria for CT head imaging.

Results: 169 patients with minor head injury were included (69% GCS 15, 31% GCS 14). Patients were elderly (median 82 years) and most frequently injured from ground level falls (96%). Overall risk of adverse outcome was 4% (7/169, 95%CI 2-8%). 7 patients had ICH, of whom 3 died. No patient received critical care management or underwent neurosurgical intervention. Risk of adverse outcome in patients who did not meet NICE imaging criteria was 2% (2/96, 95%CI 0-8%). Of these NICE false negative cases, one patient presented with

GCS 15 and a headache; the other was GCS 15, asymptomatic, but fell >2m.

Conclusions: The risk of adverse outcome was low, particularly in patients not meeting NICE CT criteria. No patient with ICH underwent neurosurgery or received critical care, suggesting that imaging did not influence management. These findings would support shared patient-clinician decision making, rather than routine imaging, following minor head injury whilst taking DOACs.

9. Comparison of time to antibiotics, - IV fluids and mortality of septic patients before and after Implementation of an Electronic Shock Alert

Anne Sophie Brogaard[a], David Kocemba[b], Casey Clements[c], Maria Jensen[d], Hans Kirkegaard[e], Bo Madsen[f]
[a]*Research Center for Emergency Medicine, Aarhus University Hospital, Denmark, Aarhus, Denmark*
[b]*Research Center for Emergency Medicine | Department of Emergency Medicine, Aarhus University Hospital, Denmark | Mayo Clinic, Rochester| Aarhus, Denmark*
[c]*Mayo Clinic, Rochester, USA*
[d]*Research Center for Emergency Medicine | Department of Emergency Medicine, Aarhus University Hospital, Denmark | Mayo Clinic, Aarhus, Denmark*
[e]*Research Center for Emergency Medicine, Aarhus University Hospital, Denmark, Aarhus, Denmark*
[f]*Department of Emergency Medicine, Mayo Clinic, Rochester, USA*

Background: Sepsis is a leading cause of hospital mortality world wide. We know that time to treatment reduce morbidity and mortality. We don't know if implementation of a shock alert forcing physicians to select the cause of shock and if sepsis, guiding them to resuscitation goals, will lead to improved time to treatment and mortality. The primary objective was to evaluate time to treatment with antibiotic and IV fluids and the outcome of patients presenting with shock and impression of sepsis, before and after implementation of an electronic ShockAlert.

Design and Method: This is a ambispective before and after study of patients presenting with Septic Shock to an academic tertiary Emergency Department before and after implementation of an electronic Shock Alert; May 16, 2013 through November 13, 2014 and January 15, 2015 through January 14, 2017. Patients were defined as having sepsis when they met Shock Alert criteria (a single episode of either hypotension (systolic blood pressure ≤ 90 mmHg) or Lactate ≥ 4 mmol/L) and had a physician impression of sepsis. In the pre-implementation group, subjects were identified by retrospectively applying Shock Alert criteria to all patients ED patients and by chart review identifying patients with sepsis or septic shock as the cause of shock. Subjects in the post group were identified through the Shock Alert tool (AWARE). Time to antibiotic was calculated in both groups and defined as time from ED arrival to the first antibiotic was ordered. Time to IV fluids was calculated similarly.

Continuous features were summarized with means and standard deviations when approximately normally distributed and with medians and interquartile ranges (IQRs) otherwise; categorical features were summarized with frequency counts and percentages. Features were compared between patient visits before and after implementation of the electronic sepsis notification system using two-sample t, Wilcoxon rank sum, chi-square, and Fisher exact tests based on the type and distribution of the feature under study.

Results: A total of 670 patients were eligible for this cohort study, 270 (40%) from the pre-implementation period and 400 (60%) from the post-implementation period. The mean age at ED arrival was 70 years in the pre-cohort and 68 years in the post-cohort (*P* 0.23), 58% and 57% were men in the pre- and post- implementation cohort respectively. The median time to first antibiotic was 1.7 (0.8-2.6) hours pre-implementation and 1.2 (0.7-2.3) hours post ($P<0.001$). In the pre-group, 38% received ≥30 ml/kg fluids within 3 hours from trigger time, this was 46% in the post group ($P=0.039$). The ICU admission rate was 61% pre-implementation and 73% post implementation ($P=0.001$). We found an in-hospital mortality in the pre and post group respectively of 15% and 8% ($P=0.002$)

Conclusions: This study shows a significantly reduced time to antibiotic treatment and order of ≥30 ml/kg IV fluids to patients presenting to the Emergency Department with sepsis or septic shock after implementation of an electronic Shock Alert. We found an increased rate of ICU admission and significantly decreased in-hospital mortality after implementation of the electronic Shock Alert.

10. Analysis of bedside determinisms leading to under-prescription of morphine titration in the Emergency Department: EPIMORPH study

Virginie Eve Lvovschi[a], Karl Hermann[b], Hugo Mocelin[a], Luc-Marie Joly[a], Marie-Pierre Tavolacci[c]
[a]*Service d'accueil des Urgences, CHRU Charles Nicolle, Rouen, France*
[b]*CIC 1404, CHRU Charles Nicolle, Rouen, France*
[c]*CIC 1404, Inserm 1073, CHRU Charles Nicolle, Rouen, France*

Background: Morphine Titration (MT) is the gold standard for severe acute pain management in the Emergency Department (ED) in France. Guidelines suggest its ubiquitous use for adults with Visual Analogue Scale (VAS) ≥60/100, or Numeric Rating Scale (NRS) >6/10 at admission. Despite recommendations oligoanalgesia remains problematic and opiate prescription is rare in the ED. Pain management by protocol at ED admission is presented as the best solution. However, physicians'

adherence to protocol, as bedside determinisms of prescription of morphine titration, is poorly investigated. Objectives: 1-Evaluate the prevalence of MT among eligible patients according to French guidelines. 2- Collect real-time data on the reasons for morphine non-titration (MNT) at the bedside, regarding patients, physicians and ED organisation. 3-Evaluate the adherence of physicians to MT protocol outside the care environment 4- Identify factors statistically associated with MNT.

Methods: We conducted a 1-month single-centre cross-sectional study in our university ED, including patients with VAS≥60 (or NRS≥6) on initial nurse evaluation. We aimed to evaluate the prevalence of MT and to identify real MNT determinisms among 37 items (from preliminary focus groups and literature analysis). The data collected were divided into 6 subclasses: morphine contraindications, morphine non-indications, decision for other analgesic treatments, decision for reassessment of pain, opiophobia and other prescribing fears, care environment related-issues. In a simultaneous study, to estimate the ideal rate of MT, a real-time blind assessment of the records by non-prescribing senior physicians of the patient was performed. Then a 3-month case-control study was conducted to identify associated factors with MNT. A bivariate analysis was performed involving 8 variables: Age, gender, initial VAS/NRS levels, route of admission and discharge, diagnosis, prescriber's gender and grade.

Results: 164 patients (women 54.2%, mean age 45.9 years) were included in the cross-sectional study with mean VAS 75.5/100 (SD = 13.1). MT prevalence was 6.1% CI95% [2.4-9.8]. The three main reasons for MNT were: subjective physician-reduced VAS (45.7%), priorization for lower analgesic levels (33.5%) or for non-analgesic etiological treatment (12.8%). In the "blind reading" study, the ideal rate of titration was 18.3% CI95% [11.5-27.7]. 50 cases (titrated patients) and 154 controls (non-titrated) were compared: The factors significantly associated with MNT were: personal route of admission (OR = 4.6, P <0.001), discharge home (OR = 8.5 <0.001), physician low grade (OR = 2.0 P = 0.03), and initial low VAS (OR = 1.7, P <0.001).

Discussion and conclusion: Physicians demonstrated poor adherence to a ubiquitous MT protocol based on initial nurse VAS or NRS evaluation, even outside care environment considerations (6.1% to 18%). They used other cognitive paths to decide MT prescription: intuitive pain assessment, paracetamol therapeutic tests, first evaluation of etiological treatment. The relevance of systematic MT is particularly challenged by young physicians, and when patients are in ambulatory care pathways. MT is safe and effective for the relief of severe pain in the ED but a single VAS evaluation at admission is not favored by physicians as the main trigger for current decisions of MT.

COMMUNICATION AFFICHEE SFETD 2019

Congrès national de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
-Strasbourg, Novembre 2019-

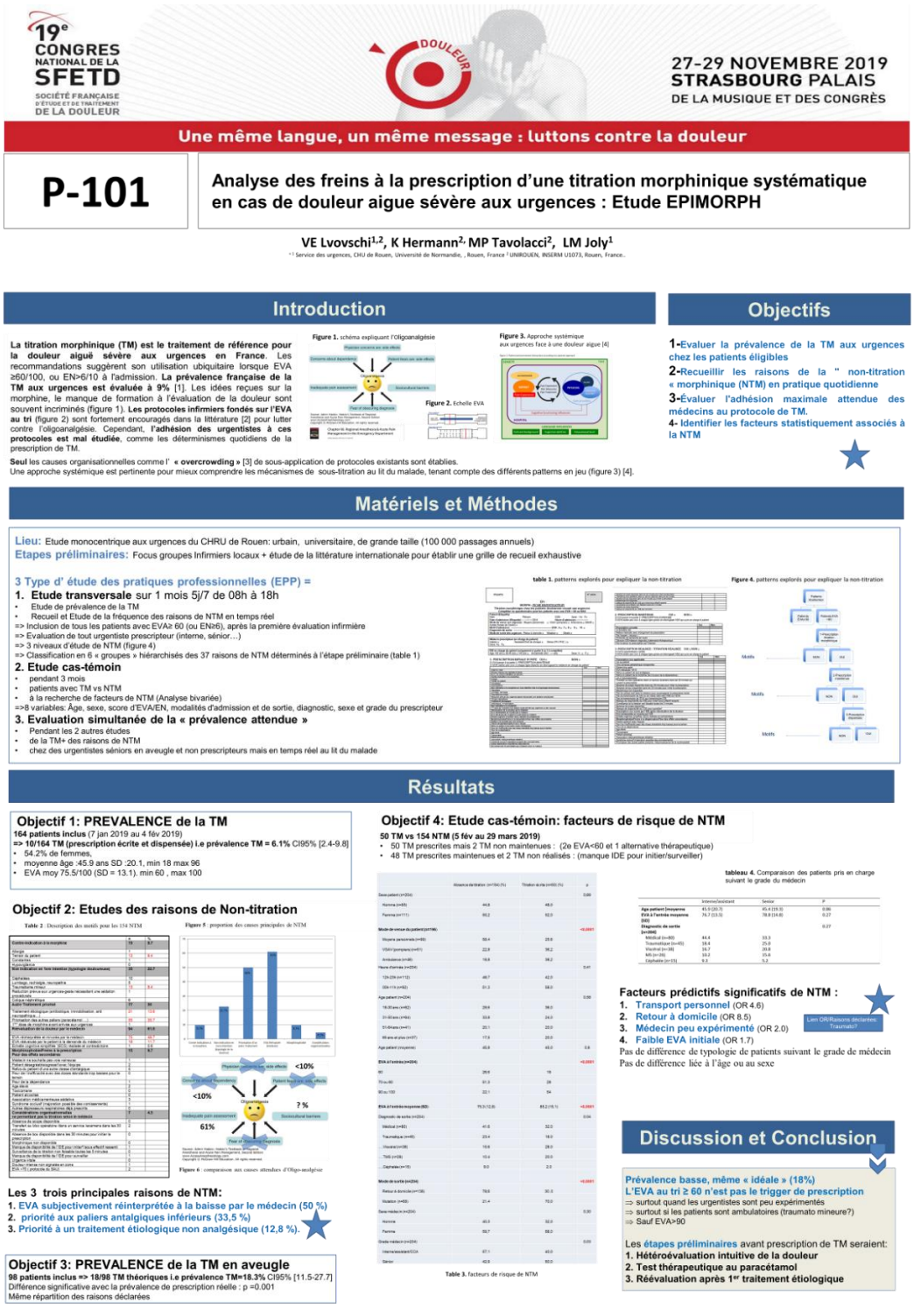


Figure 83 - Poster SFETD 2019

ABSTRACT URGENCES 2020 :

Congrès national « Urgences 2020 » - Paris, juin 2020- ID Number #20763

Analyse des freins à la prescription d'une titration morphinique systématique en cas de douleur aigue sévère aux urgences : Etude EPIMORPH

Lvovschi VE, Hermann K, Mondet K, LeVisage L, Hugo Mocelin, Joly LM, Tavolacci MP

Introduction : La titration morphinique (TM) intraveineuse est recommandée aux urgences lorsque EVA ≥60/100, ou EN>6/10. Le taux de TM est pourtant évalué en France à 9%. Les protocoles infirmiers au tri sont encouragés face à cette sous-utilisation. Cependant, l'adhésion des urgentistes à ces protocoles systématiques est mal étudiée, comme les déterminismes quotidiens de leur prescription de TM. Nous avons réalisé une étude avec 4 objectifs : 1-Evaluer la prévalence de la TM chez les patients éligibles. 2- Recueillir les raisons de la " non-titration " en morphine (NTM) en pratique quotidienne. 3-Évaluer l'adhésion maximale attendue des médecins au protocole de TM. 4- Identifier les facteurs statistiquement associés à la NTM et les classer. **Materiel et Méthode** : Premièrement, étude transversale monocentrique dans un service d'urgence universitaire, lorsque VAS≥ 60 (ou NRS≥6), après la première évaluation infirmière. Deuxièmement, évaluation de « l'intention maximale » de TM, par étude simultanée en aveugle des mêmes dossiers par des médecins séniors « experts » i.e. non prescripteurs du patient. Troisièmement, étude cas-témoin avec identification par analyse bivariée des facteurs associés à la NTM (âge, sexe, EVA/EN, modalités d'admission et de sortie, diagnostic, sexe et grade du prescripteur). **Résultats :** 164 patients (femmes 54,2 %, âge moyen 45,9 ans) inclus dans la première étude : EVA moyenne 75,5 et prévalence de la TM 6,1 % IC95 % [2,4-9,8]. Trois principales raisons de NTM : EVA subjectivement minorée par le médecin 45,7 %, priorité aux paliers antalgiques inférieurs 33,5 %, ou à un traitement étiologique non analgésique 12,8 %. Chez les seniors experts, intention de TM 18,3 %. Dans l'étude cas-témoins (50 patients titrés vs 154 non titrés), quatre principaux facteurs prédictifs significatifs de NTM : transport personnel (OR 4,6), retour à domicile (OR 8,5), médecin peu expérimenté (OR 2,0), faible EVA initiale (OR 1.7). **Discussion :** Dans cette étude, la première auto-évaluation de la douleur par le patient n'est pas le déclencheur prépondérant de prescription de la TM par les urgentistes, surtout quand ils sont peu expérimentés, et pour les patients ambulatoires. **Conclusion** : Des étapes préliminaires semblent exister avant prescription de TM et ne peuvent s'effectuer dès le tri infirmier, par délégation : hétéro-évaluation par le médecin de la douleur, test thérapeutique au paracétamol, réévaluation après traitement étiologique.

Revue de la littérature

Contexte médico-économique de la prise en charge antalgique et nouvelles pistes d'évaluation des innovations thérapeutiques

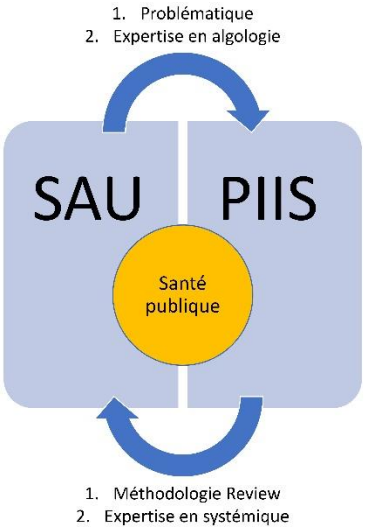


Figure 84 - Acteurs impliqués

Résumé

Nous avons conduit une revue de la littérature sur les études médico-économiques portant sur le thème de la gestion thérapeutique ou de la stratégie diagnostique de la douleur dans les services d'urgence. Nous avons choisi de réaliser une analyse documentaire ciblée en utilisant la base de données MEDLINE, recherchant les études utilisant des termes de recherche liés à "programme évaluation", "coût", "urgence" et "douleur". La recherche a été limitée aux études publiées de 1998 à 2018, en langue anglaise, en rapport avec l'évaluation économique de la douleur dans un service d'urgence, dans des revues à comité de lecture. Les critères d'exclusion des articles de l'analyse détaillée étaient : l'étude ne porte pas sur des données économiques, série de cas, éditorial ou commentaire. Dans cette revue, nous avons retrouvé des études peu nombreuses et hétérogènes. Sur les 846 titres examinés, 268 résumés au total ont été examinés de façon approfondie et 578 titres ont été exclus. Les publications identifiées se répartissaient suivant deux thèmes majeurs : l'évaluation des coûts liés au diagnostic des douleurs thoraciques, et ceux de la stratégie médicamenteuse antalgique. Le premier thème est probablement surreprésenté dans la littérature parce qu'il s'agit d'un domaine à fort enjeu économique en termes d'investissements (incontournables). De nombreux travaux ont porté sur le coût de l'amélioration des techniques de diagnostic qui peuvent être utilisées pour renvoyer chez eux le plus rapidement possible les patients qui ont eu des douleurs thoraciques mais qui n'ont pas besoin de soins actifs. Dans ces travaux, la pertinence du rapport coût-efficacité est difficile à évaluer car elle dépend de nombreux facteurs (outils d'évaluations, problématiques multiples et protocoles de soins variés). Concernant le deuxième thème d'étude que nous avons retrouvé, la plupart des publications sont axées sur l'hypothèse que l'analgésie médicamenteuse est coûteuse en termes de ressources organisationnelles. Des indicateurs de « charge de travail » ont même été proposés en préhospitalier pour le démontrer. Finalement, nous n'avons pu analyser que 2 publications portant sur les traitements morphiniques aux urgences. Une étude intéressante concerne l'évaluation des coûts liés à la gestion de la morphine IV par une infirmière des urgences dans 5 pays européens. Ces coûts incluent le prix de la morphine, le temps de traitement, le matériel utilisé, le coût des événements indésirables, des complications liées à la technique d'administration (y compris le coût de leur traitement), le temps de travail, le prix de la tenue infirmière. Cette étude est très informative sur la répartition de ces coûts puisqu'elle montre que 73% sont imputables à des événements et complications, le quart restant reste lié au temps de traitement, tandis que le coût de la morphine est négligeable. La PCA

(Patient controlled analgesia) morphine, attendue comme épargneur de temps de traitement infirmier, a été évaluée dans une autre étude ; son coût a en fait été estimé au double. En bref, dans cette revue de la littérature, on retrouve des études rares, aux méthodologies inhomogènes et uniquement centrées sur l'étude médico-économique des coûts directs. Toutefois, pour l'évaluation médico-économique d'une innovation thérapeutique dans le domaine de la gestion de la douleur aiguë aux urgences, les 6 indicateurs de la qualité (satisfaction, sécurité, efficacité, efficience, équité, robustesse dans le temps) devraient être pris en compte. De même l'impact organisationnel de ces innovations est insuffisamment évalué alors qu'il est évident dans le contexte des urgences. L'évaluation des innovations diagnostiques ou thérapeutiques est actuellement menée sur la base d'études cliniques et d'études médico-économiques, mais de nouvelles méthodologies multicritères (systémiques) doivent être proposées. Nous avons besoin de nouvelles évaluations, notamment du processus de décision complexe lié à la stratégie antalgique, intégrant l'impact organisationnel comme variable d'intérêt.

Résultats publiés

ARTICLE 4 :

Revue ciblée de la littérature : Etude médico-économique de la douleur dans un service d'urgence

C DUSSART, J GELAS, L GEFFROY, H DE FREMINVILLE, VE LVOVSCHI

Journal of Market Access & Health Policy

ISSN: (Print) 2001-6689 (Online) Journal homepage: https://www.tandfonline.com/loi/zjma20

Medico-economic study of pain in an emergency department: a targeted literature review

Claude Dussart, Julien Gelas, Loïc Geffroy, Humbert de Fréminville & Virginie-Eve Lvovschi

To cite this article: Claude Dussart, Julien Gelas, Loïc Geffroy, Humbert de Fréminville & Virginie-Eve Lvovschi (2019) Medico-economic study of pain in an emergency department: a targeted literature review, Journal of Market Access & Health Policy, 7:1, 1659099, DOI: 10.1080/20016689.2019.1659099

To link to this article: https://doi.org/10.1080/20016689.2019.1659099

© 2019 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.

Published online: 13 Sep 2019.

Submit your article to this journal

Article views: 18

View related articles

View Crossmark data

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=zjma20

JOURNAL OF MARKET ACCESS & HEALTH POLICY
2019, VOL. 7, 1659099
https://doi.org/10.1080/20016689.2019.1659099

Routledge
Taylor & Francis Group

ARTICLE

OPEN ACCESS Check for updates

Medico-economic study of pain in an emergency department: a targeted literature review

Claude Dussart [a,b], Julien Gelas[c], Loïc Geffroy[b], Humbert de Fréminville [b] and Virginie-Eve Lvovschi [d,e]

[a]Central Pharmacy, Lyon Public Hospices, Lyon, France; [b]Systemic Health Pathway Laboratory, EA 4129, University Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France; [c]Pharmacy department, Military teaching hospital, Lyon, France; [d]Emergency Department, CHRU Charles Nicolle, Rouen, France; [e]INSERM U 1073, Universite de Rouen Normandie, Rouen, France

ABSTRACT

Background: Pain management in emergency departments is a complex objective. The absence of a care pathway or a high level of activity complicates diagnostic or analgesic therapeutic strategies. Medical innovation can impact both individual practices and the functioning of an emergency department.

Objective: We then wanted to understand how medico-economic studies on pain were carried out in an emergency department.

Study design: We reviewed the literature of the last 20 years (between 1998 and 2018).

Setting: Of 846 titles screened, a total of 268 abstracts qualified for further screening, and 578 titles were excluded. A total of 14 studies qualified for inclusion in the review. Studies on medico-economics in an emergency department are very diverse. None of the methods used are identical; the studies differ in their very nature (prospective, retrospective, cost-effectiveness, etc.) and the determination of emergency room costs differs according to the part of the world studied. In addition, organizational impact is rarely measured, although it is an essential dimension for choosing or not a medical innovation.

ARTICLE HISTORY
Received 18 March 2018
Revised 27 March 2019
Accepted 29 March 2019

KEYWORDS
Medico-economic; evaluation; innovation; emergency department; pain management

Introduction

Emergency departments play an important role in the functioning of hospitals, but also as first contact care providers. This is a priority reception place for unscheduled activity. The activity is not only important but is constantly increasing.

The need for care of patients in emergency departments combined with the economic context requires hospitals to make rapid decisions and to optimize the use of material and human resources. The objective is to maintain the fluidity of the patient's journey without compromising the quality of care.

An emergency department is very diverse, with serious cases as well as benign ambulatory medicine. Pain calls for the involvement of all categories of consultants: in an emergency room, 60% of patients experience acute pain. This leads to waiting times for a number of patients, which can be very long before they receive an analgesic treatment, when they are not prioritized. For 85% of them, pain is the main reason for seeking medical care [1]. Chest pain is a frequently non-specific symptom that raises the problem of its varied etiology and potential severity.

Pain management is then a key quality indicator of organizational relevance in emergencies. The absence of a care system and too high a level of activity complicate diagnostic or analgesic therapeutic strategies. The introduction of a medical innovation gives hope for a positive impact both on individual practices and on the organizational level [2].

The objective of our work is to review the literature on medico-economic studies conducted on the theme of therapeutic management or pain diagnosis in an emergency department.

Methods

A targeted literature review was conducted to assess medico-economic studies of pain in an emergency department

The MEDLINE database was searched for English-language studies using search terms related to 'program evaluation', 'cost', 'emergency' and 'pain'.

The medline equation was: ('Program Evaluation'[Mesh] OR 'Costs and Cost Analysis'[Mesh] OR Cost OR 'Healthcare Financing'[Mesh] OR 'Economics'[Mesh]) AND ('Emergency

CONTACT Claude Dussart claude.dussart@univ-lyon1.fr Central Pharmacy, Lyon Public Hospices, Lyon, France
Subject classification codes: position paper
© 2019 The Author(s). Published by Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Service, Hospital'[Mesh] OR 'Emergency Medical Services'[Mesh] OR emergency) AND ('Pain'[Mesh] OR 'Pain Management'[Mesh])

The search was limited to the following: studies published from 1998 to 2018 to capture the most up-to-date studies; in the English language; related to the economic evaluation of pain in a medical emergency department; and peer-reviewed journals. The bibliography of reviewed articles identified as part of this search was further screened for relevant articles not identified in the original search.

The resulting titles and abstracts were screened methodically and exported to Microsoft excel for an additional review. An article was retrieved for full review when its abstract met each of the including criteria. Articles were excluded from full review when its abstract met any of the following criteria: the study does not report economic study, case series, editorial or commentary.

From full-text reviews, study details including 'country', 'type of study', 'population' size', 'method', 'costs evaluation' and 'results' were extracted.

Results

Medical-economic studies on pain treatment in an emergency department are few and heterogenous. Of 846 titles screened, a total of 268 abstracts qualified for further screening, and 578 titles were excluded. A total of 14 studies qualified for inclusion in the review.

A flow chart summarizing the study selection and inclusion is reported in Figure 1.

The specific characteristics of each of the fourteen studies are summarized in Table 1.

The publications identified are based on two major themes in emergency departments: the assessment of diagnostic costs in the context of chest pain and the drug based analgesic strategy

Assessment of diagnostic costs in the context of chest pain

This first theme is over-represented in the literature since it is a field with a high economic stake in terms of the necessary investments.

Chest pain is one of the most frequent causes of emergency room visits. These are managed and usually classified into three categories: low, medium or high risk.

Eight million patients per year in the United States are treated by emergency departments for these pains compatible with cardiac ischemia. When investigated by non-invasive imaging, only 30% of them suffer from coronary artery disease, resulting in $10 billion in overly cautious spending.

In a 2015 study, these figures are explained by Culled et al. [3]: the 67.2% of patients with non-heart chest pain each incur $3,331 in expenses. Much work has therefore focused on improving diagnostic techniques that can be used to send patients home who do not need care as quickly as possible.

Coronary computed tomography angiography (CCTA) allows coronary artery disease to be excluded quickly and non-invasively. The ROMICAT study is being launched, among other things, to ensure that this method does not increase costs compared to conventional techniques [4]. This 2013 study is innovative in that it uses a sophisticated cost calculation calculator that is,

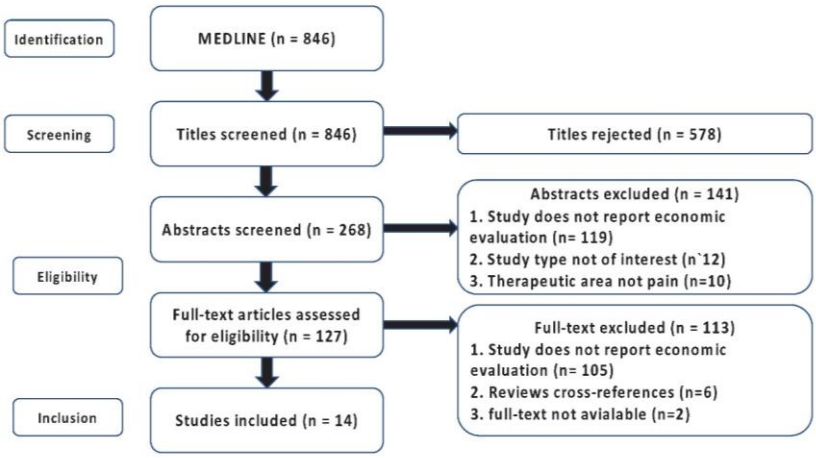


Figure 1. flow chart.

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

Table 1. Specific characteristics of the fourteen studies.

	Authors (Year)	Title	State	Stude design	Population (n =)	Costs data inputs	Results
1	Hubert et al [13].	Prehospital pain treatment: an economic productivity factor in emergency medicine?	France	Cost analysis (Prospective, multicentre cohort study)	568	Literature data	No significant difference between cases and controls was found concerning "Medical Treatment Duration "(P = 0.134). Conversely, a difference was found for Care Workload, with a mean value of 53.7
2	Casamayor et al. [14]	Administration of intravenous morphine for acute pain in the emergency department inflicts an economic burden in Europe	France, Spain, Italy, Germany, UK	Cost analysis (structured literature review)		Drug, material, worforce, adverse events, IV complications	If costs associated with the management of morphine-related adverse events and IV-related complications are also considered, the total costs amount to €121.13–€132.43.
3	Doleman et al. [15]	Patient controlled analgesia: effective and cost-effective management of acute pain within the Emergency Department?	UK	Cost analysis (Randomised controlled trial)	20	Cost of equipment, analgesic drugs, and staff time.	Overall costs were higher with patient-controlled analgesia than standard care in both groups: pain from traumatic injuries incurred an additional £18.58 (€21.79 US$23.10) per 12 h; and non-traumatic abdominal pain an additional £20.18 (€23.67 US$25.09) per 12 h.
4	Pritchard et al. [16]	The cost-effectiveness of patient-controlled analgesia vs. standard care in patients presenting to the Emergency Department in pain, who are subsequently admitted to hospital					
5	Cullen et al. [3]	Cost and outcomes of assessing patients with chest pain in an Australian emergency department	Australia	Cost analysis (Prospectively study)	926	Cost and length of hospital stay (hospital administration record and inpatient costs (Australian refined diagnosis-related group reimbursement codes)).	The mean cost was highest in the ACS group ($13 509; 95% CI, $11 794 – $15 223) followed by other cardiovascular conditions ($7283; 95% CI, $6152–$8415) and non-cardiovascular conditions ($3331; 95% CI, $2976–$3685).
6	Hulten et al. [4]	Cost and Resource Utilization Associated With Use of Computed Tomography to Evaluate Chest Pain in the Emergency Department The Rule Out Myocardial Infarction Using Computer Assisted Tomography (ROMICAT) Study	USA	Cost analysis (observational cohort study)	368	Cost accounting system tracks all costs associated with each patient's hospital admission at a line-item level.	In comparison with usual care, cCTA-guided triage, whereby patients with no "coronary artery disease " are discharged, could reduce total hospital costs by 23% (P < 0.001).
7	Espinosa et al. [5]	Cost-Effectiveness of a Novel Blood-Pool Contrast Agent in the Setting of Chest Pain Evaluation in an Emergency Department	USA	Cost-effectiveness of three diagnostic strategies for patients with acute chest pain at the emergency department (decision tree model)	Simulation/ 10,000 patients	Published literature	BPCAs could have a significant impact in the diagnosis of acute chest pain, in particular for populations with high incidences of CIN.
8	Stowers et al. [6]	An Economic Analysis of an Aggressive Diagnostic Strategy With Single Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion Imaging and Early Exercise Stress Testing in Emergency Department Patients Who Present With Chest Pain But Nondiagnostic Electrocardiograms: Results From a Randomized Trial	USA	Cost-minimization analysis	46	Hospital costs were calculated using hospital department specific Medicare cost/charge ratios. Length of stay was calculated as total hospital room days billed (regular and intensive care).	Patients randomly assigned to the perfusion imaging–guided arm had $1,843 (95% confidence interval [CI] $431 to $6,171) lower median in-hospital costs and 2.0-day (95% CI 1.0 to 3.0 days) shorter median lengths of stay but similar rates of in-hospital and 30-day follow up events as patients in the conventional arm.

(*Continued*)

Table 1. (Continued).

	Authors (Year)	Title	State	Stude design	Population (n =)	Costs data inputs	Results
9	Wong et al. [7]	Diagnostic utility, safety, and cost-effectiveness of emergency department-initiated early scheduled technetium-99m single photon emission computed tomography imaging followed by expedited outpatient cardiac clinic visits in acute chest pain syndromes	Singapore	Cost- effectiveness (prospective, non-randomized study)	108	Estimated costs are based on prevailing averaged hospital discharge bills	Compared with standard strategy, early outpatient SPECT initiated by EMD physicians followed by cardiac clinic evaluation resulted in 2.9 days of hospitalization or $781.23 saved per patient per EMD visit.
10	Wyrick et al. [8]	Cost-Efficiency of Myocardial Contrast Echocardiography in Patients Presenting to the Emergency Department With Chest Pain of Suspected Cardiac Origin and a Nondiagnostic Electrocardiogram	USA	Cost-effectiveness (decision tree)	957	Costs estimated from national average Medicare charges adjusted by a cost–charge ratio	Preventing unnecessary admissions and tests would have saved an average of $900 per patient, in addition to reducing their ED stay
11	Priest et al. [9]	Cost-Effectiveness of Coronary Computed Tomography and Cardiac Stress Imaging in the Emergency Department	USA Australia	Cost-effectiveness (decision analytic model)	-	Average national reimbursement in the United States using Current Procedural Ter- minology codes and Clinical Classifications Software	The CTA strategies were cost saving (lower costs, higher quality-adjusted life-years) compared with stress ECG, echocardiography, and SPECT
12	Peitz et al. [10]	Association of Body Mass Index With Increased Cost of Care and Length of Stay for Emergency Department Patients With Chest Pain and Dyspnea	USA	Costs analysis (prospective, 4-center, outcomes study)	851	Costs for imaging, pharmacy, laboratory, and other service are groupings in the universal hospital claims submission form	BMI was associated with increases in cost of care and length of hospital stay for patients with chest pain and dyspnea.
13	Nieuwets et al. [11]	Medical consumption compared for TIMI and HEART score in chest pain patients at the emergency department: a retrospective cost analysis	Netherlands	Cost analysis (retrospective study)	680	Costs of hospital admission and ED visits were based on Dutch guidelines for medical cost analysis	With different cut- offs for low risk, HEART 0–2 (miss rate 0.7%), would have resulted in a total of €25 365 in savings, compared with €71 905 when an alternative low risk cut-off for TIMI of TIMI≤1 would be used (miss rate 3.0%).
14	Cakir et al. [12]	Acute Nontraumatic Chest Pain in Emergency Department and Cost-Effectiveness Evaluation	Turkey.	Cost analysis (retrospective study)	1028	Literature review	Fast and effective evaluation of ischemic CP in the ED and correct management of patients by correct determination of the risk factors provides a high level of cost-effectiveness

ED: emergency department; ACS: symptoms of possible acute coronary syndrome; cCTA: Coronary computed tomographic angiography; BPCA: blood-pool contrast agent; CIN: contrast-induced nephropathy; CAD: coronary artery disease; SPECT: single-photon emission computed tomography

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

according to Hulten et al., more accurate than a simple approach based on Medicare reimbursement values. It shows that the CCTA could have reduced total hospital costs by 23%.

CCTA is a less traumatic method than Coronary angiography, the conventional method.

This study is formative in two ways, since it shows that a single parameter can produce radically different results, if you take the time to study it. Indeed, when stenosis increases to more than 50%. As a result, the costs increase so much that the use of CCTA is ultimately more expensive than the traditional method.

CCTA is less traumatic than the reference method of invasive coronary angiography, but is nephrotoxic and has X-ray toxicity.

The more expensive BPCA contrast agents have a higher molecular weight, so they are less nephrotoxic [5]. Espinosa et al. attract our attention because it brings a progress in the medico-economic approach. In addition to the cost studied traditionally, it focuses on cost-effectiveness through an indicator: QALY which is an indicator to estimate the value of life (a healthy year of life corresponds to a QALY score of 1).

Not surprisingly, this method, although more expensive to purchase, is more cost-effective than conventional CCTA because it results in less toxicity.

Another alternative method to CCTA in the diagnosis of chest pain without evidence ischemia on ECG is single-photon emission computed tomography (SPECT) with technetium-99m. This method is considered more discriminatory than CCTA, resulting in lower costs and fewer adverse effects.

To evaluate this method from an economic point of view, Stowers et al. and Wong et al. took an interest in it.

American study shows a lower median cost of $1843 with SPECT compared to the conventional protocol and a median length of stay of 2 days [6].

Wong et al. show a saving of $566 (at the current Singapore dollar rate) and a reduced stay of 2.9 days [7].

These two studies, carried out 10 years apart and on two different continents, show similar results but are sufficiently different to question the relevance of cost-effectiveness studies because they depend on many factors: the population studied, the diagnostic protocol, the statistical method, the data processing or the different sources of cost documentation (literature, patient invoice, health insurance data).

Another difficulty for conducting medico-economic studies in emergency departments is the diversity of possible questions, almost as important as the number of existing protocols.

In the management of chest pain, we have seen CCTA, CCTA with BPCA and SPECT. To continue in the exhaustiveness, Wyrick et al. armed with computer software took an interest in contrast echocardiography (CCE) [8]. This method showed a good negative predictive value compared to the usual method, saving as much as $900 per patient.

In the same vein and with the same calculator, Priest et al., an American-Australian collective, wanted to compare multiple diagnostic strategies: stress ECG, stress echocardiography with stress or pharmacological, SPECT, CCTA alone and confirmed CCTA with SPECT [9].

CCTA strategies are less expensive than other strategies and the one combining SPECT also increases the patients' QALY indicator. Indeed, with a reduction in re-hospitalization due to false positives, patients have a more pleasant life.

We have previously seen that certain biases, such as the existence of thrombosis or stenosis, could modify the results of studies. In this context, Peitz et al. have shown the significant increase in the costs associated with a high body mass index in the management of chest pain and dyspnea in emergency departments [10].

The questioning of scientific work must therefore remain a rule and as many parameters as possible must be included in future medical and economic considerations in order to discriminate as much as possible against biases.

After constant improvement in the 'ultratechnological' diagnostic methods of patients with chest pain, the latest international recommendations are moving towards the use of simple risk scores. Nieuwets et al. have studied two of them: the predictive score of the degree of thrombosis in myocardial infarction (TIMI) and the HEART score (History, ECG, Age, Risk factors and Troponin) [11].

The use of these simple scores would save almost €80,000 out of 680 patients by discriminating against low-risk patients.

With regard to the international recommendations, Cakir et al. urge us to comply with them. Indeed, in this study, savings seems possible of up to $10 per patient treated in the emergency room for chest pain, simply by respecting some of the profitability rules dictated in the guidelines [12].

Drug analgesic strategy in emergency medicine

Pain in pre-hospital emergencies is an infrequent topic of study due to a lack of education of health care staff, fear of adverse effects due to opiates and the fact that analgesia is costly in terms of resources. Hubert et al. tried to demonstrate that the work overload related to analgesia could lead SMUR teams to abandon it [13]. Recording two useful scores to measure workload: the CCMS (Classification Clinique des Malades du SMUR) and the

SECSISMUR (Système d'Evaluation de la Charge en SoIns du SMUR) they showed that under analgesic, the duration of medical treatment is identical with an increase in workload and its intensity. This is a proposed reason for oligoanalgesia rooted in the mentalities of pre-hospital emergency teams: The time lost for analgesia would represent, at the end of the day, missed interventions.

Casamayor et al., using guidelines from five European countries, estimate the costs associated with the management of IV morphine by an emergency room nurse [14]. These costs include the cost of morphine, labor time, equipment, cost of adverse events, administration complications, including treatment costs, labor time and equipment for them.

This study is indicative of the distribution of costs since it shows that 73% are attributable to adverse events and complications and that the remaining three quarters are due to nurses' working time, while the cost of morphine is very low.

Conducting a medico-economic study solely on the price of a drug therefore does not seem relevant.

A good way to save on labour costs related to the administration of drugs and morphine, in particular, could be the use of Patient Controlled Analgesia (PCA). Its clinical advantages are no longer to be demonstrated in the treatment of post-operative pain, which is why the idea of using PCA in emergency departments appeared, with scores comparable to intermittent IV boluses. Doleman et al. and Pritchard et al. compare PCA to standard treatment by studying not only the pain experienced but also the cost necessary to avoid moderate to severe pain [15,16]. Taking into account the different costs, PCA is about twice as expensive as conventional morphine administration.

Discussion

Studies on medico-economics in an emergency department are very diverse. It is important to be cautious about their results. Indeed, none of the methods used are identical, the nature of the studies differs in their very nature (prospective, retrospective, cost-effectiveness, etc.) and the determination of emergency department costs differs according to the part of the world studied. The publications identified in our study focus on two main areas: the assessment of diagnostic costs in the context of chest pain and the drug analgesic strategy.

For cost-effectiveness or cost-usefulness evaluations as presented above, the bulk of the costs studied are direct costs.

However, for the medico-economic evaluation of a therapeutic innovation in the field of acute pain management, quality indicators should be taken into account, in addition to direct costs. When measuring quality, the six quality dimensions defined by The Institute of Medicine should be appraised. Haugland et al. [17] argue that this multidimensional approach to quality measurement seems particularly reasonable for services with a highly heterogenic patient population and complex operational contexts, like emergency medical services:

- Patient satisfaction:/patient centeredness
- Safety
- Effectiveness
- Efficiency
- Equity
- Timeliness

In addition, emergency services face, more or less frequently, peaks in activity and experience steady growth in their activity, requiring a highly structured organization likely to adapt to situations of high tension. The organizational variability of emergency departments, the variability in the typology of patients, the disparity in activity according to time of day, day, week or season associated with the complexity of the funding model make any non-systemic medico-economic study extremely delicate.

In view of these ways of operating an emergency service, the organizational impact should also be taken into account. To date, this dimension has not yet been assessed. The possible organizational impact of an innovation could be addressed from the perspective of the internal and external consequences of the organization.

Conclusion

In the field of pain management in an emergency department, the evaluation of diagnostic or therapeutic innovations is currently conducted on the basis of clinical and medico-economic studies. However, the implementation of an analgesic patient management strategy in an emergency department is a complex decision-making process that requires taking into account other dimensions such as organizational impact. New multi-criteria systemic methodologies must be proposed for new assessments.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

ORCID

Claude Dussart http://orcid.org/0000-0002-1091-9139
Humbert de Fréminville http://orcid.org/0000-0001-5613-0355
Virginie-Eve Lvovschi http://orcid.org/0000-0003-2903-1911

References

[1] Cordell WH, Keene KK, Giles BK, et al. The high prevalence of pain in emergency medical care. Am J Emerg Med. 2002;20:165–169.

[2] Coffey F, Wright J, Hartshorn S, et al. STOP!: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. Emerg Med J. 2014;31:613–618.

[3] Cullen L, Greenslade J, Merollini K, et al. Cost and outcomes of assessing patients with chest pain in an Australian emergency department. Med J Aust. 2015;202(8):427–432.

[4] Hulten E, Goehler A, Bittencourt MS, et al. Cost and resource utilization associated with use of computed tomography to evaluate chest pain in the emergency department: the Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography (ROMICAT) study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;6(5):514–524.

[5] Espinosa G, Annapragada A. Cost-effectiveness of a novel blood-pool contrast agent in the setting of chest pain evaluation in an emergency department. Am J Roentgenol. 2013;2014:710–719.

[6] Stowers SA, Eisenstein EL, Wackers FJ, et al. An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but nondiagnostic electrocardiograms: results from a randomized trial. Ann Emerg Med. 2000;35:17–25.

[7] Wong RC, Sinha AK, Mahadevan M, et al. Diagnostic utility, safety, and cost-effectiveness of emergency department-initiated early scheduled technetium-99m single photon emission computed tomography imaging followed by expedited outpatient cardiac clinic visits in acute chest pain syndromes. Emerg Radiol. 2010;17:375–380.

[8] Wyrick JJ, Kalvaitis S, McConnell KJ, et al. Cost-efficiency of myocardial contrast echocardiography in patients presenting to the emergency department with chest pain of suspected cardiac origin and a nondiagnostic electrocardiogram. Am J Cardiol. 2008;102:649–652.

[9] Priest VL, Scuffham PA, Hachamovitch R, et al. Cost-effectiveness of coronary computed tomography and cardiac stress imaging in the emergency department: a decision analytic model comparing diagnostic strategies for chest pain in patients at low risk of acute coronary syndromes. JACC Cardiovasc Imaging. 2011;4(5):549–556.

[10] Peitz GW, Troyer J, Jones AE, et al. Association of body mass index with increased cost of care and length of stay for emergency department patients with chest pain and dyspnea. Circulation Cardiovasc Qual Outcomes. 2014;7(2):292–298.

[11] Nieuwets A, Poldervaart JM, Reitsma JB, et al. Medical consumption compared for TIMI and HEART score in chest pain patients at the emergency department: a retrospective cost analysis. Br Med J. 2016;6:e010694.

[12] Cakir Z, Saritas A, Aslan S, et al. Acute nontraumatic chest pain in emergency department and cost-effectiveness evaluation. Eurasian J Med. 2008;40(3):119–123.

[13] Hubert H, Guinhouya C, Ricard-Hibon A, et al. Prehospital pain treatment: an economic productivity factor in emergency medicine? J Eval Clin Pract. 2009;15:152–157.

[14] Casamayor M, Didonato K, Hennebert M, et al. Administration of intravenous morphine for acute pain in the emergency department inflicts an economic burden in Europe. Drugs Context. 2018;7:212524.

[15] Doleman B, Williams JP. Patient controlled analgesia: effective and cost-effective management of acute pain within the emergency Department? Anaesthesia. 2017;72(8):935–939.

[16] Pritchard C, Smith JE, Creanor S, et al. PASTIES writing group. The cost-effectiveness of patient-controlled analgesia vs. standard care in patients presenting to the Emergency Department in pain, who are subsequently admitted to hospital. Anaesthesia. 2017;72(8):953–960.

[17] Haugland H, Rehn M, Klepstad P, et al.,EQUIPE-collaboration group. Developing quality indicators for physician- staffed emergency medical services: a consensus process. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2017 Feb 15;25(1):14. DOI:10.1186/s13049-017-0362-4

Correspondances

Réflexions sur la pertinence de la relation thérapeutique personnalisée dans le nouveau contexte de l'antalgie aux urgences

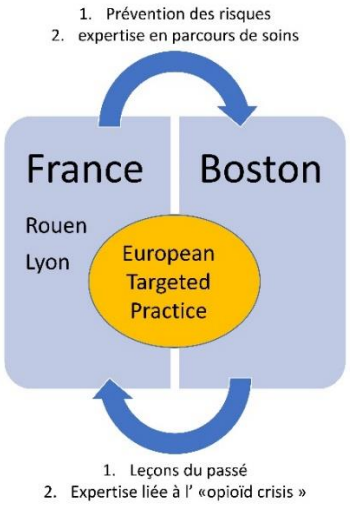


Figure 85 - Acteurs impliqués

Résumé

Dans 2 correspondances, nous avons voulu insister sur l'importance du médecin urgentiste et de sa relation personnalisée au patient, pour relever les défis de son environnement aux urgences, qu'ils soient sociétaux (« opioid crisis »), ou d'un niveau organisationnel plus habituel. Une hétéroévaluation de la douleur par le praticien n'est pas souhaitable, mais la prise en compte du patient de façon « déconnectée » de ses interlocuteurs ou de son profil dans son ensemble ne nous paraissent pas efficients. Dans une première lettre à l'éditeur/réponse aux auteurs, nous exposons le caractère irremplaçable de l'interrogatoire médical pour la prévention des addictions aux opioïdes et le risque des protocoles délégués automatiques suite à des voies facilitées d'administration (orales ou intranasales) suite à une publication de Cragg et al (annexe 3 article 1)[201]. Dans la 2e correspondance, nous confirmons ce que pensent les auteurs (annexe 3 article 2) [170] sur une évaluation de la « vraie sensation douleur » irréalisable mais nous prolongeons leur « modèle » intellectuel en proposant une démarche plus systémique. Les échelles d'évaluation sont utiles si elles sont jugées comme évaluation d'une communication partagée, bipartite, qui résulte aujourd'hui de multiples enjeux intériorisés par les 2 parties.

Lettre à l'éditeur / réponse aux auteurs - 1

ARTICLE 5 :

Le « réflexe opiacé » en secteur de tri n'est pas une solution aux urgences chez les patients naïfs d'opioïdes

V E LVOVSCHI, C DUSSART, C CAMARGO

https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.08.447

Funding and support: By *Annals* policy, all authors are required to disclose any and all commercial, financial, and other relationships in any way related to the subject of this article as per ICMJE conflict of interest guidelines (see www.icmje.org). The authors have stated that no such relationships exist.

