



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

DOUBLE 176305

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2004

N° 88



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de
Médecine Spécialisée

Par

Elise POUREL épouse CUIGNET-ROYER

Le 29 septembre 2004

LA MORPHINE ORALE A LIBERATION IMMEDIATE EST-ELLE UNE ALTERNATIVE DANS L'ANALGESIE POSTOPERATOIRE APRES PROTHESE TOTALE DE HANCHE ?

Examineurs de la thèse :	M. P.M. MERTES	Professeur	Président
	M. D. MAINARD	Professeur	Juges
	M. P. GILLET	Professeur	
	M. H. BOUAZIZ	Professeur	
	Mme C. CORNET	Docteur	





THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de

Médecine Spécialisée

Par

Elise POUREL épouse CUIGNET-ROYER

Le 29 septembre 2004

LA MORPHINE ORALE A LIBERATION IMMEDIATE EST-ELLE UNE ALTERNATIVE DANS L'ANALGESIE POSTOPERATOIRE APRES PROTHESE TOTALE DE HANCHE ?

Examineurs de la thèse :	M. P.M. MERTES	Professeur	Président
	M. D. MAINARD	Professeur	Juges
	M. P. GILLET	Professeur	
	M. H. BOUAZIZ	Professeur	
	Mme C. CORNET	Docteur	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JULLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Daniel SCHMITT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>
Professeur Paul MICHELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur P.M. MERTES

Professeur d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale

Vous nous faites le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Tout au long de notre internat, nous avons bénéficié et apprécié la richesse de votre expérience et la qualité de votre enseignement.

Nous vous remercions de vos encouragements renouvelés à poursuivre plus loin le champs de notre savoir.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre reconnaissance et notre admiration.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur D. MAINARD

Professeur de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté de juger ce travail et nous sommes très sensibles à l'intérêt que vous y avez porté.

Nous souhaitons exprimer à travers votre présence l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Veillez trouver ici, l'expression de notre gratitude.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur P. GILLET

Professeur de Pharmacologie Fondamentale et de Pharmacocinétique

Nous sommes très honorés de votre présence dans le jury de ce travail.

Vous avez manifesté un intérêt particulier à la lecture de notre travail. Par votre enseignement, vous avez permis de développer les notions de pharmacologie qui s'y trouvent rapportées.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude.

A notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur H. BOUAZIZ

Professeur d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale

Nous vous remercions de votre présence au sein du jury de ce travail.

Nous vous sommes reconnaissants de votre bienveillance à notre égard, de votre disponibilité et de vos encouragements.

Nous avons beaucoup apprécié votre soutien et vos nombreux conseils.

Pour votre aide précieuse et votre patience, nous vous témoignons notre gratitude.

A notre Maître et Juge,

Madame le Docteur C. CORNET

Docteur en Anesthésie-Réanimation Chirurgicale

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous vous sommes gré de l'intérêt particulier que vous lui avez témoigné.
Ce travail s'est enrichi des connaissances que vous nous avez communiquées.

Pour vos indispensables conseils, votre disponibilité et votre patience, veuillez trouver ici l'expression de notre considération et de notre gratitude.

A tous ceux qui contribué à notre formation en Anesthésie-Réanimation Chirurgicale,

Aux médecins anesthésistes et réanimateurs, pour avoir partagé leur expérience, pour leur patience et leur accueil chaleureux,

Aux infirmières anesthésistes, pour leur esprit de collaboration et leur sympathie,

Aux infirmières de réanimation, pour leur soutien et leur courage,

Aux secrétaires du DAR, pour leur accueil et leur serviabilité,

Aux secrétaires et aux infirmières de consultation, pour leur gentillesse, leur soutien, leur patience et leur bonne humeur,

Recevez notre profonde gratitude.

A mes amis et collègues internes, ces quatre années de collaboration et d'amitié resteront un de mes meilleurs souvenirs.

Je dédie cette thèse à mon mari Frédéric,

Son amour et son soutien quotidien malgré l'éloignement ont été ma plus grande force tout au long de mes études.

Que ce travail récompense sa patience et sa persévérance.

A mes parents,

Leur présence et leur soutien n'ont jamais fait défaut. Ils ont su transmettre à leurs enfants le goût des études et la valeur du travail.

Que ce travail soit la récompense de leurs sacrifices et de leur éducation.

A mes grands-parents,

Aux disparus dont l'amour me manque et l'absence me pèse.

A ma grand-mère dont le courage force l'admiration.

A Nicolas, mon confrère mais mon frère avant tout,

A Sonia, ma belle-sœur, à Mathilde, ma nièce, à Thomas, mon neveu,

A ma belle famille,

A ma meilleure amie, Isabelle, à son mari Fabrice et leur petite Anouk,

A Céline, à Jérôme et à leur futur enfant.

A tous mes amis.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables, ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leur raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me sont demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leur famille dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

TABLE DES MATIERES



TABLE DES MATIERES.	16
1.INTRODUCTION.	21
2.BASES FONDAMENTALES.	22
2.1.Morphine orale à libération immédiate.	22
2.1.1.Principe actif.	22
2.1.2.Données pharmacocinétiques.	23
2.1.2.1.Absorption.	23
2.1.2.2.Distribution.	23
2.1.2.3.Métabolisme.	24
2.1.2.5.Pharmacologie en fonction du terrain.	25
2.1.2.6.Intéactions médicamenteuses.	25
2.1.3.Applications cliniques.	26
2.1.3.1.Bioéquivalence avec la solution de morphine.	26
2.1.3.2.Développement clinique.	27
2.2.Prothèse totale de hanche : traitement chirurgical de la coxarthrose.	28
2.2.1.Coxarthrose : épidémiologie.	28
2.2.2.Coxarthrose : étiologie.	28
2.2.3.Coxarthrose : physiopathologie.	29
2.2.4.Coxarthrose : clinique.	30
2.2.5.Coxathrose : paraclinique.	32
2.2.5.1. Biologie.	32
2.2.5.2. Imagerie.	32
2.2.5.3. Critères de diagnostic.	33

2.2.5.4.Evolution.	34
2.2.6.Coxarthrose : traitements	34
2.2.6.1. Coxarthrose : traitement orthopédique médical.	35
2.2.6.2. Coxarthrose : traitement médicamenteux.	35
2.2.6.3. Coxarthrose : traitement chirurgical.	36
2.2.6.2.1.Interventions conservatrices.	36
2.2.6.2.2. Arthroplasties de hanche.	37
2.2.6.2.3.Suites opératoires.	39
3. MATERIELS ET METHODES.	41
3.1. Type d'étude et objectifs.	41
3.2. Population.	41
3.3. Protocole d'étude.	42
3.3.1. Visite de sélection.	42
3.3.2. Anesthésie.	43
3.3.3. Postopératoire.	43
3.3.4. Recueil des données.	44
3.3.4.1. Préopératoire.	44
3.3.4.2. Peropératoire.	44
3.3.4.3. Postopératoire.	44
3.4.Statistiques.	45
3.5. Ethique.	45
4. RESULTATS.	47
4.1. Population.	47
4.1.1. Caractéristiques démographiques.	47
4.1.2. Coxarthrose.	48

4.1.3. Score de douleur préopératoire.	48
4.1.4. Sorties de l'étude.	48
4.2. Période peropératoire.	48
4.2.1. Anesthésie.	49
4.2.1.1. Agents anesthésiques.	49
4.2.1.2. Durée.	50
4.2.1.3. Incidents ou accidents peropératoires.	50
4.2.2. SSPI.	51
4.2.2.1. Titration en morphine.	51
4.2.2.2. Effets secondaires.	51
4.2.2.2.1. Sédatation.	51
4.2.2.2.2. Respiration.	51
4.3. Consommation de morphine en PCA.	52
4.3.1. Critère de jugement principal : consommation cumulée à la 48 ^{ème} heure.	52
4.3.2. Consommation cumulée de morphine aux temps intermédiaires.	52
4.4. Scores de douleur.	53
4.5. Effets secondaires.	54
4.5.1. Sédatation.	54
4.5.2. Respiration.	55
4.5.3. Nausées, vomissements.	55
4.5.4. Prurit.	56
4.5.5. Autres.	56
4.6. Satisfaction globale.	56
4.6.1. Satisfaction du médecin.	56
4.6.2. Satisfaction du patient.	57

4.7. Statistiques.	57
5. DISCUSSION.	58
5.1. Caractéristiques de la population.	58
5.1.1.Démographie.	58
5.1.2.Douleur préopératoire.	58
5.2. Période peropératoire.	59
5.2.1. Intervention.	59
5.2.1.1.Technique chirurgicale.	59
5.2.1.2.Douleur postopératoire.	59
5.2.2. Anesthésie.	60
5.2.3. SSPI.	60
5.3. Critère de jugement principal.	61
5.3.1. Pharmacologie de la morphine orale à libération immédiate.	61
5.3.2. Pharmacologie de la morphine sous-cutanée.	62
5.3.3. Rôle du paracétamol.	62
5.3.4. Effet placebo.	62
5.3.4.1. Définition.	63
5.3.4.2. Mécanismes.	63
5.3.4.2.1. Neurobiologie.	64
5.3.4.2.2. Psychologie.	64
5.3.4.3. Placebo sujet d'étude et étude contre placebo.	65
5.3.4.4. Puissance de l'effet placebo.	66
5.3.5. Rôle de la population.	66
5.3.5.1. Age.	66
5.3.5.2. Pathologie en cause.	67



5.3.5.3. Douleur préopératoire.	67
5.3.5. Rôle de la PCA.	67
5.3.5.1. Programmation.	67
5.3.5.2. PCA morphine comme analgésie de secours.	68
5.3.5.3. PCA comme outil d'évaluation.	68
5.3.6. Statistiques.	69
5.4. Scores de douleur.	69
5.4.1. EVS Echelle Verbale Simple ou EVA Echelle Visuelle Analogique ?	69
5.4.2. Résultats de scores de douleur au repos.	70
5.4.3. Scores de douleur au mouvement.	70
5.5. Effets secondaires.	70
5.5.1. Sédation.	71
5.5.2. Respiration.	71
5.5.3. Nausées, vomissements.	71
5.5.4. Prurit.	72
5.5.5. Autres.	72
5.6. Satisfaction globale.	72
6. CONCLUSION.	74
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	76
INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES	91
ANNEXE 1 : figure 1 : Structure de la morphine	92
ANNEXE 2 :	93
Figure 2 : Concentrations plasmatiques de morphine en fonction du temps.	93
Figure 3 : Concentrations plasmatiques de M6G en fonction du temps.	93
ANNEXE 3 : figures 4 à 8 : Technique chirurgicale.	94



1.INTRODUCTION.

La prise en charge de la douleur postopératoire est une préoccupation quotidienne. Bien que de nombreuses armes soient d'ores et déjà à notre disposition, les recherches continuent pour enrichir l'arsenal thérapeutique.

La morphine orale à libération immédiate est une nouvelle formulation de morphine qui a fait ses preuves dans le cadre de la gestion de la douleur chronique cancéreuse (1,2,3,4). Les données manquent quant à son utilité en postopératoire. Son profil pharmacocinétique est cependant très intéressant : il est presque identique à la solution de morphine. Par ailleurs, les injections de morphine sous-cutanées sont une source d'inconfort pour le patient et de surcroît d'activité pour le personnel. Avoir la possibilité d'administrer des gélules au lieu d'injections constituerait un bénéfice réel en postopératoire. C'est pourquoi nous avons proposé de réaliser un essai clinique de façon à évaluer l'efficacité de la morphine orale à libération immédiate après pose de prothèse totale de hanche sous anesthésie générale. Cette intervention en effet très courante en chirurgie orthopédique ne s'accompagne pas d'arrêt du transit ce qui autorise une réalimentation rapide.

La morphine orale à libération immédiate a été comparée à des injections de morphine sous-cutanée (traitement de référence) et au placebo.

2.BASES FONDAMENTALES.

2.1.Morphine orale à libération immédiate.

La morphine orale à libération immédiate utilisée dans notre essai est une formulation récente de sulfate de morphine dont le nom commercial est Actiskénan[®]. Les objectifs lors de son développement étaient d'obtenir une forme à libération immédiate dont les caractéristiques pharmacocinétiques *in vivo* soient proches de celles d'une solution buvable de chlorhydrate de morphine, de proposer des dosages adaptés aux posologies usuelles chez l'adulte et chez l'enfant et d'obtenir des microgranules qui puissent être mélangés aux aliments ou administrés par sonde gastrique.