1. Schenkel SM, Wyer PC. Evaluating clinical decision tools: can we optimize use before they turn us into fools? *Ann Emerg Med*. 2019;74:69-71.
2. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol*. 2013;168:2153-2158.
3. Plewa MC, Gibson D, Bingham S, et al. Inter-observer reliability and test characteristics of the HEART score in predicting low-risk admissions to an observation unit for cardiac evaluation. *Acad Emerg Med*. 2014;21(suppl 1):S185-S186.
4. Niven WGP, Wilson D, Goodacre S, et al. Do all HEART scores beat the same? evaluating the interoperator reliability of the HEART score. *Emerg Med J*. 2018;35:732-738.

In reply:

As academics, we write in fervent hope that our work will be read, eager for readers who consider a point, chew on it, and then either advance or contest the argument. With this in mind, we want to thank Morris et al[1] for their thoughtful commentary.[1] You have made our day.

We agree that reliability is an essential element in the assessment of any measure and in the development of a clinical decision tool. The examples from the History, ECG, Age, Risk Factors, and Troponin score are elucidating. In general, assessment of reliability of the individual elements of a tool should precede its development and validation. Ironically, although the makers of a tool should consider interobserver agreement in candidate variables, tools that incorporate predictors with low reliability may still perform well; an example is "alternative diagnosis to deep venous thrombosis as likely or more likely" in the Wells criteria for deep venous thrombosis.[2] For tools that are not well validated—CURB-65 is one of these—reliability of individual predictors is of particular importance; tools well validated in practice, on the other hand, may include variables associated with surprisingly low reliability.

Bearing in mind that 3 is a magic number,[3,4] we would like to suggest that there is benefit to maintaining a 3-question assessment of clinical decision tools. This leaves 2 options: 1 question should either be replaced or modified. We entrust this decision to the reader. Because the question of consistent calculation is an essential element in usability, perhaps it is in this second question that consideration of reliability belongs. Concern in regard to effective validation, regardless of the reliability of the component elements, remains at the heart of question 3.

Stephen M. Schenkel, MD, MPP
Department of Emergency Medicine
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, MD

Peter C. Wyer, MD
Emergency Medicine
Columbia University Medical Center
New York, NY

https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.08.449

Funding and support: By *Annals* policy, all authors are required to disclose any and all commercial, financial, and other relationships in any way related to the subject of this article as per ICMJE conflict of interest guidelines (see www.icmje.org). The authors have stated that no such relationships exist. Dr. Schenkel reports having minority holdings in a variety of stocks and providing expert testimony on a medical liability case. Neither is associated with the topic of this article.

1. Morris N, Reynard C, Oliver G, et al. When using clinical decision tools, clinicians should assess their reliability before implementation. *Ann Emerg Med*. 2019;75:119-120.
2. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995;345:1326-1330.
3. Dorough B. Bob. Dorough: Three Is A Magic Number Lyrics. Available at: https://lyrics.fandom.com/wiki/Bob_Dorough:Three_Is_A_Magic_Number. Accessed September 20, 2019.
4. Lease EB. The number three, mysterious, mystic, magic. Classical Philology XIV. 1919;14:56-73. Available at: https://www.journals.uchicago.edu/doi/pdfplus/10.1086/360206. Accessed August 14, 2019.

Opioid Reflex at Triage Is Not a Solution for Opioid-Naive Patients in Emergency Departments

To the Editor:

We thank Cragg et al[1] for their systematic review on risk factors for misuse of prescribed opioids in opioid-naive patients presenting to the emergency department (ED). They established that first opioid exposure can lead to opioid misuse, especially in young men with a specific medical history pattern. We were very interested in this article but suggest that the meta-analysis may lead (unintentionally) to the impression that only the

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

individual patient risk factors should be taken into account to avoid opioid crisis. The authors did acknowledge that they were unable to assess provider- and system-level risk factors because of the lack of such data in literature. They mention one environmental factor related to the patient insurance system, but none related to ED organization. Indeed, we are not aware of any published data that assess the effect of organizational choices on opioid prescribing. We consider this observation an important result in itself, an outcome rather than a limitation, which deserves further comment.

Oligoanalgesia in the ED remains a major organizational concern worldwide, and ED crowding is recognized as a high-risk factor for poor acute pain management.[2] Many EDs use intravenous morphine titration to manage acute severe pain, but this standard of care may require too much time, as well as logistical and human resources, to be correctly applied in an ED crowding context. In response, nurse-delegated protocols that provide opioids without venous access are becoming an attractive solution for optimizing ED throughput in trauma.[3] However, no study to our knowledge has quantified the misuse linked to automatic opioid protocols at triage. In some European countries, intranasal sufentanil therapy is one of the new alternatives proposed immediately at patient arrival.[4] Nevertheless, this approach is probably dangerous for opioid-naive patients. US EDs' experience has highlighted the high addictive potential of opiates in this specific population. Thus, shortening time to analgesic delivery in accordance with only an initial short VAS pain assessment cannot be a relevant goal in the new global context. Physicians need time to contextualize their initial opioid prescription and to balance initial pain assessment with other decision criteria[1] to select the most suitable opioid type and administration route. Opioid sparing is already recommended in several acute pain pathologies, such as renal colic or low back pain.[5] Likewise, we should focus on ED organization to protect opioid-naive patients from a high risk of opioid misuse.

Emergency physicians have the opportunity to prevent an opioid epidemic in European countries so that they do not follow the US trajectory. There is still time to rationalize our opioid protocols. As a primary concern, emergency physicians should resist the temptation of opioid reflex at triage to solve organizational difficulties. Targeted opioid practice should prevail whatever the crowding context, for minor trauma as for other ED care pathways.

We believe that opioid tapering should begin at the first step of pain strategies. Limiting implementation of automatic opioid protocols at triage is essential for the specific management of opioid-naive patients in EDs.

Virginie E. Lvovschi, MD
Emergency Department
Rouen University Hospital
INSERM 1073
Department of Digestive Physiology and CIC-CRB 1404
Normandie University
Rouen, France

Claude Dussart, PhD
Lyon Public Hospices
France
Systemic Health Pathway Laboratory
Lyon, France

Carlos A. Camargo, Jr, MD, DrPH
Department of Emergency Medicine
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
Boston, MA

https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.08.448

Funding and support: By Annals policy, all authors are required to disclose any and all commercial, financial, and other relationships in any way related to the subject of this article as per ICMJE conflict of interest guidelines (see www.icmje.org). The authors have stated that no such relationships exist.

1. Cragg A, Hau JP, Woo SA, et al. Risk factors for misuse of prescribed opioids: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med*. 2019;74:634-646.
2. Pines JM, Hollander JE. Emergency department crowding is associated with poor care for patients with severe pain. *Ann Emerg Med*. 2008;51:1-5.
3. Caspi S, Meidan R, Peless E, et al. Nurse-initiated oral opioid pain protocol improves the quality of musculoskeletal pain management in the emergency department. *Int Emerg Nurs*. 2019;43:29-33.
4. Blancher M, Maignan M, Clapé C, et al. Intranasal sufentanil versus intravenous morphine for acute severe trauma pain: a double-blind randomized non-inferiority study. *PLoS Med*. 2019;16.
5. Motov S, Drapkin J, Butt M, et al. Analgesic administration for patients with renal colic in the emergency department before and after implementation of an opioid reduction initiative. *West J Emerg Med*. 2018;19:1028-1035.

Ultrasonographic Diagnosis of Traumatic Eye and Orbital Injuries: Critical Evaluation of Patient Selection Criteria

To the Editor:

We read with great interest the article by Ojaghihaghighi et al[1] in regard to ultrasonographic diagnosis of traumatic eye injuries. We have the following comments

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

Lettre à l'éditeur/réponse aux auteurs - 2

ARTICLE 6 :

Une approche systémique pour compléter le modèle d'évaluation multimodal de la douleur

V E LVOVSCHI, M ROUSSEL, C DUSSART

A Systemic Approach to Complete the Multimodal Assessment Model of Pain

To the Editor:

We would like to thank Wideman and colleagues for their narrative review focused on the subjective experience of pain, its expression, and its integration in pain assessment strategies. Inferring pain in others is a difficult challenge, and a lack of narrative knowledge can lead to oligoanalgesia,[1] through inadequate pain reports. Although we are convinced that a multimodal strategy of pain evaluation is inescapable (qualitative and quantitative criteria, self-reports, and third-person measurements), we would like to complete Wideman's proposed framework. In our opinion, the authors stopped at the first stage of a systemic approach.

The figure in Wideman's review gives the impression, perhaps unintentionally, of an isolated patient, with a pain experience frozen in time, that cannot adapt and change during the patient-physician communication. The physician is symbolically represented in a white coat as a simplified figure of the physician's function. Other third persons such as accompaniers or other care providers are absent, and the rest of the environment is reduced to a single word.

First of all, we wish to remind readers that physicians are complex actors, with their own cognitive functioning, their own influences (culture, age, self-pain experience, etc), and in their own work context (pain education, overcrowding, medicoeconomic context, etc). Narrative medicine acknowledges this physician variability.[2] Some studies dedicated to oligoanalgesia have shown that pain assessment is dependent on the quality of the patient-physician relation,[3] which is sometimes directly linked to physician characteristics. Distrust, stoicism, stereotyping, and unconscious bias have a recognized negative influence on pain evaluation.

Although we do understand the importance of defending a patient-centered approach, language is a communication tool, the characteristics of which must be put into perspective: First, it is essential to consider the patient's cultural background, cognitive abilities, and educational level to contextualize modalities of verbal expression of pain. Second, pain narration is inseparable from the person to whom it is addressed. Indeed, patient-physician communication is motivated by a systematic therapeutic alliance, based on a reciprocal patient-physician contract. Pain expression cannot be considered without the final shared aim of pain relief. Pain experience is difficult to assess, but nonetheless eligible for treatment. The placebo effect is the first nonspecific pain treatment linked to communication. Interactions between physician and patient pain narrations lead to an evolution of the pain experience.

Thus, pain experience is fundamentally unobservable, but its expression is a consequence of multiple dynamic exchanges that can be modelized. To contextualize a patient's pain assessments, we must take into account all the interactions between the patient and the environment and their evolution. A systemic approach would allow us to consider all of the parts of this multidimensional framework (Fig. 1). Systemic refers to an "all unified" whole with interdependent parts, which cannot be studied separately or in parallel by adding them together.[4] We believe that interaction and interactivity are proteiform concepts that cover complex processes. The use of modeling complexity, in accordance with the principles set forth by Edgar Morin, should allow us to think about interactions with a systemic approach.

For the patient, the environment is a spatial scene (on several levels), with human and "nonhuman" components, but it also has a temporal aspect. In this way, acute pain does not generate the same communication environment as chronic pain: The therapeutic alliance is not the same, and patients and physicians expect rapid therapeutic actions and results. One of the best examples of this accelerated communication, focused on the practical objective of effective therapy, is found in severe acute pain in the emergency room (ER). Moreover, the patient has to deal with "multipartner" exchanges, expressing pain to the different care providers and not only in a 1-way patient-physician narrative process. The patient is in a complex environment that generates "overinteractions." ER can be considered as a climax. Thus, it is a challenging place to assess the patient's pain expression. Each individual patient must be constantly contextualized by the ER staff within a global nosographic framework, including the characteristics of painful complaints. Pain narration must be an encounter between the semantic field of the care providers and that of the patient.

Lastly, there is nothing groundbreaking about studying dichotomized evaluation using heteroevaluation and self-evaluation tools without studying their interactions.[1] Moreover, on a practical level, it only makes the process more cumbersome, without sticking to the reality of the interactions between the self-reports and third-person measurements. Care providers often start from the patient's score, reinterpret it, and weight it,[5] and, on the other hand, patients try to guess the physician's or nurse's rating expectations. Novel

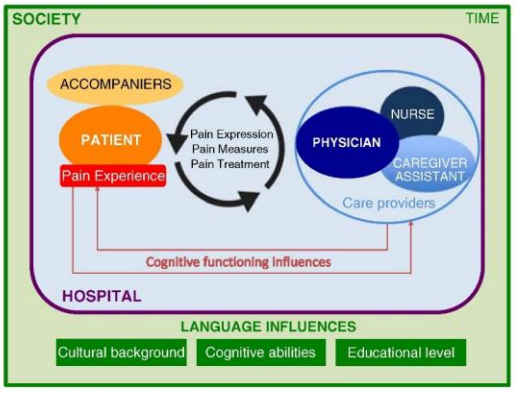


FIGURE 1. Patient and environment interactions according to a systemic approach.

The authors declare no conflict of interest.
Doi: 10.1097/AJP.0000000000000715

Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

multicriteria tools must be developed for shared semantic pain expression. Systemic knowledge must be incorporated into basic evaluation strategies that are not adapted to the complexity of pain assessment. Severe acute pain in the ER could be a focus for clinical research, as oligoanalgesia remains an unresolved issue, and the criteria for evaluating pain are constantly challenged.[6]

Virginie E. Lvovschi, MD*†
Mélanie Roussel, MD*
Claude Dussart, PhD‡
*Emergency Department, Rouen University Hospital, INSERM 1073
†Department of Digestive Physiology and CIC-CRB 1404, Normandie University Rouen
‡Lyon Public Hospices, Systemic Health Pathway Laboratory, Lyon, France

REFERENCES

1. Wilson JE, Pendelton JM. Oligoanalgesia in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 1989;7:620–623.
2. Charon R. The patient-physician relationship. Narrative medicine: a model for empathy, reflection, profession, and trust. *JAMA*. 2001;286:1897–1902.
3. Miner J, Biros MH, Trainor A, et al. Patient and physician perceptions as risk factors for oligoanalgesia: a prospective observational study of the relief of pain in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2006;13:140–146.
4. Morin E. Organization and complexity. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;879:115–121.
5. Bijur PE, Bérard A, Esses D, et al. Lack of influence of patient self-report of pain intensity on administration of opioids for suspected long-bone fractures. *J Pain*. 2006;7:438–444.
6. van Zanden JE, Wagenaar S, Ter Maaten JM, et al. Pain score, desire for pain treatment and effect on pain satisfaction in the emergency department: a prospective, observational study. *BMC Emerg Med*. 2018;18:40.

Q3:
Wideman TH et al,The Multimodal Assessment Model of Pain: A Novel Framework for Further Integrating the Subjective Pain Experience Within Research and Practice.Clin J Pain. 2019 Mar;35(3):212-221. doi: 10.1097/AJP.0000000000000670.

Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
Copyright © 2019 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DISCUSSION GENERALE

REPONSES AUX OBJECTIFS

Chaque étude avait ses propres objectifs scientifiques pour répondre à la double problématique posée dans cette thèse. Certains ont pu être atteints, d'autres non. Malgré ce bilan mitigé, notre travail a bénéficié d'une visibilité maximale, comme en témoigne les nombreuses communications scientifiques en 2019, et les publications connexes. Cet intérêt porté par différentes communautés scientifiques (médecine d'urgence, médecine de la douleur), y compris sur le plan européen, témoigne de la pertinence des problématiques soulevées dans cette thèse et de l'attente créée, même pour des résultats partiels.

Dans cette thèse, beaucoup de méthodologies d'études ont été utilisées (étude de dose en phase I chez des volontaires sains, comparaison de traitement par étude randomisée, épidémiologie clinique, revue de la littérature…) et différentes techniques en recherche scientifique ont été explorées (modèles neurophysiologiques, modèles pharmacocinétiques, simulation de décision). Ce cahier des charges ambitieux a permis aux différents acteurs impliqués de développer des expertises aux frontières de leurs activités habituelles (notamment pour les cliniciens) et de mieux maîtriser certaines facettes de l'activité recherche, comme le recours aux appels d'offres nationaux de financement ou une meilleure utilisation de certains types de valorisation scientifique intermédiaire (study protocol, letters). L'environnement administratif et économique de ces travaux a été un facteur de réussite de ce travail, et parfois un facteur limitant. Mais cette thèse a cependant le plus souvent rempli son objectif de liaison interprofessionnelle, au niveau local (CHU de Rouen), comme au niveau national, nos résultats dans des champs disciplinaires variés en sont l'expression. Les difficultés rencontrées ensemble durant ces nombreuses années d'optimisation des protocoles de recherche (8 versions pour AEROMORPH1) ont été l'occasion de capitaliser sur l'expérience acquise. Loin d'être épuisée, la dynamique créée entre les acteurs se poursuit au-delà des objectifs initiaux comme en témoigne le paragraphe « perspectives » de cette thèse.

Nous exposons dans les paragraphes suivants, une analyse par étude des résultats attendus dont nous disposons à la fin de ce travail, des résultats qui ne pourront être définitivement obtenus, et des résultats supplémentaires générés par nos recherches. Une représentation schématique pour nos deux premières études (AEROMORPH1 et CLIN-AEROMORPH) synthétise ces résultats.

ETUDE AEROMORPH1

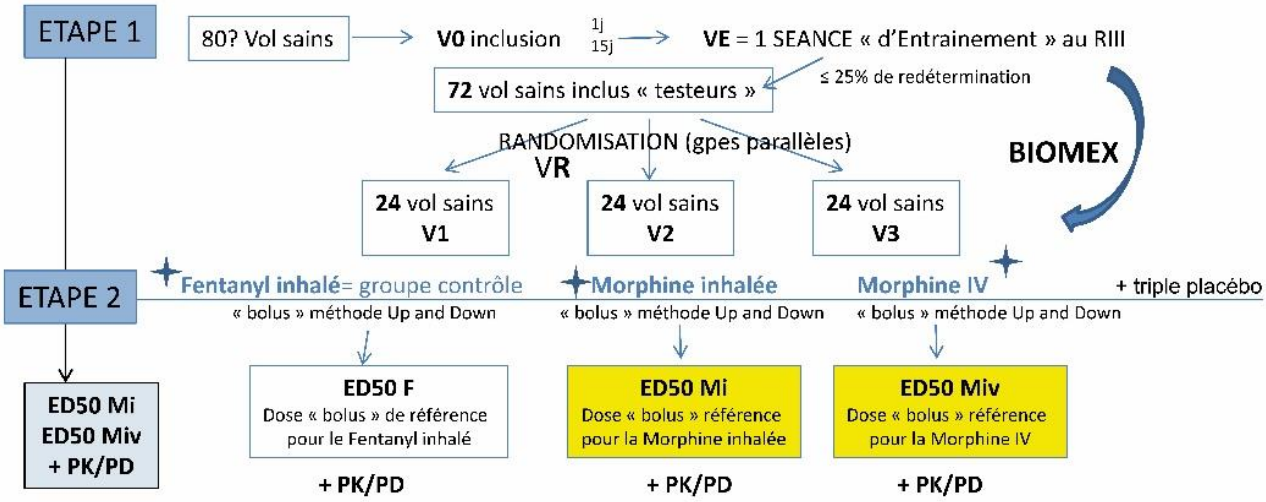


Figure 86 - Planification de l'étude AEROMORPH1 – Design 3

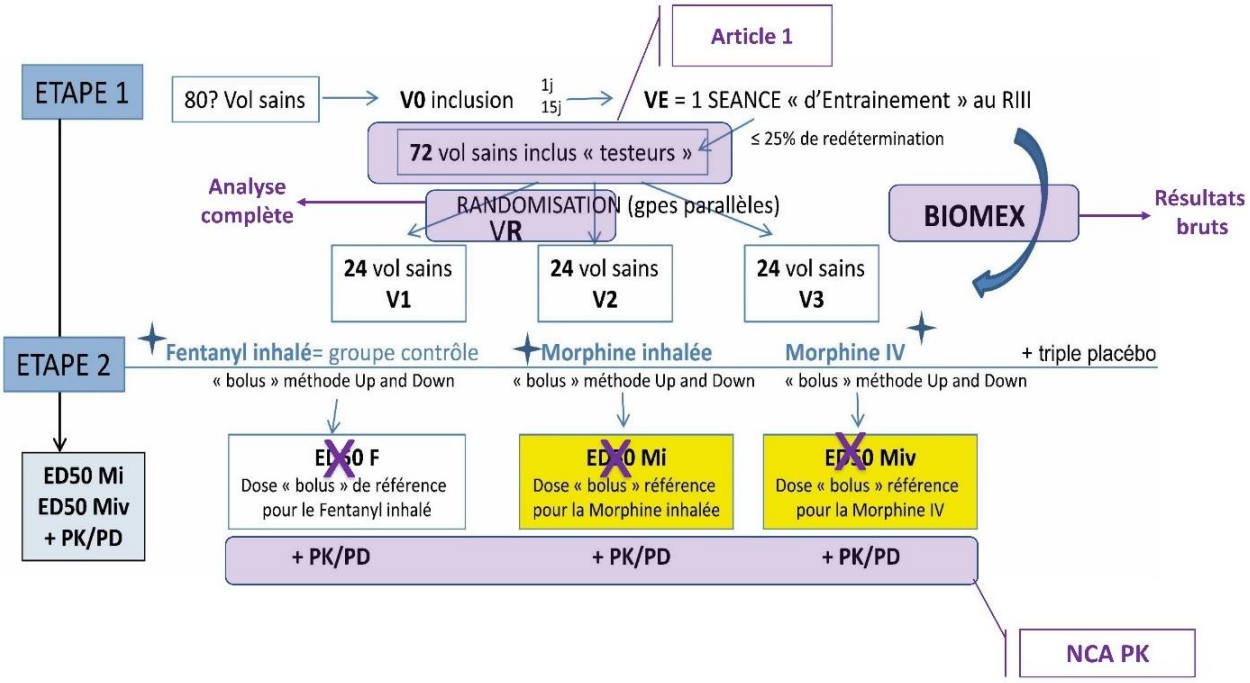


Figure 87 – Résultats de l'étude AEROMORPH1

Pour l'étude AEROMORPH1, la réponse aux objectifs est définitivement impossible tels qu'ils avaient été formulés et hiérarchisés il y a 6 ans.

- Une phase d'apprentissage du modèle très longue

Dans l'étude AEROMORPH1 nous avons d'abord dû optimiser notre modèle de douleur provoquée nociceptive par réflexe RIII devant une littérature indéquate et amender 8 fois le protocole. En tout 8 procédures d'inclusion auront été nécessaires, pour 72 volontaires sains, certains ont participé à 6 séances en tout de stimulations neurophysiologiques. Nous avons produit un modèle hétérogène à 3 designs neurophysiologiques, des incrémentations de stimulations plus ou moins importantes et avec une stimulation test à 20 mA pour seulement une partie des volontaires.

Outre l'impact économique de cet allongement de mise au point des procédures (budget alloué par le PHRCN insuffisant), les liens interdisciplinaires ont été parfois difficiles à maintenir, avec des personnes ressources changeant d'établissement, ce qui a ralenti l'analyse des données biologiques liées à l'étude.

Cet allongement a aussi eu un impact scientifique sur la capacité à atteindre le critère de jugement principal de l'étude avec aussi peu de validité extrinsèque (75% de redétermination du seuil de douleur modérée), mais c'est un constat à posteriori, et nous l'aborderons dans le paragraphe suivant (limites), puisque l'on ne pouvait l'anticiper avant la complète analyse des résulats occasionnés à la première étape de notre étude (3 ans de travail d'exploitation des données).

- Des doses trop limitées

Dans le cadre réglementaire du PHRCN certaines contraintes ont pu compromettre la réalisation de l'objectif principal de notre étude. Malgré une autorisation initiale de l'ANSM et du CPP sollicités, nous avons dû accéder à la requête du Comité de Surveillance Indépendant de notre étude concernant une limitation des doses administrées pour éviter la survenue d'effets secondaires graves chez le volontaire sain. Dans le groupe G3, de traitement morphinique intraveineuse, les doses appliquées sont considérées comme ayant un effet thérapeutique connu. Mais en nébulisation, les quantités utilisées dans la littérature dédiée aux aérosols de fentanyl et de morphine dans le patient dyspnéique ou le volontaire sain non douloureux sont plus élevées. Le critère de jugement ne pouvait être atteint dans au moins les 2 bras aérosols de traitement à ce niveau de limitation de dose. Sur le plan pharmacocinétique, l'impact global de cette limitation de dose trop stricte est une étude PK/PD incomplète. Le faible nombre de sujets randomisés dans les bras de traitement du fait des doses plafonds a remis en cause la pertinence de l'analyse en PK pop prévue par le protocole. Les analyses pharmacocinétiques sur le groupe G2 (fentanyl) témoignent d'ailleurs d'une concentration sanguine très modeste à ces quantités

administrées. Le biais analytique lié à la méthode de dilution de la morphine et de ses métabolites est donc maximal dans ce sous-groupe.

Au final, le critère de jugement principal de l'étude n'a pu être atteint pour les diverses raisons exposées ci-dessus, avec un calcul de dose et d'un facteur de conversion entre l'IV et l'inhalé impossible. De plus l'étude pharmacodynamique est remise en cause. Les volontaires étant restés douloureux, la liaison concentration effet avec des EVA très peu fluctuantes paraît peu pertinente. Cependant, certains des objectifs secondaires de l'étude ont été atteints :

- Premièrement, on dispose tout de même de résultats pharmacocinétiques exploitables concernant la morphine en aérosol selon la technique novatrice que nous proposons (paragraphe « résultats suplémentaires »).

Nos aérosols de 5 minutes en air à 10 l /min sont parfaitement décrits. Par ailleurs la sécurité de ces aérosols et leur confort est démontré au moins jusqu'à une dose de 8 mg de chlorhydrate de morphine. Enfin, l'analyse NCA PK pourra être comparée à celle obtenue dans CLIN-AEROMORPH comme prévu, l'influence des facteurs liés à la pathologie douloureuse aux urgences comparée à un mécanisme artificiel de douleur nociceptive provoquée. Même si un facteur de conversion entre dose inhalée et dose intraveineuse pour la morphine ne pourra être proposé, la comparaison des données pharmacocinétiques entre les 2 études permettra tout de même d'émettre des hypothèses de différence de biodisponibilité et de volume de distribution. Ceci est d'autant plus pertinent que seule l'étude AEROMORPH1 s'est intéressée à la pharmacocinétique de la morphine IV (groupe G3).

- Par ailleurs, l'étude ancillaire BIOMEX a pu être totalement réalisée.

Même si ses résultats sont « négatifs », ils sont de bonne qualité et constituent une réponse aux objectifs posés. La signification de ces résultats négatifs et les limites de notre méthodologie de recherche seront discutées dans le paragraphe suivant (limites).

- Enfin, nous avons généré des travaux de recherche prolixes supplémentaires sur la période initiale d'entrainement électrophysiologique.

L'article 1 expose ces résultats valorisables sur les profils douloureux nociceptifs, mettant en lumière un profil « endurant », à mieux investiguer en terme de régulation supraspinale.

ETUDE CLIN-AEROMORPH

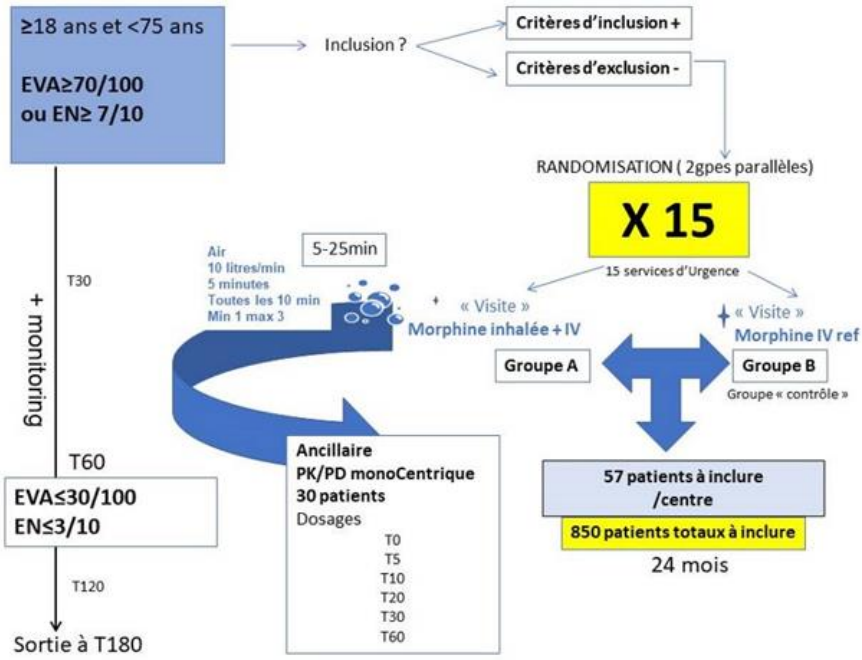


Figure 88 - Planification de l'étude CLIN-AEROMORPH

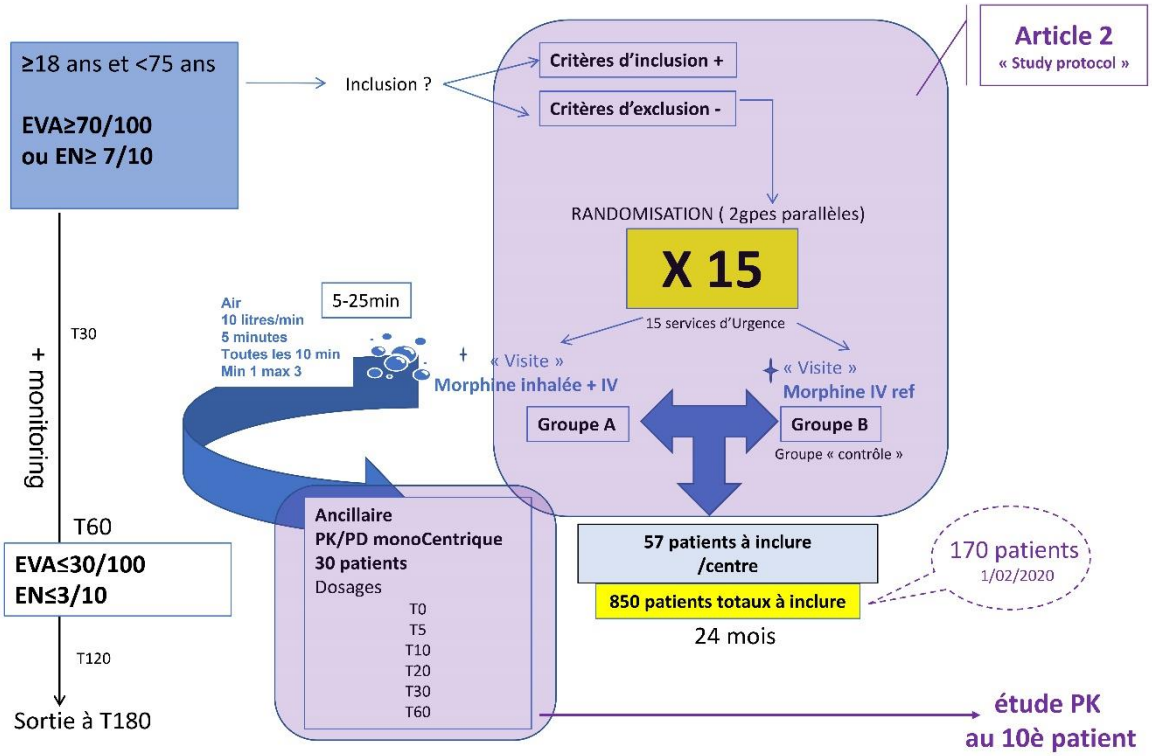


Figure 89 - Résultats correspondants à l'étude CLIN-AEROMORPH

Pour l'étude CLIN-AEROMORPH, le taux d'inclusion actuel ne permet pas de rendre des résultats concernant l'objectif principal de l'étude dans ce manuscrit. Au premier février, le nombre de randomisés dans CLIN-AEROMORPH était de 170 patients, avec seulement 8 centres actifs inclueurs sur 16. La dernière « Newsletter » concernant le protocole est disponible annexe 2 figure 102, et fait état des courbes d'inclusion. Le protocole a déjà fait l'objet d'un amendement pour prolongation des inclusions jusqu'en 2021.

En attendant de pouvoir répondre sur sa capacité à remplacer une partie des bolus intraveineux de la titration morphinique standard actuelle, nous avons décidé de publier le protocole pour lui-même, fruit d'un travail collaboratif là encore exigeant et rigoureux. Par ailleurs, dans le cadre réglementaire du PHRCN une analyse intermédiaire pharmacocinétique a été proposée au Comité de Surveillance Indépendant (CSI) de notre étude pour garantir l'éthique du protocole, et vérifier que notre titration avait au moins un rationnel pharmacocinétique en cas de moindre efficacité sur les 10 premiers patients. Sans compromettre les bonnes pratiques cliniques nous avons choisi de communiquer ces résultats, car ils confirment le bien-fondé de notre démarche, en plus de permettre la poursuite de l'essai. L'analyse PK NCA retrouve des données qui permettent aux autres chercheurs en algologie de disposer de données « basales » pour la morphine inhalée à 10 ou 15 mg, en bolus unique de 5 minutes, ou en titration (Cmax, Tmax, AUC estimée, etc..). En effet nos résultats chez les volontaires sains ne correspondent pas aux doses testées en pathologie dans la littérature[270,273].

Au total, l'étude CLIN-AEROMORPH permet déjà un certain nombre de conclusions sur cette technique innovante de titration par nébulisation des opiacés, même si elle est inachevée. La tolérance dans les 2 bras de traitements testés n'impose ni arrêt prématuré ni analyse intermédiaire.

ETUDE EPIMORPH

Dans l'étude EPIMORPH les objectifs annoncés ont pu être atteints. Nous avons réussi à mener une première étude semi-quantitative sur la prise en charge de la douleur sévère aux urgences dans notre CHU, en proposant une évaluation au lit du malade de l'adhésion à un traitement recommandé sur le plan national. C'était aussi la première fois qu'une équipe d'épidémiologistes et de pharmaciens cliniques venaient évaluer des pratiques professionnelles sur le terrain, aux urgences, plutôt qu'au CIC. La faible prévalence des titrations morphiniques intraveineuses est un résultat majeur et l'analyse des déterminismes de ce faible taux est bien documentée.

Les inclusions se sont déroulées sans difficulté grâce au concours d'une équipe dédiée au lit du malade présente tous les jours, et une volonté simple des médecins et infirmiers du service de participer à l'audit. Le taux d'évaluation des EVA et EN était très élevé à l'IAO comme attendu (plus de 98%) et nous permettait une étude robuste sur la prévalence de non-titration morphinique dans une population de patients sélectionnés. Notre questionnaire de recueil des raisons de non-titration a été performant, aucun texte libre n'a été nécessaire, les items ont été choisis sans difficultés par les professionnels audités. Nous avons d'ailleurs réussi à mettre en lumière les méfiances liées aux outils d'évaluation de la douleur en évitant une certaine forme de censure, et nous avons pu favoriser l'expression des mécanismes de décision liés à l'intégration de la typologie douloureuse dans le choix du traitement antalgique. Par contre, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence le poids des critères organisationnels dans la décision de prescription des urgentistes alors qu'en discussion informelle, ils s'en ouvrent régulièrement sur leur lieu de travail. Mais ce sont des résultats négatifs exploitables. Les limites de notre travail, notamment à ce sujet seront discutées ci-après (limites).

ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE DE LA DOULEUR DANS UN SERVICE D'URGENCE

Nous avons réalisé une étude de la littérature dans le but de mieux établir les critères d'évaluation d'une innovation en antalgie opiacée sur le plan médico-économique. Cette revue de la littérature a été suffisamment pertinente pour être publiée devant l'absence de données transversales antérieures, mais elle n'a pas pu répondre aux objectifs globaux de la problématique posée. Seules 2 études sur l'administration de morphine aux urgences répondaient à nos critères. D'une part leur analyse spécifique ne nécessitait pas un travail de revue thématique aussi large. D'autre part, les critères d'évaluation proposés étaient différents entre les 2 articles. Cette revue nous a juste conforté dans l'idée qu'il fallait proposer un travail à part entière sur cette thématique avec un objectif d'innovation méthodologique, ou d'adaptation d'outils utilisés dans d'autres domaines de santé publique.

LIMITES DU TRAVAIL

A la fin de ce travail de thèse, nous sommes en mesure de faire le bilan des limites méthodologiques de nos protocoles d'étude, ce qui doit relativiser leur pertinence dans le contexte scientifique global.

AEROMORPH1

- Un modèle douleur peu reproductible

Dans l'étude AEROMORPH1, le choix de tester un modèle de douleur provoquée par electrostimulation sur volontaire sain naïf en souhaitant un taux de reproductibilité élevé du modèle (moins de 25% de redétermination) était probablement un choix mal éclairé. Dans ce modèle nociceptif RIII, la reproductibilité assurée par les auteurs [280,284,308,314] était en fait liée à un phénomène d'entrainement à la douleur y compris dans sa perception supraspinale. Par conséquent, la variabilité intrinsèque et extrinsèque de notre modèle était forcément plus élevée. Ceci est d'autant plus vrai que notre protocole consistait en la réalisation de stimulations d'intensité croissante pour déterminer un seuil d'apparition du réflexe RIII, et que nous essayions de déterminer simultanément un seuil de douleur modérée par ces stimulations croissantes. Concernant la détermination du seuil neurophysiologique (enregistrement du réflexe RIII), la plupart des travaux antérieurs randomisaient leurs intensités de stimulation, et calculaient des « seuils » de réflexe RIII, en acceptant une proportion de 20% d'échec d'apparition du réflexe à une intensité donnée[278–280,314,315]. Dans notre cas, la détermination était progressive et on cherchait la première intensité pour laquelle le signal se maintenait. Notre démarche était donc très différente. De plus, dans la littérature la plupart des auteurs cherchent à minimiser la variabilité des influences supraspinales de la nociception en créant un apprentissage « cognitif » de la correspondance entre intensité de stimulation, influx spinothalamique et « codage » EVA en retour de communication par des séances d'entrainement, mal décrites mais systématiquement explicitées[61,86,89,281]. Dans notre cas, nous avons plutôt voulu minimiser les phénomènes de stress (stimulation de déstressage de 2 mA) que voulu créer un biais sur l'évaluation subjective de la douleur, et nous avons utilisé une seule stimulation « balise douleur » (stimulation test à 20 mA). Notre hypothèse était que notre critère de jugement à T7 minutes ne devait pas être biaisé par un apprentissage de la douleur et la compréhension de l'objectif douleur par le volontaire sain. A contrario, le défaut de cette

démarche est que cette détermination du seuil douloureux modéré n'est probablement pas reproductible, d'une journée à l'autre, d'un volontaire à l'autre. Le signal EMG obtenu à l'obtention du réflexe RIII est probablement reproductible, lui, pour une intensité proche, mais pas la perception de la douleur correspondante. Nous avions admis un pourcentage de variabilité intrinsèque conforme à la littérature, mais nos 2 premiers designs d'étude avaient fondé l'un des critères de randomisation sur une variabilité faible, ce qui fut une erreur sur le plan de la gestion du ratio nombre d'inclus/nombre de randomisés. A contrario, la randomisation des patients « endurants » au design 3 interroge sur la pertinence d'intégrer un groupe de volontaires aussi différents dans une étude de dose par up and down. Quelle est la validité de leur soulagement ? la grande variabilité extrinsèque du modèle induite par ce sous-groupe et donc de l'étude médicamenteuse ensuite, ont peut-être compromis nos résultat d'autant plus qu'il s'agit d'une analyse post-hoc et que ces volontaires étaient présents de façon homogène dans les 3 groupes de Traitement G1/G2/G3. L'absence de dépistage par questionnaires ciblés de profils spécifiques (questionnaires psycho-comportementaux [316–318] ou d'anxiété[88]) chez des volontaires sains naïfs de test electrophysiologique, est une limite de ce design d'inclusion plus permissif.

- Des doses trop limitées pour être informatives sur le plan clinique

Au vu des résulats pharmacocinétiques de l'étude, les données sont peu exploitables concernant le fentanyl. Par ailleurs, dans le groupe morphine inhalé (G1), l'effet clinique était insuffisant et donc les doses trop faibles pour vraiment tester la sécurité d'aérosols cliniquement significatifs. Par ailleurs, les études disponibles chez le vontaires sains testent aussi des doses supérieures.

- Des données physico-biologiques limitées

Dans AEROMORPH1, des données supplémentaires par prélèvement biologiques ou par mesures de la mécanique ventilatoire ou de l'hémodynamique des volontaires sains auraient pu être pertinentes.

Premièrement, nous ne disposons pas de données biologiques comme la créatitine ou la protidémie pour tester les variables d'influence sur un modèle PK même individuel. De même pour les dosages de Cortisol et de Copeptine qui manquent de contextualisation (co-linéarité).

Deuxièmement, pour analyser la biodisponibilité liée à notre technique rudimentaire de nébulisation, une mesure de la fraction dispersée dans l'environnement direct aérien du volontaire aurait permis de pondérer la variabilité liée au volume de distribution d'un modèle

PK individuel. A contrario, une mesure du débit sanguin plus précise pour chaque volontaire sain qu'uniquement les recueils de Fréquence Cardiaque et de Tension Artérielle , aurait permis une pondération inverse. Enfin, bien que nous étudions une voie nébulisée, ce travail n'avait pas pour objectif de monitorer les volumes inspirés par le patient. La fréquence respiratoire est le seul élément à discuter quand à la modulation du mécanisme pulmonaire d'absorption de la morphine ou du fentanyl. Nous n'avons aucune donnée sur l'importance de la « profondeur » de l'inspiration et son influence sur la biodisponibilité ou sur l'apparition des métabolites (shunt du premier passage hépatique).

- Un échec de l'étude ancillaire à prédire la douleur

L'étude BIOMEX avait pour ambition de différentier un profil de patient douloureux et de prédire l'intensité douloureuse correspondante, par rapport à un profil de stress aspécifique par des taux de biomarqueurs circulants. Les taux obtenus dans notre étude sont plus influencés par le nyctémère que par nos procédures. Cortisol et Copeptine présentent le même profil, comme le reflet d'un taux basal, qui diminue globalement suivant les heures de la journée, de façon non différentiée. Quand on analyse la littérature qui a servi de base scientifique à cette étude, on s'aperçoit que peut-être une douleur modérée est insuffisante pour provoquer une réaction mesurable [319], et que des dosages aussi précoces sont rares et peut-être inadaptés [96].

CLIN-AEROMORPH

- Faisabilité de la titration inhalée

Premièrement, on peut regretter que les patients en décubitus stricts soient non éligibles à notre technique inhalée. Ils représentent sûrement une part non négligeable des patients douloureux sévères (pathologie musculosquelettique hyperalgique ou traumatologie du rachis). De même, une oxygénodépendance n'est pas compatible avec une nébulisation telle que nous la testons, en air.

Deuxièmement, dans cette étude, nous n'avons pas mis en place de mesure de la fraction dispersée dans l'environnement direct aérien du patient sous nébulisation. Cela pose des problématiques d'exposition des patients adjacents (même si leur exposition serait unique) et surtout professionnelle (exposition potentiellement répétée dans une journée) comme pour tout médicament inhalé. Ce point est donc une limitation de cette étude sur le plan de la faisabilité de cette nouvelle voie d'administration.

Enfin contrairement à ce que nous avions mis en place dans AEROMORPH1, nous n'avons pas prévu d'évaluation du confort lié à la technique, alors qu'il s'agit d'une étude de non-infériorité.

- Des patients à terrains favorables non testés

Concernant les critères d'exclusion de l'étude, on peut aussi regretter l'absence de test sur les patients addictologiques ou douloureux chroniques tels que les patients drépanocytaires, qui posent des difficultés de prise en charge quotidiennes par titration morphinique intraveineuse (voie introuvable ou non souhaitée) [276,320,321]. C'est la limite d'une première évaluation d'une nouvelle voie d'administration dont le rationnel pharmacologique est à établir. A contrario, les patients présentant une supiscion de colique néphrétique ou des céphalées, peuvent être exclus par les praticiens par souci d'application des recommandations[180,181], mais ils sont éligibles dans notre étude tout de même, ce qui est à discuter.

- Un protocole « rescue » intégré

Pour des raisons éthiques, et scientifiques, proposer une titration par nébulisation exclusive dans l'état actuel des connaissances était inenvisageable : la méthode intraveineuse est un modèle très efficace (99% de soulagement lorsqu'il n'y a pas de déviation au protocole[22,83,123]). Nous avions 2 options méthodologiques pour intégrer l'hypothèse d'un échec de soulagement par la voie aérosol et ne pas différer trop longtemps l'accès à la méthode de référence. Soit nous comparions une titration inhalée exclusive à une titration intraveineuse exclusive avec un critère d'évaluation d'efficacité très précoce (15, 30 min), soit nous élaborions une première titration « combinée », qui admet une titration séquentielle, en aérosol puis en intraveineux. Etant donné la dose médiane[22] nécessaire pour soulager les patients en intraveineux aux urgences, qui est de 3 bolus (95% CI, 3-4), mais avec un minimum de 1 bolus et un maximum de 10 bolus, et la durée de nos aérosols (5 min) avec un intervalle libre de 10 min entre 2 aérosols pour une titration, nous avions choisi de réaliser une nébulisation au moins pendant 5 à 25 minutes (1 à 3 bolus) pour être cohérents. Ne connaissant pas le délai avant efficacité probable des aérosols (échec de AEROMORPH1), nous avons opté pour un critère de jugement comparatif à 60 minutes. Ce délai était de plus le délai classique retrouvé dans la littérature. Un protocole « rescue » était donc hors sujet, il fallait plutôt choisir une titration combinée. Cette approche a nécessairement la limite de ne donner des résultats de non-infériorité que sur une méthode mixte, et malgré un critère d'évaluation secondaire à 30 minutes, la signification statistique n'en est pas assurée.

- Un critère de jugement principal très « dur »

Nous avons fait le choix délibéré d'un critère de jugement exigeant, peut-être davantage que ceux proposés par la littérature. Dans l'étude de Grissa et al[257], le critère de jugement principal est une diminution de la douleur, un « gain » de soulagement de 50% à 1 heure.

Figure 90 - Endpoint étude Grissa et al

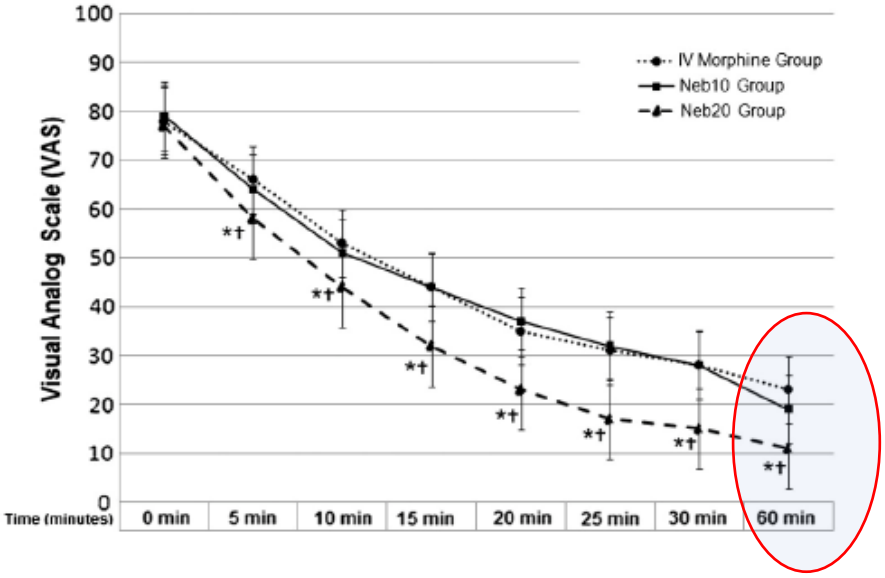


Fig. 2. The VAS changes from baseline at each time point for the 3 groups: IV morphine, Neb10, and Neb20 groups. $^{*}P < .05$ between Neb20 and Neb10 groups. $^{\dagger}P < .05$ between each time point and baseline for the 3 groups.

Nous avons préféré jugé du soulagement complet. C'est une exigence mais aussi une limite claire de l'étude, car les calculs d'effectifs qui résultent de ce choix imposent un volume de patients important.

La question de la faisabilité de ce protocole est évidemment posée, instrinsèquement, ou en adéquation avec le contexte « recherche » des urgences. Une analyse statistique sous maximale de l'efficacité , plus descriptive que robuste, peut être le reflet de ces difficultés, de même qu'un effet centre du CHU de Rouen, avec une étude multicentrique moins large que prévu.

- Limites de l'étude pharmacocinétique

Premièrement, du fait de la difficulté en pratique clinique de réaliser des prélèvements sanguins extrêmement rapprochés au lit du malade, l'effet pic a été considéré par défaut à la fin du premier aérosol administré (T5). Considérant le débit d'air continu, et un modèle d'absorption selon un « modèle 0 ou 1 » (cf. chapitre sur les modèles pharmacocinétiques) ,

nous avons admis une administration continue quasi constante dans le temps sur 5 minutes, d'après nos résultats dans l'étude PK NCA d'AEROMORPH1. Considérant les données de la littérature sur les autres médicaments inhalés de même taille particulaire, et avec le même type de disposition de nébulisation (typiquement la terbutaline dans l'asthme), c'est l'hypothèse la plus probable. Les autres études disponibles sur la nébulisation opiacée avec analyse pharmacocinétique concernent des dispositifs à air compressé, avec des vitesses d'administration qui peuvent être décroissantes et maximales initialement [270,271,322,323]. La figure 91 illustre la problématique que cela représente de n'avoir aucun temps de dosage avant 5 minutes le biais. En réalité cela occasionne un biais si l'efficacité antalgique survient dès le premier bolus (Cmax et AUC fausses) dans la partie PD de la modélisation.

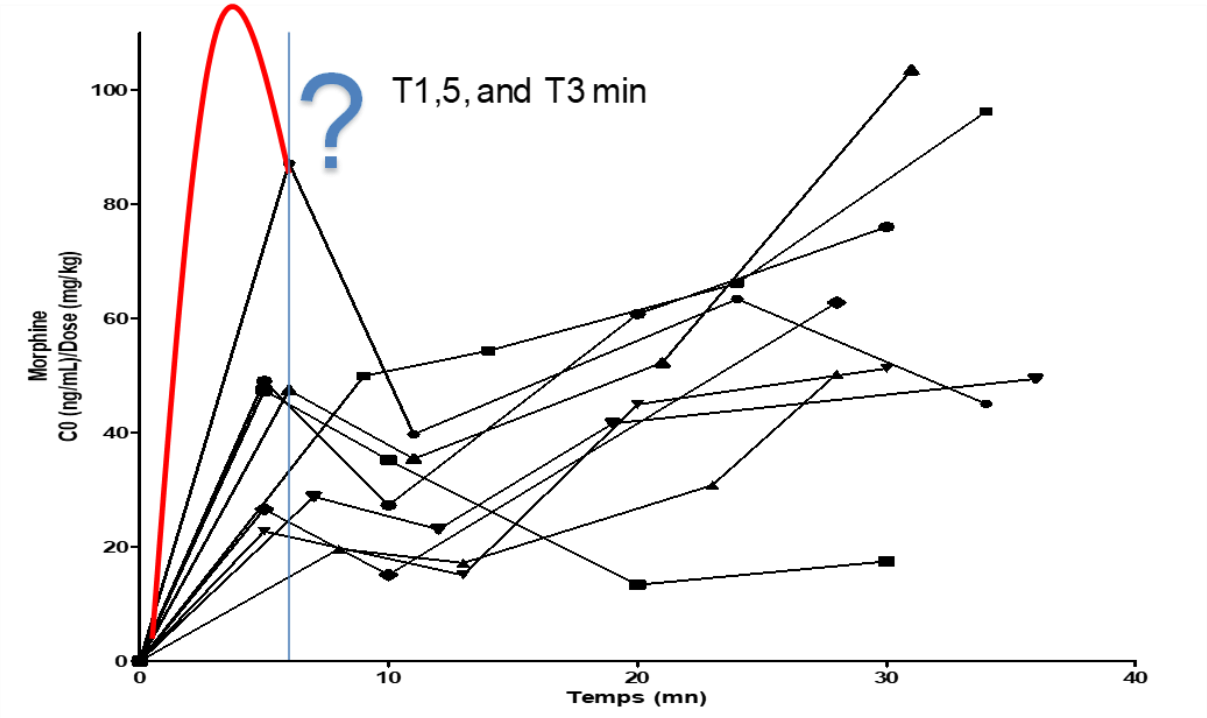


Figure 91 - Artefact possible de mesure du pic de concentration en morphine

Une autre limite de notre méthodologie est l'absence d'homogénéité à T60 concernant le nombre de bolus IV surajoutés. La voie de dégradation de la morphine est donc forcément à considérer avec un modèle qui mixte les 2 voies cinétiques, l'analyse brute des concentrations ne pouvant pas être informative. Enfin, l'absence de prélèvements dans le bras contrôle (morphine IV exclusive) ne permet pas de comparer la variabilité en termes de volume de distribution de la morphine. Une simple comparaison avec les données de la littérature sera peut-être insuffisante.

EPIMORPH

L'étude EPIMORPH présente tout d'abord des limites évidentes d'extrapolation, liées à son cadre monocentrique et ne peut remplacer les études multicentriques françaises comme celle de E. Boccard ou de S. Guéant [10,151]. Mais l'évaluation parmi une population éligible est difficile à réaliser à grande échelle. Les urgences de Rouen offrent un aperçu dans un centre de grande taille avec une équipe médicale (23 seniors temps pleins) et paramédicale (42 infirmiers de jour), importante en nombre de soignants, représentative. Cette étude donne une vue d'ensemble pour une population suffisamment volumineuse de patients éligibles pour la TMIV en routine quotidienne. Sa conception uniquement pour les jours de semaine, représente tout de même un biais de représentativité. Par ailleurs, les résultats auraient sûrement été différents dans un centre hospitalier en zone rurale ou dans un hôpital non universitaire sans "spécialiste de la douleur". Enfin, concernant notre évaluation en conditions « virtuelles », notre étude n'était pas complète (98 /164 patients), ce qui peut représenter un biais de sélection dans cette partie de l'enquête. Néanmoins ce biais n'a pu être évité en raison de la variabilité évidente de la disponibilité des médecins principaux dans notre large service d'urgence.

Par ailleurs, les choix méthodologiques de cette étude ont plusieurs conséquences.

- Anonymisation des résultats d'interrogatoires soignants

Ce choix a probablement facilité le recueil des raisons de non titration (limitation de l'auto-censure), mais certaines données individuelles utiles n'ont pas été directement enregistrées, comme la charge de travail par soignant (médecin et infirmière) via le nombre total de prescriptions ou de patients traités simultanément. D'après les indices d'activité globaux de notre service des urgences (nombre total de visites par jour), nous savons que cette période était une période de flux standard (200-280 passages/jour), et que le nombre total de médecins et d'infirmières par secteur de soins était conforme aux habitudes. C'est à la fois un élément qui permet une certaine validité de nos résultats, mais qui souligne le fait que nous n'avons pas testé le phénomène d'overcrowding et son impact spécifique sur les décisions [210] par un taux d'occupation des lits inhabituellement élevé.

- Absence de données en temps réel concernant les patients

Puisque nous avons réalisé une étude des pratiques professionnelles hors loi Jardé, les données patients disponibles utilisées dans l'étude cas-témoin ne concerne que les données déjà

dans le dossier médical, recueillies en routine. Le désir du patient de prendre des analgésiques, ou l'historique de la douleur, de son traitement, n'ont pas été recueillies. Les données socio-économiques des patients n'ont pas non plus été colligées, nous n'avons donc pas pu analyser leur impact sur le caractère ambulatoire ou non du patient. Une dernière limite de cet aspect « soignant-centré » de l'étude est l'absence d'évaluation complémentaire des patients par le score DN4 [55,158], des questionnaires psycho-comportementaux[316] ou d'anxiété, en plus des échelles EVA/EN.

- Une étude en condition de prescription simulée jamais testée

Il faut considérer les résultats de notre audit des médecins seniors en situation « virtuelle » de prescription de titration comme ceux d'une étude exploratoire. Cette démarche de « simulation » en temps réel au lit du malade pour mimer des conditions organisationnelles comparables à celles du médecin réellement en charge du patient, n'a jamais été validée. Elle utilise une approche par « case-reasonning » [324], pour conserver le caractère le plus « intuitif » [325] possible de la prescription de routine. Une méthode de test de la partie trop « analytique » [326,327]de la cognition n'aurait pas été adaptée à nos objectifs. Malgré tout, elle peut avoir le défaut de tester une condition « artificiellement « infantilisée », ramenant le médecin sénior à une position plus proche de celle d'un étudiant qui raisonne sans être vraiment responsable d'une prescription concrète. Chaque méthode de simulation génère des biais cognitifs, c'est pourquoi cette méthode demande à être évaluée. Par ailleurs, elle n'a pas été assortie d'une évaluation des connaissances théoriques de ces médecins seniors concernant la prise en charge antalgique, et nous ne pouvons donc pas interpréter les raisons pour lesquelles ils font régulièrement le choix princeps d'un traitement étiologique. Le contexte scientifique de prescription n'a donc été que partiellement évalué.

- Des critères organisationnels anticipés non testés

Une dernière limite évidente de notre étude concerne l'absence de données concernant les contraintes organisationnelles qui pourraient faire avorter une prescription de titration. Du fait de la faible prévalence de ce protocole, toutes les prescriptions sont réalisées ou quasiment, et nous ne disposons que de 4 interviews au niveau des infirmiers. Dans cette étude, nous n'avons exploré finalement que la décision de titration des médecins du service, et ceux-ci n'ont pas exprimé de façon directe les contraintes organisationnelles qui pesaient sur leur décision. Notre questionnaire n'avait pas anticipé cette problématique, et n'a pas été conçu pour rechercher une anticipation des contraintes organisationnelles par des items spécifiques. Nous n'avons pas

mesuré par exemple pourquoi l'EVA était réinterprétée, et si le facteur « temps disponible pour traiter le patient par titration intraveineuse » était à l'origine de cette réévaluation par un item testant directement cette hypothèse.

ETUDE MEDICO-ECONOMIQUE DE LA DOULEUR DANS UN SERVICE D'URGENCE

Notre revue de la littérature a pour limite méthodologique évidente d'être une revue analytique, ciblée, et de n'avoir interrogé que la base de données medline. L'indexation et le référencement des thématiques transversales est une problématique à part entière qu'on ne peut ignorer aujourd'hui[328,329]. La littérature en open-access[330], les travaux nationaux et pas forcément en langue anglaise sont devenus une part non négligeable des publications et le domaine de la santé publique n'y échappe pas. De plus chaque système de santé national est original avec une facturation des soins qui lui est propre, une réglementation pharmaceutique en matière morphinique variable en fonction des continents, comme l'« opioïd crisis » le montre, et les travaux français en santé publique ne sont pas substituables par d'autres études. Une revue de la littérature moins « urgence » centrée aurait peut-être apporté des informations plus pertinentes au final. Enfin, dans d'autres disciplines médicales que la médecine d'urgence, en pharmacologie et en recherche clinique, des équipes proposent des outils adaptés à l'évaluation d'une innovation thérapeutique sur le plan de l'impact organisationnel, en utilisant une démarche plus « systémique »[15,331–333].

Certains critères d'évaluation quantitatifs de l'activité d'un service d'urgence peuvent être complexes à interpréter. Ainsi une « durée de passage » est à la fois cause et conséquence, en fonction de ce que l'on veut montrer, et dépend de paramètres multiples qui s'influencent les uns les autres et même s'opposent parfois. Cette « durée » est donc en fait un « système » à part entière, plus qu'une entité distincte de l'environnement. La démarche systémique a concurrencé la démarche analytique sur ce type de limites méthodologiques. Mais les courants de pensée continuent de coexister comme en témoigne une étude récente sur le lean-management à l'hôpital et ses potentialités en cas d'optimisation[334].

RESULATS CONVERGENTS

Dans ce travail de thèse multifacette, certains résultats convergent, il convient de les discuter en regard de la littérature existante.

UNE EVA REMISE EN CAUSE

Les études AEROMORPH1 et EPIMORPH questionnent la pertinence de l'outil EVA comme évaluation de la perception de la douleur du patient, face aux objectifs du clinicien. Nous avons développé cette conclusion dans la lettre aux auteurs 2[170,335] , car la rééquilibration de la relation soigné-soignant dans les outils de communication autour de la douleur nous paraît incontournable.

Il ne s'agit pas de remettre en question l'EVA en tant qu'outil d'expression de la douleur du point de vue de sa validité concernant le ressenti du patient[336]. De nombreux travaux de la littérature attestent de sa légitimité à plusieurs niveaux : c'est une évaluation éthique[81], faisable[161,165], avec une linéarité validée[337] concernant sa proportionnalité à l'intensité de la douleur ressentie[338–340]. Ses intervalles ont été testés, avec une bonne correspondance de ses graduations à la modification d'intensité perceptible de la douleur[341]. Dans l'article 1 nous montrons cette même gradation linéaire suite à un stimulus nociceptif, sans dissociation vraie entre le signal douloureux objectivable et son expression sur le plan de l'intensité consciente. Sur le plan de la modulation supra spinale de la douleur, l'EVA a aussi montré une bonne validité dans ces modèles expérimentaux[293]. Modulation ne veut pas dire déconnexion.

Par contre la question de l'utilisation de cette information dans une relation thérapeutique est de plus en plus prégnante[169]. Si on considère la littérature récente sur le sujet, le patient lui-même, semble en faire une utilisation différente en fonction de ses autres facteurs d'influence et de ses objectifs du moment[225,342,343]. L'EVA est probablement un bon outil de communication, mais dont l'objet est devenu composite : anxiété, besoin d'être pris en charge rapidement par l'organisation (urgence ressentie)[25], douleur ressentie, désespérance, manque, et qui exprime aussi une culture, des références à d'autres évènements douloureux passés ou chronicisés, une sensation de solitude, etc. … La sur-communication et la sous-communication de la douleur peuvent en résulter de façon équivalente comme le montre la controverse sur les patients âgés douloureux aux urgences dans la littérature [344–346] Dans son histoire de la douleur, Roselyne Rey[347] précisait:

« La douleur est bien en effet une construction culturelle et sociale : elle n'a pas la même signification à toutes les époques et dans toutes les civilisations et, à l'intérieur même du cadre de la culture occidentale, la mémoire collective conserve le souvenir d'épisodes, de circonstances où les limites de l'endurance semblaient étrangement reculées, effacées : procession de flagellants du Moyen-Age, soldats de Napoléon pendant la campagne de Russie qui repartaient à cheval après une amputation, convulsionnaires de Saint Médard au XVIIIe siècle qui s'infligeaient des tourments (braises ardentes, fer chauffé à blanc, coups et meurtrissures)…

La praticité d'un outil multidimensionnel est évidente mais quelle est sa place en recherche clinique, et dans la stratégie quotidienne antalgique aux urgences. L'EVA exprime plus un besoin global « lié » à la douleur dans un environnement complexe où il faut négocier une relation thérapeutique avec un « sachant », qu'une sensation douloureuse. Dans AEROMORPH1 nous avons mis en évidence une population endurante à la douleur, en tout cas si on l'évalue avec ce type auto-évaluation : on comprend le risque à sous-diagnostiquer et donc à sous-traiter les phénomènes douloureux chez ce type de personnes en pratique clinique, et à les surdoser sur le plan médicamenteux antalgique en conditions expérimentales....Par ailleurs, dans l'étude EPIMORPH nous avons montré que cet outil est aujourd'hui systématiquement challengé au lit du malade si il ne témoigne pas d'une douleur « maximale imaginable » (EVA 90-100), et que les praticiens de terrain aux urgences ne lui font plus confiance pour guider leur thérapeutique médicamenteuse. Ce résultat confirme les données récentes de la littérature (controverses grandissantes)[25,167,348].

Nous pensons que l'EVA ayant une bonne valeur de quotation du niveau de ressenti global individuel, c'est une échelle de dépistage de l'urgence thérapeutique, quels qu'en soient les moyens. Mais sa pertinence en termes de prescription opiacée automatique n'est aujourd'hui plus du tout évidente. Même lorsque le patient n'a pas de colique néphrétique ou de céphalées et que c'est bien l'intensité de la douleur qui doit déclencher la prescription de morphine. Les patients et les praticiens la contournent, d'autres critères sont devenus prépondérants dans la décision. Les personnes âgées sont déjà évaluées autrement lorsqu'elles ont des troubles de communication[173,349], de même que les patients avec troubles psychiatriques, une échelle comportementale simplifiée doit venir enrichir les évaluations aux urgences plutôt qu'une réévaluation subjective à la baisse de l'EVA. L'ECS [22] a déjà été proposée et est une échelle validée, elle pourrait être plus diffusée.

Dans la lutte contre l'oligoanalgésie c'est bien aussi la lutte contre la més-évaluation qu'il faut poursuivre, même si les critères d'oligoanalgésie portés par la littérature sont parfois centrés sur d'autres notions.

LA MORPHINE EN NEBULISATION PEUT ET DOIT ETRE TITREE

Dans AEROMORPH1 comme dans CLIN-AEROMORPH, les résultats pharmacocinétiques témoignent d'une grande variabilité des concentrations observées d'un individu à l'autre, que la quantité administrée de morphine soit variable comme dans AEROMORPH1 ou qu'elle soit constante comme dans CLIN-AEROMORPH y compris lorsqu'on normalise les données par le poids. Il est probable qu'une partie de cette variabilité soit expliquée par la technique de nébulisation par masque « non hermétiquement » appliqué, mais il est probable aussi qu'on retrouve la variabilité habituelle du volume de distribution de la morphine (voir chapitre correspondant « sur la morphine »).

Cette hypothèse rend indispensable la proposition d'une titration inhalée et non une dose unique calculée vis-à-vis du poids qui n'est pas le facteur clé du volume de distribution de la morphine, même si son influence existe. Il est probable que notre hypothèse de départ, visant à tester d'abord une technique superposable à celle recommandée en IV pour des questions de balance bénéfice risque soit confirmée par nos résultats pharmacocinétiques. Compte tenu de la complexité de l'évaluation de la douleur, la variabilité des effets pharmacodynamiques de la morphine pour une même concentration plasmatique est également peu susceptible d'être modifiée.

Dans la littérature, les rares protocoles testant aux urgences une voie inhalée pour la morphine visaient pourtant plutôt à évaluer une "dose de charge" associée au poids qu'un protocole de titration[263,264]. Nous avons vu précédemment (synthèse de la littérature) qu'une étude publiée en 2015 a inclu 300 jeunes patients traumatisés aux urgences dans le but de tester deux protocoles de morphine nébulisée, comparant deux doses différentes de morphine en bolus (10 et 20 mg) pour une administration annoncée comme répétée toutes les 10 minutes[266]. En réalité, nous avons vu que le faible nombre de bolus administrés (1 valeur médiane à 1 dans un bras de traitement, ou à 2 pour l'autre bras de traitement à dose plus faible) remet en cause le concept de titration dans ce protocole. En résumé, le principe de la titration morphinique est le plus souvent oublié ou réinterprété dans les protocoles de nébulisation d'opiacés proposés dans la littérature, et les essais cliniques comparatifs avec le protocole de référence de titration tel que la SFMU le recommande sont inexistants. Dans les études consacrées aux autres opiacés

ou aux autres modes d'administration inhalée comme celles évaluant le fentanyl intranasal[27,46,197,267,350–352], la problématique est équivalente. Si l'on veut avoir pour objectif le soulagement complet en toute sécurité, on ne peut probablement pas s'extraire de la prise en compte de la variabilité individuelle de la morphine quelle que soit sa voie d'administration.

Utiliser une dose de charge en aérosol ou en intranasal soulève les mêmes débats que celui des doses de charge de morphine intraveineuse aux urgences il y a quelques années, avec 2 risques opposés comme corollaire : échec versus surdosage[20,353]. En préhospitalier et dans certaines circonstances de surveillance accrue, la pertinence d'un aérosol de morphine calculé en fonction du poids est probablement à discuter selon d'autres éléments[12,152,183,354,355].

Grâce aux résultats préliminaires de l'étude CLIN-AEROMORPH on confirme que la titration est possible en utilisant notre durée et notre intervalle inter-bolus selon les mêmes modalités qu'une titration intraveineuse.

PLACE DES OPIACES INHALES DANS LA PRISE EN CHARGE ANTALGIQUE AUX URGENCES

- Quelle pertinence au tri ?

Un des objectifs prioritaires dans les travaux récents qui portent sur les voies alternatives à l'administration de la morphine en intraveineux, est le raccourcissement des délais avant antalgie[356]. Le manque de formation des médecins à la douleur et les phénomènes de flux aux urgences (jusqu'à l'overcrowding) sont les 2 hypothèses habituelles pour expliquer le retard à l'antalgie dans la littérature. Des traitements innovants par leur accessibilité galénique deviennent une option presque « par défaut », pour contourner ces problématiques. En bref, l'introduction de ces innovations si possible en auto-administration[26], permettrait d'espérer un impact positif à la fois sur le patient à titre individuel et sur le plan organisationnel. Dans notre travail de thèse nous avons tenté de démontrer que cet objectif pouvait conduire sur une fausse piste de lutte contre l'oligoanalgésie.

Si la protocolisation permet de garantir une homogénéité de certaines pratiques afin que chaque patient ait un accès garanti au dernier état de science, surtout dans des lieux de soins comme les urgences (équipe pluri-professionnelle, de niveau de formation différents), le risque est l'automatisation des prescriptions avec évacuation de l'alliance thérapeutique médecin-malade, en instrumentalisant l'infirmier d'accueil et d'orientation. De ce fait, les protocoles per Os à l'IOA ont été valorisés dans la littérature, de même que le Méthoxyflurane en

traumatologie même avant l'arrivée en suivant cet argumentaire[357]. Or, les protocoles opiacés dès le box d'accueil et d'orientation peuvent être utiles, mais ils ne doivent pas conduire à une banalisation du morphinique dans la douleur aiguë. Le recours à un palier 3, même anticipé, reste un signal d'alerte pour la prise en charge du patient et nécessite donc théoriquement une relation médecin-malade précoce. De plus, ce glissement des pratiques, pose des questions de cohérence à d'autres niveaux, car il peut être considéré comme à contre-courant de l'évolution des principes de la prise en charge antalgique.

Premièrement, la multimodalité est aujourd'hui incontournable et laisse peu de place à la standardisation des moyens antalgiques médicamenteux par l'infirmier sur l'intensité de la douleur comme seule évaluation au tri. La multimodalité nécessite une prise en charge individualisée du patient, de son terrain précis (contre-indications médicamenteuses, etc…), une hypothèse étiologique à la douleur, (colique néphrétique) etc… De plus, les thérapeutiques non médicamenteuses gagnent du terrain au sein de cette prise en charge multimodale, avec un objectif régulier d'épargne morphinique[211,358].

Deuxièmement, les patients naïfs d'opioïdes sont à risque de mésusage opiacé, de même que les patients dont le terrain psychologique est fragile[257,313,359]. Certains outils comme le score POMI [360,361]sont aujourd'hui recommandés pour dépister ces patients à risque avant prescription de morphiniques, ils sont irréalisables en IOA.

Troisièmement, la problématique de l'hyperalgésie à la morphine face aux patients douloureux chroniques ne peut s'envisager à l'IOA, cette hypothèse demande un temps d'évaluation beaucoup plus important par un médecin sensibilisé à cette question.

- Privilégier une prise en charge personnalisée[217,222,223,362]

Tenant compte de cette évolution du savoir scientifique et des impératifs de prévention du risque d'addiction aux opiacés, la relation soignant-soigné doit rester au cœur de la prise en charge antalgique pour en assurer la qualité. Certains auteurs l'ont rappelé récemment dans la littérature et nous partageons ce constat comme nos 2 correspondances en témoignent. Les indices liés aux temps de passage[31,44,224,363–367], aux délais avant traitement, sont des mesures quantitatives utilisées comme marqueur de l'efficience organisationnelle de nos urgences dans une démarche « qualité ». La variation des pratiques est souvent dénoncée comme un facteur limitant de cette efficience. Pourtant elle est aussi un atout si on veut considérer les patients plutôt comme une nécessaire variable inhomogène. En cas de standardisation à outrance, l'infirmier ne fonde plus sa prise en charge sur ses compétences propres de soignant en charge

de la douleur, en développant une expertise de la relation soignant-soigné, mais il est utilisé pour exécuter une prescription déléguée médicamenteuse, que les médecins y adhèrent ou pas, de façon à en augmenter le taux et dans un délai le plus court possible. Il est contradictoire d'encourager une expertise individuelle d'une part, jusqu'au maniement de l'hypnose conversationnelle[368–370], et une systématisation médicamenteuse d'autre part, sur des critères que les soignants n'ont pas le droit d'influencer, comme le recueil de l'EVA. Il n'est donc pas étonnant d'observer chez les infirmiers dans la littérature, la même défiance vis-à-vis des outils actuels d'auto-évaluation de la douleur, que chez les médecins[371]. Nous n'avons pu la confirmer dans notre étude EPIMORPH du fait de la réévaluation systématique de l'EVA en premier par le médecin.

- Liens avec la filière ambulatoire

Enfin, les difficultés organisationnelles[209,210] qui allongent le délai d'antalgie, ont en fait un impact global sur les soins, et sur tous les délais de traitement qui nécessite la disponibilité rapide de moyens humains ou technologiques. La filiarisation des soins est une réponse évidente à ces difficultés, au sein de la large population des urgences, en particulier lorsque les technologies employées pour traiter le malade sont coûteuses et exigeantes sur le plan logistique. Mais la douleur est un symptôme quasi permanent du patient qui consulte aux urgences, sa filiarisation dépend donc souvent d'autres variables. La filiarisation des patients ambulatoires traumatologiques se développe depuis plusieurs années, de même qu'à l'opposé des pratiques d'orthogériatrie ont fait émerger des parcours de soins fast-track. Dans ces 2 situations, la prise en charge antalgique est considérée comme étant une problématique à part entière mais est adaptée aux exigences globales du parcours de soins. Dans un cas, le maintien du caractère ambulatoire du patient est prioritaire et les dispositifs comme ceux délivrant du méthoxyflurane auto-inhalé sont séduisants, dans l'autre cas le fait que le patient aille au bloc opératoire dans des délais courts autorise un certain nombre de molécules à longue durée d'action, qui peuvent être puissantes. Dans notre étude EPIMORPH, le facteur ambulatoire de restriction aux opiacés intraveineux est démontré. Notre titration inhalée est plus facile à mettre en œuvre qu'une titration standard et empêche l'impact organisationnel d'une voie veineuse. Ce pourrait être une alternative intéressante en traumatologie, en concurrence avec le fentanyl intranasal déjà proposé depuis plusieurs années, mais qui ne respecte pas les règles de sécurité optimales de maniement des opiacés selon nous. En réalité, même si un aérosol pourrait être utile pendant le brancardage ou la manipulation douloureuse d'un patient entre une zone peu médicalisée, et une zone beaucoup plus médicalisée, le patient ambulatoire n'est probablement

pas le bon candidat à notre innovation de ce type, comme le suggère les résultats d'EPIMORPH. Changer la voie d'administration des opiacés ne résout pas les problèmes liés à l'indication aux opiacés eux-mêmes. Comme nous l'avons déjà exposé précédemment, les patients jeunes et naïfs d'opioïdes doivent le rester le plus longtemps possible[372]. Par ailleurs, la surveillance d'un patient sous opiacé ne peut être raccourcie par la voie d'administration de la molécule, elle dépend de la constante d'élimination du produit, qui n'est pas abrégée. Ainsi l'impact sur la fluidité du parcours du patient ambulatoire peut être négatif (délai de sortie rallongé).

En bref, à l'issue de nos travaux originaux, et de l'étude de la littérature, nous pensons que la place des opiacés inhalés dans la prise en charge de la douleur sévère est celle d'un opiacé optimisé. Tout d'abord, les non-indications aux opiacés inhalés sont probablement les mêmes que celles communes à tous les opiacés pour des raisons liées au patient lui-même. Les médecins doivent donc résister à la pression de l'efficience organisationnelle mesurable par des indices quantitatifs purs, d'ordre collectif, pour bien poser leurs indications. Le moment de l'administration d'un aérosol inhalé peut être plus précoce que celui d'une titration intraveineuse grâce à une meilleure praticité, mais l'accessibilité aux morphiniques dépend aussi d'autres éléments comme le poids de la règlementation sur les opiacés, la capacité à assurer une surveillance adaptée pendant mais surtout après l'administration. L'IOA doit donc être un endroit de repérage des patients éligibles, mais en aucun cas le lieu d'une initiation du traitement si la connexion avec la zone de soin d'aval n'est pas parfaitement organisée et que l'évaluation de la douleur n'est pas réorganisée au plus vite. Par ailleurs, tant que les problématiques de critères d'évaluation de la douleur sévère ne sont pas résolues, la première EVA au tri ne paraît pas être un élément suffisant pour déclencher le traitement par nébulisation opiacée, comme par titration morphinique classique. Sa place précise en alternative à la titration actuellement recommandée doit être mieux évaluée en dehors d'une indication évidente après échec de pose de voie veineuse. Nous n'avons notamment pas assez d'éléments pour prévoir son impact positif organisationnel. Nous pensons néanmoins qu'une initiation de la titration morphinique par cette voie permettrait un accès plus rapide à l'intérieur d'une zone de soin à un traitement efficace et sûr de la douleur sévère : l'objectif atteignable est probablement un intervalle plus court entre la décision de titration et la mise en application réelle.

PERSPECTIVES

AEROMORPH1 : RESULTATS SUPPLEMENTAIRES

- Modèle PK individuel dans AEROMORPH1

Malgré la redéfinition obligatoire de nos objectifs dans la partie pharmacologique clinique de l'étude AEROMORPH1, l'exploitation des données de l'étude est toujours en cours. La variabilité interindividuelle est probablement présente malgré la standardisation relative des profils de volontaires sains suite aux critères d'inclusion. Un modèle individuel est par conséquent réalisable et informatif. L'influence des paramètres comme le sexe, la fréquence respiratoire, et la fréquence cardiaque sera testée sur ce modèle. Ces données sont indispensables pour une comparaison avec celles obtenues dans l'étude CLIN-AEROMORPH.

- Biomarqueurs et comportements douloureux

Suite à notre étude sur les volontaires sains ayant participés à l'étude de calibrage individuel d'une douleur modérée par électrostimulation (cf. article 1), nous avons regardé si les biomarqueurs de stress que nous avions dosés avaient des taux différents en fonction des 3 différents profils « douleur » individualisés à posteriori. Cette analyse concerne un sous-groupe de 15 volonataires (4 dans le groupe G1vs 4 dans le groupe G2 vs 7 dans le groupe G3) et ne pouvait pas être prévue par le protocole initial. Elle occasionne des données intéressantes. A T7 on ne retrouve aucune différente significative entre les 3 profils pour les 2 biomarqueurs dosés. Mais si on compare l'ensemble des concentrations retrouvées à tous les temps de l'étude ancillaire, on retrouve un profil significativement différent pour les patients « pain resistant » concernant le taux en cortisol, mais pas pour la copeptine selon le test de Wilcoxon. Les figures 92 et 93 illustrent nos nouveaux résulats. Etant liés à une analyse post-hoc, ils méritent d'être vérifiés, mais ils ouvrent une piste dans la différentiation entre stress et douleur par les biomarqueurs chez ces patients endurants. Cette utilisation des biomarqueurs est innovante et si nos résultats sont robustes, ils feront l'objet d'une valorisation scientifique dans la littérature par une communication spécifique, indépendante de celle dédiée à nos résultats négatifs.

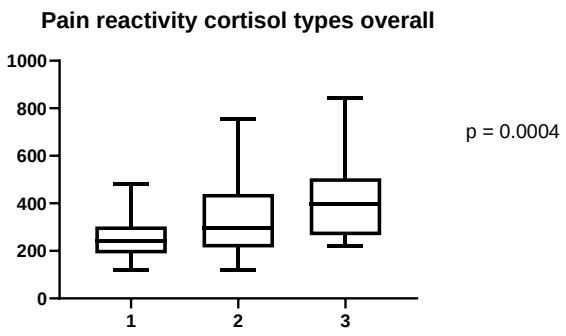


Figure 92 - Taux de cortisol sanguin en fonction des profils « douleur » des volontaires sains, avec 1= « target pain », 2= « progressive pain », 3 « pain resistant »

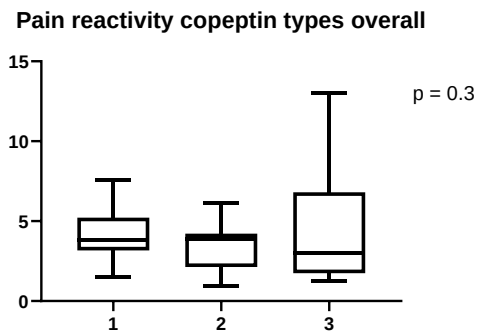


Figure 93 - Taux de copeptine sanguine en fonction des profils douleur des volontaires sains, 1= « target pain », 2= « progressive pain », 3 « pain resistant »

CLIN-AEROMORPH

AMENDEMENT N°3

L'étude CLIN-AEROMORPH souffre d'un déficit d'inclusion, mais les résultats de l'analyse intermédiaire pharmacocinétique NCA PK étant prometteurs, 2 axes d'amélioration nous semblent importants et motivent le dépôt d'un amendement substantiel au protocole dans les semaines à venir.

Le premier objectif est de permettre une meilleure analyse descriptive de l'efficacité de la titration inhalée en cas d'effectif non atteint pour une étude de non-infériorité sur le critère de jugement principal. Avec l'équipe de biostatistiques qui a élaboré la méthodologie de l'étude, nous proposerons l'ajout d'un critère de jugement secondaire sur l'efficacité avec « Δ 20 » de diminution sur les EVA à T30, et à T60.

Par ailleurs pour optimiser les inclusions, 2 nouveaux centres seront audités sur leur éligibilité et un critère de non-inclusion sera modifié après étude de la littérature dédiée et avis de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) : concernant l'exposition ancienne au cannabis, beaucoup plus fréquente dans la population qui consulte aux urgences que prévue, seule la prise de cannabis sur les 10 dernières années sera un critère de non-inclusion.

DEVELOPPEMENT DU MODELE PK/PD

Enfin sur le plan pharmacocinétique, les analyses sont toujours en cours sur les dix premiers patients. Le développement des modèles PK indiv et PK pop ne devrait pas poser de problème vu les premiers résultats exploratoires selon un modèle le plus simple possible pour débuter. Ceux-ci sont illustrés dans les figures ci-après. V est le volume de distribution (ml/kg), K la constante globale d'élimination (min^{-1}).

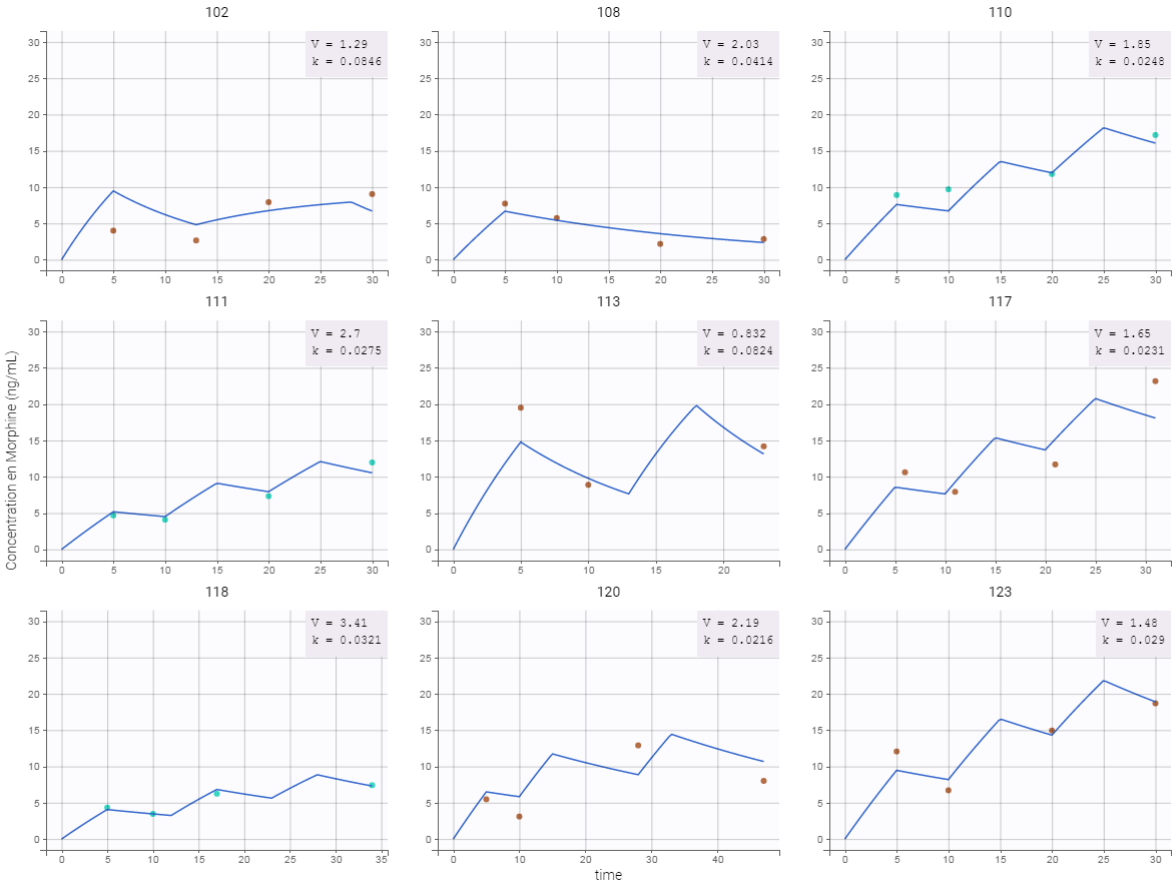


Figure 94 - Modèle PK individuel avec « mixed effect »

Chaque quadrillage correspond à un patient. 9 patients pouvaient être modélisés. Leur numéro d'inclusion dans l'étude pharmacocinétique est précisé au-dessus du quadrillage.

Chaque point est une mesure observée de concentration à un temps donné pour un patient, les femmes sont en marron et les hommes en vert. Les tracés sont générés par approximation, par une équation probabiliste qui tient compte d'un certain degré de variabilité lié au hasard (mixed effect) et constitue le « modèle » à proprement parlé des concentrations prédites en fonction du temps. Le modèle confirme le phénomène de titration.

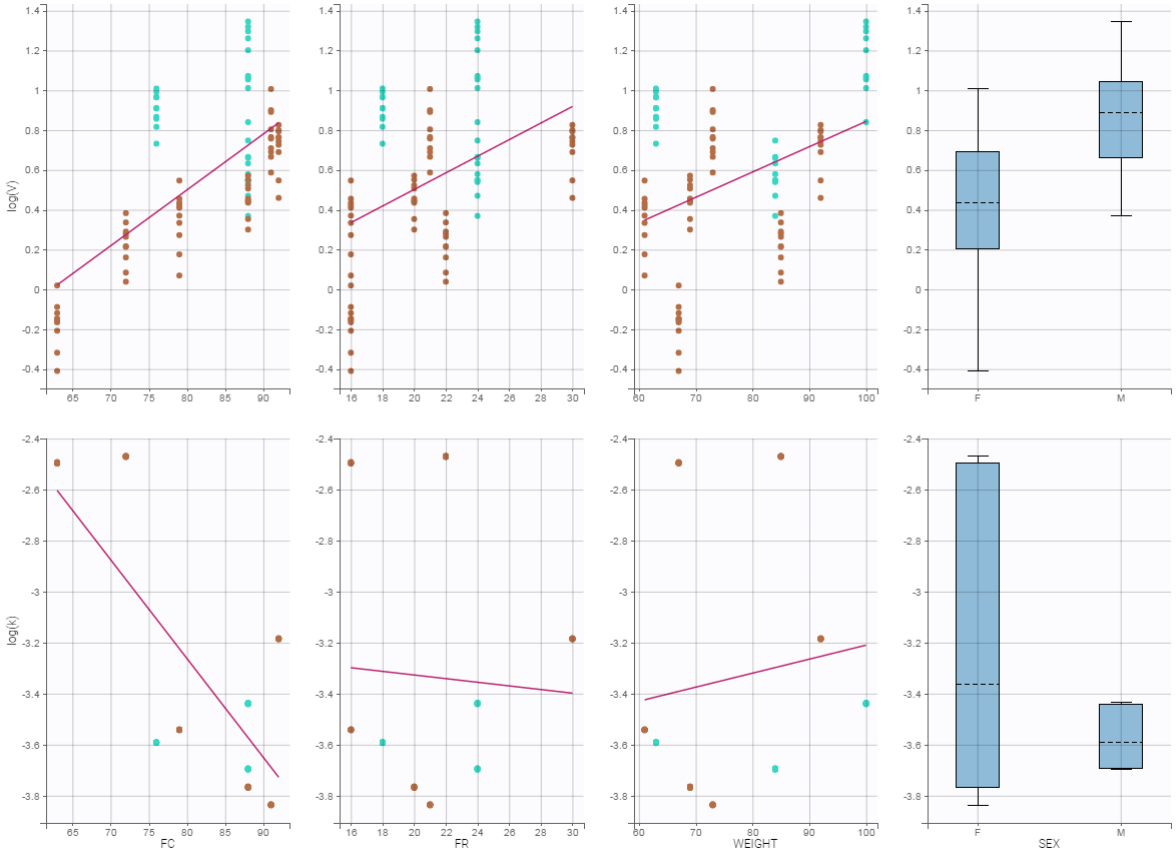


Figure 95 - Facteurs d'influence du modèle avec "mixed effect"

Chaque colonne de quadrillage correspond à l'influence d'une variable donnée testée sur les 2 constantes V et K du modèle.

Les 3 quadrillages du haut correspondent à la représentation par patient du volume de distribution converti en échelle logarithmique (log (V)), chaque « barre de point » est un patient Là encore, les hommes sont représentés en vert, et les femmes en marron.

Les 3 quadrillages du haut correspondent à la représentation par patient de la constante d'élimination globale convertie en échelle logarithmique (log (K)). Chaque point est un patient. Là encore, les hommes sont représentés en vert, et les femmes en marron.

Le volume de distribution a l'air d'être influencé par l'ensemble des variables, comme attendu, mais pas la constante d'élimination.

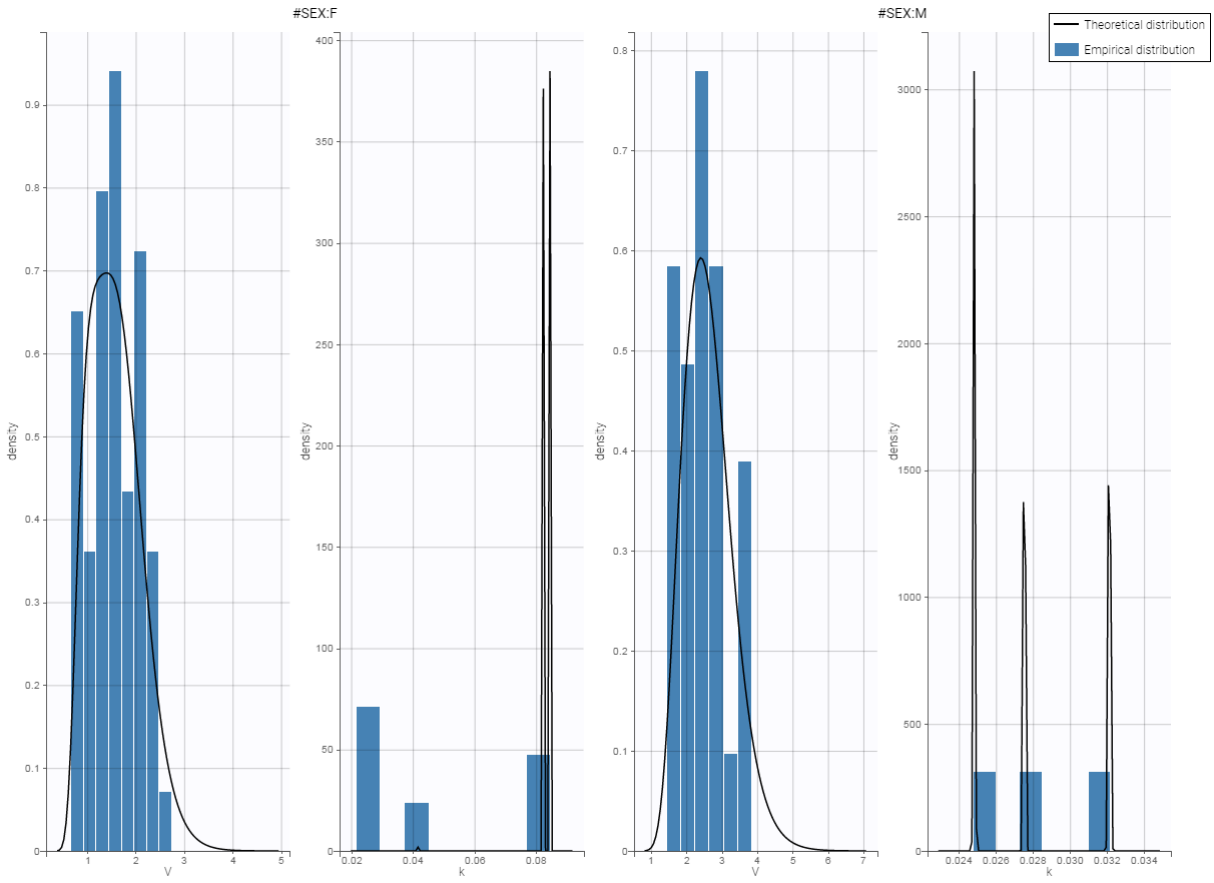


Figure 96 - Effet sexe sur V et K selon le modèle

Là encore les mesures observées sont figurées (bâtonnets bleus), superposées à des courbes générées par le modèle (en noir). Bien qu'il n'y ait que 3 hommes sur cette série de premiers dosages, on a l'impression que le volume de distribution, bien qu'un peu plus faible chez la femme, est peu influencé par le sexe, tandis que la constante d'élimination l'est beaucoup plus. Le modèle confirme les résultats de PK NCA sur l'effet sexe.

Evidemment, ce modèle est exploratoire, grossier et ne porte que sur 9 patients dont 3 hommes ; l'ensemble de ces résultats préliminaires demandent à être confirmés à grande échelle sur le reste de la population qui doit être incluse dans l'étude (30 en tout). Au 1er février 23 patients ont été inclus.

EPIMORPH
VALORISATION DES ETAPES PRELIMINAIRES

Avant de réaliser l'étude EPIMORPH, un objectif préparatoire a été de déterminer de façon exhaustive, et avec le moins possible de biais méthodologiques, les facteurs explicatifs de l'oligoanalgésie par sous-titration morphinique avant de les tester de la façon la plus adaptée possible, en prospectif, aux urgences du CHU de Rouen. 2 types de travaux ont été menés en parallèle. Un travail de revue de la littérature, et un travail qualitatif sur le point de vue des infirmier(ère)s de notre service, constituant 2 études à part entière.

- Revue de la littérature systématique sur le concept d'oligoanalgésie

L'originalité de cette démarche réside dans le fait que nous nous sommes intéressés à ce mot clé comme « maladie», dans PubMed, bien que non référencé comme terme MESH, vu son importance sémantique et son sens sous-entendu dans la prise en charge de la douleur actuelle. Aucune revue de la littérature ne s'était intéressée à l'évolution de la signification pour les auteurs de ce terme, de ses critères « diagnostics » autorisant son emploi, de son éventuel détournement, de ses insuffisances en temps qu'outil d'évaluation organisationnel. Dans une démarche quasi-ontologique, nous avons voulu faire le point sur ce mot « système » qui est devenu un raccourci intellectuel partagé par tous. Notre méthodologie a été celle des revues ciblées analytiques habituelles, nous avons analysé 69 titres, 67 résumés, et 58 articles de l'origine du mot (1989) à septembre 2019 (articles non anglophones, lettres à l'éditeur. Grâce à cette revue, nous avons colligé le maximum d'hypothèses explicatives de l'oligoanalgésie opiacée pour implémenter nos questionnaires d'interview de l'étude EPIMORPH. Par ailleurs, les résulats de cette analyse originale feront l'objet d'une soumission à part dans les prochains mois.

- Des données supplémentaires prenant en compte l'inévitable effet centre.

C'est pourquoi, la lecture de la littérature a été complétée par des entretiens semi-dirigés auprès d'infimiers (ères) du SAU ainsi qu'auprès d'élèves de l'IFSI de Rouen, afin de couvrir les facteurs environnementaux propres aux urgences de Rouen et les représentations mentales sur l'oligo-morphine les plus ancrées. Des « focus group » auraient pu être intéressants à conduire mais faute de disponibilité des IDE, il n'a pas été possible de les programmer de façon satisfaisante. L'analyse complète des verbatims a été menée par le biais d'un processus de codage ouvert jusqu'à l'utilisation d'un codage sélectif. Les résultats propres de l'analyse des verbatims font l'objet d'un travail de mémoire et ne sont pas présentés dans cette thèse. Ces

données qualitatives supplémentaires feront l'objet d'une soumission à part dans les prochains mois.