2.1.1. Principe actif.

Le principe actif d'Actiskénan[®] est le sulfate de morphine. Le sulfate a été préféré au chlorhydrate parce qu'il est plus soluble dans l'eau. La morphine est un alcaloïde opiacé sous forme de sulfate pentahydraté (voir figure 1 en annexe). Elle se présente sous forme d'une poudre blanche cristalline. Elle est inodore, soluble dans l'eau, légèrement dans l'alcool et insoluble dans le chloroforme et l'éther.

La fabrication du principe actif consiste en différentes étapes. D'abord, des particules de saccharose calibrées sont pulvérisées avec une solution aqueuse de saccharose et d'amidon de maïs. Puis le montage des microgranules neutres obtenus est réalisé à l'aide d'une solution de sulfate de morphine. Les microgranules sont ensuite enrobés grâce à une solution aqueuse de Pharmacoat 603 et de talc. Enfin, les gélules sont remplies avec les microgranules enrobés.

L'essai de dissolution *in vitro* des gélules contenant les microgranules montre que 77% du sulfate de morphine est dissout au bout de 5 minutes, 94% après 10 minutes et 96% après 15 minutes. En milieu aqueux, le principe actif est disponible très rapidement (5).

2.1.2. Données pharmacocinétiques.

2.1.2.1. Absorption.

La morphine orale est rapidement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal chez les volontaires sains. L'absorption est pratiquement totale. Le pic de concentration plasmatique obtenu est 5 à 10 fois plus faible qu'après une injection parentérale, il apparaît entre 30 et 90 minutes après administration (6, 7, 8, 9, 10).

La biodisponibilité de la morphine orale est de 30 à 40% mais peut varier de façon plus importante (19-47%) (6, 8, 11, 12). L'absorption de la morphine est modifiée par l'heure d'administration. En effet, l'absorption des régions proximales du tube digestif possède un rythme circadien (13). Après administration d'une dose unique, le ratio oral-parentéral est de 1,6 à 1,8. Après des doses répétées, il s'élève à 1,2-1,3 grâce à la production de Morphine-6-Glucuronide qui s'accumule dans le système nerveux central.

Toutefois, il a été montré que l'absorption intestinale des formes de morphine à libération prolongée était retardée en postopératoire après une anesthésie générale (14,15,16,17). On ignore actuellement si ce phénomène touche aussi la morphine orale à libération immédiate.

2.1.2.2. Distribution.

Après absorption, la fixation protéique (albumine et gammaglobulines) est de 30% (18, 19). La morphine se distribue dans les tissus parenchymateux (reins, poumons, foie, rate) et dans les muscles squelettiques qui, en raison de leur masse, représentent le principal site de distribution de la morphine (6, 8, 20, 21).

Son volume de distribution varie de 2,1 à 4,0 L/Kg (6, 11, 22, 23). Compte tenu de sa faible liposolubilité, la pénétration de la barrière hémoméningée est retardée par rapport au pic plasmatique (18, 19).

2.1.2.3. Métabolisme.

La morphine subit une rapide et importante métabolisation hépatique (90%) en dérivés glucuronoconjugués. Le métabolite majeur (45-55%), la morphine-3-glucuronide (M3G), ne possède aucune activité antalgique. En revanche, la morphine-6-glucuronide (M6G), métabolite mineur (10-15%), possède un effet antalgique. La N-déméthylation conduit à la normorphine qui est également un métabolite actif (24).

La M3G, dénuée d'activité antalgique, n'est pas pour autant dépourvue d'effets sur le système nerveux central. Ceux-ci ne sont pas médiés par les récepteurs aux opiacés. La M3G possède des effets antianalgésiques. C'est un médiateur neuro-excitateur, responsable d'hyperalgie, d'allodynie et d'hyperactivité (25).

La M6G se lie aux récepteurs μ et possède un effet antalgique plus puissant que la morphine (26). La M6G semble par ailleurs être à l'origine de moins d'effets secondaires que la morphine (27). Après administration orale de morphine, le pic de M6G est quatre fois supérieur au pic de morphine. De plus, la M6G semble s'accumuler dans le système nerveux central ce qui pourrait expliquer l'amélioration de l'effet antalgique après des doses répétées (6).

Les demi-vies de la M3G et de la M6G sont de 9 à 10 heures après administration par voie orale. Ces deux métabolites sont éliminés par voie rénale (28).

2.1.2.4. Elimination.

L'élimination est réalisée essentiellement par filtration glomérulaire, principalement sous forme de dérivés glucuronoconjugués. L'élimination fécale est faible (<10%) (28).

Compte tenu de la demi-vie courte de la morphine orale à libération immédiate, l'administration doit être réalisée toutes les quatre heures.

2.1.2.5. Pharmacologie en fonction du terrain.

A partir de 60 ans, il existe une diminution du volume de distribution ce qui expose à une augmentation du pic plasmatique de morphine. Il existe également une baisse de la clearance de la morphine (23). Ces phénomènes s'observent aussi chez les enfants (29). Le risque de surdosage et d'effet secondaire est plus grand aux âges extrêmes de la vie, il faut donc adapter les doses de morphine.

Les patients souffrant d'insuffisance rénale sont susceptibles d'être victimes de dépression respiratoire sévère et prolongée sous morphine (30). En cas d'insuffisance rénale, on observe une majoration du pic plasmatique sans retard d'élimination de la morphine, les dérivés glucuronocconjugués sont par contre éliminés moins rapidement et peuvent s'accumuler. Une intoxication à la M6G peut se produire plusieurs jours après l'administration alors que les concentrations de morphine sont indétectables (31). Dans ce contexte, l'administration de morphine doit être prudente et raisonnée.

En cas d'insuffisance hépatique, on observe une augmentation de la demi-vie de la morphine : 201 contre 111 minutes (32). La biodisponibilité est plus grande par voie orale par diminution de l'effet premier passage hépatique.

Pour certains, la pharmacocinétique de la morphine n'est pas perturbée par la chirurgie ou l'anesthésie générale (33). Toutefois, d'autres travaux ont montré un retard d'absorption des formes orales à libération prolongée après anesthésie générale(14, 15, 16, 17). La demi-vie et l'AUC (aire sous la courbe) de la M6G seraient augmentées après anesthésie générale (34).

2.1.2.6. Interactions médicamenteuses.

De nombreuses interactions ont été décrites avec la morphine orale. L'administration concomitante de morphine orale et de rifampicine entrave l'analgésie par diminution de la production hépatique de M6G (35). L'association de la morphine à la ranitidine réduit également la glucuronocconjugaison de la morphine (36). De même, cet effet est observé avec les stéroïdes dont le métabolisme hépatique est en compétition avec celui de la morphine (37).

2.1.3. Applications cliniques.

Initialement, la morphine orale à libération immédiate a été développée dans l'optique de se substituer à la solution buvable de morphine chez les patients douloureux chroniques, notamment les cancéreux.

2.1.3.1. Bioéquivalence avec la solution de morphine.

Une étude randomisée en cross-over a été menée chez 30 volontaires sains (5). Ils recevaient à 7 jours d'intervalle une gélule de 30 mg d'Actiskénan[®] (équivalent à 22,5 mg de morphine base) et trois ampoules de 10 mg de solution buvable de morphine (équivalent à 22,8 mg de morphine base). Ramenée au volume de distribution de la morphine (1 à 4,7L/Kg), la différence de 1,3 mg entre les deux formulations pouvait être considérée comme sans incidence sur l'essai. Différents paramètres pharmacocinétiques étaient comparés ainsi que les concentrations plasmatiques de morphine et de M6G (voir figures 1 et 2 en annexe: courbes des concentrations plasmatiques de morphine et de M6G en fonction du temps). Les paramètres pharmacocinétiques de la morphine et de la M6G sont comparés pour la solution de morphine et Actiskénan[®] dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1. Paramètres pharmacocinétiques comparés entre Actiskénan[®] et la solution orale de morphine.

Paramètre	Actiskénan [®]	Solution de morphine
C_{max} (ng/mL)	25,0 (13,6-49,3)	22,7 (10,1-39,7)
AUC (ng/mL/h)	50,7 (28,8-80,7)	47,0 (28,0-85,8)
T_{max} (h)	0,75 (0,50-1,00)	0,50 (0,25-1,00)

Les résultats sont exprimés en moyenne (minimum-maximum).

Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques comparés de la M6G entre Actiskénan[®] et la solution orale de morphine.

Paramètre	Actiskénan[®]	Solution de morphine
C_{max} (ng/mL)	105,9 (30,7-142,3)	106,5 (67,5-141,8)
AUC (ng/mL/h)	356,1 (183,5-462,0)	349,4 (256,3-498,1)
T_{max} (h)	1,50 (0,75-3,00)	1,50 (0,75-2,00)

Les résultats sont exprimés en moyenne (minimum-maximum).

La gélule de 30 mg d'Actiskénan[®] semble donc équivalente à 30 mg de solution buvable de morphine chez des volontaires sains. Le délai d'action de l'Actiskénan[®] est le même que celui de la solution de morphine : 15 à 30 minutes (1).

Les effets indésirables sont identiques entre les deux formulations : somnolence, confusion, nausées, vomissements, prurit, constipation, rétention urinaire, dépression respiratoire, excitation paradoxale.

2.1.3.2. Développement clinique.

Chez les patients cancéreux, la gestion de la douleur peut s'avérer difficile. Respecter quelques règles permet d'améliorer radicalement la prise en charge de ces patients douloureux chroniques (1, 2, 3, 4).

La plupart des douleurs cancéreuses répondent bien à la morphine orale, à l'exception de certaines douleurs neurogènes. L'utilisation de morphine doit être précoce en cas de douleur résistante aux autres traitements. Il existe des tables de conversion entre les agonistes morphiniques et la morphine. Après calcul de la dose journalière de départ, la morphine orale à libération immédiate doit être administrée toutes les quatre heures, la posologie minimale étant de 10 mg. Avec la morphine à libération prolongée (LP), la posologie de départ est d'au

moins 30 mg toutes les douze heures. Chez les patients traités subissant une recrudescence douloureuse, il est d'actualité d'utiliser des interdoses de morphine orale à libération immédiate, une interdose correspond au 6^{ème} de la dose quotidienne de morphine. L'interdose est intéressante en cas de douleur instable ou de douleur prévisible, elle permet également une participation active du patient à la prise en charge de la douleur. Dès que le nombre d'interdoses est important, la posologie de morphine LP est réévaluée en conséquence.

2.2.Prothèse totale de hanche : traitement chirurgical de la coxarthrose.

2.2.1.Coxarthrose : épidémiologie.

La coxarthrose constitue l'évolution finale de la plupart des maladies de la hanche. La coxarthrose est commune : en France, elle touche entre 2 et 4% de la population âgée de 40 à 70 ans, sans prédominance de sexe (38) tandis qu'aux Etats Unis, elle atteint 40 % de la population âgée de plus de 60 ans avec une prédominance féminine (39, 40). Les douleurs apparaissent à 61 ans en moyenne en cas de coxarthrose primitive et à 51 ans en moyenne en cas de forme secondaire (41). Toutefois, la coxarthrose ne doit pas être considérée comme une maladie de la population vieillissante. Elle s'observe en effet également dès la deuxième ou la troisième décennie. Dans ce cas, la coxarthrose est généralement secondaire à une anomalie prédisposante de la hanche : dysplasie cotyloïdienne et/ou fémorale (39). La coxarthrose est bilatérale dans 45 à 50% des cas après quelques années d'évolution (40).

Le coût économique de la coxarthrose est élevé puisqu'elle est à l'origine de la mise en place de 25000 prothèses totales de hanche par an en France et de 130000 aux USA.

2.2.2.Coxarthrose : étiologie.

La coxarthrose appartient au groupe des coxopathies chroniques qui sont définies comme des atteintes de la hanche qui durent plus de six mois et qui touchent un ou plusieurs des trois tissus constitutifs de l'articulation : le cartilage, la synoviale et/ou la capsule, l'os épiphysaire si son atteinte crée des signes articulaires (40).

Les facteurs de risque de coxarthrose les mieux connus sont le surmenage locomoteur comprenant les sports de compétition (football, judo, rugby, handball, marathon, danse) et le travail à fort impact (travail debout avec port de charge, saut, escalier), l'héritabilité (de l'ordre de 60% retrouvée chez les jumeaux homozygotes (42)), les traumatismes, les troubles statodynamiques majeurs (inégalité de longueur des membres de plus de 3 à 4 cm, ankylose des genoux ou de la hanche controlatérale, ou évolution de la hanche sus-jacente à une amputation (43), les séquelles de coxites et d'ostéonécrose, l'excès pondéral (relation moins forte qu'avec la gonarthrose) et enfin les dysmorphies de hanche. L'association de ces facteurs de risque est possible et doit constituer un argument supplémentaire pour la décision thérapeutique.