PARCOURS « CRITIQUE » DU PATIENT DOULOUREUX AUX URGENCES

L'étude Epimorph (article 3) et notre revue de la littérature ciblée sur l'évaluation médico-economique des stratégies médicamenteuses antalgiques (article 4) ont mis en évidence les problématiques d'évaluation d'une innovation thérapeutiques en terme de pertinence organisationnelle. La modélisation d'un parcours « critique » du patient douloureux de l'entrée à la sortie des urgences est un des outils d'amélioration que nous proposons en première approche. Les problématiques qu'il faut résoudre avec un traitement antalgique sont variées dans le temps, les acteurs de soins engagés changent eux aussi à chaque étape. Les facteurs de risque d'oligoanalgésie sont nombreux, mais ils peuvent parfois se répéter plusieurs fois pendant le parcours du patient à l'intérieur des urgences et méritent dans ce cas d'être priorisés. Ce parcours est d'ailleurs parfois redondant lui-même, ce qui amplifie ce phénomène. Avant de proposer des filiarisations de soins optimisées sur le plan médico-économique dans son centre d'urgences, une connaissance du parcours patient et de sa criticisation en cas d'overcrowding ou de sous-effectif infirmier (phénomène parfois quasi équivalent) est probablement indispensable. Les actions correctives de l'oligoanalgésie doivent être au plus près de la réalité de terrain de chaque service, sous peine de rencontrer une adhésion limitée à ces interventions « hors sol ». La figure 97 illustre un exemple de parcours à adapter en fonction de son centre hospitalier, avec 19 « moments » possibles d'oligoanalgésie avec leurs raisons prévisibles. Ce type de diagnostic de « système » organisationnel peut permettre de mieux guider les évaluations avant-après en cas d'implémentation d'une innovation antalgique. La mesure de l'impact organisationnel en plus de celle sur le patient peut en être facilitée.

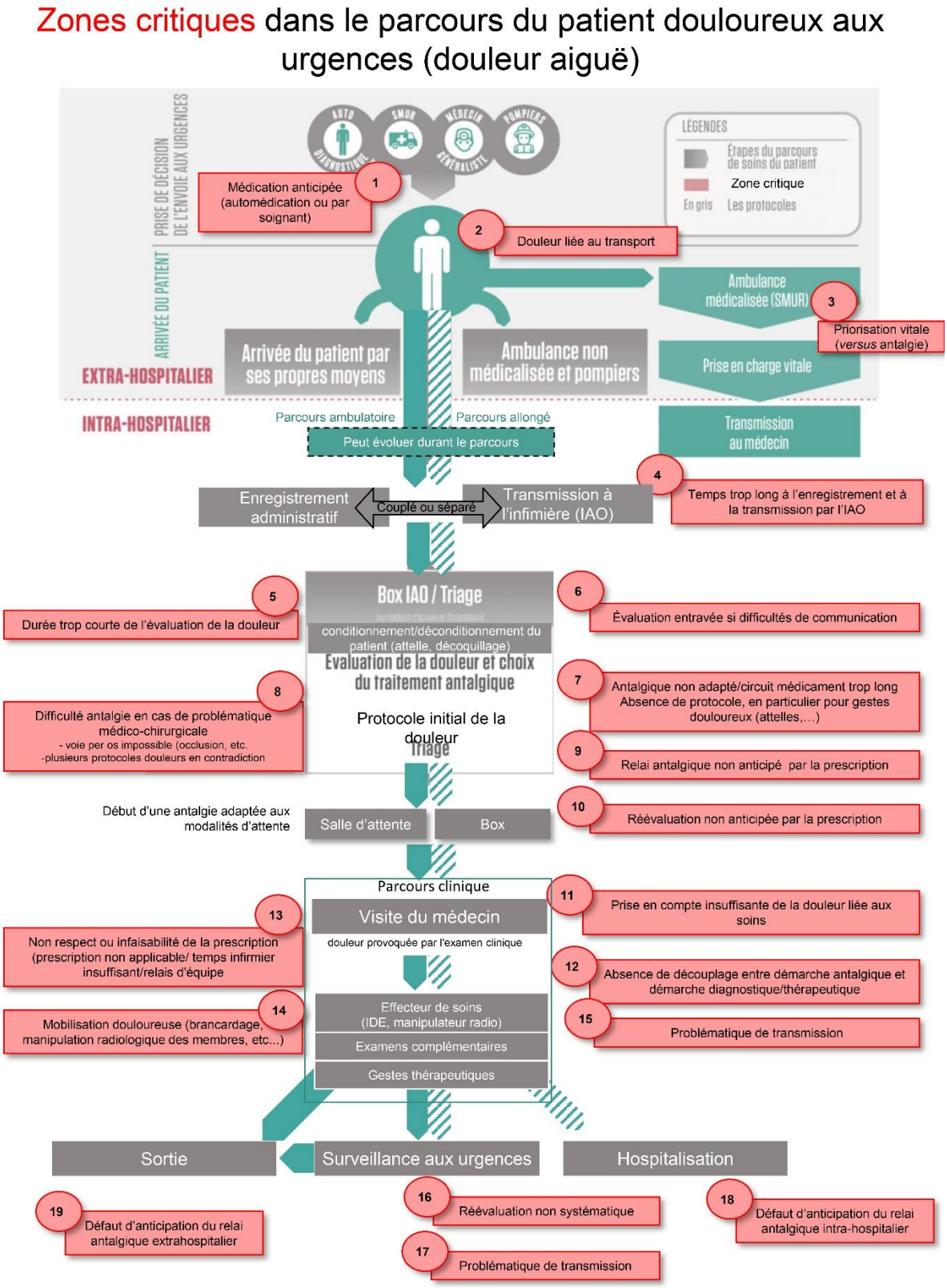


Figure 97 - Facteurs de risque d'Oligoanalgésie dans un service d'urgence urbain de grande taille- (droits d'auteurs déposés LVOVSCHI- PMSanté)

ETUDE COGNI-MORPH

Appel d'offre PREPS 2020

« Analyse des déterminismes cognitifs de la prescription d'une titration morphinique intraveineuse aux Urgences en cas de douleur aiguë sévère. »

Apport d'une méthode de modélisation par technique MCDA pour la mise en évidence de critères organisationnels

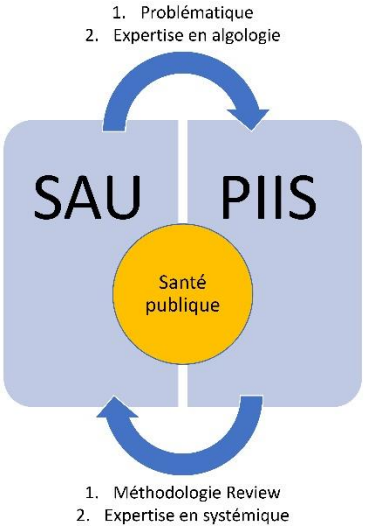


Figure 98 - Acteurs impliqués

Résumé

Suite à l'étude EPIMORPH, il nous a paru évident que le processus de décision de la titration morphinique intraveineuse était un mécanisme complexe peu protocolisable par délégation infirmière. On comprend aussi que la part de l'anticipation des contraintes organisationnelles dans ces décisions est difficilement évaluable par interview simple. Des méthodes d'analyse appelées « multi-critères » (MCDA)[49,373,374] permettent une approche novatrice semi-quantitative de l'évaluation des processus de décision thérapeutique en environnement complexe. Ces méthodes ont pour but de déterminer par un système de simulation informatisé des critères organisationnels pertinents pour les médecins, en s'affranchissant des biais liés à

une simple analyse des critères proposés par la littérature. Cette technique permet ensuite de classer et pondérer ces critères, pour ensuite leur attribuer une valeur quantifiable dans une situation précise testée (ou scénario). Les travaux menés en collaboration avec l'équipe de santé publique de Lyon, sur l'environnement médico-économique d'une innovation thérapeutique, ont débouché sur une première étude conjointe d'impact organisationnel par méthode MCDA évaluant l'introduction du Methoxyflurane inhalé aux urgences traumatologiques. Nos résultats sont actuellement en cours de publication (extraits du manuscrit en annexe 4 qui détaillent notre approche et nos résultats principaux). Ayant démontré la faisabilité de cette méthode dans le contexte des urgences, il nous a paru évident de continuer notre collaboration dans le but de tester cette méthodologie à nouveau : le but est d'évaluer en prolongement de l'étude EPIMORPH, les déterminismes cognitifs de la prescription morphinique et la part des critères organisationnels qui pèseraient dans la décision d'intégrer une innovation par titration inhalée. En effet, nous ne pouvons réaliser une étude rétrospective sur dossiers, (avec relecture d'expert) pour juger de l'influence du temps réel sur les procédés cognitifs que nous souhaitons étudier, deuxièmement nous ne pouvons faire varier le contexte organisationnel des situations cliniques. La simulation est donc un outil alternatif, qui permettrait d'avoir une vue « à froid » des critères organisationnels pouvant aboutir à une autocensure de prescription, et de proposer un classement de ces variables en fonction de leur pertinence pour les praticiens.

Une première candidature à l'appel d'offre PREPS 2019 a été effectuée (lettre d'intention correspondant au projet en annexe 6). Cette méthode n'a encore jamais été testée dans l'environnement particulier de l'analgésie morphinique aux Urgences. C'est pourquoi ce projet est resoumis cette année à l'appel d'offre 2020.

CONCLUSION

Cette thèse sur la modernisation de la titration morphinique aux urgences par développement d'une alternative inhalée s'est intéressée à plusieurs aspects d'une même problématique, dans une démarche d'évaluation la plus systémique possible.

A la suite de l'ensemble de ces travaux, nous sommes en mesure d'affirmer que la titration morphinique inhalée est une voie d'administration innovante dans la douleur aiguë sévère de l'adulte aux urgences, du fait de ses caractéristiques propres, mais les travaux sont encore insuffisants pour en affirmer l'efficacité, la sécurité et la pertinence, certains de nos objectifs initiaux n'ayant pu être remplis. Néanmoins, notre technique est peu chère, facile d'accès, car le matériel est utilisé en routine pour d'autres médicaments nébulisés. Cette technique semble confortable, avec une bonne tolérance respiratoire et hémodynamique. C'est une technique qui semble utilisable en titration, avec un rationnel pharmacocinétique encore modeste mais prometteur. Les premières données semblent confirmer notre choix de durée d'inhalation (5minutes) comme l'intervalle libre entre 2 inhalations que nous sommes les premiers à avoir testé (toutes les 10 minutes).

Son objectif est une meilleure accessibilité mais pas forcément un impact sur le délai brut avant administration ou une plus grande fréquence d'administration. Dans ce travail de thèse, nous avons mis en évidence que la pertinence d'une administration opiacée est plus difficile à juger que par les seuls indices habituels d'évaluation de la performance de gestion des flux aux urgences.

Nous espérons par ce travail de thèse avoir fait évoluer le concept de lutte contre l'oligoanalgésie, en mettant l'accent sur un concept de lutte contre la mésanalgésie moderne, en même temps que nous proposons une voie médicamenteuse alternative dans certaines indications que nous souhaitons mieux circonscrire. Nous pensons avoir proposé des méthodes semi-quantitatives originales qui avaient pour objectif de combiner évaluations de terrains et techniques d'investigation de la décision thérapeutique en situation d'influence organisationnelle dynamique.

Enfin, par notre démarche transversale, nous avons pu faire émerger des connaissances supplémentaires dans des domaines connexes de recherche dans lesquels les urgentistes sont rarement coordinateurs scientifiques (modèles nociceptifs, modèles pharmacocinétiques).

Les perspectives immédiates sont la validation de la titration aérosol par la clôture de l'étude CLIN-AEROMORPH, avec au moins une description par modélisation pharmacocinétique la plus exhaustive et la plus exigeante possible pour être extrapolable. Parallèlement, nous souhaitons poursuivre nos investigations afin de définir la future place de la titration inhalée aux urgences, à la fois comme opiacé mieux rationalisé que la TMIV, et comme innovation organisationnelle. La modélisation des circuits patient « douloureux » et le recours à des techniques de simulation de décision multicritères, sont les prochains thèmes de recherche envisagés.

REFERENCES A LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE

1. Circulaire DGS/DH/DAS N° 99/84 du 11 février 1999, relative à la mise en place de protocole de prise en charge de la douleur aiguë par les équipes pluridisciplinaires médicales et soignantes des établissements de santé et institutions médico-sociales. Published online February 11, 1999.

2. DRESS, « Motifs et trajectoires de recours aux urgences hospitalières », Etudes et résultats janvier 2003.

3. « Résultats de l'enquête nationale auprès des structures des urgences hospitalières - Actes du colloque du 18 novembre 2014 », Dossiers Solidarité Santé, n°63, DRESS, Juin 2015.

4. MEAH, Améliorer la prise en charge de la douleur aux urgences, rapport intermédiaire, nov. 2008, (www.meah.sante.gouv.fr).

5. Ministère de la Santé et de la Solidarité : « Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010 ». https://solidaritesante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_d_amelioration_de_la_prise_en_charge_de_la_douleur_2006-2010_.pdf

6. Platts-Mills TF, Esserman DA, Brown DL, Bortsov AV, Sloane PD, McLean SA. Older US emergency department patients are less likely to receive pain medication than younger patients: results from a national survey. *Ann Emerg Med*. 2012;60(2):199-206. doi:10.1016/j.annemergmed.2011.09.014

7. Pasiorowski A, Olson K, Ghosh S, Ray L. Oligoanalgesia in Adult Colles Fracture Patients Admitted to the Emergency Department. *Clin Nurs Res*. Published online December 26, 2018:1054773818820175. doi:10.1177/1054773818820175

8. Pasternak R. Braunwald E, ed. Heart diseases. A text book of cardiovascular medicine. Chapitre 38. Philadelphie : WB Saunders Company ; 1988. p. 1122-313.

9. Platts-Mills TF, Flannigan SA, Bortsov AV, et al. Persistent Pain Among Older Adults Discharged Home From the Emergency Department After Motor Vehicle Crash: A Prospective Cohort Study. *Ann Emerg Med*. 2016;67(2):166-176.e1. doi:10.1016/j.annemergmed.2015.05.003

10. Guéant S, Taleb A, Borel-Kühner J, et al. Quality of pain management in the emergency department: results of a multicentre prospective study. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(2):97-105. doi:10.1097/EJA.0b013e3283418fb0

11. Hubert H, Guinhouya C, Ricard-Hibon A, Wiel E, Durocher A, Goldstein P. Prehospital pain treatment: an economic productivity factor in emergency medicine? *J Eval Clin Pract*. 2009;15(1):152-157. doi:10.1111/j.1365-2753.2008.00973.x

12. Galinski M, Ruscev M, Gonzalez G, et al. Prevalence and management of acute pain in prehospital emergency medicine. *Prehosp Emerg Care*. 2010;14(3):334-339. doi:10.3109/10903121003760218

13. Coffey F, Wright J, Hartshorn S, et al. STOP!: a randomised, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of methoxyflurane for the treatment of acute pain. *Emerg Med J*. 2014;31(8):613-618. doi:10.1136/emermed-2013-202909

14. Finn S, Fancourt D. The biological impact of listening to music in clinical and nonclinical settings: A systematic review. *Prog Brain Res*. 2018;237:173-200. doi:10.1016/bs.pbr.2018.03.007

15. Roussel C, Carbonneil C, Audry A, et al. Impact organisationnel : définition et méthodes d'évaluation pour les dispositifs médicaux. *Therapies*. 2016;71(1):69-82. doi:10.1016/j.therap.2015.12.003

16. The EQUIPE-collaboration group, Haugland H, Rehn M, Klepstad P, Krüger A. Developing quality indicators for physician-staffed emergency medical services: a consensus process. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):14. doi:10.1186/s13049-017-0362-4

17. Beaudoin FL, Gutman R, Merchant RC, et al. Persistent pain after motor vehicle collision: comparative effectiveness of opioids vs nonsteroidal antiinflammatory drugs prescribed from the emergency department-a propensity matched analysis. *Pain*. 2017;158(2):289-295. doi:10.1097/j.pain.0000000000000756

18. SFMU. Le traitement médicamenteux de la douleur dans un service d'accueil et d'urgence. IIIe conférence de consensus en médecine d'urgence, 24 avril 1993.Reanim Urg 1993 ; 2(3bis) : 321-7. Accessed February 2, 2020. https://portailsamu.gcsdsisif.fr/IMG/pdf/doulsau.pdf

19. Wilson JE, Pendleton JM. Oligoanalgesia in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 1989;7(6):620-623. doi:10.1016/0735-6757(89)90286-6

20. Riou B, Aubrun F. Titrated doses are optimal for opioids in pain trials. *Lancet*. 2016;388(10048):961. doi:10.1016/S0140-6736(16)31496-9

21. Chang AK, Bijur PE, Lupow JB, John Gallagher E. Randomized clinical trial of efficacy and safety of a single 2-mg intravenous dose of hydromorphone versus usual care in the management of acute pain. *Acad Emerg Med*. 2013;20(2):185-192. doi:10.1111/acem.12071

22. Lvovschi V, Aubrun F, Bonnet P, et al. Intravenous morphine titration to treat severe pain in the ED. *Am J Emerg Med*. 2008;26(6):676-682. doi:10.1016/j.ajem.2007.10.025

23. Vivien B, Adnet F, Bounes V, et al. [Sedation and analgesia in emergency structure. Reactualization 2010 of the Conference of Experts of Sfar of 1999]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31(4):391-404. doi:10.1016/j.annfar.2012.02.006

24. Lvovschi V, Arhan A, Juillien G, et al. Morphine consumption is not modified in patients with severe pain and classified by the DN4 score as neuropathic. *Am J Emerg Med*. 2012;30(9):1877-1883. doi:10.1016/j.ajem.2012.03.037

25. Sampson FC, Goodacre SW, O'Cathain A. The Reality of Pain Scoring in the Emergency Department: Findings From a Multiple Case Study Design. *Annals of Emergency Medicine*. 2019;74(4):538-548. doi:10.1016/j.annemergmed.2019.02.018

26. Borobia AM, Collado SG, Cardona CC, et al. Inhaled Methoxyflurane Provides Greater Analgesia and Faster Onset of Action Versus Standard Analgesia in Patients With Trauma Pain: InMEDIATE: A Randomized Controlled Trial in Emergency Departments. *Annals of Emergency Medicine*. Published online October 2019:S0196064419306146. doi:10.1016/j.annemergmed.2019.07.028

27. Lemoel F, Contenti J, Cibiera C, Rapp J, Occelli C, Levraut J. Intranasal sufentanil given in the emergency department triage zone for severe acute traumatic pain: a randomized double-blind controlled trial. *Intern Emerg Med*. 2019;14(4):571-579. doi:10.1007/s11739-018-02014-y

28. Maurice-Szamburski A, Martinez V. Les conférences d'actualisation en douleur au congrès de la SFAR 2017 : morphine juste ce qu'il faut ! *Anesthésie & Réanimation*. 2018;4(3):199-200. doi:10.1016/j.anrea.2018.02.001

29. Coutaux A, Adam F, Willer J-C, Le Bars D. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine*. 2005;72(5):359-371. doi:10.1016/j.jbspin.2004.01.010

30. Josephson SA, Kamel H. The Acute Stroke Care Revolution: Enhancing Access to Therapeutic Advances. *JAMA*. 2018;320(12):1239. doi:10.1001/jama.2018.11122

31. Barksdale AN, Hackman JL, Williams K, Gratton MC. ED triage pain protocol reduces time to receiving analgesics in patients with painful conditions. *Am J Emerg Med*. 2016;34(12):2362-2366. doi:10.1016/j.ajem.2016.08.051

32. V.E. Lvovschi. Rédiger un protocole douleur : quelle méthode atraumatique pour l'urgentiste ? Ann. Fr. Med. Urgence, 8 (2018) S12-S19.

33. Caspi S, Meidan R, Peless E, Raizman E. Nurse-initiated oral opioid pain protocol improves the quality of musculoskeletal pain management in the emergency department. *Int Emerg Nurs*. 2019;43:29-33. doi:10.1016/j.ienj.2018.07.003

34. Hwang U, Richardson L, Livote E, Harris B, Spencer N, Sean Morrison R. Emergency department crowding and decreased quality of pain care. *Acad Emerg Med*. 2008;15(12):1248-1255. doi:10.1111/j.1553-2712.2008.00267.x

35. Martinez V. [An update on the opioid crisis]. *Rev Med Interne*. 2018;39(8):609-611. doi:10.1016/j.revmed.2018.03.014

36. ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) - Use and abuse of opioid analgesics - Situation Report - February 2019.

37. SFETD-AFSAPS. Groupe Référent Médecins Généralistes de l'Afssaps- Recommandations pour la Prise en charge des douleurs de l'adulte moderees. Published online May 2011. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a6497f74fc2f18e8db0022973f9327e1.pdf

38. HAS-Prise en charge du patient présentant une lombalgie commune. Published online March 2019. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2961499/fr/prise-en-charge-du-patient-presentant-une-lombalgie-commune

39. Burns JW, Hodsman NB, McLintock TT, Gillies GW, Kenny GN, McArdle CS. The influence of patient characteristics on the requirements for postoperative analgesia. A reassessment using patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*. 1989;44(1):2-6. doi:10.1111/j.1365-2044.1989.tb11086.x

40. Macintyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain*. 1996;64(2):357-364. doi:10.1016/0304-3959(95)00128-x

41. Zacharias M, Pfeifer MV, Herbison P. Comparison of two methods of intravenous administration of morphine for postoperative pain relief. *Anaesth Intensive Care*. 1990;18(2):205-209. doi:10.1177/0310057X9001800208

42. Fry M, Holdgate A. Nurse-initiated intravenous morphine in the emergency department: efficacy, rate of adverse events and impact on time to analgesia. *Emerg Med (Fremantle)*. 2002;14(3):249-254. doi:10.1046/j.1442-2026.2002.00339.x

43. Kelly A-M, Brumby C, Barnes C. Nurse-initiated, titrated intravenous opioid analgesia reduces time to analgesia for selected painful conditions. *CJEM*. 2005;7(3):149-154. doi:10.1017/s148180350001318x

44. Finn JC, Rae A, Gibson N, Swift R, Watters T, Jacobs IG. Reducing time to analgesia in the emergency department using a nurse-initiated pain protocol: a before-and-after study. *Contemp Nurse*. 2012;43(1):29-37. doi:10.5172/conu.2012.43.1.29

45. Chang AK, Bijur PE, Esses D, Barnaby DP, Baer J. Effect of a Single Dose of Oral Opioid and Nonopioid Analgesics on Acute Extremity Pain in the Emergency Department: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(17):1661-1667. doi:10.1001/jama.2017.16190

46. Blancher M, Maignan M, Clapé C, et al. Intranasal sufentanil versus intravenous morphine for acute severe trauma pain: A double-blind randomized non-inferiority study. *PLoS Med*. 2019;16(7):e1002849. doi:10.1371/journal.pmed.1002849

47. Miner JR, Moore J, Gray RO, Skinner L, Biros MH. Oral versus intravenous opioid dosing for the initial treatment of acute musculoskeletal pain in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2008;15(12):1234-1240. doi:10.1111/j.1553-2712.2008.00266.x

48. Lvovschi VE. Réduction aux urgences des fractures chez l'enfant avec une association antalgiques et mélange équimoléculaire de protoxyde d'azote (MEOPA). Journal européen des urgences.2004 Mars ;17(HS1) :16. Published online 2004.

49. Thokala P, Devlin N, Marsh K, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health*. 2016;19(1):1-13. doi:10.1016/j.jval.2015.12.003

50. Melzack R, Wall PD. *The Challenge of Pain*. 2nd Updated ed. edition. Penguin; 1996.

51. Bouhassira D, Calvino B. *Douleurs : physiologie, physiopathologie et pharmacologie*. Arnette; 2009.

52. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6(3):249.

53. Aydede M. Does the IASP definition of pain need updating? *Pain Rep*. 2019;4(5):e777. doi:10.1097/PR9.0000000000000777

54. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain*. 2008;137(3):473-477. doi:10.1016/j.pain.2008.04.025

55. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M, douleur pour la S française d'étude et traitement de la. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. */data/revues/16245687/v11i1/S1624568709003503/*. Published online March 4, 2010. Accessed February 6, 2020. https://www.em-consulte.com/en/article/245051

56. Maihöfner C, Nickel FT, Seifert F. [Neuropathic pain and neuroplasticity in functional imaging studies]. *Schmerz*. 2010;24(2):137-145. doi:10.1007/s00482-010-0902-6

57. Liang M, Lee MC, O'Neill J, Dickenson AH, Iannetti GD. Brain potentials evoked by intraepidermal electrical stimuli reflect the central sensitization of nociceptive pathways. *Journal of Neurophysiology*. 2016;116(2):286-295. doi:10.1152/jn.00013.2016

58. Melzack R, Katz J. Pain: Pain. *WIREs Cogn Sci*. 2013;4(1):1-15. doi:10.1002/wcs.1201

59. Cytokines, Inflammation, and Pain - PubMed. Accessed February 6, 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426506-cytokines-inflammation-and-pain/?from_term=cytokines+pain&from_pos=2

60. Lolignier S, Eijkelkamp N, Wood JN. Mechanical allodynia. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2015;467(1):133-139. doi:10.1007/s00424-014-1532-0

61. Dowman R. Spinal and supraspinal correlates of nociception in man. *Pain*. 1991;45(3):269-281. doi:10.1016/0304-3959(91)90051-x

62. Cervero F. Spinal cord mechanisms of hyperalgesia and allodynia: role of peripheral input from nociceptors. *Prog Brain Res*. 1996;113:413-422. doi:10.1016/s0079-6123(08)61101-2

63. Circulaire DGS/DH/DAS N° 99/84 du 11 février 1999, relative à la mise en place de protocole de prise en charge de la douleur aiguë par les équipes pluridisciplinaires médicales et soignantes des établissements de santé et institutions médico-sociales. https://www.cnrd.fr/IMG/pdf/Circulaire_DGS_SQ2_DH_DAS_n_99-84_du_11_fevrier_1999_proto.pdf. Accessed 1999. https://www.cnrd.fr/IMG/pdf/Circulaire_DGS_SQ2_DH_DAS_n_99-84_du_11_fevrier_1999_proto.pdf

64. Standards, Options et Recommandations 2002 sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour. *Doul et Analg*. 2004;17(3):89-93. doi:10.1007/BF03015888

65. Guirimand F, Le Bars D. Physiologie de la nociception. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1996;15(7):1048-1079. doi:10.1016/S0750-7658(96)89477-9

66. Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiological Reviews*. 1987;67(1):67-186. doi:10.1152/physrev.1987.67.1.67

67. TRPA1 Modulates Mechanotransduction in Cutaneous Sensory Neurons - PubMed. Accessed February 6, 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19369549-trpa1-modulates-mechanotransduction-in-cutaneous-sensory-neurons/?from_term=large-caliber++nociceptive&from_pos=4

68. Molander C, Xu Q, Grant G. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the rat. I. The lower thoracic and lumbosacral cord. *J Comp Neurol*. 1984;230(1):133-141. doi:10.1002/cne.902300112

69. Rexed B. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. *J Comp Neurol*. 1954;100(2):297-379. doi:10.1002/cne.901000205

70. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-979. doi:10.1126/science.150.3699.971

71. Katz J, Rosenbloom BN. The Golden Anniversary of Melzack and Wall'S Gate Control Theory of Pain: Celebrating 50 Years of Pain Research and Management. *Pain Research and Management*. 2015;20(6):285-286. doi:10.1155/2015/865487

72. Bouisset S, Maton B. Quantitative relationship between surface EMG and intramuscular electromyographic activity in voluntary movement. *Am J Phys Med*. 1972;51(6):285-295.

73. Andr R, Abdala L, Magalhes FH, Martins V, Fabio A. Experimental and Simulated EMG Responses in the Study of the Human Spinal Cord. In: Turker DrH, ed. *Electrodiagnosis in New Frontiers of Clinical Research*. InTech; 2013. doi:10.5772/54870

74. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. *Pain*. 1985;22(1):1-31. doi:10.1016/0304-3959(85)90145-9

75. Noble B, Clark D, Meldrum M, et al. The measurement of pain, 1945-2000. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(1):14-21. doi:10.1016/j.jpainsymman.2004.08.007

76. Neice AE. Pupil Size Variation and Pain—Can the Results be Generalized? *The Journal of Pain*. 2018;19(5):569. doi:10.1016/j.jpain.2017.12.003

77. Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. Haute Autorité de Santé. Accessed February 6, 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine

78. Beroud F. Douleur et personne âgée. */data/revues/16245687/v11i5/S1624568710001708/*. Published online October 19, 2010. Accessed February 6, 2020. https://www.em-consulte.com/en/article/269164

79. Schott DG. Communicating the experience of pain: the role of analogy: *Pain*. 2004;108(3):209-212. doi:10.1016/j.pain.2004.01.037

80. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976;2(2):175-184.

81. Green SM, Krauss BS. The Numeric Scoring of Pain: This Practice Rates a Zero Out of Ten. *Annals of Emergency Medicine*. 2016;67(5):573-575. doi:10.1016/j.annemergmed.2015.06.002

82. HAS_Fiche descriptive de l'indicateur de qualité et de sécurité des soin: sÉvaluation et prise en charge de la douleur. Accessed February 6, 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-01/secteur_ssr_fiche_descriptive_pcd_2019.pdf

83. ZETLAOUI PJ. *Titration Morphinique, Conférence d'actualisation 1999, p. 365-379, Elsevier, Paris et SFAR*. http://jpmiss2.free.fr/Divers/SFAR_2006/ca99/html/ca99_23/99_23.htm

84. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974;2(7889):1127-1131. doi:10.1016/s0140-6736(74)90884-8

85. Ferdousi M, Finn DP. Stress-induced modulation of pain: Role of the endogenous opioid system. *Prog Brain Res*. 2018;239:121-177. doi:10.1016/bs.pbr.2018.07.002

86. Willer JC. Anticipation of pain-produced stress: electrophysiological study in man. *Physiol Behav*. 1980;25(1):49-51. doi:10.1016/0031-9384(80)90181-x

87. Willer JC, Dehen H, Cambier J. Stress-induced analgesia in humans: endogenous opioids and naloxone-reversible depression of pain reflexes. *Science*. 1981;212(4495):689-691. doi:10.1126/science.6261330

88. Facco E, Stellini E, Bacci C, et al. Validation of visual analogue scale for anxiety (VAS-A) in preanesthesia evaluation. *Minerva Anestesiol*. 2013;79(12):1389-1395.

89. French DJ, France CR, France JL, Arnott LF. The influence of acute anxiety on assessment of nociceptive flexion reflex thresholds in healthy young adults. *Pain*. 2005;114(3):358-363. doi:10.1016/j.pain.2004.12.034

90. Willer JC. [The influence of anticipation of pain on heart and respiratory rates and on the pain reflex in man]. *Physiol Behav*. 1975;15(5):411-415. doi:10.1016/0031-9384(75)90206-1

91. France CR, France JL, al'Absi M, Ring C, McIntyre D. Catastrophizing is related to pain ratings, but not nociceptive flexion reflex threshold. *Pain*. 2002;99(3):459-463. doi:10.1016/s0304-3959(02)00235-x

92. Rhudy JL, Martin SL, Terry EL, et al. Pain catastrophizing is related to temporal summation of pain but not temporal summation of the nociceptive flexion reflex. *Pain*. 2011;152(4):794-801. doi:10.1016/j.pain.2010.12.041

93. Jensen MP, Turner JA, Romano JM. Changes in beliefs, catastrophizing, and coping are associated with improvement in multidisciplinary pain treatment. *J Consult Clin Psychol*. 2001;69(4):655-662. doi:10.1037//0022-006x.69.4.655

94. Greisen J, Hokland M, Grøfte T, et al. Acute pain induces an instant increase in natural killer cell cytotoxicity in humans and this response is abolished by local anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999;83(2):235-240. doi:10.1093/bja/83.2.235

95. Goodin BR, Quinn NB, King CD, et al. Salivary cortisol and soluble tumor necrosis factor-α receptor II responses to multiple experimental modalities of acute pain. *Psychophysiology*. 2012;49(1):118-127. doi:10.1111/j.1469-8986.2011.01280.x

96. DeVon HA, Piano MR, Rosenfeld AG, Hoppensteadt DA. The association of pain with protein inflammatory biomarkers: a review of the literature. *Nurs Res*. 2014;63(1):51-62. doi:10.1097/NNR.0000000000000013

97. Dyball RE. Stimuli for the release of neurohypophysial hormones. *Br J Pharmacol Chemother*. 1968;33(2):319-328. doi:10.1111/j.1476-5381.1968.tb00993.x

98. Garcia Gutierrez S, Quintana JM, Baricot M, et al. Predictive factors of severe multilobar pneumonia and shock in patients with influenza. *Emerg Med J*. 2014;31(4):301-307. doi:10.1136/emermed-2012-202081

99. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):60-68. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.076

100. Dix KJ. Chapter 39 - Distribution and Pharmacokinetics**Editorially abbreviated and reformatted from Dix, Kelly J. "Absorption, Distribution and Pharmacokinetics," Chapter 24 in the Handbook of Pesticide Toxicology (Krieger, R., Editor), 2nd edition, 2001. In: Krieger R, ed. *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (Third Edition)*. Academic Press; 2010:923-939. doi:10.1016/B978-0-12-374367-1.00039-2

101. Plunkett EVE, Cross ME, eds. Pharmacokinetics. In: *Physics, Pharmacology and Physiology for Anaesthetists: Key Concepts for the FRCA*. 2nd ed. Cambridge University Press; 2014:175-200. https://www.cambridge.org/core/books/physics-pharmacology-and-physiology-for-anaesthetists/pharmacokinetics/067D57F253741228779A61519560DC8E

102. Smith T. Pharmacokinetics. In: Lin T, Smith T, Pinnock C, Mowatt C, eds. *Fundamentals of Anaesthesia*. 4th ed. Cambridge University Press; 2016:562-577. doi:10.1017/9781139626798.031

103. Ing Lorenzini K, Daali Y, Dayer P, Desmeules J. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modelling of Opioids in Healthy Human Volunteers. A MiniReview: PHARMACOKINETIC-PHARMACODYNAMIC MODELLING OF OPIOIDS. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2012;110(3):219-226. doi:10.1111/j.1742-7843.2011.00814.x

104. Meibohm B, Derendorf H. Basic concepts of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) modelling. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1997;35(10):401-413.

105. Hartmanshenn C, Scherholz M, Androulakis IP. Physiologically-based pharmacokinetic models: approaches for enabling personalized medicine. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2016;43(5):481-504. doi:10.1007/s10928-016-9492-y

106. Hill SA, Peck TE, eds. Applied pharmacokinetic models. In: *Pharmacology for Anaesthesia and Intensive Care*. 4th ed. Cambridge University Press; 2014:71-79. doi:10.1017/CBO9781107477605.009

107. Samara E, Granneman R. Role of population pharmacokinetics in drug development. A pharmaceutical industry perspective. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(4):294-312. doi:10.2165/00003088-199732040-00003

108. Huang X, Zheng Q. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications. *Am J Pharm Educ*. 2010;74(3). Accessed February 7, 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2865421/

109. Savoca A, Manca D. Physiologically-based pharmacokinetic simulations in pharmacotherapy: Selection of the optimal administration route for exogenous melatonin. *ADMET and DMPK*. 2019;7:44. doi:10.5599/admet.625

110. O'Callaghan C, Barry PW. The science of nebulised drug delivery. *Thorax*. 1997;52(Suppl 2):S31-S44.

111. Dautzenberg B, Diot P. L'aérosolthérapie par nébulisation. MargauxOrange, 2006, 209 p.

112. Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest*. 1985;88(2 Suppl):152S-160S. doi:10.1378/chest.88.2_supplement.152s

113. Byron PR. Prediction of drug residence times in regions of the human respiratory tract following aerosol inhalation. *J Pharm Sci*. 1986;75(5):433-438. doi:10.1002/jps.2600750502

114. Tiffeneau R. Les aérosols pharmacodynamiques. Progrès Médical 1946; 19:2-12.

115. Stanski DR, Greenblatt DJ, Lowenstein E. Kinetics of intravenous and intramuscular morphine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1978;24(1):52-59. doi:10.1002/cpt197824152

116. Andersen G, Christrup L, Sjøgren P. Relationships Among Morphine Metabolism, Pain and Side Effects During Long-Term Treatment. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2003;25(1):74-91. doi:10.1016/S0885-3924(02)00531-6

117. Willer JC, Bussel B. Evidence for a direct spinal mechanism in morphine-induced inhibition of nociceptive reflexes in humans. *Brain Res*. 1980;187(1):212-215. doi:10.1016/0006-8993(80)90507-7

118. Satoh M, Minami M. Molecular pharmacology of the opioid receptors. *Pharmacology & Therapeutics*. 1995;68(3):343-364. doi:10.1016/0163-7258(95)02011-X

119. Radominska-Pandya A, Little JM, Czernik PJ. Human UDP-glucuronosyltransferase 2B7. *Curr Drug Metab*. 2001;2(3):283-298. doi:10.2174/1389200013338379

120. Coffman BL, King CD, Rios GR, Tephly TR. The glucuronidation of opioids, other xenobiotics, and androgens by human UGT2B7Y(268) and UGT2B7H(268). *Drug Metab Dispos*. 1998;26(1):73-77.

121. Duguay Y, Báár C, Skorpen F, Guillemette C. A novel functional polymorphism in the uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 promoter with significant impact on promoter activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(3):223-233. doi:10.1016/j.clpt.2003.10.006

122. Dahlström B, Tamsen A, Paalzow L, Hartvig P. Patient-controlled analgesic therapy, Part IV: pharmacokinetics and analgesic plasma concentrations of morphine. *Clin Pharmacokinet*. 1982;7(3):266-279. doi:10.2165/00003088-198207030-00006

123. Aubrun F, Valade N, Riou B. [Intravenous morphine titration]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2004;23(10):973-985. doi:10.1016/j.annfar.2004.08.010

124. Aubrun F, Mazoit J-X, Riou B. Postoperative intravenous morphine titration. *Br J Anaesth*. 2012;108(2):193-201. doi:10.1093/bja/aer458

125. Cros F. *L'agir innovationnel: entre créativité et formation*. De Boeck Université-Bruxelles; 2007.

126. Baudouin A, Armoiry X, Dussart C. [Medico-economic evaluation of therapeutic strategies at hospital: A systematic review of French studies]. *Ann Pharm Fr*. 2017;75(3):227-235. doi:10.1016/j.pharma.2016.09.002

127. Nieuwets A, Poldervaart JM, Reitsma JB, et al. Medical consumption compared for TIMI and HEART score in chest pain patients at the emergency department: a retrospective cost analysis. *BMJ Open*. 2016;6(6):e010694. doi:10.1136/bmjopen-2015-010694

128. Thokala P, Ochalek J, Leech AA, Tong T. Cost-Effectiveness Thresholds: the Past, the Present and the Future. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(5):509-522. doi:10.1007/s40273-017-0606-1

129. Organization and Complexity - MORIN - 1999 - Annals of the New York Academy of Sciences - Wiley Online Library. Accessed February 3, 2020. https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1749-6632.1999.tb10410.x

130. Crozier M, Friedberg E. L'acteur et le système. Paris: Edition du Seuil; 1977.

131. Senge P. *La cinquième discipline.*; 2015. Accessed February 9, 2020. http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=1098846

132. Durand D. *La systémique*. Que sais-je ?; 2017.

133. Merrill Douglas (June 2013). "The Lean Supply Chain: Watch Your Waste Line". inboundlogistics. Retrieved 22 February 2017.

134. Holden RJ. Lean Thinking in emergency departments: a critical review. *Ann Emerg Med*. 2011;57(3):265-278. doi:10.1016/j.annemergmed.2010.08.001

135. HAS-Fiche thématique: Organisation du circuit du médicament en établissement de santé. Mars 2005. https://urgences-serveur.fr/IMG/pdf/circuit_medicament_fiche.pdf

136. Circulaire DHOS/02 no 2007-117 du 28 mars 2007 relative à la filière de soins gériatriques - Annexe I https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-04/a0040058.htm. https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-04/a0040058.htm

137. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg*. 2008;248(2):189-198. doi:10.1097/SLA.0b013e31817f2c1a

138. Société francophone de médecine d'urgence, Boivin M. *Référentiel IOA, Infirmière organisateur de l'accueil*. Brain Storming; 2004.

139. Paul Bravetti. Lancement d'une innovation thérapeutique dans un environnement en pleine mutation : étude de cas du vémurafénib (Zelboraf®) dans le mélanome métastatique. Sciences pharmaceutiques. 2013. ⟨hal-01733664⟩.

140. Alter N. Innovation et organisation : deux légitimités en concurrence. *Revue française de sociologie*. 1993;34(2):175-197. doi:10.2307/3322487

141. Madeleine Akrich, Michel Callon, Bruno Latour. A quoi tient le succès des innovations ? 1 : L'art de l'intéressement; 2 : Le choix des porte-parole. Gérer et Comprendre. Annales des Mines, Les Annales des Mines, 1988, pp.4-17 & 14-29. ⟨halshs-00081741⟩.

142. Cassier M. L'innovation en santé. Technologies, organisations, changements , Dans Revue d'anthropologie des connaissances 2019/1 (Vol. 13, N°1), pages 279 à 284.

143. Christensen CM. *The Innovator's Dilemma: When New Technologies Cause Great Firms to Fail*. Harvard Business Review Press; 2013.

144. Ben Mahmoud Jouini S, Silberzahn P. XIV. Clayton M. Christensen. Les innovations de rupture : défis et principes de management. In: *Les Grands Auteurs en Management de l'innovation et de la créativité*. Grands auteurs. EMS Editions; 2016:283-296. doi:10.3917/ems.burge.2016.01.0283

145. Dubromel A, Geffroy L, Aulagner G, Dussart C. Assessment and diffusion of medical innovations in France: an overview. *J Mark Access Health Policy*. 2018;6(1):1458575. doi:10.1080/20016689.2018.1458575

146. Conseil canadien de la santé- Cadre d'évaluation des pratiques novatricesMCGuide de notation du CEPN. Published online October 9, 2012. https://conseilcanadiendelasante.ca/files/P12-062_IP_Guide_HCC_FR_v4.pdf.pdf

147. Danan J-L, Boulangé M, Coudane H, Kanny G. De la nécessité d'innover à l'émergence de pratiques innovantes en santé. *HEGEL*. 2014;(3). doi:10.4267/2042/54094

148. Bachimont J, Cogneau J, Letourmy A. Pourquoi les médecins généralistes n'observent-ils pas les recommandationsde bonnes pratiques cliniques ? L'exemple du diabète de type 2. Sciences sociales et santé 2006;24:75-1.

149. Chauvet B, Barillot I, Denis F, Cailleux P-É, Ardiet J-M, Mornex F. Développement professionnel continu en oncologie radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*. 2012;16(5-6):392-397. doi:10.1016/j.canrad.2012.07.182

150. Cordell WH, Keene KK, Giles BK, Jones JB, Jones JH, Brizendine EJ. The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med*. 2002;20(3):165-169. doi:10.1053/ajem.2002.32643

151. Boccard E, Adnet F, Gueugniaud P-Y, Filipovics A, Ricard-Hibon A. Prise en charge de la douleur chez l'adulte dans des services d'urgences en France en 2010. *Ann Fr Med Urgence*. 2011;1(5):312-319. doi:10.1007/s13341-011-0094-4

152. McLean SA, Maio RF, Domeier RM. The epidemiology of pain in the prehospital setting. *Prehosp Emerg Care*. 2002;6(4):402-405. doi:10.1080/10903120290938021

153. Ducasse JL, Fuzier R. La prise en charge de la douleur aiguë dans les services d'urgences en 1988. In: *Actualités En Réanimation et Urgencies*. Elsevier; 1999.

154. DREES, Motifs et trajectoires de recours aux urgences hospitalières, Etudes et résultats janvier 2003. Accessed 2003.

155. Foster NE, Anema JR, Cherkin D, et al. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions. *Lancet*. 2018;391(10137):2368-2383. doi:10.1016/S0140-6736(18)30489-6

156. Galinski M, Adnet F. Prise en charge de la douleur aiguë en médecine d'urgence. *Réanimation*. 2007;16(7-8):652-659. doi:10.1016/j.reaurg.2007.09.023

157. MEAH, Améliorer la prise en charge de la douleur aux urgences, rapport intermédiaire, nov. 2008. http://www.anap.fr/ressources/publications/detail/actualites/reduire-les-temps-de-passage-aux-urgences-tome-3/. Accessed 2008. http://www.anap.fr/ressources/publications/detail/actualites/reduire-les-temps-de-passage-aux-urgences-tome-3/

158. Lecomte F, Gault N, Koné V, et al. Prevalence of neuropathic pain in emergency patients: an observational study. *Am J Emerg Med*. 2011;29(1):43-49. doi:10.1016/j.ajem.2009.07.009

159. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155(4):654-662. doi:10.1016/j.pain.2013.11.013

160. Mura P, Serra E, Marinangeli F, et al. Prospective study on prevalence, intensity, type, and therapy of acute pain in a second-level urban emergency department. *J Pain Res*. 2017;10:2781-2788. doi:10.2147/JPR.S137992

161. Blettery B, Ebrahim L, Honnart D, Aube H. Les échelles de mesure de la douleur dans un service d'accueil des urgences. *Réanimation Urgences*. 1996;5(6):691-697. doi:10.1016/S1164-6756(05)80594-8

162. 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):132-136. doi:10.1016/s0735-6757(98)90029-8

163. Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2003;10(4):390-392. doi:10.1111/j.1553-2712.2003.tb01355.x

164. Todd KH, Funk KG, Funk JP, Bonacci R. Clinical significance of reported changes in pain severity. *Ann Emerg Med*. 1996;27(4):485-489. doi:10.1016/s0196-0644(96)70238-x

165. Gallagher EJ, Bijur PE, Latimer C, Silver W. Reliability and validity of a visual analog scale for acute abdominal pain in the ED. *Am J Emerg Med*. 2002;20(4):287-290. doi:10.1053/ajem.2002.33778

166. Trninić Z, Spahalić M, Galić G, et al. Pain Intensity Scales Comparison in Patient with Abdominal Pain. *Psychiatr Danub*. 2017;29 Suppl 4(Suppl 4):845-850.