La dysplasie et la subluxation congénitales restent la cause majoritaire de coxarthrose secondaire. La subluxation se distingue de la dysplasie par l'atteinte du cintre cervico-obturateur. Ces malformations sont à l'origine d'une coxarthrose dans 20 à 30 % des cas (41). Elles sont composées en proportion variable d'une insuffisance cotyloïdienne et d'une malformation fémorale (coxa valga, parfois excès d'antéversion du col fémoral). Le caput varum (ex-caxa vara des adolescents ou coxa retorsa) est moins fréquent. Il doit être particulièrement recherché chez les anciens sportifs ou travailleurs de force actifs pendant l'adolescence. La protrusion acétabulaire congénitale (≥ 3 mm chez l'homme et 6 mm chez la femme) et sa forme frustrée, la coxa profunda (débord plus restreint) comportent souvent une rétroversion du col fémoral. Elle touche volontiers la femme jeune et évolue vers une coxarthrose postérieure. Les dysmorphies acquises sont facilement identifiées : coxa plana (tête ovale sur col court), séquelles de coxite ou de coxopathie hémophilique avec des dysmorphies parfois très irrégulières.

2.2.3. Coxarthrose : physiopathologie.

Les mécanismes de l'altération de l'articulation de la hanche au cours du temps sont connus depuis plus de trente ans. La hanche doit supporter des mouvements répétitifs lents couplés à l'exercice de forces de compression longitudinale secondaires à l'activité musculaire de type statique ou dynamique et au poids du corps. Des contraintes très importantes peuvent être supportées par l'articulation de la hanche grâce à la musculature puissante qui l'entoure. En appui monopodal, le poids du corps s'exerce sur la hanche du membre d'appui mais pas directement. En effet, le poids du corps est contrebalancé par la contraction des abducteurs tandis qu'à la marche, les fessiers et le tenseur du fascia lata

permettent la propulsion. Au total, les forces exercées sur la hanche sont bien supérieures au poids du corps puisque les contraintes sont exercées essentiellement par les muscles environnants. De ce fait, ces forces ne s'appliquent pas verticalement, leur résultante a une direction antérieure et latérale par rapport au col fémoral. Le poids du corps s'applique en réalité 5 cm en arrière de la ligne qui unit les deux têtes fémorales. L'utilisation d'une canne du côté controlatéral à la douleur permet de mieux répartir les contraintes et soulage la hanche pathologique de la moitié de sa charge (39).

Les modifications observées sur l'architecture de la hanche sont une réduction de la surface articulaire, de la symétrie et de la stabilité de l'articulation. L'altération des tendons et de la capsule articulaire participent également à la modification architecturale de la hanche. En conséquence, on observe une modification de l'exercice des forces sur cette surface articulaire réduite ce qui perturbe le fonctionnement de la synoviale. Le cartilage devient moins élastique par perte d'eau et de glycoprotéines. Ce phénomène est secondaire à la libération de cathepsines dans la matrice cartilagineuse. Les fibres de collagène sont également modifiées : diminution de diamètre, altération du réseau et des propriétés contractiles des fibres. La mauvaise congruence de l'articulation entretient le phénomène : fracture des travées osseuses avec une cicatrisation évoluant vers la condensation, formation de géodes.

La chirurgie correctrice non prothétique a pour objectif de diminuer les contraintes mécaniques par augmentation de la surface articulaire (réduction des contraintes par unité de surface). La médialisation de la hanche réduit les contraintes selon la balance de Pauwels. Les autres moyens sont de réduire la tension du moyen fessier en appui monopodal, et de modifier les facteurs vasculaires locaux (modification de la circulation artérielle par la cicatrisation et du retour veineux secondaire aux sections osseuses) (44).

2.2.4.Coxarthrose : clinique.

La douleur motive le plus souvent la consultation, parfois la boiterie, rarement l'enraidissement. L'interrogatoire est essentiel. Outre les antécédents, l'habitus et les traitements suivis, il faut caractériser la douleur (39). Le patient se plaint habituellement d'une douleur au pli de l'aîne irradiant vers la face antérieure de cuisse, parfois jusqu'au genou. La douleur peut être localisée à la face postérieure de cuisse ou à la fesse, ou encore se manifester par une douleur isolée du genou (5 à 10 % des cas). La topographie peut faire évoquer une névralgie crurale. La douleur est de type mécanique : aggravée par l'effort et le

port de charge, soulagée par le décubitus, le dérouillage matinal est court (moins de quinze minutes). L'apparition de douleurs nocturnes ou de décubitus témoigne d'une poussée congestive ou d'un stade très avancé. Toutefois, l'intensité de la douleur n'est pas proportionnelle à l'atteinte radiologique. Les symptômes surviennent, en effet, le plus souvent des années après l'apparition des lésions radiologiques. Par contre, la douleur peut parfois se manifester avant le pincement de l'interligne articulaire notamment au cours des dysplasies subluxantes ou des formes destructrices rapides (38, 39).

L'évaluation de l'indice algofonctionnel de Lequesne ou du WOMAC (Western Ontario and MAC Master university osteoarthritis index) permet au mieux de coter de façon rapide et reproductible le degré de gêne fonctionnelle, ce qui est un des éléments du choix thérapeutique (45, 46).

L'examen clinique est réalisé en position debout, à la marche et en décubitus dorsal puis ventral. On recherche une attitude vicieuse non réductible (le plus souvent flexum et rotation externe), une perte de l'arrière-pas au cours de la marche, une boiterie et une limitation des mouvements (38, 39). La mobilité articulaire des deux hanches est appréciée et comparée. L'abduction, les rotations et l'extension sont les amplitudes les plus rapidement touchées tandis que la flexion est longtemps conservée. La limitation des rotations est plus importante en cas de coxarthrose interne protrusive alors que la forme supéroexterne est peu enraidissante. La limitation des amplitudes peut être appréciée en degré ou plus simplement par la mesure des distances intermalléolaire et intercondylienne. L'amyotrophie quadricipitale doit être recherchée, elle est précoce témoignant de la souffrance de la hanche et se distingue de celle observée au cours de la cruralgie par la conservation du réflexe rotulien (38). La manœuvre de salut coxal a pour but de reproduire la douleur. Elle comporte trois temps : « maintenu » (membre inférieur tendu maintenu à 30° au-dessus du plan du lit pendant 10 à 15 secondes), « résisté » (résistance à la pression de la main de l'examineur à la face antérieure de la cuisse), « cranté » (le patient cède à la résistance comme une roue dentée). La palpation de l'aîne et de la région trochantérienne peut détecter une tuméfaction ou faire soupçonner un épanchement articulaire pour lesquels une échographie sera très utile (39). Enfin, l'arthrose ne s'accompagne pas de fièvre ni d'altération de l'état général. Néanmoins, certaines coxarthroses destructrices rapides s'accompagnent volontiers d'un syndrome inflammatoire (38).

2.2.5. Coxarthrose : paraclinique.

2.2.5.1. Biologie.

Il n'existe pas de test biologique spécifique de l'arthrose. Toutefois, certains examens peuvent participer aux diagnostics différentiel et étiologique.

En effet, l'arthrose ne s'accompagne pas de syndrome inflammatoire biologique toutefois la VS peut s'élever modérément en cas de forme destructrice rapide ou de poussée congestive (39).

2.2.5.2. Imagerie.

La radiographie conventionnelle reste l'examen de référence. Dans la majorité des cas, elle suffit au diagnostic et aucun autre examen d'imagerie n'est nécessaire.

La radiographie du bassin de face (position debout ou couchée, les membres inférieurs en rotation interne de 20°) est associée à un faux profil de Lequesne (clichés comparatifs). Celui-ci permet de préciser les atteintes postéro-internes et antérieures ainsi que les insuffisances de couverture antérieure de la tête fémorale mal perçues sur le cliché de face. Le profil de Cochin peut se révéler intéressant si on soupçonne une nécrose fémorocapitale (39). Le profil urétral, en revanche, n'apporte aucun élément utile (38). Le diagnostic de coxarthrose est généralement facile puisque la douleur apparaît souvent longtemps après les lésions radiologiques qui sont typiquement la combinaison de quatre signes : l'ostéophytose, le pincement de l'interligne articulaire, l'ostéocondensation sous-chondrale et les géodes (39). Les ostéophytes et le pincement de l'interligne articulaire sont habituellement les premiers signes à apparaître. Les ostéophytes peuvent parfois rester longtemps isolés. Ils siègent sur la tête fémorale, formant une collerette à la frontière cervicocéphalique, au niveau de la fovea ainsi que sur le cotyle prolongeant le toit et le seuil. Le pincement de l'interligne articulaire témoigne de la destruction du cartilage. Il se localise le plus souvent à la partie supéro-externe mais peut atteindre l'ensemble du cartilage articulaire. C'est le critère le plus fiable pour le suivi de l'arthrose (38). Dans certaines formes d'arthrose dites atrophiques, il peut être isolé et poser un problème de diagnostic différentiel avec une coxite. La condensation osseuse et les géodes sont d'apparition plus tardive et inconstante (30 à 50 % des cas), elles sont localisées dans les zones d'hyperpression. Une géode volumineuse peut faire évoquer une tumeur osseuse ou synoviale mais sa localisation typique permet d'orienter le diagnostic. La

radiographie conventionnelle permet également de mettre en évidence les dysplasies, les luxations et autres anomalies architecturales de la hanche responsables d'une coxarthrose secondaire (39).

Les autres examens d'imagerie : tomодensitométrie, arthrographie, imagerie par résonance magnétique et scintigraphie ne sont pas utilisés aujourd'hui pour le diagnostic positif ou le suivi de l'arthrose, mais ils trouvent leur place dans les formes inhabituelles pour éliminer un diagnostic différentiel. En effet, les géodes peuvent être isolées et inaugurales dans la coxarthrose, elles sont mieux mises en évidence par les coupes scanographiques. Dans de rares cas, la coxarthrose peut être infraradiologique. Ce phénomène est particulièrement observé chez les sportifs de haut niveau. L'arthrographie couplée à l'arthroscanner permet alors de montrer une chondrose (amaigrissement du cartilage supérieur ou ulcération chondrale) et/ou une fissure, une rupture ou une désinsertion du bourrelet cotyloïdien voire une pénétration du produit de contraste dans une géode méconnue (39). L'échographie de hanche, peu coûteuse et non traumatisante, peut être proposée en cas de doute sur un épanchement articulaire qui justifierait alors la réalisation d'une ponction articulaire et éventuellement d'une infiltration.

2.2.5.3. Critères de diagnostic.

Le diagnostic de coxarthrose peut être évoqué avec une bonne sensibilité (89 %) et une bonne spécificité (91%) en appliquant les critères définis par l'American College of Rheumatology (47):

Douleur de hanche et au moins deux des trois critères suivants :

- **Ostéophytes fémoraux ou cotyloïdiens,**
- **Vitesse de sédimentation < 20 mm à la première heure,**
- **Pincement de l'interligne articulaire (supérieur, axial ou interne).**

Cependant ces critères sont critiquables : ils ne comprennent que les pincements visibles de face et sont souvent insuffisants pour le diagnostic des formes atypiques. Enfin, on

peut observer des ostéophytes isolés, sans pincement articulaire, stables dans le temps et asymptomatiques chez le sujet âgé qu'il convient d'interpréter comme un processus de sénescence ou un processus arthrosique ayant tourné court (39).

2.2.5.4.Evolution.

L'histoire naturelle de la coxarthrose est encore mal connue : on ignore en particulier si le pincement de l'interligne augmente de façon linéaire ou s'il existe des périodes de chondrolyse entrecoupées de phases de stabilisation. L'âge moyen au diagnostic est de 53 ans tandis que l'âge moyen au moment de la chirurgie est de 70 ans. La plupart des équipes considèrent que la vitesse moyenne de pincement de l'interligne est de 0,30 à 0,45 mm/an, les formes allant de la coxarthrose destructrice rapide où l'interligne disparaît en moins de deux ans à une forme ultralente qui peut évoluer sur trente ans (38). On peut considérer que la durée d'évolution moyenne d'une coxarthrose entre le diagnostic et le recours à la chirurgie est de 5 à 8 ans.

Les principaux facteurs prédictifs d'un recours rapide à la chirurgie qui ont été identifiés sont l'âge de début tardif, l'aggravation rapide des douleurs, la vitesse rapide de pincement de l'interligne et l'absence d'ostéophyte. En pratique, cela incite à réaliser un contrôle radiologique tous les six mois (voire tous les trois mois en cas de suspicion de coxarthrose destructrice rapide) chez des patients qui souffrent beaucoup tandis qu'un cliché tous les ans ou tous les deux ans suffit chez des patients peu symptomatiques (38).

2.2.6.Coxarthrose : traitements.

En dehors de certaines formes dysplasiques qui peuvent bénéficier d'une chirurgie correctrice (chirurgie lourde, dont les indications sont spécifiques), la prise en charge thérapeutique de la coxarthrose repose d'abord sur un traitement médical associé à des mesures orthopédiques avant d'envisager le recours à la chirurgie prothétique.

2.2.6.1. Coxarthrose : traitement orthopédique médical.

Il est trop souvent négligé et comporte deux volets : l'économie articulaire et le maintien de la bonne fonction articulaire. L'éducation des patients est fondamentale.

Il faut recommander un repos relatif : éviter le port de charge lourdes, la station debout prolongée et la marche soutenue. Le sport est à proscrire en dehors de la natation et de la bicyclette (38). La réduction pondérale est importante pour limiter les pressions qui s'exercent sur la hanche (chaque kilogramme perdu soustrait 2 à 3 kg de pression sur la hanche lors de l'appui à chaque pas). Le port d'une canne du côté sain permet de répartir le poids du corps à la marche et soulage la hanche malade d'au moins 20 à 30 % de sa charge (39).

Parallèlement, des mobilisations de la hanche, soit par kinésithérapie, soit par des séances quotidiennes de 30 minutes de décubitus ventral permettent de lutter contre le flexum de hanche et d'assouplir l'appareil capsuloligamentaire de façon à préserver une bonne fonction articulaire (38).

2.2.6.2. Coxarthrose : traitement médicamenteux.

Les thérapeutiques actuelles sont purement symptomatiques, d'action rapide (antalgiques et antiinflammatoires non stéroïdiens) ou d'action retardée (antiarthrosiques d'action lente). Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement structuromodulateur (anciennement « chondroprotecteur ») qui freinerait véritablement l'évolution de l'arthrose.

Les antalgiques de pallier 1 ou 2 sont à proposer en première intention devant une meilleure tolérance que les antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS). Par contre, en période de poussée, les AINS semblent un meilleur choix pour lutter contre l'inflammation synoviale (38,39).

Les injections intra-articulaires de corticoïdes ont des indications strictes. Elles sont réservées aux douleurs rebelles des poussées arthrosiques et doivent être réalisées en milieu spécialisé par un opérateur entraîné.

Les traitements antiarthrosiques symptomatiques d'action lente (AASAL) ont pour objectif de diminuer les manifestations algofonctionnelles de l'arthrose et de diminuer les prises d'antalgiques ou d'AINS. La diacerrherine, la chondroïne sulfate et les insaponifiables de soja et d'avocat ont obtenu l'AMM comme « antiarthrosiques ». Ces médicaments

spécifiques de l'arthrose ont un effet retard (6 à 8 semaines) et rémanent (2 mois). Leur prescription à long terme se justifie s'ils permettent une diminution de la consommation en antalgiques et/ou en AINS. Leur efficacité ne peut être jugée qu'après 3 à 4 mois de traitement. On n'a pas montré d'effet chondroprotecteur des AASAL à l'heure actuelle, mais des résultats expérimentaux laissent espérer qu'il existerait pour certains d'entre eux (39).

2.2.6.3. Coxarthrose : traitement chirurgical.

2.2.6.2.1. Interventions conservatrices.

Le principe commun à toutes les interventions conservatrices est l'amélioration des conditions mécaniques de fonctionnement de la hanche. L'objectif est de réduire les pressions supportées par les surfaces articulaires en corrigeant les anomalies morphologiques de la hanche. Les interventions conservatrices peuvent concerner le versant cotyloïdien comme le versant fémoral (39, 44).

L'augmentation des surfaces articulaires en charge permet de réduire les contraintes par unité de surface. Elle peut être obtenue par agrandissement du cotyle (butée ostéoclastique, ostéotomie de Chiari) ou par amélioration de la congruence d'une tête fémorale déformée ou subluxée par réorientation relative de la tête fémorale et du cotyle (ostéotomie fémorale, ostéotomie de Ganz). Conformément au modèle de la balance de Pauwels, la médialisation de la hanche réalisée par l'ostéotomie de Chiari permet également de réduire les contraintes. La réduction de la tension du moyen fessier lors de l'appui monopodal est le mode d'action le plus important des ostéotomies fémorales. La tension du moyen fessier est en effet nécessaire au maintien horizontal du bassin lors du passage du pas, elle dépend de l'angle iliotrochantérien dont la variation d'inclinaison peut être assimilée à celle du col fémoral. En dehors des facteurs mécaniques, il faut citer aussi les facteurs vasculaires qui participent au succès des interventions conservatrices. Il existe un accroissement de la circulation artérielle après une intervention de hanche qui, associée à l'amélioration du drainage veineux par les sections osseuses, crée des conditions favorables pour la cicatrisation des lésions préexistantes (44).

Les interventions conservatrices sont indiquées chez les sujets jeunes (moins de 50 ans), dont la hanche est douloureuse et présente une dysplasie curable avec une évolution arthrosique qui n'est pas encore trop marquée (pincement inférieur à 50 %) (39). L'âge est un élément fondamental de la décision, les taux d'échec à 10 ans deviennent en effet importants après 45 ans pour les ostéotomies de varisation, de Ganz et de Chiari. La douleur exprimée par le patient doit être quotidienne ou intermittente mais répétée ou encore avoir une répercussion importante sur l'activité du patient. Les malformations indolores seront simplement surveillées cliniquement et radiologiquement (39).

2.2.6.2.2. Arthroplasties de hanche.

En dehors du cas particulier de la coxarthrose destructive rapide, le traitement médical permet de garder une fonction acceptable pendant 5 à 10 ans (39). L'arthroplastie de hanche est indiquée principalement après 50 – 55 ans en cas d'échec du traitement médical (38).

La clé de la décision thérapeutique n'est pas l'aspect radiologique mais l'état clinique évalué essentiellement par la douleur. Son intensité et son ancienneté sont des motivations majeures pour le patient qui attend un soulagement du traitement chirurgical. L'indice algofonctionnel peut être également un outil d'évaluation (arthroplastie justifiée si score > 12 points avec un traitement médical bien conduit, la décision peut être prise à partir de huit points si le handicap ressenti par le patient semble sous-évalué par le score). La raideur, l'attitude vicieuse et l'amyotrophie sont également à prendre en compte (39).

Différents types d'arthroplastie de hanche ont été proposés puis abandonnés : arthroplastie d'interposition par cupule simple, puis cupule double avec un versant cotyloïdien mobile ou scellé, et enfin prothèse fémorale simple. Finalement seule l'arthroplastie totale de hanche persiste dans le traitement de la coxarthrose. Elle implique une résection préalable de la tête et du col fémoral et consiste en un remplacement de la hanche arthrosique par deux pièces prothétiques adaptées fixées au bassin et au fémur. La première est une cupule presque hémisphérique et la seconde une sphère se prolongeant par une tige qui crée le bras de levier externe de la hanche (44).

Il existe différents types de prothèse totale de hanche. Leurs caractéristiques ont évolué dans le but d'améliorer la fixation des implants dans l'os du receveur et de minimiser

l'usure du couple de frottement (44). La fixation des implants à l'os receveur peut être réalisée de deux façons : grâce à l'utilisation de résine acrylique (ciment) ou en l'absence de ciment en recherchant une repousse osseuse sur la surface de l'implant. Le ciment permet une adaptation précise entre la tige prothétique et la cavité médullaire qui la reçoit, une répartition harmonieuse des contraintes entre l'implant et l'os et une ablation aisée de la pièce prothétique en cas de reprise chirurgicale. A long terme, l'altération éventuelle des propriétés du ciment n'a jamais été mise en cause comme facteur limitant de la durée de vie des prothèses. Cependant, le ciment résiste mal au granulome développé en réaction aux débris d'usure qui s'insinuent entre l'os et l'implant, conduisant à terme au descellement des pièces prothétiques (39, 44). Si on opte pour une prothèse non cimentée, la fixation est permise par la repousse osseuse sur une surface métallique irrégulière ou grâce à des revêtements à base de dérivés calciques (hydroxyapatite). Dans ce cas, la résistance au granulome lié aux débris d'usure est meilleure mais la reprise chirurgicale serait plus délicate du fait de la fixation intime entre l'implant et l'os receveur tandis que la conservation d'un capital osseux plus important en l'absence de ciment créerait de meilleures conditions pour le succès du remplacement prothétique ultérieur (39, 44).

Différents types de matériaux prothétiques ont été proposés : le métal, le polyéthylène et la céramique. Après plusieurs séries d'observation de longue durée (48, 49), il s'avère que les couples les plus fiables semblent être le métal/polyéthylène ou le céramique/polyéthylène. Le couple céramique/céramique est très intéressant pour sa faible usure et sa grande biocompatibilité mais sa fixation à l'os est plus aléatoire. Le coût des prothèses en céramique est par ailleurs beaucoup plus élevé.

La génération actuelle de prothèse totale de hanche est dérivée de la prothèse de Charnley (50) dont le couple de basse friction acier/polyéthylène, la petite tête et le cotyle épais permettent une bonne longévité. Le ciment est toujours utilisé car, malgré des qualités physiques médiocres, il demeure un excellent matériau d'ajustage qui transmet harmonieusement les contraintes de la prothèse à l'os.

Après avoir installé le patient en décubitus latéral, l'incision est longitudinale externe, centrée sur le sommet du grand trochanter et longue de 20 cm. Le fascia lata et l'aponévrose superficielle du grand fessier sont incisés après une hémostase soignée des tissus sous-cutanés. Le pédicule vasculaire appliqué sur l'aponévrose du moyen fessier doit être respecté. La face postérieure du grand trochanter est disséquée jusqu'à l'insertion du carré crural. Après repérage du sciatique en profondeur, la région trochantérienne est exposée pour réaliser la

section du grand trochanter. La capsule articulaire est excisée en deux lambeaux. Une manœuvre en flexion, adduction et rotation externe permet la luxation de la hanche. Le col fémoral est scié. Après repérage de l'arrière-fond et de la marge inférieure du cotyle suite à la section du ligament rond et du ligament transverse de l'acetabulum, il faut creuser une cavité hémisphérique qui affleure l'arrière-fond et recentre la hanche prothétique. Le cotyle prothétique est mis en place sur une couche de ciment. Le canal cervicodiaphysaire fémoral est vidé de son spongieux. L'alésage est affiné après ajustement de la pièce prothétique. Après réintroduction du spongieux prélevé, le membre est mis en extension, adduction et rotation interne avant de désinsérer les premiers centimètres du vaste externe. La pièce prothétique est alors ajustée à l'os avec l'aide du ciment. La réduction de la luxation est réalisée par un aide qui porte le membre en extension et en adduction, un mouvement de rotation interne réintroduit la tête dans le cotyle. Des fils d'acier qui sortent du col fémoral permettent de fixer le trochanter. La fermeture commence par le plan musculoaponévrotique avec pose de drains aspiratifs puis le tissu sous-cutané et la peau sont fermés sur un troisième drain (voir figures 4 à 8 en annexe 3) (51).

L'arthrodèse de hanche est très rarement indiquée. A long terme, les patients se plaignent souvent de douleur lombaires secondaires. Par ailleurs, la marche est bien plus difficile après une arthrodèse qu'après une chirurgie prothétique (39).

L'avenir est peut-être représenté par de nouvelles techniques de mise en place des prothèses totales de hanche à l'aide de micro-incisions cutanées. Le but est de réduire le risque infectieux et le traumatisme des tissus lors de la mise en place avec l'espoir de diminuer la douleur postopératoire et d'améliorer la réhabilitation. Ces techniques autorisent soit une incision de 4 inch (environ 6 cm) , soit deux incisions de 2 inch (environ 3 cm) (52). Il est bien évident que ces techniques nouvelles ne sont pas encore correctement évaluées, si elles doivent limiter la qualité de l'intervention parce que la difficulté de mise en place de la prothèse est trop importante, il est probable qu'elles ne trouverons pas d'adeptes.