167. Bijur PE, Chang AK, Esses D, Gallagher EJ. Problems with measurement of the minimum clinically significant difference in acute pain in elders. *Acad Emerg Med*. 2011;18(2):135-139. doi:10.1111/j.1553-2712.2010.00988.x

168. Miner J, Biros MH, Trainor A, Hubbard D, Beltram M. Patient and physician perceptions as risk factors for oligoanalgesia: a prospective observational study of the relief of pain in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2006;13(2):140-146. doi:10.1197/j.aem.2005.08.008

169. Singer AJ, Garra G, Chohan JK, Dalmedo C, Thode HC. Triage pain scores and the desire for and use of analgesics. *Ann Emerg Med*. 2008;52(6):689-695. doi:10.1016/j.annemergmed.2008.04.017

170. Wideman TH, Edwards RR, Walton DM, Martel MO, Hudon A, Seminowicz DA. The Multimodal Assessment Model of Pain: A Novel Framework for Further Integrating the Subjective Pain Experience Within Research and Practice. *The Clinical Journal of Pain*. 2019;35(3):212-221. doi:10.1097/AJP.0000000000000670

171. Venkat A, Fromm C, Isaacs E, Ibarra J, SAEM Ethics Committee. An Ethical Framework for the Management of Pain in the Emergency Department. Goldstein JN, ed. *Acad Emerg Med*. 2013;20(7):716-723. doi:10.1111/acem.12158

172. Ferrell BR, Novy D, Sullivan MD, et al. Ethical dilemmas in pain management. *The Journal of Pain*. 2001;2(3):171-180. doi:10.1054/jpai.2001.21596

173. Rat P, Jouve E, Pickering G, et al. Validation of an acute pain-behavior scale for older persons with inability to communicate verbally: Algoplus. *Eur J Pain*. 2011;15(2):198.e1-198.e10. doi:10.1016/j.ejpain.2010.06.012

174. Ricard-Hibon A, Duchateau F-X, Vivien B. [Out-of-hospital management of elderly patients for trauma injury]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31(1):e7-e10. doi:10.1016/j.annfar.2011.11.006

175. Frasca M, Burucoa B, Domecq S, et al. Validation of the Behavioural Observation Scale 3 for the evaluation of pain in adults. *Eur J Pain*. 2017;21(9):1475-1484. doi:10.1002/ejp.1049

176. Recommandations de la SFMU / Société Française de Médecine d'Urgence - SFMU. Accessed February 2, 2020. https://www.sfmu.org/fr/publications/recommandations-de-la-sfmu/actualisation-2007-de-la-iiie-conference-de-consensus-en-medecine-d-urgence-creteil-avril-1993-le-traitement-medicamenteux-de-la-douleur-de-l-adulte-dans-le-cadre-de-l-urgence-br-a-href-http-www-em-consulte-com-revue-douler-9-5-target-blank-douleur-vol-9-n-5-octobre-2008-pages-248-278-a-/con_id/335

177. McCrae RR. Age differences and changes in the use of coping mechanisms. *J Gerontol*. 1989;44(6):P161-169. doi:10.1093/geronj/44.6.p161

178. Bruchon-Schweitzer M. LE COPING ET LES STRATÉGIES D'AJUSTEMENT FACE AU STRESS. Published online 2001:16.

179. Zeidner M, Endler NS. *Handbook of Coping: Theory, Research, Applications*. John Wiley & Sons; 1995.

180. El Khebir M, Fougeras O, Le Gall C, et al. Actualisation 2008 de la 8e Conférence de consensus de la Société francophone d'urgences médicales de 1999. Prise en charge des coliques

néphrétiques de l'adulte dans les services d'accueil et d'urgences. *Progrès en Urologie*. 2009;19(7):462-473. doi:10.1016/j.purol.2009.03.005

181. Moisset X, Mawet J, Guegan-Massardier E, et al. French Guidelines For the Emergency Management of Headaches. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(6-7):350-360. doi:10.1016/j.neurol.2016.06.005

182. ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf. Accessed February 4, 2020. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-04/ald_10_guide_drepano_adulte_web.pdf

183. Albrecht E, Taffe P, Yersin B, Schoettker P, Decosterd I, Hugli O. Undertreatment of acute pain (oligoanalgesia) and medical practice variation in prehospital analgesia of adult trauma patients: a 10 yr retrospective study. *Br J Anaesth*. 2013;110(1):96-106. doi:10.1093/bja/aes355

184. Bernstein SL, Gallagher EJ, Cabral L, Bijur P. Race and ethnicity do not affect baseline self-report of pain severity in patients with suspected long-bone fractures. *Pain Med*. 2009;10(1):106-110. doi:10.1111/j.1526-4637.2008.00542.x

185. Bijur PE, Bérard A, Esses D, Nestor J, Schechter C, Gallagher EJ. Lack of influence of patient self-report of pain intensity on administration of opioids for suspected long-bone fractures. *J Pain*. 2006;7(6):438-444. doi:10.1016/j.jpain.2006.01.451

186. Calil AM, Pimenta CA de M, Birolini D. The "oligoanalgesia problem" in the emergency care. *Clinics (Sao Paulo)*. 2007;62(5):591-598. doi:10.1590/s1807-59322007000500010

187. Carter D, Sendziuk P, Eliott JA, Braunack-Mayer A. Why is Pain Still Under-Treated in the Emergency Department? Two New Hypotheses. *Bioethics*. 2016;30(3):195-202. doi:10.1111/bioe.12170

188. Holdgate A, Shepherd SA, Huckson S. Patterns of analgesia for fractured neck of femur in Australian emergency departments. *Emerg Med Australas*. 2010;22(1):3-8. doi:10.1111/j.1742-6723.2009.01246.x

189. Jantos TJ, Paris PM, Menegazzi JJ, Yealy DM. Analgesic practice for acute orthopedic trauma pain in Costa Rican emergency departments. *Ann Emerg Med*. 1996;28(2):145-150. doi:10.1016/s0196-0644(96)70054-9

190. Kabore R a. F, Ki KB, Traore AI, et al. [Assessment of knowledge and pain management by traumatological emergencies staff of the teaching hospital of Ouagadougou]. *Mali Med*. 2014;29(1):1-5.

191. Pines JM, Perron AD. Oligoanalgesia in ED patients with isolated extremity injury without documented fracture. *Am J Emerg Med*. 2005;23(4):580. doi:10.1016/j.ajem.2004.11.006

192. Todd KH, Sloan EP, Chen C, Eder S, Wamstad K. Survey of pain etiology, management practices and patient satisfaction in two urban emergency departments. *CJEM*. 2002;4(4):252-256. doi:10.1017/s1481803500007478

193. Rupp T, Delaney KA. Inadequate analgesia in emergency medicine. *Ann Emerg Med*. 2004;43(4):494-503. doi:10.1016/j.annemergmed.2003.11.019

194. Bhakta HC, Marco CA. Pain management: association with patient satisfaction among emergency department patients. *J Emerg Med*. 2014;46(4):456-464. doi:10.1016/j.jemermed.2013.04.018

195. Brown T, Shetty A, Zhao DF, Harvey N, Yu T, Murphy M. Association between pain control and patient satisfaction outcomes in the emergency department setting. *Emerg Med Australas*. 2018;30(4):523-529. doi:10.1111/1742-6723.12945

196. Covington EC. Opiophobia, opiophilia, opioagnosia. *Pain Med*. 2000;1(3):217-223. doi:10.1046/j.1526-4637.2000.00001.x

197. Rudy AC, Coda BA, Archer SM, Wermeling DP. A multiple-dose phase I study of intranasal hydromorphone hydrochloride in healthy volunteers. *Anesth Analg*. 2004;99(5):1379-1386; table of contents. doi:10.1213/01.ANE.0000132927.47528.8B

198. Gadsden J, Todd KH. Chapter 68. Regional Anesthesia & Acute Pain Management in the Emergency Department. In: Hadzic A, ed. *NYSORA Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. The McGraw-Hill Companies; 2007. Accessed February 3, 2020. accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?aid=3508265

199. Williamson OD, Epi GDC, Gabbe BJ, et al. Predictors of moderate or severe pain 6 months after orthopaedic injury: a prospective cohort study. *J Orthop Trauma*. 2009;23(2):139-144. doi:10.1097/BOT.0b013e3181962e29

200. Casamayor M, DiDonato K, Hennebert M, Brazzi L, Prosen G. Administration of intravenous morphine for acute pain in the emergency department inflicts an economic burden in Europe. *Drugs Context*. 2018;7:212524. doi:10.7573/dic.212524

201. Cragg A, Hau JP, Woo SA, et al. Risk Factors for Misuse of Prescribed Opioids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Emerg Med*. 2019;74(5):634-646. doi:10.1016/j.annemergmed.2019.04.019

202. Sobel RM, Todd KH. Risk factors in oligoanalgesia. *Am J Emerg Med*. 2002;20(2):126. doi:10.1053/ajem.2002.31143

203. Reyes-Gibby CC, Todd KH. Oligo-evidence for oligoanalgesia: a non sequitur? *Ann Emerg Med*. 2013;61(3):373-374. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.09.018

204. Pollack CV, Viscusi ER. Improving acute pain management in emergency medicine. *Hosp Pract (1995)*. 2015;43(1):36-45. doi:10.1080/21548331.2015.1000794

205. Motov SM, Khan AN. Problems and barriers of pain management in the emergency department: Are we ever going to get better? *J Pain Res*. 2008;2:5-11.

206. Hwang U, Richardson LD, Sonuyi TO, Morrison RS. The effect of emergency department crowding on the management of pain in older adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(2):270-275. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.00587.x

207. Morley C, Unwin M, Peterson GM, Stankovich J, Kinsman L. Emergency department crowding: A systematic review of causes, consequences and solutions. Bellolio F, ed. *PLoS ONE*. 2018;13(8):e0203316. doi:10.1371/journal.pone.0203316

208. Pines JM, Hilton JA, Weber EJ, et al. International Perspectives on Emergency Department Crowding: INTERNATIONAL PERSPECTIVES ON ED CROWDING. *Academic Emergency Medicine*. 2011;18(12):1358-1370. doi:10.1111/j.1553-2712.2011.01235.x

209. Pines JM, Shofer FS, Isserman JA, Abbuhl SB, Mills AM. The effect of emergency department crowding on analgesia in patients with back pain in two hospitals. *Acad Emerg Med*. 2010;17(3):276-283. doi:10.1111/j.1553-2712.2009.00676.x

210. Pines JM, Hollander JE. Emergency Department Crowding Is Associated With Poor Care for Patients With Severe Pain. *Annals of Emergency Medicine*. 2008;51(1):1-5. doi:10.1016/j.annemergmed.2007.07.008

211. Motov S, Drapkin J, Butt M, et al. Analgesic Administration for Patients with Renal Colic in the Emergency Department Before and After Implementation of an Opioid Reduction Initiative. *West J Emerg Med*. 2018;19(6):1028-1035. doi:10.5811/westjem.2018.9.38875

212. Kyratsis Y, Ahmad R, Holmes A. Making sense of evidence in management decisions: the role of research-based knowledge on innovation adoption and implementation in healthcare. study protocol. *Implement Sci*. 2012;7:22. doi:10.1186/1748-5908-7-22

213. Schreiner U, Haefner A, Gologan R, Obertacke U. Effective teaching modifies medical student attitudes toward pain symptoms. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2011;37(6):655-659. doi:10.1007/s00068-011-0111-8

214. Fosnocht DE, Swanson ER, Barton ED. Changing attitudes about pain and pain control in emergency medicine. *Emerg Med Clin North Am*. 2005;23(2):297-306. doi:10.1016/j.emc.2004.12.003

215. Cakir U, Cete Y, Yigit O, Bozdemir MN. Improvement in physician pain perception with using pain scales. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;44(6):909-915. doi:10.1007/s00068-017-0882-7

216. Dwarswaard J, van de Bovenkamp H. Self-management support: A qualitative study of ethical dilemmas experienced by nurses. *Patient Education and Counseling*. 2015;98(9):1131-1136. doi:10.1016/j.pec.2015.05.017

217. Charon R. The patient-physician relationship. Narrative medicine: a model for empathy, reflection, profession, and trust. *JAMA*. 2001;286(15):1897-1902. doi:10.1001/jama.286.15.1897

218. Corradi-Dell'Acqua C, Foerster M, Sharvit G, et al. Pain management decisions in emergency hospitals are predicted by brain activity during empathy and error monitoring. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e284-e292. doi:10.1016/j.bja.2019.01.039

219. Schaller SJ, Kappler FP, Hofberger C, et al. Differences in pain treatment between surgeons and anaesthesiologists in a physician staffed prehospital emergency medical service: a retrospective cohort analysis. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):18. doi:10.1186/s12871-019-0683-0

220. Louriz M, Belayachi J, Armel B, et al. Factors associated to unrelieved pain in a Morrocan Emergency Department. *Int Arch Med*. 2014;7(1):48. doi:10.1186/1755-7682-7-48

221. Brodeur D. "Necessary inefficiency" in the physician-patient relationship. Interview by Sharon O'Malley. *Qual Lett Healthc Lead*. 1997;9(11):11-12.

222. Janson P, Vavra A. The Procrustean Bed: The Danger in the Proliferation of Protocols. *J Emerg Med*. 2017;52(2):e53-e54. doi:10.1016/j.jemermed.2016.01.036

223. Lloyd EL. Managing pain in hospital. Protocol must not take precedence over clinical judgment and compassion. *BMJ*. 1998;316(7128):395. doi:10.1136/bmj.316.7128.395b

224. Galindo BM. Comment on: "Timely Pain Management in the Emergency Department." *The Journal of Emergency Medicine*. 2016;51(3):329. doi:10.1016/j.jemermed.2015.06.088

225. Allione A, Melchio R, Martini G, et al. Factors influencing desired and received analgesia in emergency department. *Intern Emerg Med*. 2011;6(1):69-78. doi:10.1007/s11739-010-0463-9

226. van Zanden JE, Wagenaar S, Ter Maaten JM, Ter Maaten JC, Ligtenberg JJM. Pain score, desire for pain treatment and effect on pain satisfaction in the emergency department: a prospective, observational study. *BMC Emerg Med*. 2018;18(1):40. doi:10.1186/s12873-018-0189-y

227. Abou Hammoud H, Simon N, Urien S, Riou B, Lechat P, Aubrun F. Intravenous morphine titration in immediate postoperative pain management: population kinetic-pharmacodynamic and logistic regression analysis. *Pain*. 2009;144(1-2):139-146. doi:10.1016/j.pain.2009.03.029

228. Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine. *Eur J Anaesthesiol*. 2001;18(3):159-165. doi:10.1046/j.0265-0215.2000.00796.x

229. Upton RN, Semple TJ, Macintyre PE. Pharmacokinetic Optimisation of Opioid Treatment in Acute Pain Therapy. *Clin Pharmacokinet*. 1997;33(3):225-244. doi:10.2165/00003088-199733030-00005

230. Ramsay M a. E, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled Sedation with Alphaxalone-Alphadolone. *Br Med J*. 1974;2(5920):656-659. doi:10.1136/bmj.2.5920.656

231. Paqueron X, Lumbroso A, Mergoni P, et al. Is morphine-induced sedation synonymous with analgesia during intravenous morphine titration? *Br J Anaesth*. 2002;89(5):697-701.

232. 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):1415-1421.

233. Lvovschi VE, Joly J, Lemaire N, et al. Nebulized versus intravenous morphine titration for the initial treatment of severe acute pain in the emergency department: study protocol for a multicenter, prospective randomized and controlled trial, CLIN-AEROMORPH. *Trials*. 2019;20(1):209. doi:10.1186/s13063-019-3326-3

234. Lvovschi VE, Aubrun F, Riou B. Douleur chez le sujet âgé : 3ème partie : titration morphinique intraveineuse, Repères en gériatrie, 2005/06-07, n° 52, 249-256.

235. Osborne R, Joel S, Grebenik K, Trew D, Slevin M. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(2):158-167. doi:10.1038/clpt.1993.127

236. de Hoogd S, Välitalo PAJ, Dahan A, et al. Influence of Morbid Obesity on the Pharmacokinetics of Morphine, Morphine-3-Glucuronide, and Morphine-6-Glucuronide. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(12):1577-1587. doi:10.1007/s40262-017-0544-2

237. Riou B, Lvovschi VE. Causes des douleurs induites, traitement, prévention : dans un service d'Urgence. Published online 2011.

238. Tcherny-Lessenot S, Karwowski-Soulié F, Lamarche-Vadel A, Ginsburg C, Brunet F, Vidal-Trecan G. Management and relief of pain in an emergency department from the adult patients' perspective. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(6):539-546. doi:10.1016/s0885-3924(03)00147-7

239. Chudnofsky CR, Wright SW, Dronen SC, Borron SW, Wright MB. The safety of fentanyl use in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1989;18(6):635-639. doi:10.1016/s0196-0644(89)80517-7

240. Lind GH, Marcus MA, Mears SL, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate for analgesia and sedation in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1991;20(10):1117-1120. doi:10.1016/s0196-0644(05)81387-3

241. Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JW, East KA, Stanley TH. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology*. 1990;73(5):826-830. doi:10.1097/00000542-199011000-00005

242. Motov S, Yasavolian M, Likourezos A, et al. Comparison of Intravenous Ketorolac at Three Single-Dose Regimens for Treating Acute Pain in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med*. 2017;70(2):177-184. doi:10.1016/j.annemergmed.2016.10.014

243. Bannister K. Opioid-induced hyperalgesia: where are we now? *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015;9(2):116-121. doi:10.1097/SPC.0000000000000137

244. Weber L, Yeomans DC, Tzabazis A. Opioid-induced hyperalgesia in clinical anesthesia practice: what has remained from theoretical concepts and experimental studies? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(4):458-465. doi:10.1097/ACO.0000000000000485

245. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112(6):991-1004. doi:10.1093/bja/aeu137

246. Fletcher D, Martinez V. How can we prevent opioid induced hyperalgesia in surgical patients? *Br J Anaesth*. 2016;116(4):447-449. doi:10.1093/bja/aew050

247. Ferrini F, Trang T, Mattioli T-AM, et al. Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal Cl^- homeostasis. *Nat Neurosci*. 2013;16(2):183-192. doi:10.1038/nn.3295

248. Mikkelsen S, Jørgensen H, Larsen PS, Brennum J, Dahl JB. Effect of oral ketamine on secondary hyperalgesia, thermal and mechanical pain thresholds, and sedation in humans. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25(5):452-458. doi:10.1053/rapm.2000.8456

249. Lee EN, Lee JH. The Effects of Low-Dose Ketamine on Acute Pain in an Emergency Setting: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ma Z-L, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0165461. doi:10.1371/journal.pone.0165461

250. Chenaf C, Kaboré J-L, Delorme J, et al. Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. *Eur J Pain*. 2019;23(1):124-134. doi:10.1002/ejp.1291

251. Lyapustina T, Castillo R, Omaki E, et al. The Contribution of the Emergency Department To Opioid Pain Reliever Misuse And Diversion: A Critical Review. *Pain Pract*. 2017;17(8):1097-1104. doi:10.1111/papr.12568

252. Strayer RJ, Motov SM, Nelson LS. Something for pain: Responsible opioid use in emergency medicine. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017;35(2):337-341. doi:10.1016/j.ajem.2016.10.043

253. Gorchynski J, Kelly K. Analgesia and addiction in emergency department patients with acute pain exacerbations. *Cal J Emerg Med*. 2005;6(1):3-8.

254. Jeffery MM, Hooten WM, Hess EP, et al. Opioid Prescribing for Opioid-Naive Patients in Emergency Departments and Other Settings: Characteristics of Prescriptions and Association

With Long-Term Use. *Ann Emerg Med*. 2018;71(3):326-336.e19. doi:10.1016/j.annemergmed.2017.08.042

255. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, et al. [Misuse and dependence on prescription opioids: Prevention, identification and treatment]. *Rev Med Interne*. 2017;38(8):539-546. doi:10.1016/j.revmed.2016.12.024

256. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*. 2015;156(4):569-576. doi:10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1

257. Morley KI, Ferris JA, Winstock AR, Lynskey MT. Polysubstance use and misuse or abuse of prescription opioid analgesics: a multi-level analysis of international data. *Pain*. 2017;158(6):1138-1144. doi:10.1097/j.pain.0000000000000892

258. Delgado MK, Huang Y, Meisel Z, et al. National Variation in Opioid Prescribing and Risk of Prolonged Use for Opioid-Naive Patients Treated in the Emergency Department for Ankle Sprains. *Ann Emerg Med*. 2018;72(4):389-400.e1. doi:10.1016/j.annemergmed.2018.06.003

259. Zebraski S, Kochenash S, Raffa R. Lung opioid receptors: Pharmacology and possible target for nebulized morphine in dyspnea. *Life sciences*. 2000;66:2221-2231. doi:10.1016/S0024-3205(00)00434-3

260. Stephany T. Nebulized morphine: Another point of view. *Am J Hosp Palliat Care*. 1995;12(5):7-7. doi:10.1177/104990919501200505

261. Lasheen W, Panneerselvam A, Davis MP. Can we really say that nebulized morphine works? *J Pain Symptom Manage*. 2006;32(2):101-102; author reply 102-103. doi:10.1016/j.jpainsymman.2006.03.006

262. Bruera E, Sala R, Spruyt O, Palmer JL, Zhang T, Willey J. Nebulized Versus Subcutaneous Morphine for Patients with Cancer Dyspnea: A Preliminary Study. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2005;29(6):613-618. doi:10.1016/j.jpainsymman.2004.08.016

263. Furyk JS, Grabowski WJ, Black LH. Nebulized fentanyl versus intravenous morphine in children with suspected limb fractures in the emergency department: a randomized controlled trial. *Emerg Med Australas*. 2009;21(3):203-209. doi:10.1111/j.1742-6723.2009.01183.x

264. Bounes V, Ducassé JL, Bona AM, Battefort F, Houze-Cerfon C-H, Lauque D. Nebulized morphine for analgesia in an emergency setting. *J Opioid Manag*. 2009;5(1):23-26. doi:10.5055/jom.2009.0003

265. Nejmi H, Fath K, Anaflous R, Sourour S, Samkaoui MA. Comparaison prospective et randomisée de la morphine nébulisée versus la péridurale thoracique dans la prise en charge de la douleur des traumatisés thoraciques. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2010;29(6):415-418. doi:10.1016/j.annfar.2010.02.026

266. Grissa MH, Boubaker H, Zorgati A, et al. Efficacy and safety of nebulized morphine given at 2 different doses compared to IV titrated morphine in trauma pain. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2015;33(11):1557-1561. doi:10.1016/j.ajem.2015.06.014

267. Karlsen APH, Pedersen DMB, Trautner S, Dahl JB, Hansen MS. Safety of Intranasal Fentanyl in the Out-of-Hospital Setting: A Prospective Observational Study. *Annals of Emergency Medicine*. 2014;63(6):699-703. doi:10.1016/j.annemergmed.2013.10.025

268. MacLeod D, Habib A, Ikeda K, et al. Inhaled Fentanyl Aerosol in Healthy Volunteers: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Anesthesia & Analgesia*. 2012;115(5):1071-1077. doi:10.1213/ANE.0b013e3182691898

269. 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):383-388; discussion 389-390. doi:10.1097/01.ta.0000179452.70520.1b

270. Masood AR, Thomas SH. Systemic absorption of nebulized morphine compared with oral morphine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;41(3):250-252. doi:10.1111/j.1365-2125.1996.tb00192.x

271. Chrubasik J, Wüst H, Friedrich G, Geller E. Absorption and bioavailability of nebulized morphine. *Br J Anaesth*. 1988;61(2):228-230. doi:10.1093/bja/61.2.228

272. Dershwitz M, Walsh J, Morishige R, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inhaled versus Intravenous Morphine in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*. 2000;93(3):619-628.

273. Penson RT, Joel SP, Roberts M, Gloyne A, Beckwith S, Slevin ML. The bioavailability and pharmacokinetics of subcutaneous, nebulized and oral morphine-6-glucuronide. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53(4):347-354. doi:10.1046/j.1365-2125.2002.01554.x

274. Quigley C, Joel S, Patel N, Baksh A, Slevin M. Plasma concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide and their relationship with analgesia and side effects in patients with cancer-related pain. *Palliat Med*. 2003;17(2):185-190. doi:10.1191/0269216303pm658oa

275. Quigley C, Joel S, Patel N, Baksh A, Slevin M. A phase I/II study of nebulized morphine-6-glucuronide in patients with cancer-related breathlessness. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23(1):7-9. doi:10.1016/s0885-3924(01)00381-5

276. Ballas SK, Viscusi ER, Epstein KR. Management of acute chest wall sickle cell pain with nebulized morphine. *Am J Hematol*. 2004;76(2):190-191. doi:10.1002/ajh.20064

277. Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans -- review article. *Pain*. 2002;96(1-2):3-8. doi:10.1016/s0304-3959(02)00018-0

278. Sandrini G, Arrigo A, Bono G, Nappi G. The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. *Cephalalgia*. 1993;13(1):21-27. doi:10.1046/j.1468-2982.1993.1301021.x

279. Willer JC. [Clinical exploration of nociception with the use of reflexologic techniques]. *Neurophysiol Clin*. 1990;20(5):335-356. doi:10.1016/s0987-7053(05)80203-5

280. Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain*. 1977;3(1):69-80. doi:10.1016/0304-3959(77)90036-7

281. Willer JC, Boureau F, Albe-Fessard D. Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain Res*. 1979;179(1):61-68. doi:10.1016/0006-8993(79)90489-x

282. García-Larrea L, Charles N, Sindou M, Mauguière F. Flexion reflexes following anterolateral cordotomy in man: dissociation between pain sensation and nociceptive reflex RIII. *Pain*. 1993;55(2):139-149. doi:10.1016/0304-3959(93)90143-d

283. Lee J-W, Yoon S-W. Effects of measurement posture and stimulation intensity on the nociceptive flexion reflex (RIII reflex). *J Phys Ther Sci*. 2017;29(6):1066-1069. doi:10.1589/jpts.29.1066

284. Micalos PS, Drinkwater EJ, Cannon J, Arendt-Nielsen L, Marino FE. Reliability of the nociceptive flexor reflex (RIII) threshold and association with Pain threshold. *Eur J Appl Physiol*. 2009;105(1):55-62. doi:10.1007/s00421-008-0872-x

285. Ruscheweyh R, Kreusch A, Albers C, Sommer J, Marziniak M. The effect of distraction strategies on pain perception and the nociceptive flexor reflex (RIII reflex). *Pain*. 2011;152(11):2662-2671. doi:10.1016/j.pain.2011.08.016

286. Kwasucki J. [Use of nociceptive flexion reflex in the evaluation of morphine analgesia]. *Wiad Lek*. 1990;43(7):249-253.

287. Lewis GN, Rice DA, Jourdain K, McNair PJ. Influence of stimulation location and posture on the reliability and comfort of the nociceptive flexion reflex. *Pain Res Manag*. 2012;17(2):110-114. doi:10.1155/2012/619124

288. Staahl C, Drewes AM. Experimental human pain models: a review of standardised methods for preclinical testing of analgesics. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2004;95(3):97-111. doi:10.1111/j.1742-7843.2004.950301.x

289. Luginbühl M, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden AM. Comparison of five experimental pain tests to measure analgesic effects of alfentanil. *Anesthesiology*. 2001;95(1):22-29. doi:10.1097/00000542-200107000-00009

290. Willer JC. Studies on pain. Effects of morphine on a spinal nociceptive flexion reflex and related pain sensation in man. *Brain Res*. 1985;331(1):105-114. doi:10.1016/0006-8993(85)90719-x

291. Willer JC. Nociceptive flexion reflex as a physiological correlate of pain sensation in humans. In: *Pain Measurement in Man — Neurophysiological Correlates of Pain*. Elsevier; 1985:87-110. Accessed January 30, 2020. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022510X85901947

292. Roby-Brami A, Bussel B, Willer JC, Le Bars D. An electrophysiological investigation into the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli. Probable involvement of a supraspinal loop. *Brain*. 1987;110 (Pt 6):1497-1508. doi:10.1093/brain/110.6.1497

293. Chan CW, Dallaire M. Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. *Brain Res*. 1989;479(1):145-150. doi:10.1016/0006-8993(89)91344-9

294. Willer JC, Le Bars D. Electrophysiological studies on morphine analgesia in man. In: *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol 22. Raven Press; 1996:541-557. Accessed January 30, 2020. http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.47.3.856-b

295. Cohen SP, Christo PJ, Wang S, et al. The effect of opioid dose and treatment duration on the perception of a painful standardized clinical stimulus. *Reg Anesth Pain Med*. 2008;33(3):199-206. doi:10.1016/j.rapm.2007.10.009

296. Staahl C, Olesen AE, Andresen T, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Assessing analgesic actions of opioids by experimental pain models in healthy volunteers - an updated review. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(2):149-168. doi:10.1111/j.1365-2125.2009.03456.x

297. Bromm B, Treede RD. CO2 laser radiant heat pulses activate C nociceptors in man. *Pflugers Arch*. 1983;399(2):155-156. doi:10.1007/bf00663913

298. Bromm B, Treede RD. Nerve fibre discharges, cerebral potentials and sensations induced by CO2 laser stimulation. *Hum Neurobiol*. 1984;3(1):33-40.

299. Burke RE, Rudomin P, Vyklický L, Zajac FE. Primary afferent depolarization and flexion reflexes produced by radiant heat stimulation of the skin. *J Physiol (Lond)*. 1971;213(1):185-214. doi:10.1113/jphysiol.1971.sp009376

300. Arendt-Nielsen L, Chen ACN. Lasers and other thermal stimulators for activation of skin nociceptors in humans. *Neurophysiol Clin*. 2003;33(6):259-268. doi:10.1016/j.neucli.2003.10.005

301. DIXON WJ. The Up-and-Down Method for Small Samples, J Am Stat Assoc. ; 60:967–78. Published online 1965. http://www.jstor.org/stable/2283398

302. Bruce RD. An up-and-down procedure for acute toxicity testing. *Fundam Appl Toxicol*. 1985;5(1):151-157. doi:10.1016/0272-0590(85)90059-4

303. Durham SD, Flournoy N, Rosenberger WF. A random walk rule for phase I clinical trials. *Biometrics*. 1997;53(2):745-760.

304. Delage N, Maaliki H, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit J-X. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology*. 2005;102(6):1211-1216. doi:10.1097/00000542-200506000-00022

305. Zohar S, Chevret S. The continual reassessment method: comparison of Bayesian stopping rules for dose-ranging studies. *Stat Med*. 2001;20(19):2827-2843. doi:10.1002/sim.920

306. Marcou TA, Marque S, Mazoit J-X, Benhamou D. The Median Effective Dose of Tramadol and Morphine for Postoperative Patients: A Study of Interactions: *Anesthesia & Analgesia*. 2005;100(2):469-474. doi:10.1213/01.ANE.0000142121.24052.25

307. O'Reilly-Shah V, Lynde GC. Determination of ED50 and time to effectiveness for intrathecal hydromorphone in laboring patients using Dixon's up-and-down sequential allocation method. *BMC Anesthesiology*. 2018;18(1):140. doi:10.1186/s12871-018-0603-8

308. Bossard A-E, Guirimand F, Fletcher D, Gaude-Joindreau V, Chauvin M, Bouhassira D. Interaction of a combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers. *Pain*. 2002;98(1-2):47-57. doi:10.1016/s0304-3959(01)00472-9

309. Lötsch J, Skarke C, Schmidt H, Liefhold J, Geisslinger G. Pharmacokinetic modeling to predict morphine and morphine-6-glucuronide plasma concentrations in healthy young volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(2):151-162. doi:10.1067/mcp.2002.126172

310. Ricard-Hibon A, Ducassé J-L, Ravaud P, et al. Quality control programme for acute pain management in emergency medicine: a national survey. *Eur J Emerg Med*. 2004;11(4):198-203. doi:10.1097/01.mej.0000136698.56966.f0

311. Manchikanti L, Helm S, Fellows B, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):ES9-38.

312. Blair HA, Frampton JE. Methoxyflurane: A Review in Trauma Pain. *Clin Drug Investig*. 2016;36(12):1067-1073. doi:10.1007/s40261-016-0473-0

313. Babu KM, Brent J, Juurlink DN. Prevention of Opioid Overdose. *N Engl J Med*. 2019;380(23):2246-2255. doi:10.1056/NEJMra1807054

314. Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol*. 2005;77(6):353-395. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.11.003

315. Sandrini G, Alfonsi E, Bono G, Facchinetti F, Montalbetti L, Nappi G. Circadian variations of human flexion reflex. *Pain*. 1986;25(3):403-410. doi:10.1016/0304-3959(86)90245-9

316. Ruscheweyh R, Marziniak M, Stumpenhorst F, Reinholz J, Knecht S. Pain sensitivity can be assessed by self-rating: Development and validation of the Pain Sensitivity Questionnaire. *Pain*. 2009;146(1-2):65-74. doi:10.1016/j.pain.2009.06.020

317. Wolff SV, Willburger R, Hallner D, et al. Avoidance-Endurance Fast-Screen (AE-FS): Inhalts- und Vorhersagevalidität eines 9-Item-Screeninginstruments für Patienten mit unspezifischen subakuten Rückenschmerzen. *Schmerz*. 2018;32(4):283-292. doi:10.1007/s00482-018-0310-x

318. Wolff BB. Factor analysis of human pain responses: Pain endurance as a specific pain factor. *Journal of Abnormal Psychology*. 1971;78(3):292-298. doi:10.1037/h0032012

319. Mauermann E, Blum CA, Lurati Buse G, Bandschapp O, Ruppen W. Time course of copeptin during a model of experimental pain and hyperalgesia: A randomised volunteer crossover trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(5):306-314. doi:10.1097/EJA.0000000000000592

320. Tanabe P, Hafner JW, Martinovich Z, Artz N. Adult emergency department patients with sickle cell pain crisis: results from a quality improvement learning collaborative model to improve analgesic management. *Acad Emerg Med*. 2012;19(4):430-438. doi:10.1111/j.1553-2712.2012.01330.x

321. Tanabe P, Martinovich Z, Buckley B, Schmelzer A, Paice JA. Safety of an ED High-Dose Opioid Protocol for Sickle Cell Disease Pain. *J Emerg Nurs*. 2015;41(3):227-235. doi:10.1016/j.jen.2014.07.014

322. Xu X, Wang X, Ge W, Pan L, Zheng M. The pharmacokinetics of inhaled morphine delivered by an ultrasonic nebulizer in ventilated dogs. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2012;25(1):41-46. doi:10.1089/jamp.2010.0858

323. Krajnik M, Podolec Z, Siekierka M, et al. Morphine inhalation by cancer patients: a comparison of different nebulization techniques using pharmacokinetic, spirometric, and gasometric parameters. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(5):747-757. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.03.008

324. Dussart C, Pommier P, Siranyan V, Grelaud G, Dussart S. Optimizing clinical practice with case-based reasoning approach. *J Eval Clin Pract*. 2008;14(5):718-720. doi:10.1111/j.1365-2753.2008.01071.x

325. Custers EJFM. Medical education and cognitive continuum theory: an alternative perspective on medical problem solving and clinical reasoning. *Acad Med*. 2013;88(8):1074-1080. doi:10.1097/ACM.0b013e31829a3b10

326. ten Cate O, Durning SJ. Understanding Clinical Reasoning from Multiple Perspectives: A Conceptual and Theoretical Overview. In: ten Cate O, Custers EJFM, Durning SJ, eds. *Principles and Practice of Case-Based Clinical Reasoning Education: A Method for Preclinical Students*. Springer; 2018. Accessed February 9, 2020. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543757/

327. Seoane G, Valiña MD, Rodríguez MS, Martín M, Ferraces MJ. [Individual differences in hypothetic-deductive reasoning: importance of cognitive skills and flexibility]. *Psicothema*. 2007;19(2):206-211.

328. Rixe NS, Rixe J, Glick J, Lehman E, Olympia RP. Publishing Trends in the Field of Pediatric Emergency Medicine From 2004 to 2013. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32(12):840-845. doi:10.1097/PEC.0000000000000962

329. Lammers R, Simunich T, Ashurst J. Authorship Trends of Emergency Medicine Publications over the Last Two Decades. *West J Emerg Med*. 2016;17(3):367-371. doi:10.5811/westjem.2016.2.29779

330. Adams J, Hillier-Brown FC, Moore HJ, et al. Searching and synthesising 'grey literature' and 'grey information' in public health: critical reflections on three case studies. *Syst Rev*. 2016;5(1):164. doi:10.1186/s13643-016-0337-y

331. Badia X, Aguarón A, Fernández A, et al. Patient involvement in reflective multicriteria decision analysis to assist decision making in oncology. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019;35(1):56-63. doi:10.1017/S0266462318003641

332. Marsh K, Zaiser E, Orfanos P, et al. Evaluation of COPD Treatments: A Multicriteria Decision Analysis of Aclidinium and Tiotropium in the United States. *Value Health*. 2017;20(1):132-140. doi:10.1016/j.jval.2016.08.724

333. Tervonen T, Ustyugova A, Sri Bhashyam S, et al. Comparison of Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Multicriteria Decision Analysis. *Value Health*. 2017;20(10):1394-1402. doi:10.1016/j.jval.2017.06.006

334. Virginie Fortineau, Samir Lamouri, Guillaume Eckerlein. Analyse des potentialités et des limites duLEAN à l'Hôpital: vers une démarche d'excellence hospitalière. QUALITA' 2015, Mar 2015, Nancy,France.hal-01149757.

335. Lvovschi VE, Roussel M, Dussart C. A Systemic Approach to Complete the Multimodal Assessment Model of Pain. *Clin J Pain*. 2019;35(7):644-645. doi:10.1097/AJP.0000000000000715

336. Jones LE, Whitburn LY, Davey M-A, Small R. Numeric Scoring of Pain Still Has Value. *Annals of Emergency Medicine*. 2016;67(5):679-680. doi:10.1016/j.annemergmed.2016.01.006

337. Myles PS, Urquhart N. The linearity of the visual analogue scale in patients with severe acute pain. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33(1):54-58. doi:10.1177/0310057X0503300108

338. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain*. 1997;72(1-2):95-97. doi:10.1016/s0304-3959(97)00005-5

339. Kelly AM. The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain. *Emerg Med J*. 2001;18(3):205-207. doi:10.1136/emj.18.3.205

340. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain: *Pain*. 1983;17(1):45-56. doi:10.1016/0304-3959(83)90126-4

341. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med*. 2001;8(12):1153-1157. doi:10.1111/j.1553-2712.2001.tb01132.x

342. Marco CA, Marco AP, Plewa MC, Buderer N, Bowles J, Lee J. The Verbal Numeric Pain Scale: Effects of Patient Education on Self-reports of Pain. *Academic Emergency Medicine*. 2006;13(8):853-859. doi:10.1197/j.aem.2006.04.020

343. Marco CA, Nagel J, Klink E, Baehren D. Factors associated with self-reported pain scores among ED patients. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2012;30(2):331-337. doi:10.1016/j.ajem.2010.12.015

344. Jones JS, Johnson K, McNinch M. Age as a risk factor for inadequate emergency department analgesia. *Am J Emerg Med*. 1996;14(2):157-160. doi:10.1016/S0735-6757(96)90123-0

345. Green SM. There is oligo-evidence for oligoanalgesia. *Ann Emerg Med*. 2012;60(2):212-214. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.06.006

346. Cinar O, Ernst R, Fosnocht D, et al. Geriatric patients may not experience increased risk of oligoanalgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2012;60(2):207-211. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.05.033

347. Rey R. *Histoire de la douleur*. La Découverte; 2000.

348. Kapoor S, White J, Thorn BE, Block P. Patients Presenting to the Emergency Department with Acute Pain: The Significant Role of Pain Catastrophizing and State Anxiety. *Pain Med*. 2016;17(6):1069-1078. doi:10.1093/pm/pnv034

349. Allione A, Pivetta E, Pizzolato E, et al. Determinants of inappropriate acute pain management in old people unable to communicate verbally in the emergency department. *Turk J Emerg Med*. 2017;17(4):160-164. doi:10.1016/j.tjem.2017.08.001

350. Murphy AP, Hughes M, Mccoy S, Crispino G, Wakai A, O'Sullivan R. Intranasal fentanyl for the prehospital management of acute pain in children. *Eur J Emerg Med*. 2017;24(6):450-454. doi:10.1097/MEJ.0000000000000389

351. Panagiotou I, Mystakidou K. Intranasal fentanyl: from pharmacokinetics and bioavailability to current treatment applications. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010;10(7):1009-1021. doi:10.1586/era.10.77

352. Steenblik J, Goodman M, Davis V, et al. Intranasal sufentanil for the treatment of acute pain in a winter resort clinic. *Am J Emerg Med*. 2012;30(9):1817-1821. doi:10.1016/j.ajem.2012.02.019

353. 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. *Annals of Emergency Medicine*. 2005;46(4):362-367. doi:10.1016/j.annemergmed.2005.03.010

354. Galinski M, Dolveck F, Borron SW, et al. A randomized, double-blind study comparing morphine with fentanyl in prehospital analgesia. *Am J Emerg Med*. 2005;23(2):114-119. doi:10.1016/j.ajem.2004.03.010

355. Galinski M, Hoffman L, Bregeaud D, et al. Procedural Sedation and Analgesia in Trauma Patients in an Out-of-Hospital Emergency Setting: A Prospective Multicenter Observational Study. *Prehosp Emerg Care*. 2018;22(4):497-505. doi:10.1080/10903127.2017.1413464

356. Duchateau F-X, Garnier-Connois D, Ricard-Hibon A, Josseaume J, Casalino E. Response time evaluation for emergency medical service as a part of its performance. *Emerg Med J*. 2013;30(9):763-765. doi:10.1136/emermed-2012-201714

357. Grindlay J, Babl FE. Review article: Efficacy and safety of methoxyflurane analgesia in the emergency department and prehospital setting. *Emerg Med Australas*. 2009;21(1):4-11. doi:10.1111/j.1742-6723.2009.01153.x

358. Chang AK, Bijur PE, Lupow JB, Gallagher EJ. Comparative Analgesic Efficacy of Oxycodone/Acetaminophen vs Codeine/Acetaminophen for Short-Term Pain Management Following ED Discharge. *Pain Med*. 2015;16(12):2397-2404. doi:10.1111/pme.12830

359. Han B, Compton WM, Blanco C, Jones CM. Correlates of Prescription Opioid Use, Misuse, Use Disorders, and Motivations for Misuse Among US Adults. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(5). doi:10.4088/JCP.17m11973

360. Knisely JS, Wunsch MJ, Cropsey KL, Campbell ED. Prescription Opioid Misuse Index: a brief questionnaire to assess misuse. *J Subst Abuse Treat*. 2008;35(4):380-386. doi:10.1016/j.jsat.2008.02.001

361. Smith WR, McClish DK, Roberts JD, et al. Prescription Opioid Misuse Index in sickle cell patients: A brief questionnaire to assess at-risk for opioid abuse. *J Opioid Manag*. 2019;15(4):323-331. doi:10.5055/jom.2019.0517

362. Holmes JF, Freilich J, Taylor SL, Buettner D. Electronic alerts for triage protocol compliance among emergency department triage nurses: a randomized controlled trial. *Nurs Res*. 2015;64(3):226-230. doi:10.1097/NNR.0000000000000094

363. Chan TC, Killeen JP, Vilke GM, Marshall JB, Castillo EM. Effect of mandated nurse-patient ratios on patient wait time and care time in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2010;17(5):545-552. doi:10.1111/j.1553-2712.2010.00727.x

364. Ducharme J, Tanabe P, Homel P, et al. The influence of triage systems and triage scores on timeliness of ED analgesic administration. *Am J Emerg Med*. 2008;26(8):867-873. doi:10.1016/j.ajem.2007.11.020

365. Forero R, Mohsin M, McCarthy S, et al. Prevalence of morphine use and time to initial analgesia in an Australian emergency department. *Emerg Med Australas*. 2008;20(2):136-143. doi:10.1111/j.1742-6723.2008.01068.x

366. Lo Presti C, Roscetti A, Muriess D, Mammucari M. Time to Pain Relief After Immediate-Release Morphine in Episodic Pain: The TIME Study. *Clinical Drug Investigation*. 2010;30:49-55. doi:10.2165/1158412-S0-000000000-00000

367. Rosenberg K. Nurse-Initiated Protocols Can Reduce ED Wait Times. *Am J Nurs*. 2016;116(11):62. doi:10.1097/01.NAJ.0000505594.70579.e2

368. Hypnosis in the Emergency Department - PubMed. Accessed February 9, 2020. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2920089-hypnosis-in-the-emergency-department/?from_term=hypnosis+emergency+departmeent&from_pos=1&from_exact_term=hypnosis+emergency+department

369. Boudier C, Cmerman P, Perrin O, et al. [The CNRD, a commitment to managing acute procedural pain]. *Soins*. 2010;(749):55-56.

370. Miller K, Tan X, Hobson AD, et al. A Prospective Randomized Controlled Trial of Nonpharmacological Pain Management During Intravenous Cannulation in a Pediatric Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2016;32(7):444-451. doi:10.1097/PEC.0000000000000778

371. Dallaire C, Poitras J, Aubin K, Lavoie A, Moore L. Emergency Department Triage: Do Experienced Nurses Agree on Triage Scores? *The Journal of Emergency Medicine*. 2012;42(6):736-740. doi:10.1016/j.jemermed.2011.05.085

372. Lvovschi VE, Dussart C, Camargo CA. Opioid Reflex at Triage Is Not a Solution for Opioid-Naive Patients in Emergency Departments. *Ann Emerg Med*. 2020;75(1):120-121. doi:10.1016/j.annemergmed.2019.08.448

373. Marsh K, IJzerman M, Thokala P, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health*. 2016;19(2):125-137. doi:10.1016/j.jval.2015.12.016

374. Hansen P, Ombler F. A new method for scoring additive multi-attribute value models using pairwise rankings of alternatives. *J Multi-Crit Decis Anal*. 2008;15(3-4):87-107. doi:10.1002/mcda.428

LISTE DES PUBLICATIONS / COMMUNICATIONS

SYNTHESE DES ARTICLES (SOUMISSIONS ET PUBLICATIONS)

- **Article 1**: LVOVSCHI V E, CHASTAN N, HOUIVET E, TAVOLACCI M P, JOLY L M, Targeting moderate pain in healthy volunteers by individual calibration of a nociceptive flexion reflex model, PAIN, 2019.

- **Article 2**: LVOVSCHI V E, JOLY L M, LEMAIRE N, CANAVAGGIO P, MAIGNAN M, LEROI A M, TAVOLACCI M P, JOLY L M, Nebulized versus intravenous morphine titration for the initial treatment of severe acute pain in the emergency department: study protocol for a multicenter, prospective randomized and controlled trial, CLIN-AEROMORPH, Trials, 2020.

- **Article 3**: LVOVSCHI V E, HERMANN K, JOLY L M, TAVOLACCI M P, Toward new eligibility criteria for intravenous morphine in the French Emergency Department: Evaluation of physicians' bedside rationalization of opioid titration protocols, European Journal of Emergency Medicine, 2020.

- **Article 4**: DUSSART C, GELAS J, GEFFROY L, DE FREMINVILLE H, LVOVSCHI V E, Medico-economic study of pain in an emergency department: a targeted literature review, Journal of Market Access & Health Policy, 2019.

- **Article 5**: LVOVSCHI V E, DUSSART C, CAMARGO C, Opioid reflex at triage is not a solution for opioid-naïve patients in Emergency Departments, Annals of emergency medicine, 2020.

- **Article 6**: LVOVSCHI V E, ROUSSEL M, DUSSART C, A systemic approach to complete the multimodal assessment model of pain, Clinical journal of pain, 2019.

ABSTRACT

- URGENCES 2020: LVOVSCHI V E, LAMOUREUX F, TAVOLACCI M P, JOLY L M, Titration morphinique initiée par nébulisation (NTM) versus Titration intraveineuse (IVMT) exclusive pour le traitement de la douleur aigue sévère aux urgences : résultats intermédiaires pharmacologiques de l'étude CLIN-AEROMORPH. Juin 2020

- **URGENCES 2020**: LVOVSCHI V E, HERMANN K, MONDET K, LE VISAGE L, MOCELIN H, JOLY L M, TAVOLACCI M P, Analyse des freins à la prescription d'une titration morphinique systématique en cas de douleur aigue sévère aux urgences : Etude EPIMORPH. Juin 2020.

- EUSEM 2019: LVOVSCHI V E, JOLY J, LEMAIRE N, CANAVAGGIO P, MAIGNAN M, JOLY L M, Inhaled versus intravenous opioid dosing for the initial treatment of severe acute pain in the emergency department: pharmacological intermediate results of the CLIN-AEROMORPH french study. October 2019.

- **EUSEM 2019**: LVOVSCHI V E, HERMANN K, MONDET K, MOCELIN H, JOLY L M, TAVOLACCI M P, Analysis of bedside determinisms leading to under-prescription of morphine titration in the Emergency Department: EPIMORPH study. October 2019

COMMUNICATIONS ORALES

- **EUSEM 2019** : LVOVSCHI V E, Inhaled versus IV opioid dosing for the initial treatment of severe acute pain in the emergency department: the CLIN-AEROMORPH french study protocol. October 2019.

- **EUSEM 2019**: LVOVSCHI V E, Analysis of bedside determinisms leading to under-prescription of morphine titration in the ED: EPIMORPH study. October 2019. (SELECTION "TEN BEST ABSTRACTS")

- **Forum de l'urgence 2017** : LVOVSCHI V E, La voie Inhalée pour les morphiniques. Décembre 2017.

- **Journées des référents douleurs 2018 (CHU Rouen)**: LVOVSCHI V E, Voies inhalées pour les morphiniques, l'avenir de la titration aux Urgences, l'état des lieux, ses avantages. Création d'un protocole de recherche médico-infirmier et impact organisationnel (CLIN-AEROMORPH). Juin 2018.

COMMUNICATIONS AFFICHEES

- **Poster SFETD 2019** : LVOVSCHI V E, CHASTAN N, HOUIVET E, TAVOLACCI M P, JOLY L M, Modèle préclinique de douleur provoquée modérée par utilisation du réflexe nociceptif RIII chez le volontaire sain (VS), Novembre 2019.