2.2.6.2.3. Suites opératoires.

L'opéré est laissé libre dans son lit, les pieds légèrement surélevés , genoux fléchis. Les drains aspiratifs sont enlevés au troisième jour, le pansement initial est simplifié au cinquième jour.

La mobilisation active du genou et du pied est encouragée dès le soir de l'intervention. Une mobilisation douce et assistée de la hanche est permise au deuxième jour. Le lever est réalisé vers le cinquième jour avec appui d'emblée sur le membre opéré entre deux cannes anglaises. L'appui sera complet vers la sixième semaine au moment où la plupart des opérés sont capables de marche sans canne et sans boiter. C'est la mobilisation passive de l'articulation qui est très bénéfique qu'elle soit réalisée par la kinésithérapeute ou le patient lui-même.

En dehors des antalgiques, deux autres traitements sont systématiques : une antibioprofylaxie de 24 à 48 heures et une anticoagulation prolongée pendant 4 à 6 semaines.

La sortie de l'hôpital est habituelle vers le huitième jour (51).

3. MATERIELS ET METHODES.

3.1. Type d'étude et objectifs.

Une étude monocentrique, prospective, randomisée, en double insu a été menée dans le service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique de l'Hôpital Central à Nancy. L'investigateur principal était le professeur Laxenaire, chef du service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale de l'Hôpital Central. Les co-investigateurs étaient le professeur Bouaziz, médecin anesthésiste, le docteur Cornet, médecin anesthésiste et le docteur Loos, épidémiologiste. Le promoteur était le CHU de Nancy.

Le but de l'étude était d'évaluer l'efficacité d'une nouvelle formulation de morphine orale à libération immédiate (Actiskénan[®]) après pose de prothèse totale de hanche sous anesthésie générale. Alors que cette formulation avait déjà montré son intérêt dans le traitement des recrudescences douloureuses chez les patients cancéreux, aucune étude n'avait encore été réalisée en chirurgie orthopédique. La morphine à libération immédiate allait donc être comparée d'une part à un placebo et d'autre part à un traitement antalgique de référence (dans l'unité) après arthroplastie de hanche : la morphine sous-cutanée. Tous les patients allaient bénéficier d'une PCA (Patient Controlled Analgesia) morphine qui servirait d'outil de mesure et d'analgésie de secours.

L'objectif principal de l'étude était donc de mesurer la consommation de morphine en PCA dans les trois groupes de patients (groupe morphine orale, groupe morphine sous-cutanée, groupe placebo). Les critères secondaires étaient au nombre de deux : évaluation des scores de douleur et recherche d'effets indésirables.

3.2. Population.

La population de l'étude était représentée par des patients hospitalisés en chirurgie orthopédique qui devaient bénéficier d'une mise en place programmée de prothèse totale de hanche sous anesthésie générale.

Dans la mesure où aucune étude identique préalable n'était disponible, le calcul du nombre de patients a été basé sur des essais utilisant le même modèle chirurgical mais une administration de morphine différente (morphine orale à libération prolongée et injection intramusculaire)(53-57). Le nombre de patients à inclure calculé grâce au logiciel Nquery® était de 30 par groupe pour mettre en évidence une différence de consommation de 20%.

90 patients ont donc été inclus sur une période de 18 mois entre janvier 2001 et juin 2002 dans le service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique de l'Hôpital Central à Nancy. Après un interrogatoire et un examen clinique complets, on vérifiait que l'état de chaque patient était compatible avec les critères d'inclusion et d'exclusion retenus dont la liste figure dans le tableau suivant. On vérifiait particulièrement les fonctions hépatique et rénale, l'absence de contre-indication à la morphine et de prise préalable de morphiniques, la gravité et les capacités de compréhension des patients.

CRITERES D'INCLUSION	CRITERES D'EXCLUSION
Arthroplastie totale de hanche programmée	Contre-indication à la morphine
Anesthésie générale	Insuffisance rénale ou hépatocellulaire sévère
Age adulte	Toxicomanie
Classification ASA I, II ou III	Grossesse, allaitement
Bonne adhésion à l'étude	Syndrome d'apnée du sommeil ou obésité
Bonne compréhension de la PCA	Prise préalable de morphiniques au long cours
Consentement éclairé signé après une information honnête	Refus du patient
	Incompréhension de l'étude

3.3. Protocole d'étude.

3.3.1. Visite de sélection.

L'inclusion des patients était réalisée durant la visite pré-anesthésique. Si les critères de sélection étaient respectés, le consentement éclairé des patients était recueilli après avoir fourni une information claire et honnête sur le déroulement de l'étude. Après inclusion, on débutait le recueil des données dans le cahier d'observation par l'évaluation du score de

douleur préopératoire de la hanche atteinte (coté de 0 à 3 par une Echelle Verbale Simple : 0=pas de douleur, 1=douleur faible, 2=douleur modérée, 3=douleur intense).

3.3.2. Anesthésie.

La prémédication était réalisée par l'administration d'hydroxyzine 1,5 mg/Kg *per os* la veille et le matin de l'intervention une heure avant l'anesthésie.

Tous les patients inclus bénéficiaient d'une pose de prothèse totale de hanche sous anesthésie générale. Après préoxygénation, l'induction anesthésique associait du sufentanil 0,30 µg/Kg et du propofol 2 mg/Kg intraveineux. L'entretien de l'anesthésie était assuré par du sévoflurane ou de l'isoflurane inhalé et des réinjections discontinues de sufentanil (0,15µg/Kg) après intubation oro-trachéale. L'antibioprophylaxie était systématique (Céfuroxime 1,5g ou Vancomycine 15 mg/Kg en cas d'allergie).

Une heure avant la fin de l'intervention, 2g de propacétamol étaient injectés chez tous les patients. L'analgésie postopératoire était ensuite poursuivie en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI).

3.3.3. Postopératoire.

En SSPI, une titration intraveineuse à la morphine optimisait l'analgésie (2 à 3 mg toutes les 5 minutes jusqu'à une EVA inférieure ou égale à 30 mm). Les patients étaient ensuite répartis de façon aléatoire dans trois groupes, le double aveugle étant respecté grâce à des placebos strictement identiques à la morphine. La randomisation était réalisée à la pharmacie centrale où l'ensemble des produits administrés durant l'étude étaient préparés.

Le groupe morphine orale recevait 20 mg d'Actiskénan[®] *per os* et un placebo sous-cutané toutes les six heures, le groupe morphine sous-cutanée recevait un placebo *per os* et 10 mg de morphine sous-cutanée toutes les six heures, le groupe placebo recevait un placebo oral et un sous-cutané toutes les six heures. Tous les patients bénéficiaient par ailleurs de 2g de propacétamol IV toutes les six heures et d'une PCA morphine comme outil d'évaluation (mesure de la consommation de morphine) et comme analgésie de secours. Les réglages de la PCA étaient les suivants : bolus : 1 mg, pas de débit de base, période réfractaire : 10 minutes, maximum en 4 heures : 30 mg. On surveillait les scores de douleur au repos (Echelle Verbale Simple : 0 = douleur absente, 1 = douleur faible, 2 = douleur modérée, 3 = douleur intense), la

consommation de morphine en PCA, l'apparition d'effets secondaires liés à la morphine (sédation, nausées, vomissements, côtés par une échelle de 0 à 3, respiration et prurit) avec leur traitement (nausées, vomissements traités par ondansétron voire une bithérapie en association avec le dropéridol, sédation, dépression respiratoire et prurit traités par naloxone) le cas échéant toutes les six heures pendant 48 heures.

En fin d'étude, une évaluation globale de l'efficacité antalgique était prévue par le patient et par le médecin grâce à un Echelle Verbale Simple (0 = nulle, 1 = moyenne, 2 = bonne, 3 = excellente).

3.3.4. Recueil des données.

Les données recueillies étaient notées dans le cahier d'observation dans lequel était également conservé le consentement éclairé signé.

3.3.4.1. Préopératoire.

On consignait d'abord les données démographiques : sexe, âge (années), taille (cm), poids (Kg), classification ASA, pathologie en cause et le niveau de douleur préopératoire (Echelle Verbale Simple EVS : 0 = douleur absente, 1 = douleur faible, 2 = douleur modérée, 3 = douleur intense).

3.3.4.2. Peropératoire.

On notait les doses totales administrées de propofol, de sufentanil ainsi que la durée totale de l'anesthésie et l'horaire du dernier bolus de sufentanil. Enfin, on précisait l'existence d'incidents ou d'accidents peropératoires.

3.3.4.3. Postopératoire.

En SSPI, la dose totale de morphine en titration et l'heure de fin de titration étaient consignées. La sédation était cotée par une échelle (EDS : 0 = patient éveillé, 1 = patient somnolent facilement réveillable, 2 = patient somnolent difficilement réveillable, 3 = patient non réveillable).

H0, le début des 48 heures de l'étude était fixé deux heures après la sortie de SSPI. Toutes les six heures, on notait dans le cahier d'observation le score de douleur au repos (EVS), la consommation de morphine en PCA (mg cumulés), la nécessité de reprogrammer la PCA (rapport bolus demandés et bolus reçus), la sédation (EDS), la fréquence respiratoire (cycles par minute), l'existence de nausées, vomissements (0 = pas de nausées, pas de vomissements, 1 = nausées, 2 = nausées et 1 ou 2 vomissements, 3 = plus de deux vomissements), de prurit et les traitements spécifiques des effets secondaires de la morphine.

Une évaluation globale était réalisée en fin d'étude. Elle consistait en un score d'efficacité antalgique (0 = nulle, 1 = moyenne, 2 = bonne, 3 = excellente) donné d'une part par le médecin après analyse du cahier d'observation et d'autre part par le patient.

3.4. Statistiques.

Le laboratoire d'épidémiologie réalisait l'ensemble des statistiques notamment la liste de randomisation confiée à la pharmacie centrale de l'Hôpital qui était chargée de préparer les traitements et les placebos pour chaque patient de sorte que le double insu soit respecté. Les caractéristiques démographiques de la population étaient décrites. La consommation cumulée moyenne de morphine en PCA et son écart-type étaient calculés toutes les six heures jusqu'à 48 heures. L'incidence des effets secondaires était calculée pour chaque groupe et comparée. Les scores de douleur au repos étaient comparés toutes les six heures. La comparaison entre chaque groupe était réalisée bras à bras grâce à un test de Fischer ($p < 0,05$ significatif).

3.5. Ethique.

L'étude était menée après accord du CCPPRB. Le consentement éclairé des patients était recueilli après une information claire et honnête détaillant les conditions de réalisation de l'étude, les risques et la possibilité de quitter le protocole à tout moment.

Le bénéfice attendu était l'ajout d'une nouvelle arme à l'arsenal thérapeutique de l'analgésie postopératoire : maniable grâce à une pharmacocinétique adaptée, simple à préparer et à administrer pour le personnel soignant et facile à prendre pour les patients du fait de sa forme orale.

Le cahier de protocole était formé de quatre feuilles de relevé de paramètres et du consentement éclairé signé par le patient. L'archivage pendant 15 ans sera réalisé dans le service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale de l'Hôpital Central au CHU de Nancy.

4. RESULTATS.

4.1. Population.

4.1.1. Caractéristiques démographiques.

La population de l'étude était majoritairement classée ASA II (59 patients, 67,8 %), 25 patients étaient ASA I (28,7 %) et 3 étaient ASA III (3,5 %).

53 % des patients inclus étaient des hommes, 47 % des femmes.

L'âge moyen était respectivement de 67,24 ans pour le groupe morphine orale, de 58,10 ans pour le groupe morphine sous-cutanée et de 64,93 ans pour le groupe placebo. De même, les tailles moyennes étaient respectivement de 164,28 cm, 166,93 cm et de 165,83 cm et les poids respectivement de 70,83 Kg, 76,38 Kg et de 75,31 Kg. Les caractéristiques démographiques sont regroupées dans le tableau 3.

Tableau 3. Caractéristiques démographiques.

GROUPE	Age (ans)	Taille (cm)	Poids (Kg)
Morphine PO	67,24 +/- 15,80	164,28 +/- 8,84	70,83 +/- 17,87
Morphine SC	58,10 +/- 14,95	166,93 +/- 9,37	76,38 +/- 12,75
Placebo	64,93 +/- 12,07	165,83 +/- 9,00	75,31 +/- 15,07

« Morphine PO » : groupe morphine orale, « Morphine SC » : groupe morphine sous-cutanée, « Placebo » : groupe placebo. Les résultats sont exprimés en moyenne +/- écart-type.