- **Poster SFETD 2019** : LVOVSCHI V E, HERMANN K, JOLY L M, TAVOLACCI M P, Analyse des freins à la prescription d'une titration morphinique systématique en cas de douleur aigue sévère aux urgences : Etude EPIMORPH. Novembre 2019.

- **Poster SFETD 2019** : LVOVSCHI V E, LAMOUREUX F, TAVOLACCI M P, JOLY L M, Titration morphinique initiée par nébulisation (NTM) versus Titration intraveineuse (IVMT) exclusive pour le traitement de la douleur aigue sévère aux urgences : résultats intermédiaires pharmacologiques de l'étude CLIN-AEROMORPH

- **Poster URGENCES 2016** : LVOVSCHI V E, CHASTAN N, WEBER J, JOLY L M. Proposer un "modèle" de douleur provoquée par Electromyogramme pour optimiser les outils antalgiques aux urgences. Juin 2016

COMMUNICATIONS ÉCRITES NON AFFICHÉES

- « Ten best abstracts of the European Congress on Emergency Medicine, Prag, Czech Republic, 12 - 16 October 2019 » Collated by Youri Yordanov. EuJEM 2020, 27 :69-75

- LVOVSCHI V E, prise en charge de la douleur aigue spontanée de l'adulte aux urgences, chap. S09-P01-C16, Traité de médecine, avril 2017. (cf. annexe 7)

ANNEXES

ANNEXE 1 - AEROMORPH1

Tableau 16 - Synopsis de l'étude principale AEROMORPH I

Type d'essai	Etude monocentrique de type "phase 1", randomisée, en 3 groupes parallèles, en simple insu versus double placebo.
Population concernée	Volontaires sains inclus au centre d'investigation clinique (CIC) du CHU de Rouen. 110 inclusions maximales probables.
Equipe de recherche	1 méthodologiste biostatisticien 1 référent scientifique urgentiste/ 1 référent scientifique en pharmacologie clinique/ 1 référent scientifique en neurophysiologie 1 Médecin investigateur principal urgentiste 1 spécialiste en modélisation pharmacocinétique 2 Médecin inclueurs référent du CIC 2 Infirmiers de recherche clinique du CIC 1 Technicien de neurophysiologie 1 technicien de pharmacologie 1 Attaché de Recherche Clinique 1 biostatisticien en charge des analyses 1 Data manager *Promotion Direction de la recherche du CHU de Rouen*
Objectifs de l'étude	*Objectif Principal de l'étude* : Déterminer la dose "bolus" efficace du chlorhydrate de morphine par voie inhalée chez 50% des volontaires sains soumis à une stimulation douloureuse modérée (ED50). *Objectifs Secondaires de l'étude :* 1. Vérifier la tolérance des aérosols sur le plan respiratoire et systémique 2. Décrire la pharmacocinétique d'un "bolus" aérosol de chlorhydrate de morphine standardisé, et de l'ensemble de ses métabolites. 3. Etablir la relation concentration-effet d'un "bolus" aérosol de chlorhydrate de morphine standardisé pour l'effet antalgique au moyen d'un modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) 4. Validation méthodologique par détermination de l'ED50 d'un "bolus" de fentanyl par voie inhaléeEtablir les bases pharmacocinétiques qui permettent de proposer une étude ultérieure aux urgences chez les patients qui présentent des douleurs aiguës sévères spontanées, en sécurité 5. Décrire le modèle douleur employé et essayer de déterminer sa pertinence pour chaque volontaire sain
Critères d'inclusion	- Âge : Les volontaires sains devront avoir entre 18 et 60 ans - Indice de masse corporelle (BMI) : entre 19 et 29 kg/m² - Moyen de contraception efficace chez les femmes en âge de procréer - Signature du consentement éclairé - Affiliation à un régime de sécurité sociale - Pas de critère d'inclusion lié au sexe
Critères de non-inclusion	- Prise de médicaments antalgiques au long cours - Prise de médicaments psychotropes au long cours - Volontaires sains douloureux chroniques - Prise de stupéfiants

	- Pathologie neuropsychiatrique chronique susceptible de modifier le seuil de la douleur - Tabagisme actif - Pathologie respiratoire chronique obstructive ou restrictive, syndrome d'apnée du sommeil - Facteurs de risques d'insuffisance rénale chronique - Pathologie évolutive connue (HTA, insuffisance rénale, cardiaque, hépatique …) - Tous les traitements chroniques sont interdits sauf contraception orale - Altération de la capacité de discernement, - Mauvaise compréhension de la langue française - Grossesse en cours/ allaitement en cours - Mauvais capital veineux - Antécédent de réaction anormale lors d'une anesthésie locale/ locorégionale ou hypersensibilité connue aux morphiniques - Fréquence cardiaque FC< 50 bpm - Hypotension artérielle avec pression artérielle systolique TAsyst< 100 mm Hg. - Fréquence Respiratoire FR<12 - Bloc auriculo-ventriculaire (intervalle PR > 200 ms) - Période d'exclusion d'une autre recherche biomédicale - Personne placée sous sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle
Critères d'exclusion/ randomisation	Evènements indésirables pendant la séance d'entrainement ; Douleur résiduelle au point de stimulation/Réactions vagales
Critères d'évaluation	*Critère d'évaluation principal :* Doses efficaces de chlorhydrate de morphine en "bolus" intraveineux et en "bolus" nébulisé chez 50% des volontaires sains douloureux • ED50m/iv (pour le groupe morphine intraveineuse) • ED50m/I (pour le groupe morphine inhalé) *Critères d'évaluation secondaires:* • ED50f (pour le groupe "contrôle" fentanyl inhalé) • L'EVA • FC • Sp02 • FR • Echelle de Ramsay • EVA confort • Intensité de stimulation Ie(intensité seuil), IE (intensité efficace)
Traitements / Stratégie/ Procédures	Détermination par méthode de Dixon des ED50 du chlorhydrate de morphine en "bolus" inhalé, du chlorhydrate de morphine en "bolus" IV, du fentanyl en "bolus" inhalé, pour une douleur modérée provoquée. Les volontaires sains électrostimulés doivent tester une molécule opiacée avec un placebo de la voie d'administration non utilisée. Ils seront randomisés en 3 groupes parallèles : (groupe Morphine IV+placebo inhalé/groupe morphine Inhalée+placebo IV/groupe fentanyl Inhalé+placebo IV). Pour un même volontaire sain : 1 séance préliminaire d'entraînement pour déterminer le seuil de douleur, avant randomisation, puis 1 séance de test des opiacés au CIC-CRB. Prélèvements multiples à but pharmacocinétique.

Analyse Statistique des données	La dose "bolus" donnant une analgésie chez la moitié des sujets sera estimée dans le cadre du schéma de Dixon, en considérant séparément les 3 traitements considérés. Tout volontaire randomisé sera analysé et en cas de non-respect du protocole attribué par tirage au sort, le volontaire sera analysé dans son groupe de randomisation. Une ANCOVA est prévue pour tester la correlation entre les données EMG et EVA des volontaires.
Calendrier prévisionnel	Durée de la période de pré-inclusion : 48 mois Durée totale maximale de l'étude = 54 mois • Nombre de visites réalisées par volontaire sain: 2 =1 d'inclusion, 1 pour la séance d'entrainement et de test • pas de délai minimum à respecter entre la visite d'inclusion et la séance d'entrainement/test, • Durée totale maximale de participation pour un volontaire: 6 mois

Tableau 17 - Synopsis de l'étude ancillaire BIOMEX

Type d'essai	Ancillaire biologique
Equipe de recherche	L'équipe de recherche de l'étude principale augmentée par 1 médecin urgentiste suisse 1 médecin urgentiste de la Pitié salpétrière *Convention avec Fisher®*
Population	20 volontaires sains testés 2 fois : • D'abord sans administration d'opiacés • Puis sous opiacés intraveineux ou aérosols (Fentanyl ou Chlorhydrate de morphine selon le bras)
Objectifs de l'étude ancillaire	1. Evaluer l'intérêt diagnostique des biomarqueurs de stress, copeptine et cortisol, en pathologie aiguë douloureuse. 2. Evaluer le taux basal des biomarqueurs de stress et leur évolution cinétique en condition stressante puis douloureuse standardisée chez le volontaire sain, sans et avec opiacé. 3. Permettre d'apporter un éclairage biologique aux analyses de corrélation entre les données EMG et EVA des volontaires.
Critères d'évaluation de l'étude ancillaire	*Critère de jugement principal:* Changement du taux de biomarqueur (copeptine et cortisol) après stimulation douloureuse : pour copeptine et cortisol, une augmentation de 20% serait significatif. *Critères de jugement secondaires:* 1. Corrélation entre la douleur sur échelle EVA et les biomarqueurs 2. Influence de la morphine sur le niveau des biomarqueurs 3. Influence de la session de déstressage sur les taux des biomarqueurs

Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le nombre de 20 situations douloureuses distinctes +20 expositions opiacées s'appuie sur des données publiées dans des tests expérimentaux. Pour avoir une taille de l'échantillon qui peut démontrer une différence de 4 +/-4 pmol/L du niveau basal de copeptine, une puissance de 80% sera atteint avec l'inclusion de 17 sujets.
Procédures	Une série d'échantillons de sang (un tube sec de 4 ml) sera prélevé à des moments définis (voir ci-dessous). Copeptine et cortisol seront dosés dans le sérum recueilli après centrifugation et récupération de 3 aliquots. Pour le dosage du cortisol, un aliquot de 500µL sera réservé. Pour ce qui est de la conservation des échantillons, la durée est de 4 heures à l'air ambiant. Ensuite, le sérum sera conservé à long terme à -80°C. Les dosages biologiques seront réalisés en fin d'étude, d'un seul tenant. <u>Séance d'entraînement VE</u> Des prélèvements spécifiques seront effectués au rythme suivant - Avant le début de l'entraînement, à la pose de voie veineuse - Immédiatement après le destressage - Immédiatement après la fin de la stimulation douloureuse (temps variable) - 15 min après la fin de la stimulation douloureuse <u>Séance de Test des opiacés VR</u> Des prélèvements seront effectués au rythme suivant - T-3min (avant de débuter la stimulation douloureuse) - T0 (à l'administration de morphine iv) - T+7min (moment d'effet maximal supposé de la morphine iv ou aérosol, et recueil de l'EVA cible) ou Tfin d'aérosol de fentanyl - T+30min, après 23 minutes de clearance Ces prélèvements sont synchrones des prélèvements à visée pharmacocinétique déjà effectués dans l'étude principale. Aucune contrainte supplémentaire n'est générée pour le volontaire sain inclus.
Technique de dosage des biomarqueurs :	La copeptine est dosée par chemiluminescence sandwich immuno-assay (BRAHMS CT-proAVP KRYPTOR, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Allemagne) sur le site du CHU de la Pitié Salpétrière (Paris) avec une limite basale de détection de 0.4 pmol/l. Le cortisol est dosé à l'Institut de Biologie Clinique du CHU de Rouen par un assay de routine (electrochemiluminescence immuno-assay, cobas, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Allemagne).
Analyses statistiques	Des tests statistiques seront réalisés comme il suit : - Test de normalité des données - paired t-test pour déterminer la différence des niveaux des biomarqueurs entre T-3min et le taux maximale des biomarqueurs pour a) la séance de déstressage b) la séance d'entraînement b) la séance avec opiacés - paired t-test pour déterminer la différence des niveaux des biomarqueurs après stimulation douloureuse entre les séances sans et avec morphine (taux maximale des biomarqueurs) - calcul de l'AUC des biomarqueurs par courbes ROC pour prédire l'échelle EVA - test de corrélation entre l'échelle EVA et les taux de biomarqueurs obtenus

Tableau 18 - Taille et données hémodynamiques des patients randomisés dans AEROMORPH1

		G1 Chlorhydrate de morphine aérosol + Placébo IV	**G2 Fentanyl aérosol + Placébo IV**	**G3 Chlorhydrate de morphine IV + Placébo aérosol**	**p-value**
Taille (cm)					0.9401
n	35	13	8	14	
moyenne ± écart-type	171.8 ± 9.6	172.2 ± 9.4	171 ± 12.6	171.9 ± 8.6	
médiane [q1 ; q3]	174 [163 ; 179]	178 [164 ; 178]	165.5 [162 ; 185.5]	174 [165 ; 177]	
FC (bpm)					0.1709
n	35	13	8	14	
moyenne ± écart-type	68.9 ± 11.1	64.9 ± 9.7	69.1 ± 14.2	72.4 ± 10	
médiane [q1 ; q3]	69 [60 ; 81]	65 [58 ; 74]	71 [55 ; 82.5]	72.5 [62 ; 83]	
TA systolique (mmHg)					0.2712
n	35	13	8	14	
moyenne ± écart-type	119.2 ± 13.5	122.8 ± 12	119.8 ± 13.6	115.4 ± 14.7	
médiane [q1 ; q3]	118 [109 ; 129]	120 [114 ; 125]	119.5 [109 ; 131.5]	112 [101 ; 120]	

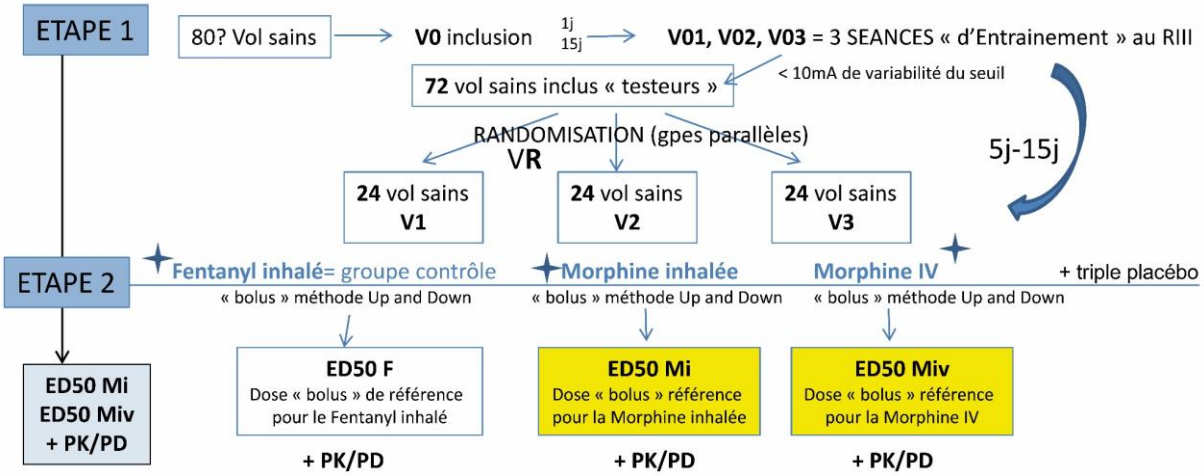


Figure 99 - Diagramme de flux Design 1 AEROMORPH1

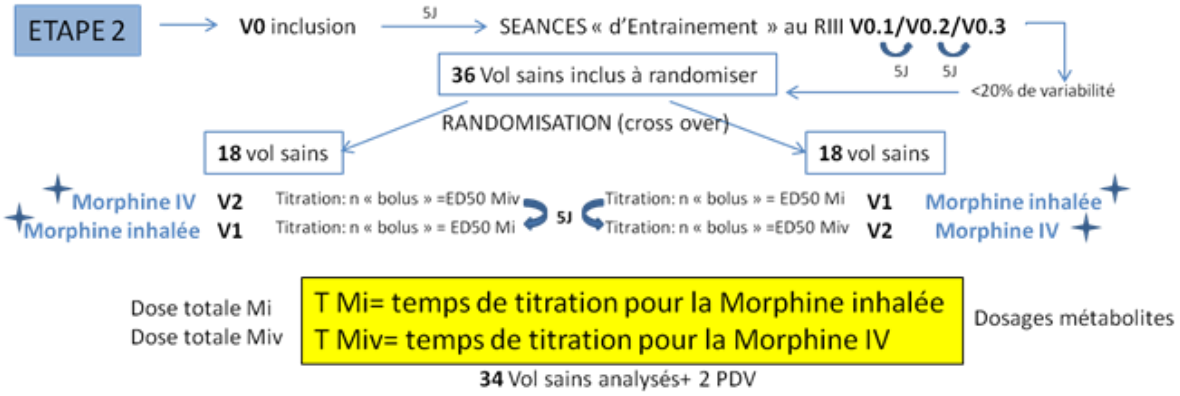


Figure 100 – Etape 2 possible du design 1 en cross-over pour AEROMORPH1

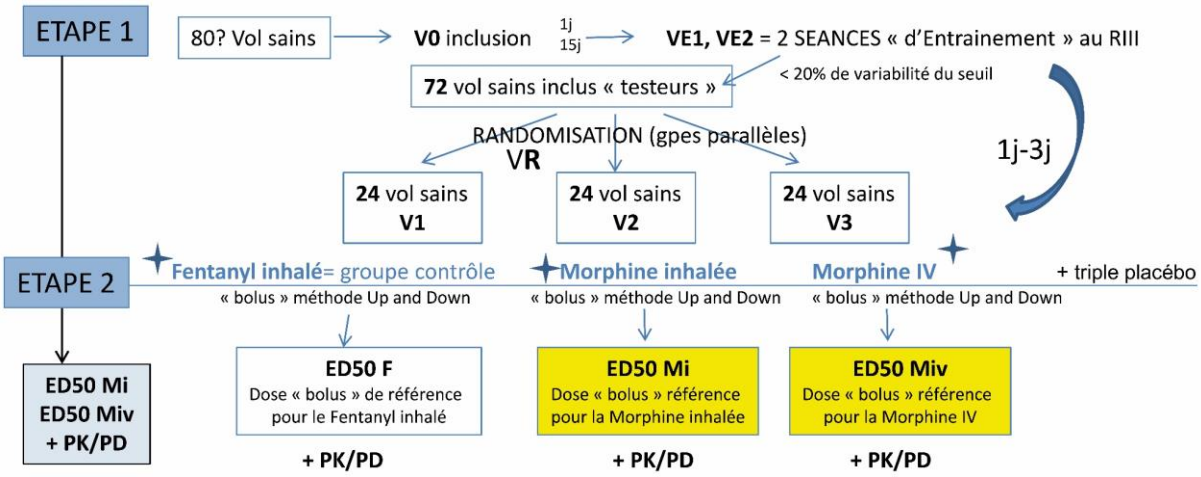


Figure 101 – Diagramme de flux Design 2 AEROMORPH1

Tableau 19 - Description des effets indésirables (EIs) au cours de la VR : le patient 047 a présenté une laryngite, des douleurs intestinales et des ballonnements (pas forcément au moment de la VR).

Sujet	P17_BRAS	Nausée / Vomissement	Rétention urinaire aigüe	Constipation	EI autre
024	G1 Chlorhydrate de morphine aérosol + placébo IV	NON	NON	NON	MALAISE VAGAL LORS DE LA POSE DES CATHETERS VEINEUX
030	G1 Chlorhydrate de morphine aérosol + placébo IV	NON	NON	NON	SENSATION DE CHALEUR DIFFUSE DANS LE CORPS VERS 16 HEURES RAPIDEMENT RESOLUTIF
062	G1 Chlorhydrate de morphine aérosol + placébo IV	OUI	NON	NON	1-CEPHALEES ET NAUSEES DUES AU JEUNE DEPUIS LA VEILLE AU SOIR DE L'EPREUVE 2-DOULEURS RESIDUELLES EN FIN DE VR AUX POINTS D'APPLICATION DES ELECTRODES AU NIVEAU DE LA CHEVILLE GAUCHE
069	G1 Chlorhydrate de morphine aérosol + placébo IV	NON	NON	NON	CEPHALEES RETRO-ORBITAIRES DROITES PULSATILES
002	G3 Chlorhydrate de morphine IV+ placébo aérosol	NON	NON	NON	1-DOULEUR THORACIQUE AU MOMENT DE LA POSE DU MASQUE POUR L'AEROSOL 2- FREQUENCE RESPIRATOIRE EGALE A 8 PENDANT L'AEROSOL (DUREE 5 MINUTES)
007	G3 Chlorhydrate de morphine IV+ placébo aérosol	NON	NON	NON	1-FREQUENCE RESPIRATOIRE INFERIEURE A 12 PENDANT LES STIMULATIONS 2-FREQUENCE RESPIRATOIRE INFERIEURE A 50 PENDANT LES STIMULATIONS
066	G3 Chlorhydrate de morphine IV+ placébo aérosol	OUI	NON	NON	AU MOMENT DES NAUSEES LEGERES SUEURS FROIDES

Tableau 20 - Procédures à la visite d'inclusion, de test d'entrainement puis de test médicamenteux dans AEROMORPH I

(V0 + 180 jours max)

	V0	VE	VR
Signature du formulaire d'information et de consentement	X		
Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion	X		
ECG	X		
Test de grossesse	X	X	
Monitoring cardiotensionnel	X	X	X
Score de Ramsay		X	X
Monitoring SaO2/ FR	X	X	X
Administration des produits de l'étude			X
Up and down			X
Enregistrement de l'EMG		X	X
Ethylomètre		X	
Prélèvements urinaires pour recherche des opiacés des psychotropes et du cannabis	X	X	
Prélèvements urinaires pour recherche d'hématurie et de protéinurie	X		
Prélèvements sanguins pour dosages pharmacologiques			X
Recueil des EI et EIG		X	X
EVA		X	X

ANNEXE 2 – CLIN AEROMORPH

Tableau 21 - Synopsis de l'étude CLIN-AEROMORPH multicentrique

Titre de l'étude/code **Promoteur**	CLIN-AEROMORPH Titration morphinique initiée par aérosol vs Titration morphinique intraveineuse exclusive dans les douleurs aiguës sévères aux urgences 2014/009/HP
Investigateur **Coordonnateur**	Dr Virginie Lvovschi Service d'Accueil des Urgences CHU-Hôpitaux de Rouen 1 rue de Germont 76031 Rouen Cedex Tél. : 02 32 88 82 51 Fax : 02 32 88 01 57 virginie.lvovschi@chu-rouen.fr
Classification	Recherche impliquant la personne humaine de catégorie 1° - recherche interventionnelle qui comporte-une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle (phase III)
Promoteur	Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation CHU-Hôpitaux de Rouen 1 rue de Germont 76031 Rouen Cedex Tél. : 02 32 88 82 65 Fax : 02 32 88 82 87
Type d'essai	Etude interventionnelle multicentrique, nationale, prospective, stratifiée, en simple insu, versus double placebo, randomisée en 2 bras de traitement.
Population concernée	Patients adultes douloureux sévères (EVA≥70/100 ou EN≥7/10), consultant dans un service d'accueil des urgences.
Objectifs de l'étude	*Objectif principal:* Montrer qu'une titration morphinique « combinée », c'est à dire initiée par voie aérosol avant relais par voie intraveineuse, est au moins aussi efficace qu'une titration intraveineuse exclusive, avec un taux de soulagement équivalent à 1h du début de la titration tel que EVA finale ≤ 30/100 (ou EN finale ≤ 3/10). *Objectifs secondaires:* Dans chaque bras (bras A et B) : Evaluer les critères d'efficacité antalgique à d'autres moments clefs de la titration, plus précoces et plus tardifs Evaluer le délai de soulagement Décrire les doses de morphinique utilisées Analyser les co-analgésies Dans le Bras A uniquement : Evaluer la faisabilité d'une titration aérosol (adhésion au protocole) Vérifier la tolérance des aérosols sur le plan respiratoire, systémique et neurovégétatifs (incidence des effets secondaires)

Critères d'inclusion	Âge ≥ 18 et <75 ans EVA ≥ 70/100 ou EN ≥ 7/10 ; Affiliation à un régime de sécurité sociale ; Pour les femmes : En âge de procréer : contraception efficace (contraception orale, dispositif intra-utérin ou préservatifs) Ménopausées : aménorrhée depuis au moins 12 mois avant la visite d'inclusion Stérilité objectivée (diagnostic ou chirurgicalement)
Critères de non-inclusion	Douleur chronique (> 3 mois) Prise d'opiacés de plus de 10 jours (y compris « faibles » :tramadol et/ou codéine) ; Prise de Rifampicine Altération de la capacité de discernement, troubles cognitifs ; Contre-indications–à la morphine (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10 mg/ml, solution injectable : Insuffisance respiratoire chronique obstructive ou restrictive connue ou suspectée compensée ou non, Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, Insuffisance hépatocellulaire sévère (connue ou suspectée), Insuffisance rénale chronique connue ou suspectée, Epilepsie non contrôlée, Traumatisme crânien et hypertension intracrânienne, Associations avec la buprénorphine, la nalbuphine, la pentazocine et la naltrexone Tout antécédent ou pratique(s) active(s) de toxicomanie(s); Indication évidente à une réduction de fracture ou de luxation aux urgences ; Morphine à libération immédiate (LI) délivrée aux urgences moins de 4h avant la titration Suspicion de syndrome occlusif SaO_2 < 95% ; FR < 12/min ; Glasgow < 15 ou autres troubles de la vigilance; Fréquence cardiaque FC < 50 bpm et/ou Bloc Auriculo-Ventriculaire (intervalle PR > 200 ms) ; Hypotension artérielle avec pression artérielle systolique TA syst < 100 mm Hg ; Grossesse évolutive ou femme allaitante Personne privée de liberté par une décision administrative ou judiciaire, personne placée sous sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle ; Patients comprenant mal le français parlé ou écrit; Patients participant à une autre étude clinique interventionnelle ; Contre-indication au CHLORURE DE SODIUM PROAMP 0,9 %, solution injectable. Contre-indication liée à l'utilisation d'aérosol : Allergie connue au plastique Phobie du masque Nécessité d'accès rapide à la face
Critères d'exclusion	Absence de signature du consentement d'urgence vitale immédiate par le patient ou le représentant du patient ; Clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min/1.73m2 et/ou une augmentation d'au moins 25% de la créatininémie de base.
Critères d'évaluation	<u>*Critère de jugement principal :*</u> Le critère de jugement principal pour l'étude est le taux de soulagement obtenu ou « taux de succès » à 1h du début de l'administration des médicaments, et non en fin de titration, tel que EVA ≤ 30/100 (ou EN≤ 3/10). <u>*Critères de jugements secondaires:*</u> L'efficacité antalgique sera mesurée par: Dose totale de morphine administrée, rapportée au poids et rapportée à l'IMC Délais de soulagement (tel que EVA ≤ 30 ou EN ≤ 3), par titration morphinique intraveineuse exclusive: DSm/iv Délais de soulagement (tel que EVA ≤ 30 ou EN ≤ 3), par titration morphinique « combinée » (voie inhalée puis voie intraveineuse) : DSm/i Proportion de patients soulagés en fin de titration dans chaque bras Proportion de patients soulagés, rapportée à la durée de titration (à 30 min, 60 min et 120 min du début de la titration)

	Proportion de patients totalement soulagés par titration inhalée exclusive (tel que EVA ≤ 30 ou EN ≤ 3), Description des co-analgésies (délais de mise en route après la prise en charge, nombre de co-analgésies, doses) La faisabilité sera mesurée par : Proportion de patients avec une ou plusieurs déviations mineures au protocole Proportion de patients avec une ou plusieurs déviations majeures au protocole La tolérance sera mesurée par : Proportion de patients Somnolents (score de Ramsay≥ 3) Incidence des effets secondaires mineurs dans chaque bras dont neurovégétatifs habituellement connus et liés aux opiacés (nausées, vomissements, rétention d'urine,…) Proportion d'effets indésirables graves (EIG) notables dans chaque bras: Pourcentage de survenue de dépression respiratoire définie par la survenue d'un SaO_2 <90% et/ou une FR < 12/minutes Pourcentage de survenue de tout autre EIG respiratoire ou systémique (Choc, hypotension artérielle majeure) impliquant le pronostic vital
Traitements / Procédures	2 Bras de traitements en groupes parallèles : Bras A : titration « combinée » aérosol de chlorhydrate de morphine +/- administration de morphine IV + placébo IV pendant la morphine aerosol vs Bras B : titration intraveineuse de chlorhydrate de morphine exclusive + placebo inhalé
Nombre théorique de patients à inclure /à randomiser	850
Nombre prévu de centres	16 centres
Analyse Statistique des données	L'analyse principale consistera à évaluer la non-infériorité de la titration morphinique "combinée" par rapport à la titration morphinique intraveineuse exclusive en ce qui concerne le critère d'évaluation principal, à savoir un soulagement complet de la douleur (oui, non) à 60 minutes du début de la titration. Cette analyse sera effectuée sur la base d'une analyse per protocole. Le taux de succès correspondant au pourcentage de patients obtenant un soulagement complet de la douleur à 1 heure (EVA ≤ 30/100 ou EN ≤ 3/10) sera estimé ponctuellement et par intervalle de confiance dans chacun des deux groupes et la différence de pourcentage entre les deux groupes ainsi que l'intervalle de confiance à 95 % correspondant sera estimé. Un test de non infériorité sera effectué en acceptant un seuil de non-infériorité de 7 %. Selon le principe d'un essai de non infériorité, un test unilatéral au risque de 5 % sera effectué sur la base du test z. Cette analyse sera complétée par une analyse ajustée sur la base d'un modèle linéaire afin d'ajuster les comparaisons de traitements pour le centre et les facteurs potentiels associés à un soulagement complet de la douleur. En ce qui concerne les critères d'évaluation secondaires, les analyses comparatives entre les deux groupes de traitement seront effectuées sur la base d'une analyse en intention de traiter. Les comparaisons seront basées sur le test t de Student pour les variables quantitatives, le test du chi 2 de Pearson pour les variables qualitatives. La proportion de patients soulagés en fonction du temps de titration sera comparé entre les deux groupes à l'aide du test du LogRank.
Calendrier prévisionnel	Durée de la période d'inclusion : 48 mois Durée de participation de chaque patient : 1 jour Durée totale: 48 mois et 1 jour

Tableau 22 - Synopsis de l'étude ancillaire PKPD CLIN-AEROMORPH

Nature de l'étude	Etude monocentrique pharmacologique
Population	Cette recherche comporte des prélèvements sanguins dans le but de réaliser des dosages pharmacologiques chez 30 patients inclus dans le CHU de Rouen.
Objectif de l'Etude ancillaire	L'objectif principal est d'obtenir une description de l'exposition du patient au principe actif parallèlement à l'évaluation pharmacodynamique du chlorhydate de morphine dans les conditions d'administration par aérosol. L'objectif secondaire de l'approche pharmacologique sera de confronter les données ainsi obtenues à celles observées préalablement chez le volontaire sain (Modèle théorique de titration) afin d'optimiser la description des données pharmacocinétiques par un modèle de PKpop.
Procédures	Des échantillons de 4 ml de sang veineux seront prélevés sur des tubes secs. Quel que soit le nombre de bolus réalisé il y aura 6 prélèvements minimum et 7 au maximum. Un premier prélèvement T0 sera réalisé avant le début du premier aérosol puis à l'arrêt de ce dernier correspondant à T5 min (temps du pic de concentration attendu) puis au début de l'administration des aérosols suivants ou à un temps équivalent s'il s'agit du dernier aérosol administré (T10, T20), temps d'évaluation des critères de jugement. Le nombre de prélèvements sera donc au minimum de 6 (T0, T5, T10, T30, T60 et T120) pour un patient recevant un seul bolus et au maximum de 7 (T0, T5, T10, T20, T30, T60 et T120) pour un patient recevant 2 ou 3 bolus (cf. Figure 5). Chaque prélèvement sera centrifugé entre 30 minutes et 1h après le prélèvement à 4°C, conservé en 1 aliquots de 1 ml et le surnageant (sérum) sera congelé à -80°C dans le service de pharmacologie. Les concentrations plasmatiques de la morphine, des métabolites morphine-6-glucuronide et morphine-3–glucuronide dans le bras de titration mixte, seront dosées par HPLC-MS/MS. A la fin de la recherche, ces échantillons biologiques seront détruits.
Calcul d'effectif	L'effectif de l'étude peut être calculé en tenant compte de la précision de la mesure obtenue de façon préalable chez six volontaires sains exposés à un aérosol de morphine dans des conditions similaires. Ces mesures ont montré que l'erreur standard sur la moyenne était égale à 7 ng/ml/mg/kg, pour la valeur de la concentration maximale de morphine plasmatique rapportée à la dose administrée et au poids du sujet, la C max/dose indexée. Dans ce contexte un effectif de 30 patients nous permettra d'obtenir une précision de 2,6 ng/ml/mg/kg correspondant à 12% de la valeur moyenne observée (22 ng/ml/mg/kg) et de ce fait à une précision proche de la précision de la méthode de quantification qui n'excède pas ±15% des valeurs mesurées. Une analyse pharmacocinétique sera faite en per protocole.

Tableau 23 - Résultats pour les 6 premiers patients des concentrations sanguines de morphine et de ses métabolites à chaque temps de prélèvement prévu par le protocole CLIN-AEROMORPH

N°patient	Date du prélèvement	Heure du prélèvement	Temps (min)	Morphine Conc. (ng/mL)	Morphine-3β-G Conc. (ng/mL)	Morphine-6β-G Conc. (ng/mL)
1	19/09/2017	16:19	0	0	0	0
	19/09/2017	16:24	5	4,01	0	0
	19/09/2017	16:32	13	2,66	4,59	0
	19/09/2017	16:39	20	7,93	7,38	0
	19/09/2017	16:49	30	9,04	23,38	1,63
	19/09/2017	17:19	60	15,64	198,25	35,85
	19/09/2017	18:20	121	10,54	203,68	31,2
2	26/10/2017	12:55	0	0,75	0	0
	26/10/2017	-	NA	NA	NA	NA
	26/10/2017	13:05	10	2,32	62,21	6,84
	26/10/2017	-	NA	NA	NA	NA
	26/10/2017	14:00	65	4,95	40,71	2,67
3	16/04/2018	15:07	0	0	0	0
	16/04/2018	15:12	5	7,73	1,13	0
	16/04/2018	15:17	10	5,74	4,32	0
	16/04/2018	15:27	20	2,18	8,63	0
	16/04/2018	15:37	30	2,85	24,83	3,11
	16/04/2018	16:11	64	1,66	37,46	5,72
	16/04/2018	17:11	124	0,7	30,29	4,17
4	11/06/2018	10:42	0	0	0	0
	11/06/2018	10:51	9	8,91	1,81	0
	11/06/2018	10:56	14	9,7	17,12	1,23
	11/06/2018	11:06	24	11,81	53,5	4,87
	11/06/2018	11:16	34	17,18	74,27	11,31
	11/06/2018	11:43	61	18,14	265,6	45,9
	11/06/2018	12:45	123	8,99	192,92	37,13
5	04/07/2018	12:10	0	0	0	0
	04/07/2018	12:18	8	4,68	1,19	0
	04/07/2018	12:23	13	4,09	8,42	0
	04/07/2018	12:33	23	7,33	27,94	2,39
	04/07/2018	12:38	28	11,97	62,24	5,8
	04/07/2018	13:13	63	18,36	410,99	60,13
	04/07/2018	14:13	123	9,12	280,71	46,83
6	13/07/2018	13:15	0	0	0	0
	13/07/2018	13:21	6	19,51	1,41	0
	13/07/2018	13:26	11	8,89	17,34	0
	13/07/2018	13:39	24	14,19	43,13	3,01
	13/07/2018	13:49	34	10,08	55,37	4,84
	13/07/2018	14:19	64	6,29	64,79	8,79
	13/07/2018	15:19	124	2,99	58,68	8,57

Tableau 24 - Résultats pour les patients 7 à 10 des concentrations sanguines de morphine et de ses métabolites à chaque temps de prélèvement prévu par le protocole CLIN-AEROMORPH

N°patient	Date du prélèvement	Heure du prélèvement	Temps (min)	Morphine Conc. (ng/mL)	Morphine-3β-G Conc. (ng/mL)	Morphine-6β-G Conc. (ng/mL)
7	14/09/2018	11:26	0	0	0	0
	14/09/2018	11:32	6	10,62	0	0
	14/09/2018	11:37	11	7,93	8,05	0
	14/09/2018	11:47	21	11,7	22,48	2,07
	14/09/2018	11:57	31	23,17	43,31	4,31
	14/09/2018	12:27	61	6,22	66,16	7,42
	14/09/2018	13:27	121	7,44	85,37	10,43
8	14/09/2018	15:06	0	0	0	0
	14/09/2018	15:13	7	4,32	1,01	0
	14/09/2018	15:18	12	3,46	11,55	0
	14/09/2018	15:25	19	6,24	21,95	1,44
	14/09/2018	15:42	36	7,41	63,9	5,35
	14/09/2018	16:11	65	9,74	183,39	23,84
	14/09/2018	17:11	125	5,88	175,21	21,02
9	01/10/2018	12:30	0	0	0	0
	01/10/2018	13:05	5	5,47	2,67	0
	01/10/2018	13:10	10	3,1	9,25	0,77
	01/10/2018	13:28	28	12,9	28,87	2,85
	01/10/2018	13:47	47	8,01	41,34	4,4
	01/10/2018	14:07	67	920,96	345,23	27,52
	01/10/2018	15:00	120	54,88	222,58	33,27
10	24/10/2018	18:12	0	<0,1	0	0
	24/10/2018	18:21	5	12,06	0	0
	24/10/2018	18:26	10	6,71	4,13	0
	24/10/2018	18:36	20	14,94	18,91	1,11
	24/10/2018	18:46	30	18,69	27,96	2,25
	24/10/2018	19:16	60	104,75	243,77	23,94
	24/10/2018	20:16	120	22,75	210,1	29,58

Figure 102 - Newsletter n°5 faisant l'état des lieux de l'étude CLIN-AEROMORPH

Flasnews – Etude CLIN-AEROMORPH – Octobre 2019

Titration morphinique initiée par aérosol vs Titration morphinique intraveineuse exclusive dans les douleurs aigues sévères aux urgences

Investigateur coordonnateur :
Dr Virginie-Eve Lvovschi
Service d'Accueil des Urgences
CHU de Rouen
☎ : 02 32 88 89 90 DECT 61766
Fax : 02 32 88 01 57

Promotion :

ARC :
Virginie BUCHBACH
CHU de Rouen
☎ : 02 32 88 82 65
Fax : 02 32 88 82 87
virginie.buchbach@chu-rouen.fr

Chef de projet :
Nell MARTY
CHU de Rouen
nell.marty@chu-rouen.fr

Bonne rentrée à tous!

Bonjour à tous,

Nous avons atteint le 160ème patient inclus!

Merci pour votre participation active !

Cependant, les inclusions restent en dessous de nos espérances. La prolongation de l'étude de 2 ans a été acceptée et va nous permettre d'atteindre notre objectif des 850 inclusions.
Le centre du CH d'Avicennes à Bobigny nous a rejoint dans cette aventure. Celui d'Evreux va être fermé.

Les mois d'octobre et de novembre sont marqués par plusieurs congrès dont l'EUSEM, à Prague, le 14/10/2019, et la SFETD, le 25/11/2019, à Strasbourg. J'aurai le plaisir d'y présenter le 13 octobre et le 25 novembre l'étude avec ses résultats pharmacocinétiques intermédiaires (étude ancillaire Rouennaise). Je vous y donne rendez vous, pour ceux qui auront la chance comme moi d'y participer, on pourra échanger.

Je vous souhaite à tous une bonne rentrée et des inclusions en pagaille….

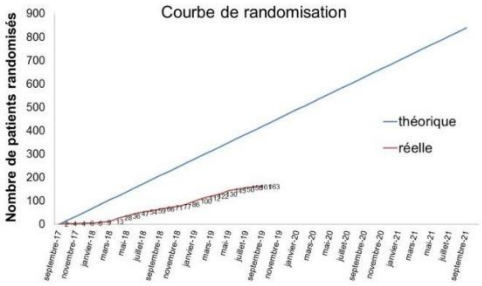
Courage ! Et merci à tous de vos efforts, anciens ou nouveaux centres actifs!

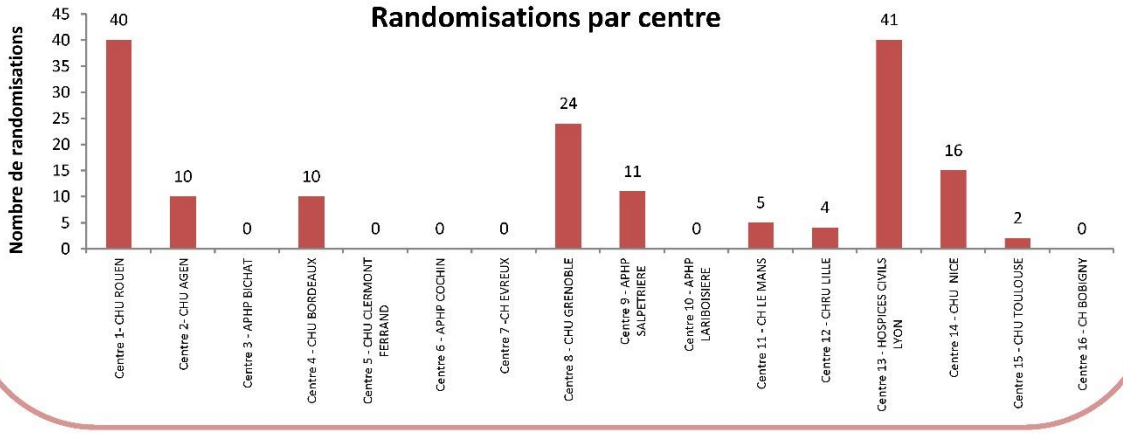
Amicalement,
Virginie Eve Lvovschi

Actualités

Dates et chiffres Clefs (01/10/2019)

- **10 centres actifs** sur les 16 ouverts
- **Date de fin des inclusions:** 19/09/2021
- **Nombre de randomisations:** 163 / 850
  - ➢ dont **20 dans l'étude pharmacocinétique**





ANNEXE 3 – ARTICLES ETUDIES

1 - The reality of pain scoring in the emergency department… AEM. Octobre 2019

Risk Factors for Misuse of Prescribed Opioids: A Systematic Review and Meta-Analysis

Amber Cragg, MSc, BEd; Jeffrey P. Hau, MSc; Stephanie A. Woo, BSc (Pharm), ACPR; Sophie A. Kitchen, BA; Christine Liu, BSc; Mary M. Doyle-Waters, MA, MLIS; Corinne M. Hohl, MD, MHSc*

*Corresponding Author. E-mail: chohl@mail.ubc.ca.

Study objective: Increasing opioid prescribing has been linked to an epidemic of opioid misuse. Our objective is to synthesize the available evidence about patient-, prescriber-, medication-, and system-level risk factors for developing misuse among patients prescribed opioids for noncancer pain.

Methods: We performed a systematic search of the scientific and gray literature for studies reporting on risk factors for prescription opioid misuse. Two reviewers independently reviewed titles, abstracts, and full texts; extracted data; and assessed study quality. We excluded studies with greater than 50% cancer patients, palliative patients, and illicit opioid initiation. When possible, we synthesized the effect sizes of dichotomous risk factors and their associations with opioid misuse, using inverse-variance random-effects meta-analysis. We calculated the mean difference between opioid misusers and nonmisusers for continuous risk factors. When studies lacked homogeneity, we synthesized their results qualitatively.

Results: Of 9,629 studies, 65 met our inclusion criteria. Among patients with outpatient opioid prescriptions, the following factors were associated with the development of misuse: any current or previous substance use (odds ratio [OR] 3.55; 95% confidence interval [CI] 2.62 to 4.82), any mental health diagnosis (OR 2.45; 95% CI 1.91 to 3.15), younger age (OR 2.19; 95% CI 1.81 to 2.64), and male sex (OR 1.23; 95% CI 1.10 to 1.36).

Conclusion: Although clinicians should endeavor to offer alternative pain management strategies to all patients, those who are younger, are male patients, and report a history of or current substance use or mental health diagnoses were associated with a greater risk of developing opioid misuse. Clinicians should consider prioritizing alternative pain management strategies for these higher-risk patients. [Ann Emerg Med. 2019;74:634-646.]

Please see page 635 for the Editor's Capsule Summary of this article.

A **podcast** for this article is available at www.annemergmed.com.

0196-0644/$-see front matter
Copyright © 2019 by the American College of Emergency Physicians. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).
https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.04.019

INTRODUCTION

Background

In 2006, opioid addiction prevention became a public health priority because the United States experienced sharply increasing death tolls from overdoses.[1] The most recent surge in opioid-related deaths in Canada and the United States has been attributed to the entry of fentanyl and fentanyl analogues into the illicit market.[2,3] However, this was preceded by increasing opioid prescribing and an increasing population of individuals addicted to prescribed opioids.[4-7] In 2014, it was reported that 75% of recent heroin users identified a prescription opioid as their first opioid of abuse.[8]

Importance

Although policies to promote responsible opioid prescribing have been implemented across North America to prevent inappropriate use at the population level,[9,10] opioids continue to be used frequently for acutely painful medical and surgical conditions.[11] Alternatives are commonly less effective or contraindicated, and access to nonpharmacologic strategies such as acupuncture or regional anesthetic procedures is limited.[12] As a result, patients with painful conditions that may be amenable to alternative treatment options are commonly exposed to prolonged treatment with opioids. Identifying and prioritizing high-risk patients for alternative pain management strategies may enable prescribers to minimize opioid use in high-risk patients in particular to reduce their risk of developing misuse.

Two previous systematic reviews investigated predictors of developing opioid misuse among patients with chronic pain.[13,14] One found that 3.3% to 14.5% of long-term prescription-opioid users became addicted after being exposed to opioids for an average of 22 months.[13] In the

ORIGINAL ARTICLE

OPEN

The Multimodal Assessment Model of Pain

A Novel Framework for Further Integrating the Subjective Pain Experience Within Research and Practice

Timothy H. Wideman, PhD, Robert R. Edwards, PhD,† David M. Walton, PhD,‡ Marc O. Martel, PhD,§ Anne Hudon, PhD,‖ and David A. Seminowicz, PhD¶*

Objectives: Pain assessment is enigmatic. Although clinicians and researchers must rely upon observations to evaluate pain, the personal experience of pain is fundamentally unobservable. This raises the question of how the inherent subjectivity of pain can and should be integrated within assessment. Current models fail to tackle key facets of this problem, such as what essential aspects of pain are overlooked when we only rely on numeric forms of assessment, and what types of assessment need to be prioritized to ensure alignment with our conceptualization of pain as a subjective experience. We present the multimodal assessment model of pain (MAP) as offering practical frameworks for navigating these challenges.

Methods: This is a narrative review.

Results: MAP delineates qualitative (words, behaviors) and quantitative (self-reported measures, non–self-reported measures) assessment and regards the qualitative pain narrative as the best available root proxy for inferring pain in others. MAP offers frameworks to better address pain subjectivity by: (1) delineating separate criteria for identifying versus assessing pain. Pain is identified through narrative reports, while comprehensive assessment is used to infer why pain is reported; (2) integrating compassion-based and mechanism-based management by both validating pain reports and assessing underlying processes; (3) conceptualizing comprehensive pain assessment as both multidimensional and multimodal (listening/observing and measuring); and (4) describing how qualitative data help validate and contextualize quantitative pain measures.

Discussion: MAP is expected to help clinicians validate pain reports as important and legitimate, regardless of other findings, and help our field develop more comprehensive, valid, and compassionate approaches to assessing pain.

Key Words: pain assessment, qualitative methods, mixed-methods, patient communication, narrative medicine, medical ethics, brain imaging, definition of pain, compassionate care, mechanism-based management

(*Clin J Pain* 2019;35:212–221)

Pain is an enigmatic phenomenon that is challenging to treat and study. One challenging attribute is its subjective nature. Pain is defined as a subjective experience,[1] which means that it cannot be directly observed by those who are not experiencing it. Yet, clinicians and researchers rely upon observations and measures to assess and infer the pain experienced by other people. This raises the fundamental question of how the inherent subjectivity of pain can and should be addressed and integrated within its assessment.

Current frameworks for guiding pain assessment do not adequately tackle this problem. For instance, biopsychosocial frameworks encourage a multidimensional approach to pain assessment. However, they do not specify the different ways through which this assessment can be conducted. They also do not delineate how different forms of assessment relate to the subjective experience of pain. Different approaches to assessment include observing direct expressions of pain, such as the words and behaviors used by the person in pain. They also include administering quantitative measures of pain, such as self-report questionnaires as well as physiological and psychophysical measures. The overwhelming emphasis in the pain literature is on quantitative methodologies. As a result, pain assessment strategies are typically focused on aspects of pain most readily communicated through numbers, such as pain intensity ratings or pain threshold levels. Although quantitative pain measures are vital to understanding and targeting mechanisms and benchmarking management, they often overlook important attributes of the subjective experience, such as personal context and meaning, which can profoundly shape the experience of pain. Current models do not adequately emphasize what aspects of the pain experience can be uniquely accessed through more qualitative forms of assessment, such as talking, observing, and listening. Previous reports show that patients with pain often do not feel listened to or understood by their health care providers.[2–6] These findings highlight the need for assessment models that specifically emphasize how to address subjectivity related to pain.

Current models of pain assessment also fail to provide adequate guidance on what forms of assessment should be

Received for publication April 26, 2018; revised October 20, 2018; accepted November 2, 2018.

From the *School of Physical and Occupational Therapy; §Faculty of Dentistry, McGill University, Montreal, PQ; ‖School of Public Health and Health Systems, University of Waterloo and Faculty of law, Civil Law Section, University of Ottawa, Ottawa; ‡School of Physical Therapy, The University of Western Ontario, London, ON, Canada; †Department of Anaesthesia, Harvard School of Medicine, Boston, MA; and ¶Department of Neural and Pain Sciences, School of Dentistry, and Center to Advance Chronic Pain Research, University of Maryland, Baltimore, MD.

Supported by funds received from the Canadian Institutes of Health Research and the Fond de recherche du Quebec Santé. The authors declare no conflict of interest.

Reprints: Timothy H. Wideman, PhD, School of Physical and Occupational Therapy, McGill University, Hosmer House, Room 303B, 3630 Promenade Sir-William-Osler, Montreal, PQ, Canada, H3G 1Y5 (e-mail: timothy.wideman@mcgill.ca).

Copyright © 2018 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

DOI: 10.1097/AJP.0000000000000670

Virginie LVOVSCHI/Thèse de science/2020/Université de Rouen

ANNEXE 4 - APPROCHE PAR METHODE MCDA

Figure 103 – Multiple Criteria Decision Analysis approach to consider therapeutic innovation…, PLOS One, Janvier 2020. In submission.

Manuscript

Click here to access/download;Manuscript;Manuscript_MCDA_PLOSONE_2

1 Multiple Criteria Decision Analysis approach to consider therapeutic
2 innovations in the Emergency Department:
3 The methoxyflurane organizational impact in acute trauma pain
4
5 Short title: MCDA and organization of the ED
6
7 Virginie-Eve Lvovschi[1], Maxime Maignan[2], Karim Tazarourte[3], Mohamed Lamine Diallo[4], Caroline
8 Hadjadj-Baillot[5], Nathalie Pons-Kerjean[6], Frédéric Lapostolle[7], Claude Dussart[8*]
9
10 [1] Emergency Department, Rouen University Hospital, F-76031, Normandie Univ, UNIROUEN,
11 INSERM U1073, Rouen, France
12 [2] Emergency Department, Grenoble University Hospital, Univ. Grenoble Alpes, INSERM U1042,
13 CHU Grenoble Alpes, HP2, Grenoble Alps University, Grenoble, France
14 [3] Emergency Department, Edouard Herriot Hospital, Lyon Public Hospices, Lyon, France; Health
15 Services and Performance Research, HESPER, EA7425, Claude Bernard University, Lyon 1, France
16 [4] Pharmacy Department, Grand Hôpital de l'Est Francilien, Meaux, France
17 [5] Pharmacy Department, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France
18 [6] Pharmacy Department, Beaujon Hospital, APHP, Clichy, France
19 [7] SAMU 93, Avicenne Hospital-APHP, Bobigny, France; INSERM U942, Paris 13 University, Paris,
20 France.
21 [8] Lyon Public Hospices, Central Pharmacy, Lyon, France; EA4129, Systemic Health Pathway
22 Laboratory, University Claude Bernard, Lyon, France.
23
24 * Corresponding author:
25 E-mail: claude.dussart@univ-lyon1.fr (CD)
26
27

Abstract

Background

Acute trauma pain is poorly managed in the emergency department (ED). The reasons are partly organizational: ED crowding and rare trauma care pathways contribute to oligoanalgesia. Anticipating the organizational impact of an innovative care procedure might facilitate the decision-making process and help to optimize pain management.

Methods

We used a multiple criteria decision analysis (MCDA) approach to consider the organizational impact of methoxyflurane (self-administered) in the ED, introduced alone or supported by a trauma care pathway**.** A MCDA experiment was designed for this specific context, 8 experts in emergency trauma care pathways (leading physicians and pharmacists working in French urban tertiary hospitals) were recruited. The study involved four steps: (i) Selection of organizational criteria for evaluating the innovation's impact; (ii) assessment of the relative weight of each criterion; (iii) choice of appropriate scenarios for exploring the organizational impact of MEOX under various contexts; and (iv) software-assisted simulation based on pairwise comparisons of the scenarios. The final outcome measure was the expected overall organizational impact of methoxyflurane on a 0-to-100 scale (score >50: positive impact).

Results

Nine organizational criteria were selected. "Mean length of stay in the ED" was the most weighted. Methoxyflurane alone obtained 59 as a total score, with a putative positive impact for eight criteria, and a neutral effect on one. When a trauma care pathway was introduced concomitantly, the impact of methoxyflurane was greater overall (score: 75) and for each individual criterion.

Conclusions

Our model highlighted the putative positive organizational impact of methoxyflurane in the ED - particularly when supported by a trauma care pathway - and the relevance of expert consensus in this particular pharmacoeconomic context. The MCDA approach could be extended to other research fields and healthcare challenges in emergency medicine.

Figure 1

Click here to access/download;Figure;Fig1.tiff

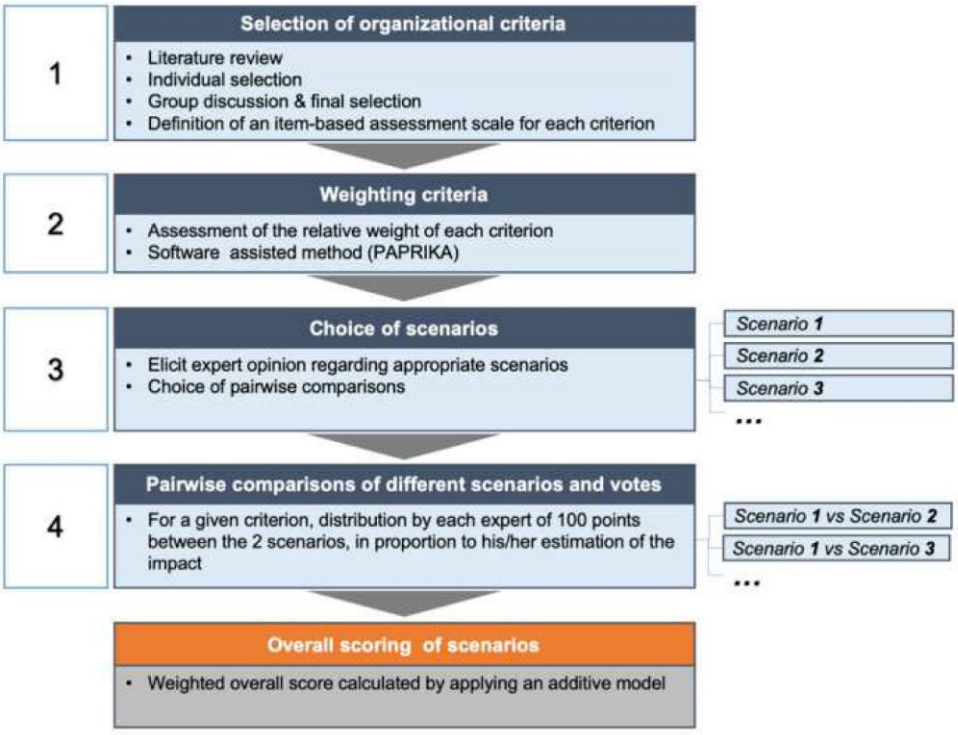
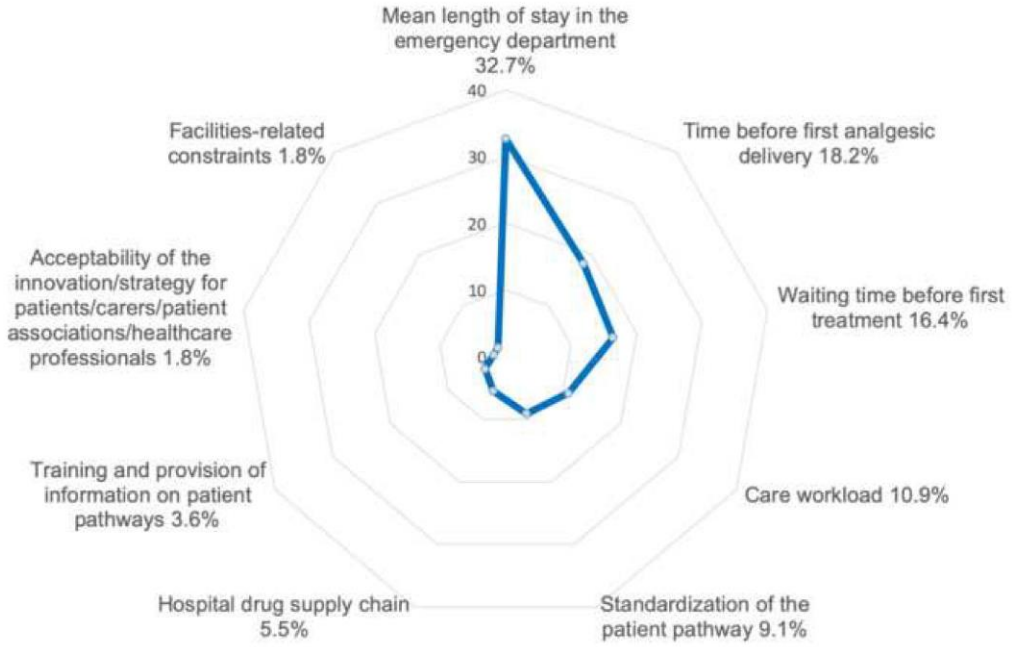


Figure 2

Click here to access/download;Figure;Fig2.tiff



Results

Choice of the criteria for evaluating the organizational impact of MEOF

The expert group selected 9 criteria with their respective items for measurement: 3 in the "Activities" domain, 2 in the "Environment" domain, 2 in the "People" domain, 1 in the "Structure" domain and 1 in the "Technologies" domain. The criteria and the measurement scales for each criterion are presented in Table 1.

Table 1. Criteria for evaluation of the organizational impact and the respective items.

Field	Criteria	Measurement scale (items)
Activities	Waiting time before first treatment	Increased Neutral Reduced
	Mean length of stay in the emergency department	Increased Neutral Reduced
	Time before first analgesic delivery	>30 minutes <30 minutes
Environment	Standardization of the patient pathway	No Yes
	Hospital drug supply chain [a]	Complicated Standard
People	Training and provision of information on patient pathways	Complicated Simplified
	Care workload	Not optimized Optimized
Structure	Acceptability of the innovation/strategy for patients/carers/patient associations/ healthcare professionals	Difficult Easy
Technologies	Facilities-related constraints [b]	Yes No

[a] Concerns the characteristics of the hospital drug supply chain, such as the specific conditions for storage, delivery, traceability, waste disposal, etc.

Table 2. Assessment of the organizational impact for the first combination: scenario 1 vs. scenario 2

		Scenario 1 (no methoxyflurane and no trauma care pathway)		Scenario 2 (introduction of the methoxyflurane in the absence of a trauma care pathway)	
Criterion	Weight of the criterion (%)	Expected impact[1]	Weighted impact	Expected impact[1]	Weighted impact
Waiting time before first treatment	16.4	50	8.20	50	8.20
Mean length of stay in the ED	32.7	42	13.73	58	18.97
Time before first analgesic delivery	18.2	30	5.46	70	12.74
Standardization of the patient pathway	9.1	40	3.64	60	5.46
Hospital drug supply chain	5.5	40	2.20	60	3.30
Training and provision of information on patient pathways	3.6	40	1.44	60	2.16
Care workload	10.9	40	4.36	60	6.54
Acceptability of the innovation/strategy for patients/carers/patient associations/healthcare professionals	1.8	42	0.76	58	1.04
Facilities-related constraints	1.8	40	0.72	60	1.08
Total[2]	100	NA	40.51	NA	59.49

The expert group's assessment of the organizational impact for each criterion, by comparing the introduction of MEOF in the absence of a trauma care pathway with the absence of MEOF and the absence of a trauma care pathway.

1. Expected impact: a score out of 100 was attributed by the experts for each scenario. The criterion was considered to have a positive impact if the expert gave a score of more than 50 out of 100 to one of the two scenarios.

2. Cumulative score.

ED: emergency department; NA: not applicable.

Implementation of a trauma care pathway alone (S1 *vs.* S3; Table 3) had a greater overall positive expected impact than MEOF alone, with a total score of 66 out of 100. It had a positive impact

on 7 of the 9 organizational criteria, a neutral impact on the "acceptability of the innovation" criterion, and a negative impact on the "facilities-related constraints" criterion (45 out of 100).

Table 3. Assessment of the organizational impact for the second combination: scenario 1 vs. scenario 3.

		Scenario 1 (no methoxyflurane and no trauma care pathway)		Scenario 3 (trauma care pathway but no methoxyflurane)	
Criterion	Weight of the criterion (%)	Expected impact[1]	Weighted impact	Expected impact[1]	Weighted impact
Waiting time before first treatment	16.4	30	4.92	70	11.48
Mean length of stay in the ED	32.7	30	9.81	70	22.89
Time before first analgesic delivery	18.2	40	7.28	60	10.92
Standardization of the patient pathway	9.1	30	2.73	70	6.37
Hospital drug supply chain	5.5	40	2.20	60	3.30
Training and provision of information on patient pathways	3.6	35	1.26	65	2.34
Care workload	10.9	40	4.36	60	6.54
Acceptability of the innovation/strategy for patients/carers/patient associations/healthcare professionals	1.8	50	0.90	50	0.90
Facilities-related constraints	1.8	55	0.99	45	0.81
Total[2]	100	NA	34.45	NA	65.55

The expert group's assessment of the organizational impact for each criterion, by comparing the introduction of a trauma care pathway in the absence of MEOF with the absence of a trauma care pathway and the absence of MEOF.

1. Expected impact: a score out of 100 was attributed by the experts for each scenario. The criterion was considered to have a positive impact if the expert gave a score of more than 50 out of 100 to one of the two scenarios.

2. Cumulative score.

ED: emergency department; NA: not applicable.

When the MEOF was introduced together with a trauma care pathway (S1 *vs.* S4, Table 4), the overall positive expected impact was even greater (75 out of 100). We also observed positive expected impacts on all the individual criteria, and these impacts were greater than in the other scenarios.

Table 4. Assessment of the organizational impact for the third combination: scenario 1 vs. scenario 4.

		Scenario 1 (no methoxyflurane and no trauma care pathway)		Scenario 4 (introduction of methoxyflurane and trauma care pathway)	
Criterion	Weight of the criterion (%)	Expected impact[1]	Weighted impact	Expected impact[1]	Weighted impact
Waiting time before first treatment	16.4	25	4.10	75	12.30
Mean length of stay in the ED	32.7	24	7.85	76	24.85
Time before first analgesic delivery	18.2	20	3.64	80	14.56
Standardization of the patient pathway	9.1	20	1.82	80	7.28
Hospital drug supply chain	5.5	30	1.65	70	3.85
Training and provision of information on patient pathways	3.6	28	1.01	72	2.59
Care workload	10.9	32	3.49	68	7.41
Acceptability of the innovation/strategy for patients/carers/patient associations/healthcare professionals	1.8	26	0.47	74	1.33
Facilities-related constraints	1.8	42	0.76	58	1.04
Total[2]	100	NA	24.78	NA	75.22

The expert group's assessment of the organizational impact for each criterion, by comparing the concomitant introduction of MEOF and a trauma care pathway with the absence of MEOF and the absence of a trauma care pathway.

1. Expected impact: a score out of 100 was attributed by the experts for each scenario. The criterion was considered to have a positive impact if the expert gave a score of more than 50 out of 100 to one of the two scenarios.

ANNEXE 5 - ARTICLES *PRINCEPS*

1- Intravenous titration to treat severe pain in the ED-2008

American Journal of Emergency Medicine (2008) **26**, 676–682

ELSEVIER

The American Journal of Emergency Medicine

www.elsevier.com/locate/ajem

Original Contribution

Intravenous morphine titration to treat severe pain in the ED☆

Virginie Lvovschi MD, Frédéric Aubrun MD, PhD, Pascale Bonnet MD, Anna Bouchara MD, Mouhssine Bendahou MD, Béatrice Humbert, Pierre Hausfater MD, Bruno Riou MD, PhD*

Department of Emergency Medicine and Surgery, and Department of Anesthesiology and Critical Care, Centre hospitalo-universitaire Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris; Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, 75013 Paris, France

Received 26 April 2007; revised 12 October 2007; accepted 12 October 2007

Abstract

Purpose: We assessed the safety of intravenous morphine titration in the emergency setting.

Methods: A total of 621 consecutive adult patients admitted in the ED with acute severe pain (visual analogue scale pain score >70) were included. Intravenous morphine titration was administered as a bolus of 2 (body weight ≤60 kg) or 3 mg (body weight >60 kg) with 5-minute interval between each bolus. Pain relief was defined as a visual analogue pain score of 30 or lower.

Results: The dose of morphine administered was 0.16 ± 0.10 mg/kg and the median number of boluses was 3. Pain relief was obtained in 512 (82%) patients. Morphine-induced adverse events occurred in 67 patients (11%) without severe adverse event. Titration was interrupted before pain relief had been obtained in 107 (17%) patients. In the remaining 514 patients, pain relief was obtained in 507 (99%) patients. Two variables were significantly associated with no pain relief: major protocol deviation (odds ratio, 17.3; 95% confidence interval, 10.0-30.1) and morphine-induced adverse effect (odds ratio, 13.0; 95% confidence interval, 6.7-25.3).

Conclusion: Intravenous morphine titration is a safe and effective option for severe pain when used according to a strict protocol.

© 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.

☆ Authors' contributions: Virginie Lvovschi took part in data acquisition and verification, interpretation of the results, emergency physician training, and drafting of the manuscript. Frédéric Aubrun took part in the study conception and interpretation of the results. Pascale Bonnet and Mouhssine Bendahou took part in data acquisition and emergency physician training. Anna Bouchara took part in data acquisition and verification, and interpretation of the results. Béatrice Humbert took part in nurse training and administrative support. Pierre Hausfater took part in interpretation of the results and revision of the manuscript. Bruno Riou took part in study conception, statistical analysis, interpretation of the results, and drafting of the manuscript. All authors contributed to the final version of the manuscript.

* Corresponding author. Service d'Accueil des Urgences, CHU Pitié-Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 13, France. Tel.: +33 1 42 16 22 59; fax: +33 1 42 16 22 69.

E-mail address: bruno.riou@psl.aphp.fr (B. Riou).

0735-6757/$ – see front matter © 2008 Elsevier Inc. All rights reserved.
doi:10.1016/j.ajem.2007.10.025

1. Introduction

Acute pain relief is now a standard requirement of effective clinical practice in the ED [1]. However, despite important progress in pain management, undertreatment of pain in the ED remains an unresolved and major problem [2-4]. Intravenous administration of opioids is widely used for acute pain relief in the immediate postoperative period and use of small intravenous boluses of morphine (intravenous morphine titration) allows a rapid titration of the dose needed for complete pain relief [5,7]. However, several barriers have prevented its application in the ED including, high admission numbers, inadequate training in pain relief, lack of continuity of care, and concern about opioid adverse effects, not to mention concerns that have been repeatedly refuted such as fear of psychological addiction or impairment of clinical diagnostic accuracy [8]. The main consequence is that even the most recent clinical trials have investigated therapeutic options that would have been considered as unacceptable in other settings [9,10]. In contrast, intravenous morphine titration has been recently advocated for acute cancer pain control, suggesting that this technique can also be applied outside the post-anesthesia care unit [11,12]. Moreover, although the safety of the technique has not been assessed in the emergency setting, intravenous morphine titration is now used on a routine basis in some ED [13].

Therefore, the goal of our study was to test the hypothesis that intravenous morphine titration is an efficient and safe means of obtaining complete and rapid pain relief in the ED. We used a protocol for adult patients, which has been demonstrated to be efficacious, safe, and simple to perform for nurses in the postoperative period [5-7].

2. Material and methods

We used an observational prospective cohort design. The study protocol was approved by our institutional review board (Comité de Protection des Personnes se Prêtant à la Recherche Biomédicale Pitié-Salpêtrière, Paris, France). Because the protocol was considered as routine care applied to all patients, authorization to waive written informed consent was granted.

2.1. Patients

All patients were older than 18 years. Inclusion criteria were admission to the ED with severe pain defined as a visual analog scale (VAS) pain score of 70 or higher, as previously reported [6]. Exclusion criteria were allergy or contraindication to morphine (chronic respiratory insufficiency, drug addiction), pregnancy, and lactation. Patients with chronic pain (>3 months) and/or previous administration of opioids (within 1 month) were excluded from that analysis and thus not recorded, although they could receive intravenous morphine in the ED, including using this protocol. Patients with delirium or dementia, who did not understand the pain scales, or who were not French speaking were also excluded.

2.2. Study protocol

The VAS (0-100, handheld slide-rule type) [14] was shown and explained to the patients. All nurses in the ED had been trained to assess pain using unidimensional scales and to perform morphine titration. They used the VAS and a special form for data collection. When patients had difficulties in manipulating the VAS, nurses were allowed to use a numerical rating scale (from 0 to 100) [5], as these 2 methods are equivalent [15]. A strict protocol has been implemented in the ED and was similar to that used in our post-anesthesia recovery room for many years [5-7]. This protocol defined the dose of intravenous boluses of morphine, the interval between boluses, the absence of limitation on the total dose, the VAS threshold required to administer morphine, and the criteria to stop titration. Immediately after arrival of patients in the ED, they were questioned by the triage nurse about the presence of pain and asked to rate pain intensity on a scale. When the VAS was greater than 70, intravenous morphine was titrated every 5 minutes by 3-mg increments (2 mg in patients weighing ≤60 kg) and pain was assessed every 5 minutes until pain relief, defined as a VAS score of 30 or lower [5-7]. When the patient was asleep, no attempt was made at arousal. In this situation the patient was considered as having adequate pain relief and was assigned a VAS score of 0. When pain was initially too severe to obtain a VAS (patient refusal), it was scored 100. Clinical monitoring included respiratory rate measurements, pulse oximetry (Spo_2), sedation according to the Ramsay score [16], arterial blood pressure, and heart rate. Morphine titration was stopped if the patient had a respiratory rate lower than 12 breaths per minute and/or an Spo_2 lower than 95%, and/or experienced a serious adverse event related to morphine administration (allergy with cutaneous rash and/or hypotension, vomiting, severe pruritus), as previously described [5-7]. In case of severe ventilatory depression (respiratory rate <10 breaths per minute), naloxone (intravenous bolus of 0.04 mg) was administered until the respiratory rate was greater than 12 per minute. The only modifications to the protocol used in our post-anesthesia care unit [5-7] were additional safety rules. These were (1) validation by the physician when more than 5 and 10 boluses were required; (2) no exit from the ED within 1 hour after the end of titration, except for radiological examination; and (3) no exit from the hospital within 2 hours after the end of titration.

2.3. Adverse effects

The occurrence of the following adverse effects was recorded: nausea and vomiting, respiratory depression

(respiratory rate <12 breaths per minute and/or Spo_2 <95% and/or requirement for oxygen), urinary retention requiring urine drainage, itching, sedation (Ramsay scale >2), allergy, and dizziness. Nausea, vomiting, pruritus, urinary retention, and respiratory depression, allergy, and dizziness were considered as morphine-related adverse effects. Only severe respiratory depression requiring administration of naloxone and/or assisted ventilation was considered as a severe adverse effect. Sedation was not considered as a morphine-related adverse event, as previously reported [5-7]. Detailed instructions were provided by our protocol to treat severe respiratory depression (see above) and nausea/vomiting (metoclopramide then ondansetron in case of failure). No systematic prevention of nausea/vomiting was performed because of the low expected incidence [13].

2.4. End points

The main end points were the incidence of morphine-induced adverse effect and severe respiratory adverse effects. The secondary end points were the number of patients with appropriate pain relief, the dose of morphine administered, the number of patients with protocol deviation.

2.5. Deviation from the protocol

All data sheet were retrospectively assessed for potential protocol deviation, as previously described [17]. These deviations were classified as follows: error in the dose of boluses (minor if only 1 error), error in the timing (minor if only 1 error of <5 minutes), administration of morphine despite pain relief (VAS <30), and inappropriate termination (VAS ≥30). Assessment of the monitoring (respiratory rate and Spo_2) was analyzed separately. Inadequate monitoring was considered when at least 2 consecutive measurements of either respiratory rate or Spo_2 were lacking.

2.6. Statistical analysis

We expected that the incidence of morphine-induced adverse effects should be less than 20% and the incidence of severe morphine adverse effects should be less than 2%. Thus, we calculated that at least 300 patients would be needed to contain the 95% confidence interval (CI) of the incidence within these limits.

Data are expressed as mean ± SD or median and 95% CI. The Student *t* test was used to compare 2 means, the Mann-Whitney *U* test was used to compare 2 medians, and the Fisher exact method was used to compare 2 proportions. For multiple comparisons, analysis of variance and Newman-Keuls test, Kruskal-Wallis multiple comparison *Z* value test, and Fisher exact method with Bonferroni correction were used when appropriate. We performed a multivariate analysis to assess variables associated with no pain relief (VAS >30) using backward logistic regression. Interactions were not tested. The Spearman coefficient matrix correlation was used to identify significant colinearity (>0.70) between variables. The odds ratio and 95% CI of variables selected by the logistic model were calculated. The discrimination of the model was assessed using the receiver operating characteristic (ROC) curve and the calculation of the area under the ROC curve. The percentage of patients correctly classified by the logistic model was calculated using the best threshold determined by the ROC curve. Calibration of the model was assessed using the Hosmer-Lemeshow statistics.

All comparisons were 2 tailed and a *P* value of less than .05 was required to rule out the null hypothesis. Statistical analysis was performed using a computer and the NCSS 2004 software (Statistical Solutions Ltd, Cork, Ireland).

3. Results

A total of 625 consecutive patients were included in the study. Important data were lacking in 4 patients, and, thus, 621 patients were considered for analysis.

There were 340 (55%) men and 281 (45%) women, the mean age was 42 ± 16 years (extremes, 18-106), and the mean weight was 71 ± 15 kg. The cause of pain was traumatic in 114 (18%) patients and nontraumatic in 507 (82%) patients. The location of pain in nontraumatic causes was the spine (n = 165, 27%), abdomen and pelvis (n = 239, 38%), thorax (n = 20, 3%), head (n = 43, 7%), diffuse cancer pain (n = 13, 2%), and other various locations (n = 27, 4%). Other analgesics were used in 210 (35%) patients, mostly acetaminophen (n = 124, 20%) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (n = 128, 21%).

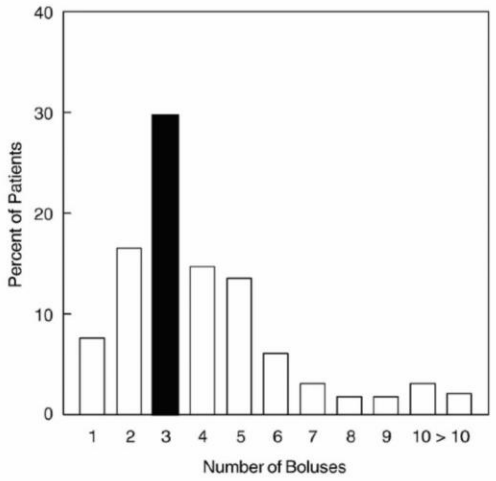


Fig. 1 Distribution of intravenous morphine boluses administered (n = 327). The black column indicates the median.

Table 1 Morphine-induced adverse effects

Adverse effect	n (%)	95% CI
Nausea/vomiting	26 (4.2)	2.9%-6.1%
Allergy	1 (0.2)	0%-0.9%
Pruritus	4 (0.6)	0.3%-1.6%
Urinary retention	17 (2.7)	1.7%-4.3%
Respiratory depression	16 (2.6)	1.6%-4.1%
Severe respiratory depression	0	0%-0.6%
Dizziness	18 (2.9)	1.8%-4.5%
Any adverse events	67 (10.8)	8.6%-13.5%

The median delay between arrival in the ED and the onset of morphine titration was 28 minutes (95% CI, 25-32 minutes). The initial VAS was 84 ± 11 and the final VAS was 27 ± 23. The mean dose of morphine administered was 10.5 ± 6.4 mg (extremes, 2-46 mg), that is, 0.15 ± 0.10 mg/kg (extremes, 0.03-0.80). The median number of boluses administered was 3 (95% CI, 3-4) (Fig. 1) and the median duration of titration was 15 minutes (95% CI, 15-20). Pain relief was obtained in 511 (82%) patients (95% CI, 79-85). Pain relief required significantly more morphine in patients with traumatic cause (n = 114, 0.17 ± 0.12 mg/kg) than in those with abdominal pain (n = 239, 0.15 ± 0.09 mg/kg) or in those with spine pain (n = 165, 0.15 ± 0.08 mg/kg). Other causes of pain could not be explored because of a low number of patients.

Morphine-induced adverse events occurred in 67 (11%) patients (95% CI, 9%-13%) (Table 1). Severe morphine-induced adverse events occurred in no patient (95% CI, 0%-0.6%). Other adverse events occurred in 2 patients (displacement of the intravenous line). Sedation was noted in 60 (10%) patients (95% CI, 8%-12%). During the titration, the respiratory rate slightly decreased (from 21 ± 6 to 19 ± 4, $P < .05$) and the Spo_2 also (from 98 ± 4% to 97 ± 5%, $P < .05$). There was no significant difference between patients who experienced morphine adverse effects and those who did not (Table 2).

Morphine titration was interrupted before pain relief had been obtained in 107 (17%) patients (95% CI, 14%-21%). The reasons for this interruption were the occurrence of an adverse effect (n = 41, 7%), interference with the care (n = 32, 5% mainly radiological examination), patient refusal (n = 2, 0.5%), and inappropriate interruption by the physician (n = 36, 6%). In the remaining 514 patients without interruption of the titration process, pain relief was obtained in 507 (99%) patients with a mean dose of 10.4 ± 6.2 mg, that is, 0.15 ± 0.09 mg/kg, and 3 (95% CI, 3-3)

Table 2 Comparison of patients with and without morphine-induced adverse effects

	No adverse effect (n = 554)	Adverse effect (n = 67)
Age (y)	41 ± 16	44 ± 14
Men	309 (56%)	31 (46%)
Women	245 (44%)	36 (54%)
Weight (kg)	71 ± 14	71 ± 15
Initial VAS	84 ± 11	85 ± 11
Dose of morphine (mg)	10.4 ± 6.3	10.8 ± 7.3
Dose of morphine (mg/kg)	0.15 ± 0.09	0.16 ± 0.11
Number of boluses	3 (3-3)	3 (3-4)
Cause of pain		
Traumatic	100 (18%)	14 (21%)
Nontraumatic	454 (82%)	53 (79%)

Values are shown as mean ± SD, median (95% CI), or number (percentage) where appropriate.
No significant difference between groups.

Table 3 Comparison of patients with minor and major deviation from the protocol and those without

	No deviation (n = 350)	Minor deviation (n = 137)	Major deviation (n = 134)
Age (y)	41 ± 15	43 ± 17	41 ± 16
Men	180 (51%)	83 (61%)	77 (58%)
Women	170 (49%)	54 (40%)	57 (43%)
Weight (kg)	70 ± 15	72 ± 13	71 ± 14
Initial VAS	83 ± 11	84 ± 11	85 ± 12
Final VAS	23 ± 19	23 ± 18	42 ± 31 *, **
Dose of morphine (mg)	8.6 ± 4.7	12.4 ± 7.0 *	13.4 ± 7.7 *, **
Dose of morphine (mg/kg)	0.13 ± 0.08	0.18 ± 0.11 *	0.19 ± 0.11 *
Number of boluses	3 (3-4)	4 (3-4) *	5 (4-5) *, **
Morphine-induced adverse effect	36 (10%)	22 (16%)	9 (7%)**
Sedation	39 (11%)	13 (9%)	8 (6%)
Pain relief	320 (91%)	124 (91%)	68 (51%) *, **

Values are shown as mean + SD, median (95% CI), or number (percentage) where appropriate.
* $P < .05$ vs no deviation.
** $P < .05$ vs minor deviation.

Table 4 Variables associated with inadequate pain relief (defined as a VAS pain score >30) (N = 621)

Variables	Pain relief (n = 512)	Inadequate pain relief (n = 109)	Odds ratio (95% CI)	*P* value
Major protocol deviation	68 (13%)	66 (61%)	17.3 (10.0-30.1)	<.001
Morphine-induced adverse effect	36 (7%)	31 (28%)	13.0 (6.7-25.3)	<.001

The Hosmer-Lemeshow test was significant (14.9, $P < .05$) indicating inadequate calibration of the model. The percentage of appropriately classed patients was 82%, indicating adequate discrimination. The variables were not correlated ($r = 0.37$; <0.70).

boluses (extremes, 1-15). Their initial VAS was 83 ± 11 and the final VAS was 19 ± 13.

The protocol was strictly applied in 350 (56%) patients (95% CI, 52%-60%). Deviations from the protocol were considered as minor in 137 (22%) patients and major in 134 (22%) patients. Deviations were related to inappropriate dose (n = 36, 6%), inappropriate timing (n = 201, 32%), and inappropriate termination (n = 67, 11%). Monitoring of the patients was considered as inappropriate in 95 (15%) patients (95% CI, 13%-18%). Patients with major protocol deviation had less pain relief and required more morphine, expressed as number of boluses, dose, or weighted dose (Table 3). In the multivariate analysis, only 2 variables were significantly associated with no pain relief: a major protocol deviation and the occurrence of a morphine-induced adverse effect (Table 4).

4. Discussion

In the present study, we demonstrated that intravenous morphine titration can be safely used in the emergency setting to treat acute severe pain, with an incidence of morphine-related adverse effects of 11% and an incidence of severe respiratory adverse effects of 0 (95% CI, <0.6%). Complete pain relief was obtained in 82% of our patients, the efficacy reaching 99% in patients in whom the titration process could be completed.

An outstanding feature of the clinical use of opioids is the extraordinary variation in the dose requirements for pain management [6], explaining why titration of the dose to the effect is so important. It is generally recognized that intravenous morphine titration is a very efficient technique to obtain complete pain relief in most patients in the postoperative period [5-7,17]. Some interesting comparisons between our patients in the ED and those in the postoperative period can be made. In patients with acute severe pain (VAS >70), the mean dose of morphine was not markedly different (0.16 vs 0.19 mg/kg) as well as the median number of boluses needed to obtain pain relief (3 vs 4) [6]. These results should be interpreted as a strong argument to treat severe pain appropriately in the ED and explain why a fixed low dose of morphine failed to control pain [9]. The proportion of patients with pain relief was lower in the emergency setting than in the postoperative setting (82% vs 95%). This difference was obviously related to interruptions of the titration process, which was related to the need to perform either radiography or computed tomography scan in these emergency cases, but also to an inappropriate interruption by some emergency physicians. We interpreted these last interruptions as persistent reluctance to use high intravenous doses of opioids and expect that this practice should progressively disappear. In patients without interruption of the process, intravenous morphine titration succeeded in obtaining pain relief in most of the cases.

The incidence of morphine-induced adverse effects was acceptable and not markedly different from that observed during the postoperative period (11% vs 14%) [17]. The incidence of nausea/vomiting was low and close (5% vs 4%) to that previously reported with lower doses of morphine in the emergency setting [13]. No severe respiratory adverse effect was noted. This result is not surprising as nociceptive inputs are thought to counterbalance the respiratory depressant effect of the opioids [18]. Nevertheless, these good results were obtained after appropriate training of the staff and with close clinical monitoring (respiratory rate and Spo_2). Moreover, we interrupted titration in case of sedation which can be considered as a predictive signal of respiratory depression [5-7,19]. In a previous study, we observed dissociated effects of morphine on the time course of sedation and analgesia with sedation occurring first, followed by analgesia [19]. Sedation cannot be arbitrarily attributed to the occurrence of an adequate level of analgesia because, among patients in whom morphine titration is discontinued because of sedation, 25% still exhibit a level of VAS above 50 [19]. Moreover, sedation has been shown to be associated with the frequent need for rescue analgesia after (and despite) an intravenous morphine titration [20]. However, we think that interruption of titration when sedation occurs is a safe option. It should be emphasized that there was no significant difference between patients with or without morphine-induced adverse effects (Table 1), particularly concerning the dose of morphine.

The proportion of protocol deviation was high (44%) in our study, far higher than that previously observed in the postoperative period (4%) [17], although 58% of them were considered as minor deviations probably without any detectable clinical consequences. Nevertheless, this proportion is close to that recently observed in the prehospital setting (43%) [21]. This high incidence emphasizes the difficulties in strictly applying such a protocol in a crowded emergency setting. Similarly, the clinical monitoring was judged as insufficient in 15% of our patients. Despite these high incidences of errors, no severe adverse event occurred, suggesting that the whole process of intravenous morphine titration was safe in the ED. Nevertheless, as severe adverse events rarely occur during intravenous morphine titration (incidence of <0.01% [5]), we think that safety can only be increased by careful supervision of the adherence of the staff to safety rules.

We observed that patients with major protocol deviation experienced more frequently inadequate pain relief (Table 3). These patients also required more morphine and thus had a longer duration of morphine titration, therefore increasing the probability to observe a protocol deviation. With the use of multivariate analysis, only 2 variables were found to be associated with inadequate pain relief: a major protocol deviation and a morphine-induced adverse effect (Table 4). Therefore, our study confirms recent results obtained in the prehospital setting and in emergency conditions [21],

suggesting that poor compliance with titration protocol is associated with a greater rate of inadequate pain relief.

5. Limitations

Some remarks must be included to assess the limitations of our study. First, the use of VAS assumes that pain is a unidimensional experience. Although intensity is a very important dimension of pain, it is clear that pain refers to a variety of sensations that cannot be categorized under a single linguistic label which varies only in intensity [22]. Nevertheless, it should be pointed out that VAS has been widely accepted because of its ease and brevity of administration, its minimal intrusiveness, and its conceptual simplicity [22]. Second, only morphine was studied. We choose this opioid because it is the standard opioid against which others are judged. In addition, it is well known by every physician and nurse in the ED, has a long duration of action, and has a low cost. However, as morphine was titrated to effect, observation of marked differences in efficacy/safety between opioids could not be expected. Third, most of our patients received morphine only and a synergistic action could have been expected with other analgesics. Nevertheless, it should be pointed out that association with analgesics such as acetaminophen may not be important as we have shown that this analgesic slightly decreases morphine consumption without any significant decrease in morphine-related adverse effects [23]. This is not the case with nonsteroidal anti-inflammatory drugs that have been demonstrated to decrease the incidence of morphine-induced adverse effects [24,25]. Fourth, some studies have proposed to administer a loading dose of morphine before titration [26]. The results we recently obtained in the postoperative period do not support that proposal, as we observed an increase in morphine-induced adverse effects [27]. Fifth, as few of our patients were elderly (4%), our results should be interpreted with caution in this frail subpopulation. However, it should be pointed out that elderly patients are at particularly high risk of undertreatment of pain in the ED [28]. Moreover, we have recently demonstrated that intravenous morphine titration can be safely administered without any modification to the protocol in elderly patients during the postoperative period [17]. Sixth, the bolus was not precisely adapted to body weight for the following reasons: (1) the protocol was more simple as the nurses administered either 3 or 2 mg per bolus; (2) a precise adaptation to body weight is not necessary in a titration process, particularly when the dose required is so variable from one patient to another. Nevertheless, it should be pointed out that a precise adaptation of the bolus dose is obviously required in children and maybe in morbidly obese adult patients. Lastly, although this cohort represents consecutive patients receiving intravenous morphine titration, we must recognize that a high screening failure rate probably occurred. Nevertheless, our good results should probably facilitate a higher routine use of this technique now in our ED.

6. Conclusion

Intravenous morphine titration may be a simple and efficacious option to avoid undertreatment of acute severe pain in the emergency setting, given a strict protocol, close clinical monitoring, and appropriate training of the staff. Poor compliance with titration protocol is associated with a greater rate of inadequate pain relief.

Acknowledgment

We thank the nurses and the emergency physicians of the ED of CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France for their work on this study and Dr DJ Baker, DM, FRCA (Department of Anesthesiology, CHU Necker-Enfants Malades, Paris) for reviewing the manuscript. The study was supported by a research grant from the Fondation Hôpitaux de Paris-Hôpitaux de France.

References

[1] British Association for Emergency Medicine. Clinical effectiveness standard 3: pain. January 2006. Available at: http://www.emergencymed.org.uk.
[2] Brown JC, Klein E, Lewis CW, Johnston BD, Cummings P. Emergency department analgesia for fracture pain. Ann Emerg Med 2003;42:197-205.
[3] Todd KH. Emergency medicine and pain: a topography of influence. Ann Emerg Med 2004;43:504-6.
[4] Rupp T, Delaney KA. Inadequate analgesia in emergency medicine. Ann Emerg Med 2004;43:494-503.
[5] Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine. Eur J Anaesthesiol 2001;18:159-65.
[6] Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B. Relationship between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. Anesthesiology 2003;98:1415-21.
[7] Aubrun F, Salvi N, Coriat P, Riou B. Sex-and age-related in morphine requirements for postoperative pain relief. Anesthesiology 2005;103:156-60.
[8] Gallagher EJ, Esses D, Lee C, Lahn M, Bijur PE. Randomized clinical trial of morphine in acute abdominal pain. Ann Emerg Med 2006;48:150-60.
[9] 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;46:362-7.
[10] Kendall JM, Reeves BC, Latter VS, The Nasal Diamorphine Trial Group. Multicentre randomized controlled trial of nasal diamorphine for analgesia in children and teenagers with clinical fractures. Br Med J 2001;322:261-5.
[11] Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Fulfaro F. Rapid titration with intravenous morphine for severe cancer pain and immediate oral conversion. Cancer 2002;95:203-8.

[12] Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. Palliat Med 2003;17:248-56.
[13] Bradshaw M, Sen A. Use of a prophylactic antiemetic with morphine in acute pain: randomised controlled trial. Emerg Med J 2006;23: 210-3.
[14] Huskisson EC. Measurement of pain. Lancet 1974;2:1127-31.
[15] DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stigg JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. Anesth Analg 1998;86:102-6.
[16] Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J 1974;2:656-9.
[17] Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine in the elderly patients. Anesthesiology 2002;96:17-23.
[18] Borgbjerg FM, Nielsen K, Franks J. Experimental pain stimulates respiration and attenuates morphine-induced respiratory depression: a controlled study in human volunteers. Pain 1996;64:123-8.
[19] Paqueron X, Lumbroso A, Mergoni P, Aubrun F, Langeron O, Coriat P, Riou B. Is morphine-induced sedation synonymous with analgesia during intravenous morphine titration? Br J Anaesth 2002;89:697-701.
[20] Aubrun F, Hradzilova O, Langeron O, Coriat P, Riou B. A high VAS score and sedation are associated with the need for rescue SC morphine after IV titration. Can J Anesth 2004;51:969-74.
[21] Ricard-Hibon A, Belpomme V, Chollet C, Devaud ML, Adnet F, Borron S, Mantz J, Marty J. Compliance with a morphine protocol and effect of pain relief in out-of hospital patients. J Emerg Med 2007;33 [in press].
[22] Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? Neuroreport 2003;14:1-7.
[23] Aubrun F, Kalfon F, Mottet P, Bellanger A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. Br J Anaesth 2003;90:314-9.
[24] Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology 2005;102:1249-60.
[25] Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, non steroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. Anesthesiology 2005;103:1296-304.
[26] Pico L, Hernot S, Nègre I, Samii K, Fletcher D. Peroperative titration of morphine improves immediate postoperative analgesia after total hip arthroplasty. Can J Anesth 2000;47:309-14.
[27] Aubrun F, Amour J, Rosenthal D, Coriat P, Riou B. Effects of a loading dose of morphine before intravenous morphine titration for postoperative pain relief. A randomized, double blind, placebo-control study. Br J Anaesth 2007;98:124-30.
[28] Jones JS, Johnson K, McNinch M. Age as a risk factor for inadequate emergency department analgesia. Am J Emerg Med 1996;14:157-60.

2- Morphine consumption is not modified in patients with severe pain and classified by the DN4 score as neuropathic

American Journal of Emergency Medicine (2012) 30, 1877–1883

ELSEVIER

The American Journal of Emergency Medicine

www.elsevier.com/locate/ajem

Original Contribution

Morphine consumption is not modified in patients with severe pain and classified by the DN4 score as neuropathic☆

Virginie Lvovschi MD[a,*], Amandine Arhan MD[b,c], Gaëlle Juillien MD[b,c], Viviane Montout MD[b,c], Mouhssine Bendahou MD[b,c], Hélène Goulet MD[b,c], Khaled Saïdi MD[b,c], Bruno Riou MD, PhD[b,c]

[a]*Department of Emergency Medicine and Surgery, Rouen university hospital, 1 rue de Germont, 76031 Rouen cedex, France*
[b]*Department of Emergency Medicine and Surgery, Centre hospitalo-universitaire Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, 75013 Paris, France*
[c]*Department of Anesthesiology and Critical Care, Centre hospitalo-universitaire Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, 75013 Paris, France*

Received 8 March 2012; revised 30 March 2012; accepted 30 March 2012

Abstract Neuropathic pain has been poorly investigated in the emergency department, although it is known to be less sensitive to opioids than other forms of pain. We tested the hypothesis that morphine requirements are increased in patients having severe pain classified as neuropathic using the DN4 score. We included adult patients with acute severe pain (visual analog scale ≥70), assessed using the DN4 score, and treated with intravenous morphine titration (bolus of 2 or 3 mg [body weight >60 kg] with 5-minute intervals between each bolus). *Pain relief* was defined as a visual analog scale 30 or less. Patients were divided into 2 groups: control group (DN4 score <4) and neuropathic pain group (DN4 score ≥4). The main outcome was the total dose of morphine administered. Data are mean±SD or median (interquartile range). Among the 239 patients included (mean age, 43±14 years), 35 patients (15%) had a DN4 score 4 or more. The main characteristics of the 2 groups were comparable. There were no significant differences between the 2 groups in morphine dose (0.16±0.09 vs 0.17±0.11 mg/kg, P=.32), number of boluses administered (3.5 [3-5] vs 3 [3-6], P=.97), proportion of patients with pain relief (75 vs 83%, P=.39), or morphine-related adverse effects (11% vs 3%, P=.14). In conclusion, morphine consumption was not significantly modified in patients having severe pain classified as neuropathic using the DN4 score as compared with a control group, suggesting that specific detection of neuropathic pain may not be useful in the emergency department.
© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Acute pain relief is now a standard requirement of effective clinical practice in the emergency department (ED) [1]. Important progress in pain management has been made in this area of practice, including the use of intravenous

☆ Funding and support: The study was supported only by institutional sources.
* Corresponding author. Service d'Accueil des Urgences, Hôpital Charles Nicolle, 1 rue de Germont, 76031 Rouen, France.
E-mail address: virginie.lvovschi@chu-rouen.fr (V. Lvovschi).

0735-6757/$ – see front matter © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.
http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2012.03.037

opioid titration for severe pain [2,3]. However, the most recent surveys have identified that undertreatment of pain remains a partially unresolved problem in the ED [4-6], where the assessment of pain is mainly focused on its intensity. This neglects that pain cannot be only categorized as a single phenomenon [7], which varies only in intensity, and that 2 main mechanisms may be responsible for pain (nociceptive vs neuropathic pain) [8].

Neuropathic pain is caused by a lesion or a disease of the somatosensory nervous system [9,10] and manifests as spontaneous pain or pain hypersensitivity [8]. The prevalence of neuropathic pain is 7% to 8% in the general population [11,12], but prevalence up to 18% has been reported [13]. Identifying a neuropathic mechanism of pain is important because this suggests different therapeutic options; neuropathic pain is known to be less sensitive to opioids [14-16] and requires therapy normally targeted at other biological processes, such as tegretol, ketamine, or gabapentin [9,17]. Scales have been developed to help physicians to recognize neuropathic pain more easily [9,18,19]. Among these, the DN4 diagnostic score appears to be the most simple to use [19] and, thus, adapted to the clinical conditions encountered in the ED [20].