Dans la mesure où l'essai était randomisé, aucun test statistique n'était appliqué pour vérifier l'absence de différence entre les groupes. En effet, s'il existait une différence significative, elle serait due au hasard.

4.1.2. Coxarthrose.

La coxarthrose justifiant le remplacement prothétique de hanche était primitive dans 77 cas (88,51 %).

Elle était secondaire à une ostéonécrose aseptique de hanche chez 5 patients (5,74 %). Dans trois cas (3,45%), la coxarthrose compliquait l'évolution d'une dysplasie de hanche et celle d'une ostéochondrite de hanche chez deux patients (2,30%). Tous les cas de coxarthrose secondaire étaient répartis dans le groupe morphine orale (5 patients) et le groupe morphine sous-cutanée (5 patients). Tous les patients du groupe placebo bénéficiaient d'une pose de prothèse totale de hanche dans le cadre d'une coxarthrose primitive.

4.1.3. Score douleur préopératoire.

Les données manquantes étaient trop nombreuses lors de l'exploitation des cahiers d'observation pour obtenir des résultats pertinents.

4.1.4. Sorties de l'étude.

Trois patients sont sortis de l'étude avant son terme. Le premier patient était exclu devant l'apparition de troubles cognitifs postopératoires. La seconde patiente ne pouvait participer au protocole suite au report de son intervention. Dans le troisième cas, l'administration peropératoire d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, déviation majeure du protocole, provoquait la sortie de l'étude du patient. Les résultats ont donc été exploités à partir de 87 cahiers d'observation.

4.2. Période peropératoire.

Les patients inclus dans l'étude ont été pris en charge par 9 chirurgiens orthopédistes et 8 anesthésistes différents. La répartition était liée au hasard.

Sept chirurgiens et six anesthésistes se sont occupés des patients de chaque groupe. Deux orthopédistes n'ont pris en charge qu'un seul patient chacun ; tous deux ont été répartis dans le groupe morphine orale. Le septième anesthésiste s'est occupé de deux patients répartis

dans le groupe morphine sous-cutané et le groupe placebo. Le huitième anesthésiste n'a pris en charge qu'un seul patient inclus dans le groupe placebo.

Tableau 4. Les intervenants médicaux-chirurgicaux.

Chirurgiens	Nombre de patients	Anesthésistes	Nombre de patients
1	32	1	26
2	19	2	14
3	13	3	9
4	5	4	14
5	3	5	16
6	4	6	5
7	9	7	2
8	1	8	1
9	1		

4.2.1. Anesthésie.

4.2.1.1. Agents anesthésiques.

Dans chaque groupe, l'administration de propofol était d'environ 240 mg à l'induction et la consommation de sufentanil approchait les 52 µg. Enfin, 52 minutes environ s'écoulaient entre le dernier bolus de sufentanil et la fin de l'intervention. Les paramètres peropératoires sont regroupés dans le tableau 5.

Tableau 5. Paramètres peropératoires.

GROUPE	Propofol (mg)	Sufentanil (μg)	Délai suf-fin (mn)
Morphine PO	242,41 +/- 93,11	45,24 +/- 9,12	51,38 +/- 17,33
Morphine SC	237,59 +/- 85,47	51,90 +/- 9,95	52,41 +/- 19,12
Placebo	232,76 +/- 89,68	51,03 +/- 10,64	52,93 +/- 16,06

« Morphine PO » : groupe morphine orale, « Morphine SC » : groupe morphine sous-cutanée, « Placebo » : groupe placebo. « Délai suf-fin » : délai en minutes entre la dernière administration de sufentanil et la fin de l'intervention. Les résultats sont exprimés en moyenne +/- écart-type.

Les valeurs sont proches d'un groupe à l'autre. Aucun bolus de sufentanil n'était administré dans les vingt dernières minutes de l'intervention.

4.2.1.2. Durée.

Les durées moyennes d'intervention (anesthésie et chirurgie comprises) étaient proches dans les trois groupes : 124 minutes dans le groupe morphine orale, 131 minutes dans le groupe morphine sous-cutanée, 130 minutes dans le groupe placebo. La durée la plus courte était de 80 minutes, la plus longue 215 minutes.

4.2.1.3. Incidents ou accidents peropératoires.

Durant l'anesthésie, on observait 18 hypotensions nécessitant un traitement spécifique, 1 cas d'intubation difficile et 3 cas de bradycardies peropératoires corrigées après administration d'atropine. En SSPI, on notait deux cas de nausées vomissements postopératoires dont un qui nécessitait une bithérapie antiémétique (dropéridol et ondansétron) et un épisode de rétention aiguë d'urine dont l'évolution était favorable après injection de 40 μ g de naloxone.

4.2.2. SSPI.

4.2.2.1. Titration en morphine.

La titration en morphine était débutée dès l'arrivée en SSPI. En moyenne, les patients recevaient environ 8 mg de morphine intraveineuse quel que soit le groupe (groupe morphine orale : 8,62mg +/- 5,89, groupe morphine sous-cutanée : 8,17 mg +/- 6,74, groupe placebo : 7,31 mg +/- 6,90).

La titration en morphine permettait d'améliorer les scores de douleur au repos (Echelle Verbale Simple). En effet, plus de 60 % des patients se plaignaient d'une douleur modérée à intense avant titration tandis que plus de 80 % d'entre eux se décrivaient une douleur faible ou absente en fin de titration. Il n'existait aucune différence significative entre les trois groupes avant ($p = 0,3879$) ni après titration ($p = 0,1116$).

4.2.2.2. Effets secondaires.

4.2.2.2.1. Sédation.

Seuls 10 patients (11,9 %) étaient difficilement réveillables à la sortie de la salle d'opération, les autres étant éveillés ou somnolents. En sortie de SSPI, tous étaient parfaitement éveillés ou somnolents mais facilement réveillables. Aucune différence n'apparaissait entre les groupes ($p = 0,4834$ en fin d'intervention et $p = 0,5732$ en sortie de SSPI).

4.2.2.2.2. Respiration.

La fréquence respiratoire de tous les patients était normale en SSPI. Aucune dépression respiratoire n'était notée.

4.3. Consommation de morphine en PCA.

4.3.1. Critère de jugement principal : consommation cumulée à la 48^{ème} heure.

La consommation cumulée moyenne de morphine à la 48^{ème} heure était respectivement de 27,75 mg dans le groupe morphine orale, 32,28 mg dans le groupe morphine sous-cutanée et 38,59 mg dans le groupe placebo (tableau 6). Les écarts-type de consommation étaient grands dans chaque groupe. Il n'existait pas de différence entre les trois groupes ($p = 0,2831$).

Tableau 6. Critère de jugement principal.

GROUPES	Consommations cumulées de morphine à la 48^{ème} heure
Morphine orale	27,75 mg +/- 30,53
Morphine sous-cutanée	32,28 mg +/- 33,90
Placebo	38,59 mg +/- 33,94

Les résultats sont indiqués en moyenne +/- écart-type.

4.3.2. Consommation cumulée de morphine aux temps intermédiaires.

Les consommations moyennes cumulées de morphine des trois groupes relevées toutes les six heures jusqu'à la 48^{ème} heure sont regroupées dans le tableau 7. Il n'existait pas de différence entre les groupes.

**Tableau 7. Consommations cumulées de morphine
au cours du temps.**

GROUPES	H0	H6	H12	H18	H24	H30	H36	H42	H48
Groupe	6,54	10,25	13,50	17,54	20,57	22,93	25,00	26,46	27,75
Morphine	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Orale	6,42	10,34	13,80	18,84	21,98	24,43	27,47	29,66	30,53
Groupe	5,27	9,19	11,52	16,37	21,42	25,20	27,40	29,92	32,28
Morphine	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
Sous-Cutanée	5,81	8,52	11,63	16,13	21,35	24,88	28,04	30,82	33,90
Groupe	3,21	7,03	11,48	17,62	24,71	28,86	30,73	30,73	38,59
Placebo	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	3,25	6,94	11,42	16,18	22,24	26,29	24,49	24,49	33,94

Les résultats sont exprimés en moyenne +/- écart-type. L'unité est le mg. « H0 » : heure de début de l'étude, deux heures après la sortie de SSPI. « H6 » : 6^{ème} heure, « H12 » : 12^{ème} heure, etc... jusqu'à la 48^{ème} heure.

4.4. Scores de douleur.

Les scores de douleur au repos étaient satisfaisants pendant les 48 heures de l'étude (Tableau 8). Les patients décrivaient essentiellement des douleurs faibles ou absentes dans 80% des cas au moins. Les douleurs modérées restaient inférieures à 15 à 20 % des cas. Des douleurs intenses étaient rapportées peu fréquemment durant les trente premières heures : 1 à 3 % des cas avec deux pics à H0 (9,6%) et à la 12^{ème} heure (8,33 %).

Il n'existait aucune différence entre les groupes quant aux scores de douleur au repos pendant les 48 heures de l'étude.

Tableau 8. Scores de douleur au repos au cours du temps.

Scores de douleur au repos	H0	H6	H12	H18	H24	H30	H36	H42	H48
EVS = 0	19,27	32,14	34,52	34,52	39,02	50,61	56,79	53,16	60,00
EVS = 1	53,01	55,95	47,61	46,42	45,12	35,80	33,33	43,04	35,00
EVS = 2	18,07	10,71	9,52	16,67	13,41	12,34	9,87	3,80	5,00
EVS = 3	9,6	1,19	8,33	2,38	2,43	1,23	0,00	0,00	0,00

Les résultats sont exprimés en %. « H0 » : heure de début de l'étude, deux heures après la sortie de SSPI. « H6 » : 6^{ème} heure, « H12 » : 12^{ème} heure, etc...jusqu'à la 48^{ème} heure. EVS = 0 : douleur absente, EVS = 1 : douleur faible, EVS = 2 : douleur modérée, EVS = 3 : douleur intense.

4.5. Effets secondaires.

4.5.1. Sédation.

Durant les trente premières heures, les patients étaient éveillés ou facilement réveillables. Quelques uns étaient difficilement réveillables à la fin de la première nuit (18^{ème} heure : 1,19%) et le lendemain matin (24^{ème} heure : 1,23%) A partir de la 30^{ème} heure, tous les patients inclus étaient éveillés.

Les scores de sédation ne différaient pas entre les groupes ($p = 0,1702$). Ils sont regroupés dans le tableau 9.

Tableau 9. Scores de sédation au cours du temps.

Scores de sédation	H0	H6	H12	H18	H24	H30	H36	H42	H48
EDS = 0	73,49	91,66	89,28	96,42	96,29	100,00	97,53	100,00	100,00
EDS = 1	26,50	8,33	10,71	2,38	2,47	0,00	2,47	0,00	0,00
EDS = 2	0,00	0,00	0,00	1,19	1,23	0,00	0,00	0,00	0,00
EDS = 3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Les résultats sont exprimés en %. « H0 » : heure de début de l'étude, deux heures après la sortie de SSPI. « H6 » : 6^{ème} heure, « H12 » : 12^{ème} heure, etc...jusqu'à la 48^{ème} heure. EDS = 0 : patient éveillé, EDS = 1 : patient somnolent facilement réveillable, EDS = 2 : patient somnolent difficilement réveillable, EDS = 3 : patient non réveillable.

4.5.2. Respiration.

La fréquence respiratoire de la population était normale dans les trois groupes durant les 48 heures de l'étude. Aucune dépression respiratoire n'était détectée.

4.5.3. Nausées, vomissements.

Durant cette étude, les nausées et vomissements étaient peu fréquents : moins de 10 % des cas (Tableau 10). Les patients atteints se plaignaient surtout de nausées isolées. Les patients présentant des vomissements bénéficiaient avec succès de l'administration de dropéridol sauf dans un cas où une bithérapie s'avérait nécessaire (dropéridol et ondansétron). Aucune différence n'apparaissait entre les groupes ($p = 0,0949$).

**Tableau 10. Nausées, vomissements postopératoires
au cours du temps.**

NVPO	H0	H6	H12	H18	H24	H30	H36	H42	H48
0	92,59	91,56	93,97	92,85	96,34	93,75	96,29	93,67	97,5
1	4,94	3,61	3,61	2,38	2,43	5,00	2,46	5,06	2,5
2	2,47	4,82	2,41	4,76	1,21	1,25	1,23	1,26	0,00
3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Les résultats sont exprimés en %. « H0 » : heure de début de l'étude, deux heures après la sortie de SSPI. « H6 » : 6^{ème} heure, « H12 » : 12^{ème} heure, etc...jusqu'à la 48^{ème} heure. NVPO = Nausées, Vomissements PostOpératoires : 0 = absence, 1 = nausées, 2 = nausées et un ou deux vomissements, 3 = nausées et plus de deux vomissements.