Until now, neuropathic pain in acute conditions in the ED has been poorly investigated. A recent study in the ED observed that 21% of patients with pain might be classified as having a neuropathic pain according to the DN4 score [20]. Moreover, 30% of patients with whiplash injury assessed within 3 weeks after their emergency visit had neuropathic pain [21], and 27% of patients with chronic sport injuries had a neuropathic pain using the Douleur neuropathique 4 (DN4) score [22,23]. Patients with cancer are known to develop both nociceptive and neuropathic pain, and they are frequent visitors to the ED. However, despite a high incidence of patients identified as having neuropathic pain according to the DN4 score in the ED [20], we do not know if this information implies a decreased sensitivity to opioids and thus requiring a different therapeutic management. In practice, although a neuropathic mechanism is frequently involved in patients with cancer, opioids titration remains recommended for appropriate and rapid relief of acute severe pain [24,25].

Thus, we conducted a prospective study in the ED in patients having severe pain and treated with intravenous morphine titration to test the hypothesis that morphine requirements are increased in patients having pain classified as neuropathic using the simple and reliable DN4 score [19,20].

2. Methods

This was a single-center, observational, prospective cohort study. The study was performed in the ED of Pitié-Salpêtrière hospital (Paris, France), an urban 1600-bed tertiary care center and teaching hospital with 52 000 adult visits annually. The study was approved by our institutional review board (Comité de Protection des Personnes se Prêtant à la Recherche Biomédicale Ile de France VI, Paris, France). Because the protocol was considered as routine care applied to all patients, authorization to waive written, informed consent was granted.

Eligible patients met the following criteria: (1) patients aged 18 years or older; (2) *severe pain*, defined as a visual analog scale (VAS) 70 or more on a 100-mm VAS from none to most (or as a numeric rating scale ≥ 70 on a scale of 0-100 from none to worst), as previously reported [26], and thus requiring intravenous morphine titration [1-3]; and (3) qualitative assessment of pain using the DN4 score [19]. Exclusion criteria were allergy or contraindication to morphine (respiratory insufficiency and drug addiction), pregnancy, and lactation. Patients with delirium or dementia, who did not understand the pain scales, or who were not French speaking were also excluded.

The DN4 score is a simple 10-item questionnaire that tests neuropathic characteristics using questions related to the description of pain, the association of paresthesia/dysesthesia in the painful area, the presence of sensory deficit, and evoked pain. The score ranges from 0 for no symptom to 10 when all neuropathic characteristics are present (Appendix); neuropathic pain is defined by a score equal or above 4 [19]. The DN4 score, initially developed and tested in French [19], has been validated in various languages [27]. Thus, in our study, patients were divided into 2 groups according to their DN4 score: a control group (DN4 score <4) and a neuropathic pain group (DN4 score ≥ 4).

2.1. Protocol setting

Immediately after arrival in the ED, patients were questioned by the triage nurse about the presence of pain and asked to rate pain intensity on a scale. If the VAS was greater than 70, they were eligible for the intravenous morphine titration. At this moment, the DN4 score could be performed by one of the ED physicians. The VAS (0-100 from none to worst, handheld slide-rule type) was shown and explained to the patients. All nurses in the ED had been trained to assess pain using 1-dimensional scales and to perform morphine titration. They used the VAS and a special form for data collection. When patients had difficulties in manipulating the VAS, nurses were allowed to use a numeric rating scale (0-100), for these 2 methods are equivalent [28]. A strict protocol for severe pain management by intravenous morphine titration has been implemented in the ED of our hospital for several years [3]. This protocol defined the dose of intravenous boluses of morphine, the interval between boluses, the absence of limitation on the total dose, the VAS threshold required to administer morphine, and the criteria to stop titration. Therefore, intravenous morphine was titrated every 5 minutes by 3-mg increments (2 mg in patients weighing ≤ 60 kg), and pain was assessed every 5 minutes until *pain relief*, defined as a VAS 30 or less [3]. When the patient was asleep, no attempt was made at arousal. In this

situation, the patient was considered as having adequate pain relief and was assigned a VAS score of 0. When pain was initially too severe to obtain a VAS (patient refusal), it was scored 100. Clinical monitoring included respiratory rate measurements, pulse oximetry (SpO_2), and sedation according to the Ramsay score. Morphine titration was stopped if the patient had a respiratory rate lower than 12 breaths per minute, an SpO_2 lower than 95%, and/or experienced a serious adverse event related to morphine administration (allergy with cutaneous rash and/or hypotension, vomiting, severe pruritus, and urinary retention). Even if there was no morphine total dose limitation, validation by physicians was requested when more than 5 and 10 boluses were required, that is, after 15 mg and, if necessary, after 30 mg. In case of severe ventilatory depression (respiratory rate <10 breaths per minute), naloxone was administered until the respiratory rate was greater than 12 per minute (intravenous boluses of 0.04 mg). There were additional safety rules for leaving the ED: first, no exit from the ED within 1 hour after the end of titration, except for radiological examination; and second, no exit from the hospital within 2 hours after the end of titration.

The occurrence of the following adverse effects was recorded: nausea and vomiting, respiratory depression (respiratory rate <12 breaths per minute and/or SpO_2 <95% and/or requirement for oxygen), urinary retention requiring urinary catheterization, itching, sedation (Ramsay scale >2), allergy, and dizziness. Only severe respiratory depression requiring administration of naloxone and/or assisted ventilation was considered as a severe adverse effect. Detailed instructions were provided by our protocol to treat severe respiratory depression (see above) and nausea/vomiting (metoclopramide then ondansetron in case of failure). No systematic prevention of nausea/vomiting was performed because of their low expected incidence [1,29].

Data collected at enrollment included patient characteristics, pain intensity at the inclusion and after pain relief, pain diagnosis (type and site), DN4 score, final medical diagnosis, delay before titration, number of boluses, doses of morphine administered, titration duration, respiratory variables, coanalgesic treatments, adverse effects induced, and sedation. Data sheets were retrospectively assessed for potential protocol deviation, as previously described [20]. These deviations were classified as follows: error in the dose of boluses (minor if only 1 error), error in the timing (minor if only 1 error of <5 minutes), administration of morphine despite pain relief (VAS <30), and inappropriate termination (VAS ≥30). Assessment of the monitoring (respiratory rate and SpO_2) was analyzed separately. Inadequate monitoring was considered when at least 2 consecutive measurements of either respiratory rate or SpO_2 were lacking.

2.2. Outcomes, both primary and secondary

The main end point was the dose of morphine administered. The secondary outcomes were the number of patients with appropriate pain relief, the incidence of morphine-induced adverse effects, and severe respiratory adverse effects.

2.3. Statistical analysis

Assuming an α risk of .05 and a β risk of .20, a mean morphine consumption of 0.16±0.10 mg/kg, an increase in morphine consumption of 35% in the neuropathic pain group, and a proportion of patients with neuropathic pain of 13%, we calculated that a total of 225 patients should be included (Nquery Advisor; Statistical Solutions Ltd, Cork, Ireland). Anticipating 5% of patients with missing values, we decided to include at least 240 patients.

Data are expressed as mean±SD, median (interquartile range) in nonnormally distributed variables, or number (percentages). Normality was assessed with the D'Agostino-Pearson omnibus test. Comparisons between the 2 groups were performed using the Student t, the Mann-Whitney U, and the Fisher exact tests, when appropriate. All comparisons were 2 tailed, and $P<.05$ was required to rule out the null hypothesis. Statistical analysis was performed using a computer and NCSS 2004 software (Statistical Solutions Ltd).

3. Results

A total of 242 consecutive patients were included. Important data were lacking in 3 patients, and thus, 239 patients were considered for analysis. There were 135 men (56%) and 104 women (44%); mean age was 41±15 years (range, 17-85 years), and mean weight, 71±16 kg. The cause of pain was traumatic in 28 patients (12%) and nontraumatic in 211 patients (88%) and was located in the abdomen (n=104, or 44%), spine (n=62, or 26%), limbs (n=36, or 15%), head (n=21, or 9%), and thorax (n=15, or 6%). Other analgesics were used during the visit period in 166 patients (70%), mostly acetaminophen (n=115, or 48%) and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (n=76, or 32%). Among these patients, 35 patients (15%) had a DN4 4 or more (neuropathic pain group), and the remaining 204 patients (85%) were in the control group. The distribution of the DN4 score in the 2 groups is shown in Fig. 1.

The main characteristics of the 2 groups are depicted in the Table. There were no significant differences between groups, except for the localization of pain and proportion of patients having suspected nerve root compression pain. Complete pain relief was obtained in 182 patients (76%), and no significant difference was noted between groups (Table). Morphine titration was interrupted before pain relief was obtained in 58 patients (24%) because of the occurrence of an adverse effect (n=22, or 9%), interference with the care (n=2, or 1%; radiological examination), and inappropriate interruption by the physician (n=34, or 14%). In the remaining 182 patients without

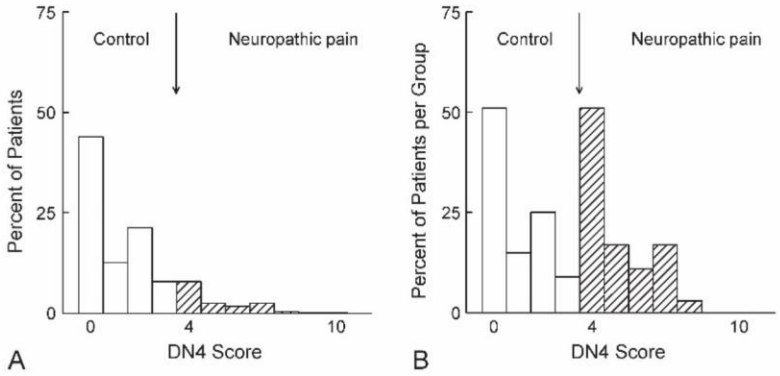


Fig. 1 Distribution of the DN4 score in the control (n=204) and neuropathic pain groups (n=35) in the studied population (A) and in each group (B). A DN4 score 4 or more defined the neuropathic pain.

interruption of the titration process, pain relief was obtained in all patients. The morphine requirements were not significantly different between groups (Fig. 2), and the number of boluses administered was not significantly different (3.5 [3-5] vs 3 [3-6], P=.97). Conversely, there were no significant differences between groups in the incidence of morphine-related adverse effects and sedation (Table). No severe adverse effect was recorded. The proportion of minor (25%) and major (29%) protocol deviations and the proportion of inappropriate monitoring (12%) were not significantly different between groups (Table).

Because many patients in the neuropathic group had a DN4 score of only 4 (Fig. 1), we performed a post hoc analysis excluding patients with DN4 score of 3 (control group, n=186) and 4 (neuropathic group, n=17). No significant differences between groups were noted for morphine dose (0.16±0.09 vs 0.17±0.09 mg/kg, P=.68) or the number of boluses administered (4 [3-5] vs 3[3-6.5], P=.83).

4. Discussion

In the present study, we observed a relatively low proportion (15%) of patients having severe pain classified as neuropathic using the DN4 score, and morphine consumption was not significantly modified in these patients as compared with the control group.

Intravenous morphine titration has been demonstrated to be a safe and effective option for severe pain when used according to a strict protocol, even in the ED [20]. Compared with our previous study [20], the proportion of patients with complete pain relief (76% vs 82%), the proportion of patients with morphine-related adverse effects (13% vs 11%), and the proportion of minor (25% vs 22 %) and major (29% vs 22 %) protocol deviations were comparable as well as the mean dose of morphine administered (0.16 vs 0.15 mg/kg).

Neuropathic pain is a complex outcome of multiple pathophysiologic changes that develop in the peripheral and central nervous systems after nerve injury or disease [9,10]. Neuropathic pain has mostly been studied in patients with chronic pain, even if its definition involves both acute and chronic pain [30], and is defined as "pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system" [10]. Whether neuropathic pain should be categorized into distinct clinical subtypes depending on cause or type of nerve lesion or individualized as a specific group remains a subject of debate. Thus, the diagnosis of neuropathic pain remains difficult, and scales are expected more to describe qualitatively the pain than to establish its etiology.

The DN4 score is a 10-item scale that constitutes an easy-to-use diagnostic tool to detect neuropathic pain characteristics at the bedside [19,31], including in the ED [20]. A DN4 score of 4 points or above allows the clinician to suspect a neuropathic pain with an 83% sensitivity and a 90% specificity [19]. Several other screening tools have been developed for the identification of neuropathic pain [18]. However, only the DN4 items have been linguistically validated in several target languages [27] enabling standardizing the diagnosis of neuropathic pain and pooling the data collected during clinical research in different countries. The DN4 score is also the only one already used in the ED [20]. Nevertheless, Bouhassira et al [32] indicated that screening tools fail to identify about 10% to 20% of patients with clinician-diagnosed neuropathic pain, and thus, these tools cannot completely replace clinical judgment and should only be considered as a detection tool. Although the DN4 questionnaire is easier to use than those previously developed to assess neuropathic pain, it still remains time-consuming, especially in the setting of the ED. In addition, 3 items of the questionnaire require physical examination, and thus, the DN4 score may be difficult to use during initial triage.

Using the DN4 score, the prevalence of neuropathic pain was relatively low in our study. In patients with chronic pain,

Table Comparison of patients in the control and neuropathic pain groups

	Control group (n=204)	Neuropathic pain group (n=35)	*P*
Age (y)	43±15	43±14	.99
Weight (kg)	70±15	74±19	.18
Men	112 (55%)	24 (69%)	.14
Women	92 (45%)	11 (31%)	
Cause of pain			.27
Traumatic	26 (13%)	2 (6%)	
Nontraumatic	178 (87%)	33 (94%)	
Localization of pain			<.001
Head	19 (9%)	2 (6%)	
Spine	38 (19%)	24 (69%)	
Thorax	15 (7%)	0 (0%)	
Abdomen	98 (48%)	7 (20%)	
Limbs	34(17%)	2 (6%)	
Radicular pain	32 (16%)	23 (66%)	<.001
Delay to morphine titration (min)	58 (30-152)	89 (38-176)	.28
Initial VAS	86±11	87±12	.62
Final VAS	30±23	27±24	.45
Complete pain relief	153 (75%)	29 (83%)	.39
Duration of morphine titration (min)	20 (15-32)	16 (15-30)	.49
Respiratory rate (beat/min)			
Initial	21±5	20±4	.49
Final	20±4	18±2	.12
SpO_2 (%)			
Initial	99 (97-100)	98 (97-99)	.06
Final	98 (96-100)	98 (97-99)	.42
Coanalgesics	141 (72%)	25 (73%)	1.00
Acetaminophen	98 (48%)	17 (49%)	
NSAID	62 (30%)	14 (40%)	
Others	47 (23%)	8 (23%)	
Protocol deviation			
Minor deviation	49 (24%)	10 (29%)	.57
Major deviation	58 (28%)	11 (31%)	.69
Morphine-related adverse effects	25 (11%)	1 (3%)	.14
Inappropriate monitoring	23 (11%)	5 (14%)	.57
Admission to the hospital	80 (39%)	10 (29%)	.26

Values are mean±SD, median (25-75 interquartile range), or number (percentage). NSAID indicates nonsteroidal anti-inflammatory drug.

the proportion of neuropathic pain has been reported between 21% and 25 % using the DN4 score [11,33] but up to 34% using other tools in patients with chronic back pain associated with nerve root compression [34,35]. In a large nationwide postal survey in the French population, Bouhassira et al [11] observed that a significant but low proportion (7%) of patients with chronic pain reported neuropathic characteristics. In another French ED and using the same

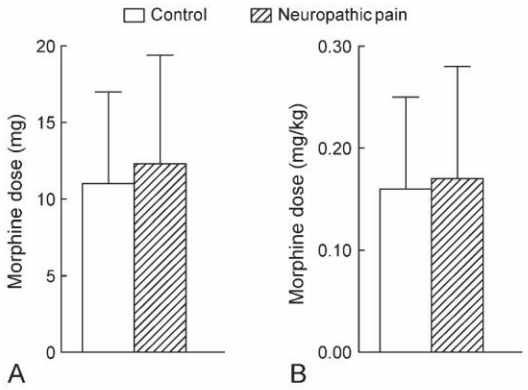


Fig. 2 Comparison of the morphine dose expressed as milligrams (A) or milligram per body weight (B) between the control (n=204) and neuropathic pain groups (n=35). Data are mean±SD. No difference was significant.

score, Lecomte et al [20] reported a 21% prevalence of neuropathic pain. This difference may be related to the studied population because these authors included patients with moderate pain and not only severe pain as in our study. The proportion of traumatic patients was also higher than in our study [20].

Acute pain management is currently based on reducing its intensity as fast as possible, not on focusing on the mechanism of pain. Some authors suggested that nociceptive analgesics have poor efficacy against neuropathic pain and that oligoanalgesia in the ED might be also related to treatment inadequacy especially if neuropathic pain is unrecognized [11,20,35]. The detection of neuropathic pain in the ED might be relevant only if it could bring direct implications for treatment, enabling more appropriate relief of pain or decreasing the dose of analgesics required and/or their adverse effects. In the present study, we did not observe any significant changes in morphine consumption (Fig. 2), morphine-related adverse effects, or pain relief in patients with neuropathic pain. Even when we excluded patients having a DN4 score between 3 and 4 ("borderline" patients), no significant differences were noted. Several hypotheses could be raised to explain these results: (1) the DN4 score might not be appropriate to quote neuropathic characteristics in patients having acute severe pain (VAS ≥70) in the ED and (2) despite having neuropathic characteristics, our patients might predominantly have nociceptive pain and, thus, remained highly susceptible to morphine. It should also be pointed out that, despite a decreased efficacy, opioids have a consistent clinical efficacy in neuropathic pain [36,37] with clear experimental evidence [38]. Although our results do not support the wide use of DN4 score in patients with acute severe pain in the ED, further studies are needed to explore other possible uses of the DN4 score. The DN4 score could be restricted to patients whose pain relief is not complete or who require a

high dose of morphine and may help to identify a neuropathic cluster of patients who need specific coanalgesics (antidepressant agents, anxiolytics, mood stabilizers, and antiepileptics) to decrease morphine-related adverse effects. We have not studied whether morphine could have been spared by this kind of specific coanalgesics nor the adverse effect profile in that case. However, it is known that only coanalgesics able to markedly reduce morphine dose may also reduce its adverse effects [39]. Moreover, it should be pointed out that most drugs, specifically proposed for neuropathic pain, have delayed onset of action and prolonged half-lives and, thus, may be inappropriate for a rapid treatment for severe acute pain.

Some remarks must be included to assess the limitations of our study. First, it is a single-center observational study whose conclusions should be supported by other reports. Nevertheless, the number of patients included is higher than in most previous studies in the ED [20,22]. Second, the use of the VAS assumes that pain is a unidimensional experience. Although intensity is a very important dimension of pain, it is clear that pain refers to a variety of sensations that cannot be categorized under a single linguistic label that varies only in intensity. Nevertheless, it should be pointed out that the VAS has been widely accepted because of its ease and brevity of administration, its minimal intrusiveness, and its conceptual simplicity [3,39]. Lastly, although this cohort represents consecutive patients receiving intravenous morphine titration and assessed using the DN4 score, we must recognize that a high screening failure rate probably occurred simply because the DN4 score required medical assessment, whereas intravenous morphine titration could be initiated in our ED by nurses [3].

In conclusion, morphine requirements are not significantly modified in patients whose severe pain is categorized in neuropathic pain using the DN4 score. This result suggests that specific detection of neuropathic pain in the ED may not be useful, at least when considering the therapeutic objective to relief severe pain. Of course, identification of neuropathic pain might still be of importance in the ED if leading to alter management, for example, replacing opioids with more specific therapies after the short-term needs.

Acknowledgment

The authors thank the nurses and the emergency physicians of the ED of CHU Pitié-Salpêtrière, Paris, France, for their work on this study and David Baker, DM, FRCA (Department of Anesthesiology and Critical Care, CHU Necker-Enfants Malades, Paris) for reviewing the manuscript.

Appendix

DN4 score

Question 1. Does the pain have one or more of the following characteristics?

	Yes	No
1 - Burning	☐	☐
2 - Painful cold	☐	☐
3 - Like electric shocks	☐	☐

Question 2. Is the pain associated with one or more of the following symptoms in the same area?

	Yes	No
4 - Tingling	☐	☐
5 - Pins and needle	☐	☐
6 - Numbness	☐	☐
7 - Itching	☐	☐

Question 3. Is the pain located in an area where the physical examination reveals one or more of the following characteristics?

	Yes	No
8 - Hypoesthésia to touch	☐	☐
9 - Hypoesthésia to prick	☐	☐

Question 4. In the painful area, can the pain be caused or increased by brushing?

	Yes	No
10 - brushing	☐	☐

Yes = 1 point et **No** = 0 point.
Neuropathic pain if score ≥ **4/10**

Patient total score : / 10

Fig. 3 DN4 questionnaire (English version), according to Bouhassira et al [35].

References

[1] A American Society for Pain Management Nursing (ASPMN), Emergency Nurses Association (ENA), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Pain Society (APS. Optimizing the treatment of pain in patients with acute presentations. Policy statement. Ann Emerg Med 2010;56:77-9.

[2] Chang AK, Bijur PE, Davitt M, Gallagher EJ. Randomized clinical trial comparing a patient-driven titration protocol of intravenous hydromorphone with traditional physician-driven management of emergency department patients with acute severe pain. Ann Emerg Med 2009;54:61-7.

[3] Lvovschi V, Aubrun F, Bonnet P, et al. Intravenous morphine titration to treat severe pain in the ED. Am J Emerg Med 2008;26:676-82.

[4] Pines JM, Hollander JE. Emergency department crowding is associated with poor care for patients with severe pain. Ann Emerg Med 2008;51:1-5.

[5] Ricard Guéant S, Taleb A, Borel-Kühner J, et al. Quality of pain management in the emergency department: results of a multicentre prospective study. Eur J Anaesthesiol 2011;28:97-105.

[6] Rupp T, Delaney KA. Inadequate analgesia in emergency medicine. Ann Emerg Med 2004;43:494-503.

[7] Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? Neuroreport 2003;14:1-7.

[8] Woolf CJ, Max MB. Mechanism-based pain diagnosis: issues for analgesic drug development. Anesthesiology 2001;95:241-9.

[9] Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-23.

[10] Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70:1630-5.

[11] Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. Pain 2004;108:248-57.

[12] Torrance N, Smith BH, Bennett MI, et al. The epidemiology of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. J Pain 2006;7:281-9.

[13] Toth C, Lander J, Wiebe S. The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population. Pain Med 2009;10:918-29.

[14] Arnér S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. Pain 1988;33:11-23.

[15] Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opoids for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD006146-CD.

[16] Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. Eur J Pain 2006;10:667-76.

[17] Havashida K, Obata H, Nakajima K, Eisenach JC. Gabapentin acts within the locus coeruleus to alleviate neuropathic pain. Anesthesiology 2008;109:1077-84.

[18] Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. Pain 2007;127:199-203.

[19] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005;114:29-36.

[20] Lecomte F, Gault N, Koné V, et al. Prevalence of neuropathic pain in emergency patients: an observational study. Am J Emerg Med 2011;29:43-9.

[21] Sterling M, Pedler A. A neuropathic pain component is common in acute whiplash and associated with a more complex clinical presentation. Man Ther 2009;14:173-9.

[22] Van Wilgen CP, Keizer D. Neuropathic pain mechanisms in patients with chronic sports injuries: a diagnostic model useful in sports medicine? Pain Med 2011;12:110-7.

[23] Woolf CJ, Mannion R. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. Lancet 1999;353:1959-64.

[24] Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. Palliat Med 2003;17:248-56.

[25] Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Fulfaro F. Rapid titration with intravenous morphine for severe cancer pain and immediate oral conversion. Cancer 2002;95:203-8.

[26] Aubrun F, Kalfon F, Mottet P, et al. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. Br J Anaesth 2003;90:314-9.

[27] Van Seventer R, Vos C, Meerding W, et al. Linguistic validation of the DN4 for use in international studies. Eur J Pain 2010;14:58-63.

[28] DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stigg JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. Anesth Analg 1998;86:102-6.

[29] Paoloni R, Talbot-Stern J. Low incidence of nausea and vomiting with intravenous opiate analgesia in the ED. Am J Emerg Med 2002;20:604-8.

[30] Backonja MM. Defining neuropathic pain. Anesth Analg 2003;97:785-90.

[31] Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. Pain 2010;152(Suppl. 1):S74-83.

[32] Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain 2008;136:380-7.

[33] Freynhagen R, Baron R, Tölle T, et al. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT). Curr Med Res Opin 2008;22:529-37.

[34] Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. Neurology 1997;48:332-8.

[35] Gilron I, Bailey J, Weaver DF, et al. Patients' attitudes and prior treatments in neuropathic pain: a pilot study. Pain Res Manag 2002;7:199-203.

[36] Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. Pain 2010;150:573-81.

[37] Ong EC. Controlled-release oxycodone in the treatment of neuropathic pain of non-malignant and malignant causes. Oncology 2008;74(Suppl. 1):72-5.

[38] Hervera A, Negrete R, Leanez S, Martin-Campo JM, Pol O. Peripheral effects of morphine and expression of μ-opioid receptors in the dorsal root ganglia during neuropathic pain: nitric oxide signalling. Mol Pain 2011;7:25.

[39] Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B. Relationship between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. Anesthesiology 2003;98:1415-21.

ANNEXE 6 - ETUDE COGNI-MORPH

Données administratives

Titre projet (fr)

Analyse des déterminismes cognitifs de la prescription d'une titration morphinique intraveineuse aux Urgences en cas de douleur aiguë sévère. Apport d'une d'une méthode de modélisation par technique MCDA pour la mise en évidence de critères organisationnels.

Acronyme [*15 characters max]*

COGNI-MORPH

1ière soumission du projet à un AP de la DGOS ?

☑ *Oui*

☐ *Non*

Si "Non", completer l'année de dépôt

A completer si applicable

Financements antérieurs obtenus par le porteur de projet dans le cadre des appels à projet de la DGOS (PHRC national, régionaux, inter régionaux, PRT, PRT K, PRC, STIC, PREQHOS, PREPS, PHRIP, PRME)

Pas de financement antérieur
A completer si applicable
A completer si applicable

Profession du porteur de projet

Médecin urgentiste

Etablissement de santé ou GCS coordonnateur gestionnaire des fonds

CHU-Hôpitaux de Rouen 1 Rue de Germont 76031 Rouen cedex

Nom du méthodologiste (+ tel + email)

Claude DUSSART (claude.dussart@univ-lyon1.fr 06.60.48.76.64)

Nom de l'économiste (+ tel + email)

Pas de nom d'économiste

Structure responsable de la gestion du projet

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation CHU-Hôpitaux de Rouen 1 Rue de Germont 76031 Rouen cedex

Structure responsable de l'assurance qualité

Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation CHU-Hôpitaux de Rouen 1 Rue de Germont 76031 Rouen cedex

Structure responsable de la gestion des données et de l'analyse

Unité de Soutien méthodologique à la Recherche Clinique CHU-Hôpitaux de Rouen 1 Rue de Germont 76031 Rouen cedex

Nombre prévisionnel de centres d'inclusion (NC°

Deux

Co-investigateurs (1 à N)

Nom	**Prénom**	**Ville**	Pays	Hôpital	EMail	Tel	Spécialité
LVOVSCHI	**Virginie**	**ROUEN**	**France**	**Charles Nicolle**	**Virginie.lvovschi@chu-rouen.fr**	**06.62.75.44.72**	**Medicine d'urgence**
TAZAROURTE	**Karim**	**LYON**	**France**	**Hospice civil de Lyon. Hôpital Edouard Herriot**	**Karim.tazarourte@chu-lyon.fr**	**0682242602**	**Medecine d'urgence**

Domaine de recherche

Liste des domaines à cocher

PROJET DE RECHERCHE

Rationnel (contexte et hypothèses)

La douleur aiguë sévère aux Urgences est un objectif thérapeutique prioritaire depuis 40 ans. La titration morphinique intraveineuse s'est imposée comme le traitement de référence depuis les recommandations de la société savante de médecine d'urgence en 2007 (1). Son application reste cependant insuffisante, le terme d'oligoanalgésie est souvent utilisé pour qualifier ce manquement. Les raisons de ce sous traitement sont multiples, certaines sont liées à l'accessibilité et à la praticité de ce traitement pourtant très efficace. Un surcroit de flux de patient (« overcrowding ») dégrade les stratégies antalgiques et leur fréquence d'application (2), la titration morphinique intraveineuse est probablement dépendante elle aussi de ces contraintes. Pourtant de nombreuses publications dénonçant l'oligoanalgésie morphinique ne sont centrées que sur des hypothèses de résistance culturelle à l'emploi des opiacés aux urgences, de formation insuffisante, de déficit de la relation médecin-malade (3). Certaines études évaluent même les facteurs prédictifs d'oligoanalgésie par les opiacés dans certains sous-groupes de population : différences ethniques entre les patients, biais de genres, sous-estimation volontaire de la douleur par les praticiens en cas d'expressivité inhabituelle (score d'exagération de la douleur par le patient) (4). Mais il n'existe pas de données d'évaluation des freins organisationnels à la prescription de morphine intraveineuse aux urgences, ni qualitatives, ni quantitatives. Les mécanismes cognitifs aboutissant à la prescription d'une titration morphinique intraveineuse par les médecins urgentistes chez les patients éligibles à ce traitement restent

inexplorés, en particulier l'intégration dans leur raisonnement des composantes organisationnelles liées au fonctionnement d'un service d'urgence.
Les méthodes de recueil narratif, utilisées en recherche qualitative (focus-groupes), ont essentiellement été utilisées pour évaluer les conditions d'adhésion aux recommandations des professionnels de santé, ou les niveaux d'éducation thérapeutiques. Il n'existe pas non plus d'interrogatoire des médecins au lit du malade en temps réel sur leurs conditions organisationnelles de travail et leurs influences sur leur choix de prescription.
De nouvelles méthodes d'exploration des mécanismes de décision en cas de situation complexe et dynamique, à forte pression organisationnelle, ont montré un intérêt dans d'autres secteurs que la médecine d'urgence. La méthode « multiple-criteria decision analysis » (*MCDA) est l'une d'entre elle (5). Elle permet une détermination par simulation des critères organisationnels pertinents pour les médecins en s'affranchissant des biais liés à une simple analyse des critères proposés par la littérature. Elle permet ensuite de classer et pondérer ces critères, pour ensuite leur attribuer une valeur quantifiable dans une situation précise testée (ou scénario). Cette méthode n'a encore jamais été testée dans l'environnement particulier de l'analgésie aux Urgences.*
Nous proposons dans cette étude, d'appliquer une méthodologie MCDA à cette problématique d'intérêt qu'est l'analgésie opiacée aux urgences, afin de compléter une méthode de recueil in situ des raisons exprimées de non titration morphinique par les praticiens urgentistes en cas de patients éligibles. Une étude cas témoins a en effet été réalisée aux urgences de Rouen (EPIMORPH) au lit du patient, dans 400 situations de douleur aiguë sévère, permettant normalement une titration morphinique (recommandations des sociétés savantes). Les déterminants cognitifs de la prescription morphinique sont donc étudiés face à un contexte de travail donné pour le praticien et son équipe paramédicale, patient à patient, dans des situations cliniques variées. Mais il nous a paru essentiel d'explorer la dimension cognitive de la prescription de morphiniques aux Urgences de façon complémentaire dans des situations simulées. En effet, nous ne pouvons réaliser une étude retrospective sur dossiers, avec relecture d'expert afin de juger de l'influence du temps réel sur les procédés cognitifs que nous souhaitons étudier, et nous ne pouvons faire varier le contexte organisationnel des situations cliniques: La simulation est donc un outil alternatif, qui permet d'avoir une vue « à froid » des critères organisationnels qui rentrent en considération dans le processus de prescription d'une titration morphinique aux urgences. In fine, le but de cette étude est de colliger avec le plus d'exhaustivité les raisons organisationnelles probables pouvant aboutir à une autocensure de prescription, et de proposer un classement de ces variables en fonction de leur pertinence pour les praticiens. Nous nous proposons de réaliser cette étude dans 2 services d'accueils des urgences aux caractéristiques organisationnelles différentes, en bicentrique.

Originalité et Caractère Innovant

La méthode MCDA n'a jamais été utilisée pour l'analyse cognitive des déterminismes de la prescription aux Urgences. Le recueil des facteurs organisationnels de décision de titration morphinique aux Urgences n'a jamais été publiée. L'implémentation d'une méthode au lit du patient par une méthode de simulation permet d'espérer de nouvelles données sur la prise de décision thérapeutique aux Urgences en analgésie. C'est une recherche semi-quantitative innovante.

Objet de la Recherche

Technologies de santé [cocher & préciser] : médicaments ; dispositifs médicaux ; actes ; organisations du système de soins (incluant les services de santé[2]).

2 http://htaglossary.net

3 Etudes visant à déterminer les causes d'une pathologie, le risque d'être exposé à un médicament, un polluant…

4 Exemple : réduction de la mortalité lors de la survenue d'infarctus du myocarde

5 Exemple : réduction du cholestérol sérique, amélioration sur une échelle de douleur

Si pertinent : date du marquage CE / Autorisation de Mise sur le Marché

Organisation du système de soins.

Mots Clés [5]

1. Titration morphinique
2. MCDA
3. Recherche semi-quantitative
4. Médecine d'urgence
5. Evaluation cognitive

Objectif Principal

Sélection des critères organisationnels déterminants lors d'une non titration morphinique chez les patients aigus douloureux sévères consultant aux urgences.

[Cocher : Description d'hypothèses ; Faisabilité ; Tolérance ; Efficacité ; Sécurité Efficience ; Impact budgétaire ; Organisation des soins]
[Cocher : Etiologie ; Causalité[3] ; Diagnostic ; Pronostic ; Thérapeutique (impact sur des critères de jugement cliniques "durs"[4]) ; Thérapeutique (impact sur des critères de jugement intermédiaires[5]) ; Observance ; Pratique courante ; Recherche sur les méthodes ; Recherche qualitative ; Autre]

Objectifs Secondaires

Comparaison de deux sous-groupes de médecins soumis à la simulation par MCDA : Comparaison entre deux centres urbains d'urgence confrontés à des douleurs aiguës sévères à la même fréquence et avec le même niveau d'éducation thérapeutique. Recherche des facteurs liés aux différences épidémiologiques et organisationnelles de chaque centre.

Critère d'évaluation principal (en lien avec l'objectif principal)

Critères organisationnels sélectionnés comme associés à une décision de non-titration morphinique : critères ayant un score global pondéré d'au moins 50/100 après test de scénarios comme critère de jugement positif.

Critères d'évaluation secondaires (en lien avec les objectifs secondaires)

Existence d'une différence significative entre les scores pondérés des critères organisationnels communs dans les 2 groupes de médecins testés.

Population d'étude

Nous proposons de réaliser cette étude dans un service d'accueil des urgences de type hospitalo-universitaire et urbain, peu ou pas limité dans la disponibilité de ses moyens antalgiques, de façon à limiter les biais liés à des considérations médico-économiques.
Test de simulation pour tous les praticiens séniors thésés des 2 services d'accueil des Urgences audités : praticiens hospitaliers, des praticiens hospitaliers et professeurs des universités, des assistants, des maîtres de conférences universitaires praticiens hospitaliers, et des praticiens hospitaliers contractuels.

Plan expérimental

Cette étude aura lieu dans deux centres urbains : celui de Rouen et celui de Lyon. Formation par le methodologiste de l'étude et par l'investigateur principal pendant une journée à l'outil MCDA des médecins de chaque service hospitalier, puis une journée de simulation sera organisée en groupe de 8 médecins « experts » maximum, en suivant plusieurs étapes protocolaires : 1/ Selection parmi 542 critères possibles issus d'une revue de la littérature, regroupés en 5 thématiques organisationnelles telles que définies par le Danish Centre for Health Technology Assessment, National Board of Health (DACEHTA)[29] : 139 critères « Activité », 136 critères « Environnement », 109 critères « Personnes », 71 critères « Structure », 87 critères « Technologie ». Chaque participant deva

sélectionner, parmi l'ensemble des critères listés, les 8 critères qui lui paraissent les plus informatifs et pertinents. 2/ Dans un deuxième temps, chaque expert est invité à présenter au groupe les critères qu'il retient, domaine par domaine. Le but de cette seconde étape est de générer un consensus concernant la liste de critères à retenir pour l'évaluation, leur nombre final dépendant de la délibération entre les experts. 3/ puis, pour chaque critère une échelle de mesure adaptée au contexte de l'étude est définie par le groupe d'expert médecin à l'aide d'items. Les critères pouvant avoir des poids relatifs différents en terme de pertinence, l'étape suivante consiste à déterminer des critères pondérés. Nous appliqueront la méthode PAPRIKA® (Potentially all pairwise rankings of all possible alternatives).[30]. 4/ Enfin, par l'intermédiaire de scénarios qui visent à comparer les critères entre eux face à des situations cliniques, on détermine l'impact de chaque critère pondéré sur la décision de titration morphinique intraveineuse. Cet impact est considéré comme positif sur le critère jugé si l'expert attribue un score supérieur à 50/100.

Méta-analyse
Etude contrôlée randomisée
Si oui : Ouvert – Simple Aveugle - Double Aveugle *[cocher]*
Revue systématique
Etude pragmatique
Etude quasi-expérimentale (cohortes non randomisées, …)
Etude de cohorte prospective
Etude cas-contrôle
Etude transversale
Etude de cohorte rétrospective
Recherche dans les bases de données médico-administratives
☑ *Modélisation*
Série de cas
Autre
☑ *Etude qualitative*

Si Analyse Médico-économique

[Cocher + préciser 320 mots]

Analyse coût-utilité
Analyse coût-efficacité
Analyse coût-bénéfices
Analyse d'impact budgétaire
Analyse de minimisation de coûts
Analyse coût-conséquence
Analyse coût de la maladie
Autre

Niveau de maturité de la technologie de santé6

6 https://www.medicalcountermeasures.gov/federal-initiatives/guidance/about-the-trls.aspx

[1 chiffre + 1 lettre]

En cas d'essai sur un médicament, phase :
[Cocher {I, II, I/II, III, IV}]

Si groupe comparateur :

Groupe expérimental *[préciser max 48 mots]*

Groupe contrôle *[préciser max 48 mots]*

Durée de la participation de chaque patient
[3 chiffres + jours / mois / années]

1 j

Durée prévisionnelle de Recrutement (DUR)
[2 chiffres, en mois]

01

Nombre de patients / observations prévu(e)s à recruter (NP)
[3 chiffres + Justification de la taille de l'échantillon max 80 mots]

Nombre de patients / observations à recruter / mois / centre ((NP/DUR)/NC)
[2 chiffres + justification si plus de 2 patients/mois/centre]

Nombre attendu de patients éligibles dans les centres
[Tableau : { ; ; ; ;; }]

Nom	*Prénom*	*Ville*	*Pays*	*Recrutement attendu/mois*	*Total*
LVOVSCHI	*Virginie*	*ROUEN*	*France*	*32*	
TAZAROURTE	*Karim*	*LYON*	*France*	*32*	

Participation d'un réseau de recherche

[Préciser max 32 mots]

Participation de partenaires industriels

[Préciser max 64 mots]

Autres éléments garantissant la faisabilité du projet

L'investigateur principal coordinateur du projet (Virginie LVOVSCHI) a déjà mené plusieurs projets ayant attraits à la titration morphinique aux urgences, certains déjà publiés (Lvovschi et al, Am J Emerg Med. 2008; 26:676-682). *2 de ses travaux ont bénéficiés de soutiens financiers de la DGOS en 2012 et 2013 (*n° *EudraCT* : **2013-001977-26, et n°**EudraCT : 2017-001638-24), *et sont achevés, en cours de valorisation scientifique. Les deux services d'urgence proposés ont déjà travaillé ensemble sur d'autres travaux de recherche ayant attrait à la titration morphinique (protocole CLINAEROMORPH, article « in press »), et ont le même niveau d'éducation thérapeutique sur la douleur aiguë sévère aux urgences. Les 2 investigateurs référents dans ces centres ont tous les 2 déjà travaillé avec le méthodologiste spécialiste de la méthode MCDA référent sur COGNI-AEROMORPH, et ont déjà testé cette méthode de simulation pour évaluer la pertinence organisationnelle du méthoxyflurane aux urgences (résultats en soumission). La simulation s'adresse à l'ensemble des praticiens thésés séniors des services d'urgence, nous avons prévu un taux de refus d'au moins 15%. L'effectif global possible est de 80 praticiens. La simulation sera au moins réalisée sur 2 sous groupes de 32 praticiens.*

Bénéfices attendus pour le patient et/ou pour la santé publique

Le bénéfice attendu est indirect pour le patient et direct sur le plan organisationnel pour les services d'accueil des Urgences. Avec une meilleure analyse des déterminismes cognitiifs de décision de prescription de titration morphinique intraveineuse, on peut espérer une rationalisation des prescriptions d'opiacés en tenant compte de critères pertinents souvent méconnus dans la littérature.

Cette rationalisation est très importante dans le contexte actuel sociétaire d'épidémie des opiacés. Par ailleurs, elle permet de proposer des voies alternatives d'administration des morphiniques intraveineux en cas de déterminisme lié à un défaut de praticité de ce type de traitement.

BIBLIOGRAPHIE

Merci de joindre 5 articles maximum justifiant l'intérêt du projet au niveau national / international.

1. Actualisation 2007 de la III 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
2. Pines JM, Hollander JE. Emergency department crowding is associated with poor care for patients with severe pain. Annals of emergency medicine. 2008;51(1):1-5
3. Motov SM[1], Khan AN.Problems and barriers of pain management in the emergency department: Are we ever going to get better? Journal of pain research. 2008;2:5-11
4 Venkat A(1), Fromm C, Isaacs E, Ibarra J; SAEM Ethics Committee. An ethical framework for the management of pain in the emergency department. Acad Emerg Med. 2013 Jul;20(7):716-23. doi: 10.1111/acem.12158
5. Thokala P, Duenas A. Multiple criteria decision analysis for health technology assessment. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2012;15(8):1172-81

NIVEAU APPROXIMATIF DE FINANCEMENT DEMANDE

[en k euros] 155 147

MOTS CLES

Domaine du coordinateur
Domaine du rapporteur suggéré

COMMENTAIRES DES EXPERTS *[citer]* **ET REPONSES CORRESPONDANTES**[7]

[7]

[max 320 mots]

169162UEK_TDM_S09_P01_C16.fm Page 1 Tuesday, April 25, 2017 8:33 AM

Chapitre S09-P01-C16

Prise en charge de la douleur aiguë spontanée de l'adulte aux urgences

VIRGINIE LVOVSCHI

Le traitement de la douleur aux urgences est une obligation légale, et une priorité de santé publique, du fait de sa fréquence très élevée et de sa sévérité. Pourtant, elle est peu ou mal prise en charge et l'usage des opiacés est soit trop limité, soit inadéquat. Soulager est pourtant un impératif médical : le sous-traitement de la douleur peut engager le pronostic vital à court terme par stress cardiovasculaire et respiratoire, en particulier chez le patient âgé (polytraumatismes, infarctus du myocarde). De plus, le sous-traitement de la douleur aboutit à des modifications de la perception nociceptive lors de stimulations ultérieures ou à une chronicisation. Diminuer l'intensité de la douleur n'est donc pas un objectif secondaire de la prise en charge du patient aux urgences, c'est une priorité thérapeutique. Ce chapitre a pour but de refaire le point sur les outils de l'analgésie de la douleur spontanée de l'adulte en urgence. Le praticien doit intégrer à sa pratique une nouvelle « culture douleur », car la prise en charge du « symptôme douleur » aux urgences est de plus en plus complexe. Même au cœur de l'aigu, le soulagement ubiquitaire de l'intensité douloureuse ne suffit plus, il faut individualiser les prises en charge, y intégrer les nouveaux traitements étiologiques ciblés, les dernières avancées scientifiques. Le médecin des urgences doit apporter une réponse immédiate avec une double exigence d'efficacité et de sécurité, mais il doit aussi commencer la prise en charge à moyen terme, à distance de la consultation d'urgence (relais antalgiques, orientations, etc.). Les douleurs liées aux soins sont aussi très importantes à prendre en compte et à anticiper (40 à 50 % des patients sont exposés), mais leurs traitements ne seront pas développés ici.

Diagnostic de la douleur

La douleur est un symptôme dont la définition est complexe. C'est une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en ces termes ». La douleur est donc premièrement l'expression d'une sensation subjective, variable et aléatoire. Sur le plan physiopathologique, c'est un système sensoriel qui résulte d'une intégration neurologique à plusieurs niveaux, l'association de quatre systèmes : sensori-discriminatif (détection et analyse du facteur déclenchant la douleur), psycho-affectif, cognitif (faisant intervenir la mémoire, les phénomènes d'attention ou d'interprétation), comportemental, qui entraîne les manifestations de types verbales, motrices et végétatives liées à la douleur que l'on observe. Le diagnostic se fait donc par l'interrogatoire le plus souvent possible, et c'est en cas d'échec, lorsque la verbalisation par le patient est impossible, que d'autres signes sont recherchés (« détection » comportementale motrice et neurovégétative) en fonction de l'état de vigilance du patient.

Diagnostic d'intensité et de sévérité

Un premier découpage en classes d'intensités douloureuses est indispensable aux urgences, il guide largement les thérapeutiques immédiates [15, 16]. On distingue les douleurs faibles, douleurs modérées, douleurs sévères. On recherche donc des outils diagnostiques chiffrés, qui permettent une mesure reproductible de cette intensité et ré-évaluable après traitement, robustes d'un soignant à l'autre. Cette intensité de douleur peut-être auto et hétéro-évaluée. L'objectif est de préserver la variabilité de ressenti d'intensité par le patient, mais d'essayer de limiter les interprétations au maximum par le soignant, et les sous-évaluations. L'auto-évaluation par le patient est souvent recommandée en première intention [9, 15, 16]. Les échelles d'hétéro-évaluation sont fondées sur l'expression comportementale (plaintes, réclamation d'antalgiques, grimaces, agitation, attitude antalgique), et/ou sur des paramètres physiologiques (tension artérielle, pouls, fréquence respiratoire). Pour le patient adulte, trois échelles d'autoévaluation ont été validées en médecine d'urgence [10] : l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle numérique (EN) et l'échelle verbale simple (EVS) :

– *échelle numérique* : le patient « note » sa douleur entre 0 et 10, tel que « 0 corresponde à l'absence totale de douleur et 10 à la douleur maximale imaginable » pour lui. Cette échelle est fiable, ne nécessite pas d'outil particulier et est réalisable dans 96 % des cas ;

– *échelle visuelle analogique* : c'est une règle à deux faces à présenter horizontalement au patient munie d'un curseur mobile (Figure S09-P01-C16-1). Une face est réservée au patient ; il positionne le curseur entre deux extrémités (« aucune douleur » et « pire douleur imaginable ») en fonction de l'intensité ressentie. L'autre face est réservée au soignant et est graduée de 0 à 100 millimètres. L'un des intérêts revendiqués de cette échelle est que le patient n'a pas de chiffre à mémoriser : on obtient une répétition des mesures de façon a priori indépendante. Cette échelle est fiable et reproductible, son utilisation est simple et faisable dans plus de 80 % des cas en situation d'urgence ;

– *échelle verbale simple* : cette échelle propose cinq items (pas de douleur ; douleur légère ; douleur modérée ; douleur intense ; douleur horrible). L'item choisit est rattaché ensuite par le soignant à un chiffre de 0 à 4. Cette échelle a pour avantage d'être la plus simple pour le patient. Son taux de faisabilité est de 89 %. Mais elle est peu sensible puisque n'offrant que quatre réponses possibles.

En pratique, l'échelle numérique est privilégiée en première intention. Lorsqu'elle ne sera pas comprise, il faut essayer l'échelle visuelle

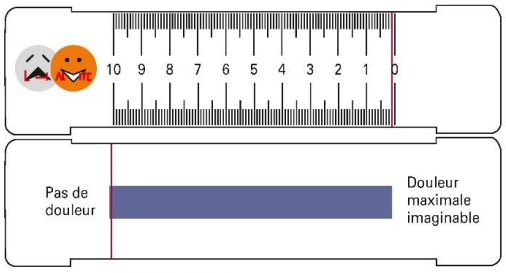


Figure S09-P01-C16-1 Échelle visuelle analogique.