4.5.4. Prurit.

Des cas de prurit sous morphine étaient remarqués à partir de la 24^{ème} heure jusqu'à la 48^{ème} heure. 2 à 3 patients étaient atteints d'un prurit non invalidant entre H24 et H42, ils étaient 5 à H48. Aucun traitement spécifique ne s'avérait nécessaire. Il n'existait pas de différence entre les trois groupes.

4.5.5. Autres.

La constipation n'était systématiquement évaluée dans le cadre de cet essai. Un cas était rapporté, son évolution était satisfaisante sous lactulose.

4.6. Satisfaction globale.

4.6.1. Satisfaction du médecin.

L'efficacité antalgique globale était « bonne » ou « excellente » dans 86,79% (respectivement 39,62% et 47,17%) selon les médecins. Dans 13,20%, l'efficacité était considérée comme « moyenne ». Il n'existait pas de différence entre les groupes ($p = 0,2351$).

4.6.2. Satisfaction du patient.

Selon les patients, l'efficacité antalgique était « moyenne » dans 17,50% des cas, « bonne » dans 35,00% des cas et « excellente » dans 47,50% des cas. La comparaison des groupes donnait un résultat proche de la significativité ($p = 0,0503$).

Dans le groupe morphine orale, 42,86% des patients déclaraient que l'efficacité globale était « bonne » contre 21,43% dans le groupe morphine sous-cutanée et 35,71% dans le groupe placebo. L'efficacité était jugée « excellente » par 47,37% des patients dans le groupe morphine orale contre 23,68% dans le groupe morphine sous-cutanée et 28,95% dans le groupe placebo.

4.7. Statistiques.

La population de cette étude était normale. Il n'existait pas de sous-groupes dont la consommation de morphine était significativement différente d'un bras à l'autre, il en était de même pour les autres critères de jugement.

Les écart-types de consommation cumulée de morphine s'avéraient être très grands. Ce fait n'avait pas été anticipé lors du calcul de nombre de patients à inclure. Un calcul rétrospectif à l'aide du logiciel Nquery[®] permettait de montrer qu'avec 30 patients par groupe, la puissance de cet essai était seulement de 13%. Dans ces conditions, il aurait fallu inclure 259 patients par groupe pour obtenir une puissance de 80%.

5. DISCUSSION.

5.1. Caractéristiques de la population.

5.1.1. Démographie.

L'âge moyen de la population était d'environ 63 ans. Ce nombre est proche de la littérature(38). 5 jeunes patients ont été inclus (âge minimum 19 ans) mais ils étaient répartis équitablement entre les groupes. Le faible effectif des patients jeunes et la randomisation fait que cette sous-population n'a pas influencé les résultats de l'essai. Des patients très âgés ont également été inclus (âge maximum 88 ans). Ceux-ci représentent une part importante et grandissante des patients chirurgicaux (58). Ils ont besoin d'une analgésie postopératoire attentive et adaptée. Les patients âgés sont plus volontiers victimes de confusion après une intervention chirurgicale. Le taux de morbi-mortalité de cette population est élevé si la douleur postopératoire n'est pas bien prise en charge (58). Aucun sous-groupe d'âge n'a pu être individualisé dans notre essai en ce qui concerne les critères étudiés.

5.1.2. Douleur préopératoire.

L'intensité de la douleur préopératoire est directement liée au niveau de douleur et à la consommation de morphine postopératoire après pose de prothèse de hanche sous rachianesthésie (59). Il est regrettable de ne pas avoir pu exploiter les scores de douleur préopératoire dans notre essai.

5.2. Période peropératoire.

5.2.1. Intervention.

5.2.1.1. Technique chirurgicale.

Dans la littérature, les autres études utilisant la prothèse totale de hanche comme modèle ne précisent ni le type de prothèse, ni le détail de la technique chirurgicale employée (53, 56, 60). Même s'il semble que des techniques minimisant les traumatismes musculaires et osseux puissent être responsables d'une douleur postopératoire plus faible, rien ne permet de l'affirmer. C'est pourquoi nous n'avons pas jugé utile de recueillir ces données techniques chirurgicales dans le cadre de notre essai. Chaque opérateur était libre de décider quelle technique employer. La répartition des opérateurs était liée au hasard.

Toutefois, le développement actuel de techniques moins invasives avec mini-incision (52) nous obligera vraisemblablement à changer notre attitude.

5.2.1.2. Douleur postopératoire.

La chirurgie prothétique de la hanche est peu douloureuse notamment en comparaison de celle du genou. La faible intensité de la douleur postopératoire peut avoir perturbé notre évaluation de la morphine orale à libération immédiate. En effet, il semble falloir utiliser un modèle chirurgical pourvoyeur de douleurs modérées à sévères pour mettre en évidence l'effet antalgique d'un médicament (61, 62).

En 2000, une étude a comparé deux essais réalisés après extraction de dents de sagesse (61). Dans les deux cas, il s'agissait d'études prospectives, randomisées, en double aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'ibuprofène contre placebo à travers l'évolution des scores de douleur. Les patients dont la douleur postopératoire était modérée ou sévère avant traitement étaient comparés aux autres. Lorsque les scores de douleur avant traitement étaient les plus hauts, le soulagement des patients était plus important et plus rapide que dans le groupe où le niveau de douleur préalable était moins fort. Les auteurs en concluaient qu'une douleur plus importante permettait de mieux mettre en évidence l'efficacité antalgique

de l'ibuprofène. De même, une revue de 2002, s'intéressant aux essais évaluant l'administration de morphine intra-articulaire après chirurgie arthroscopique du genou, montrait qu'il fallait obtenir un soulagement égal au moins tiers du soulagement maximal pour mettre en évidence l'utilité de la morphine intra-articulaire (62).

5.2.2. Anesthésie.

La prémédication, l'induction et l'entretien de l'anesthésie étaient précisément définis dans le protocole d'étude. Toute déviation entraînait l'exclusion du patient de l'étude (un patient ayant reçu des anti-inflammatoires non stéroïdiens en peropératoire a été exclu). On peut donc considérer qu'il n'existe pas de biais lié au déroulement de l'anesthésie.

En revanche, le choix de l'anesthésie générale peut avoir influencé le résultat de l'étude. En effet, si la chirurgie orthopédique ne provoque pas d'arrêt du transit, l'absorption digestive des médicaments peut être altérée après une anesthésie générale. Quatre études ont montré que l'absorption de la morphine orale à libération prolongée était retardée après une anesthésie générale(14-17). Toutefois, nous ne disposons d'aucune information concernant la biodisponibilité de la morphine orale à libération immédiate après anesthésie générale au moment où l'essai s'est déroulé. Depuis, des résultats communiqués au congrès de la SFAR (poster et communication orale (63)) montrent une mauvaise biodisponibilité de la morphine orale à libération immédiate après une anesthésie générale pour pose de prothèse de hanche.

5.2.3. SSPI.

Dès l'arrivée en SSPI, une titration par morphine intraveineuse était assurée selon les recommandations de la SFAR dans notre essai (64). La qualité de la titration en SSPI est importante pour l'analgésie postopératoire immédiate après une pose de prothèse totale de hanche. En effet, Pico et coll (65) ont montré qu'il existait une différence significative des besoins en morphine lors du retour en secteur d'hospitalisation (10,3 mg contre 15,4 mg, $p = 0,004$) entre des patients opérés d'une prothèse totale de hanche qui avaient bénéficié de l'administration de morphine en SSPI et ceux qui n'en avait pas reçu.

La titration en morphine peut être réalisée chez le sujet jeune et le sujet âgé de façon identique : les doses administrées sont les mêmes et les effets secondaires ne sont pas modifiés par l'âge (66, 67).

Lors d'une titration en morphine, la sédation précède parfois le soulagement, il faut donc être vigilant et parfois savoir continuer l'administration de morphine malgré la sédation. Certains pensent qu'un délai de deux heures entre la fin de la titration et la première administration de morphine sous-cutanée est trop long et qu'il faut savoir anticiper le relais (69).

5.3. Critère de jugement principal.

Malgré une épargne morphinique de 28% sur 48 heures entre le groupe morphine orale et le groupe placebo, aucune différence significative de consommation de morphine en PCA n'était mise en évidence.

5.3.1. Pharmacologie de la morphine orale à libération immédiate.

Aucune différence de consommation de morphine en PCA n'était mise en évidence chez les patients ayant bénéficié de l'administration de morphine orale à libération immédiate par rapport au groupe morphine sous-cutanée (traitement de référence) et au groupe placebo.

Des motifs pharmacologiques peuvent expliquer ce résultat.

Lors de la rédaction du protocole d'étude, les doses de morphine orale (20 mg) et sous-cutanée (10 mg) administrées étaient considérées comme équivalentes compte tenu des voies d'administration. A la lumière des travaux de l'équipe de Flechter (63), ce postulat est probablement faux puisqu'il semble exister une altération de la biodisponibilité de la morphine orale à libération immédiate après pose de prothèse de hanche sous anesthésie générale.

Une majoration de posologie (30 mg ou plus) pourrait peut-être palier cette diminution de l'absorption de la morphine orale à libération immédiate après une anesthésie générale.

La morphine orale était administrée toutes les six heures durant l'essai. Ce rythme était probablement insuffisant. Une administration toutes les quatre heures aurait été plus en adéquation avec les données pharmacocinétiques disponibles (69).

5.3.2. Pharmacologie de la morphine sous-cutanée.

L'administration de morphine sous-cutanée est une technique d'analgésie postopératoire classique après prothèse de hanche. L'administration sous-cutanée est efficace, bien acceptée car elle est moins douloureuse que les injections intramusculaires.

Les patients du groupe morphine sous-cutanée recevaient tous 10 mg de morphine sous-cutanée toutes les six heures. Cette posologie unique présentait l'avantage de la facilité. Toutefois, l'âge (19 à 88 ans) et le poids (48 à 110 kg) variaient beaucoup d'un patient à l'autre, ceci force à penser que les 10 mg de morphine sous-cutanée n'ont pas eu la même efficacité chez tous les sujets. Par ailleurs, la dose de morphine sous-cutanée nécessaire au soulagement des patients après prothèse totale de hanche est plus importante chez les patients jeunes que les patients âgés de plus de 70 ans (67). Une administration de morphine sous-cutanée adaptée au poids et à l'âge des patients aurait permis une évaluation plus fiable des besoins en morphine.

5.3.3. Rôle du paracétamol.

Tous les patients inclus recevaient 2g de paracétamol intraveineux toutes les six heures en plus de la morphine. L'administration de paracétamol diminue la consommation de morphine de 30% en postopératoire après ligamentoplastie du genou sans diminuer la survenue d'effets secondaires typiques des morphiniques (70, 71). L'administration de paracétamol dans cet essai a pu diminuer les consommations de morphine en PCA de façon à rester en dessous du seuil de significativité sans pour autant diminuer l'incidence des effets secondaires liés à la morphine.

5.3.4. Effet placebo.

L'effet placebo est connu depuis très longtemps : certains patients recevant un remède dépourvu d'activité voient leurs maux diminuer. « Placebo » du latin « je plairai », sous-entendu « je ferai plaisir à mon médecin » est décrit sous ce terme depuis la seconde guerre

mondiale. L'effet placebo est un terme qui regroupe un ensemble complexe de manifestations clinico-biologiques. Le soulagement de la douleur n'est que l'une de ces manifestations (72).

5.3.4.1. Définition.

L'effet placebo peut être défini par : « la réponse d'un patient à une substance ou à une intervention connue pour être dépourvue de toute activité thérapeutique concernant l'état motivant l'administration d'un remède ». Cette définition très ouverte fait que l'effet placebo peut être appréhendé de différentes façons. D'abord, il peut être considéré comme un référentiel de contrôle dans les essais cliniques cherchant à mettre en évidence l'efficacité d'un médicament. L'effet placebo peut être également utilisé comme arme thérapeutique dans des affections dont l'expression est le reflet d'un trouble psychologique. La neurobiologie trouve dans l'effet placebo un moyen d'explorer les mécanismes du fonctionnement cérébral. On peut par ailleurs envisager l'effet placebo d'un point de vue socio-anthropologique comme une des interactions des humains avec leur environnement. Pour le philosophe, l'effet placebo sert de base à diverses spéculations quant aux relations entre le corps et l'esprit (73).

5.3.4.2. Mécanismes.

Dans la mesure où l'effet placebo semble se manifester essentiellement dans des affections dites « fonctionnelles » ou des signes cliniques subjectifs (toux, dépression, douleur...) par opposition aux maladies organiques comme les infections ou le cancer, certains y voient un argument pour mettre en doute son existence même (74). Le patient recevant un placebo ne minimise-t-il pas ses troubles pourtant inchangés pour « faire plaisir à son médecin » comme le suggère l'étymologie de ce terme ? Des modifications de paramètres objectifs comme la fréquence cardiaque (75) ont pourtant été mises en évidence sous l'influence d'un placebo. Les opposants arguent alors qu'il s'agit de grandeurs sensibles à l'état psychique, de paramètres psychosomatiques. Les recherches sur l'effet placebo ont montré qu'il était le résultat de l'association de mécanismes neuropharmacologiques, biologiques et psychologiques.

5.3.4.2.1. Neurobiologie.

La naloxone est un dérivé de l'oxymorphone et un antagoniste des récepteurs opiacés μ , δ et κ . On a montré que l'administration de naloxone provoquait une hyperalgésie après différents stimuli nociceptifs en particulier en état de stress. En temps normal, la sensibilité à la douleur n'est pas régulée par un tonus inhibiteur opioïde endogène. Lors d'un stress, une sécrétion opioïde endogène inhibe partiellement la douleur. Cette régulation de la douleur est antagonisée par la naloxone (73).

La neurobiologie de l'effet placebo est née le jour de la découverte de sa réversibilité par la naloxone. (76) : des patients opérés des dents de sagesse et soulagés par un placebo se plaignaient d'une recrudescence douloureuse après l'administration de naloxone. La mise en jeu de systèmes opioïdes cérébraux par l'effet placebo a été récemment mise en évidence par imagerie. La partie rostrale du cortex cingulaire antérieur est impliquée dans la modulation de la douleur et l'analgésie opiacée. L'imagerie par émission de positons a montré qu'il existait une augmentation de l'activité cérébrale dans la région rostrale du cortex cingulaire antérieur après administration d'un placebo et de rémifentanyl (77).

En 1983, Gracely montrait que l'effet placebo reposait aussi sur des mécanismes indépendants de la naloxone : après chirurgie dentaire, des patients recevaient d'abord de la naloxone sans le savoir puis du fentanyl ou un placebo explicitement, l'effet analgésique du fentanyl était antagonisé par la naloxone à la différence du placebo. L'effet placebo pouvait donc se manifester après blocage des systèmes opioïdes (78). Finalement, la naloxone inhibe en partie de l'effet placebo. Quels sont les autres mécanismes en jeu ?

5.3.4.2.2. Psychologie.

Deux facteurs principaux entrent en jeu : la suggestion et le conditionnement.

La suggestion consiste à donner l'espoir d'un soulagement au patient. Le conditionnement est l'état qui résulte de l'association faite par le patient entre l'administration d'un médicament actif et ses effets. Le conditionnement peut être réalisé à l'aide d'antalgiques opiacés ou non-opiacés. Amanzio et Benedetti ont utilisé un modèle de douleur par ischémie du bras (garrot) pour étudier les rôles respectifs de la suggestion et du conditionnement opiacé ou non dans l'effet placebo.

La suggestion seule (injection d'un placebo décrit comme un antalgique puissant) produit un effet placebo réversible par la naloxone. L'association d'un conditionnement par la morphine (injections préalables de morphine, patient informé pendant 3 jours) à la suggestion (injection d'un placebo le 4^{ème} jour décrit comme de la morphine) produit un effet placebo plus puissant que le conditionnement seul, cet effet est réversible par la naloxone. De la même façon, l'association suggestion et conditionnement non opiacé (kétorolac) est plus efficace que le conditionnement seul. L'association suggestion-conditionnement non opiacé est réversible partiellement par la naloxone tandis que le conditionnement non opiacé seul produit un effet placebo insensible à la naloxone (79). La mise en jeu de la suggestion ou du conditionnement dans la genèse de l'effet placebo a été mieux expliquée en 2003. La même équipe a opposé le conditionnement et la suggestion en utilisant le même modèle de douleur que précédemment. Les mesures se sont intéressées à des processus physiologiques conscients (douleur, capacité motrice) et à des facteurs inconscients (sécrétion d'hormonale). Il apparaît que l'effet placebo est médié par le conditionnement lorsque des fonctions physiologiques inconscientes sont en jeu tandis que la suggestion agit sur les fonctions conscientes (80).

5.3.4.3. Placebo sujet d'étude et étude contre placebo.

Une métaanalyse a comparé l'effet placebo observé dans les essais cliniques par rapport aux études sur l'effet placebo. L'analgésie par effet placebo est statistiquement moins importante dans les essais cliniques ($p=0,003$). Cette variation dans l'effet placebo est vraisemblablement en rapport avec les différences d'information faite aux patients. En effet, dans 20 sur 23 essais cliniques étudiés, les sujets savaient qu'ils avaient une chance sur deux de recevoir un placebo. A l'inverse dans 12 des 14 études sur les mécanismes de l'effet placebo, les patients pensaient recevoir un analgésique puissant. On peut donc mettre cette variation de l'effet placebo sur le compte du manque de suggestion lors des essais cliniques. Dans la mesure où l'effet placebo varie selon le contexte, il semble intéressant de déterminer les facteurs qui influencent la puissance de l'effet placebo (81).

5.3.4.4. Puissance de l'effet placebo.

La puissance de l'effet placebo varie selon la façon dont il a été induit. Le conditionnement et la suggestion utilisés seuls produisent le même niveau d'effet placebo (79). Par contre, l'association du conditionnement et de la suggestion majore l'effet placebo (81). Cette observation est probablement en rapport avec une meilleure perception du placebo par le patient. Dans une étude en cross-over (82), des patients douloureux chroniques recevaient soit de la morphine puis un placebo ou une deuxième dose de morphine, soit un placebo puis de la morphine ou un deuxième placebo. Ceux qui recevaient de la morphine en premier gardaient la même qualité d'analgésie quelle que soit la seconde drogue reçue. Les sujets qui avaient reçu d'abord un placebo ne ressentaient aucune amélioration de l'analgésie après la deuxième injection même s'il s'agissait de morphine. L'effet placebo semble donc lié à la perception de l'agent et à l'espoir d'efficacité que les patients attachent à son administration (83).

L'administration de morphine sous-cutanée est une technique d'analgésie postopératoire quotidiennement utilisée après pose de prothèse de hanche. Dans le cadre de l'essai que nous avons mené, nous avons été surpris de ne pas retrouver de différence entre le groupe morphine sous-cutanée et le groupe placebo. Ce résultat peut être expliqué par la puissance de l'effet placebo : les sujets de l'étude bénéficiaient d'un conditionnement opiacé par administration de morphine intraveineuse en SSPI puis en PCA et il leur était suggéré que les injections sous-cutanées de morphine étaient le traitement habituel après pose de prothèse de hanche. De la même façon, l'effet placebo peut avoir perturbé l'évaluation de l'efficacité de la morphine orale à libération immédiate puisque les comprimés administrés étaient décrits comme une nouvelle formulation de morphine. Toutes les conditions étaient réunies pour engendrer un effet placebo maximal chez les sujets de l'étude.

5.3.5. Rôle de la population.

5.3.5.1. Age.

L'âge global de la population aurait du motiver une adaptation posologique de la morphine sous-cutanée (67). L'utilisation de la pompe PCA chez les sujets âgés est sujette à controverse depuis plusieurs années. Toutefois, des travaux récents tendent à montrer que

cette technique est efficace et fiable chez le sujet âgé sans majoration associée des troubles cognitifs (60, 84, 85).

5.3.5.2. Pathologie en cause.

Presque 90% des patients inclus bénéficiaient d'une pose de prothèse de hanche dans les suites d'une coxarthrose primitive.

Le nombre de patients atteints d'une forme secondaire de coxarthrose (10 patients) était trop faible dans cette étude pour tirer des conclusions concernant cette sous-population.

5.3.5.3. Douleur préopératoire.

L'intensité de la douleur préopératoire a un impact sur la consommation de morphine postopératoire après remplacement prothétique de hanche (59) : les besoins postopératoires en morphine sont significativement plus élevés chez les patients se plaignant d'une douleur intense que chez les patients exprimant une douleur faible ou modérée avant l'intervention. Le recueil du score de douleur préopératoire était prévu dans le protocole d'étude mais les données manquantes étaient trop nombreuses lors de l'exploitation des cahiers d'observation pour obtenir des résultats interprétables.

5.3.5. Rôle de la PCA.

5.3.5.1. Programmation.

Lors du protocole d'étude, la programmation de la PCA était la suivante : bolus : 1 mg, période réfractaire 10 min, maximum en 4 heures : 30mg. Une période réfractaire trop longue peut minimiser le nombre de bolus délivrés au patient. La tendance actuelle tend à diminuer la durée de période réfractaire à 6 ou 7 minutes. Imposer une limite de consommation par 4 heures semble aujourd'hui inutile. En effet, il semble exister un phénomène d'autolimitation chez les patients.

5.3.5.2. PCA morphine comme analgésie de secours.

Dans la littérature, le mode d'administration en PCA semble supérieur aux modes d'administration traditionnels de la morphine (86, 87, 88). Cependant, une étude récente ne retrouve pas cette supériorité chez le sujet âgé (60). Ce point de vue semble partagé par d'autres équipes (89, 90) qui considèrent que la PCA est plus chère, n'offre pas d'avantages cliniques puisque la diminution des scores de douleur sous PCA est faible (60).

Si la supériorité de la PCA sur les autres modes d'administration de la morphine n'est pas encore vraiment établie, son efficacité est certaine. Le mode PCA présente par ailleurs l'avantage de pouvoir chiffrer précisément la consommation de morphine en temps réel.

5.3.5.3. PCA comme outil d'évaluation.

L'utilisation de la mesure de la consommation de morphine intraveineuse en PCA comme outil d'évaluation de l'efficacité antalgique s'est développée depuis plusieurs années. Cependant, son utilisation courante limitée par plusieurs biais.

La programmation stricte peut être un obstacle à son rôle d'outil d'évaluation si le nombre de bolus demandés non reçus est trop grand.

La PCA ne peut être mise en route sans avoir évalué les capacités de compréhension du patient. Chez le sujet âgé notamment, la réalisation d'un Minimum Mental State (MMS) fait partie des bonnes pratiques : le score doit être supérieur à 17 pour proposer une PCA (91).

La PCA est bien adaptée au sujet jeune et serait préférable, pour certains, chez le sujet âgé : en effet, son utilisation diminuerait le risque de dépression respiratoire et de confusion postopératoire (84). Mais cet argument semble un peu spéculatif : l'existence d'une confusion préopératoire étant un facteur de risque de confusion postopératoire (92), l'utilisation de la PCA chez des sujets âgés élimine d'emblée les patients confus plus susceptibles de le rester en postopératoire. Toutefois, il semble exister une tendance à une moindre auto-administration avec l'âge (93,94) expliquée par les modifications pharmacologiques liées au vieillissement (93, 95, 96). De plus, plusieurs études semblent indiquer des altérations cognitives lors de l'utilisation de la PCA chez le sujet âgé par rapport aux traitements traditionnels (85, 97, 98, 99). Un seul article trouve des MMS comparables chez des sujets âgés bénéficiant d'une PCA morphine par rapport à ceux recevant de la morphine sous-cutanée(60).

La PCA n'est pas donc l'outil idéal mais le moins mauvais.

5.3.6. Statistiques.

Des placebos strictement identiques aux traitements efficaces (seringues de morphine et comprimés de morphine orale à libération immédiate) ont été utilisés pour tous les patients. L'ensemble des traitements administrés était préparé pour chaque patient à la pharmacie centrale de sorte que le double aveugle a toujours été respecté durant l'étude.

Les écart-types de consommation cumulée de morphine étaient grands dans les trois groupes. Ils étaient bien supérieurs aux prévisions utilisées lors du calcul du nombre de patients à inclure pour obtenir une puissance de 80%. La puissance rétrospective calculée de cette étude avec une population de 90 patients est de 13%. Les chances de se tromper en concluant qu'il n'existe aucune différence entre la morphine orale à libération immédiate, la morphine sous-cutanée et le placebo sont de 87%. Compte tenu de ces écart-types de consommation, il aurait fallu 259 patients par groupe pour mettre en évidence une différence. D'une part, il n'est pas matériellement envisageable de réaliser une telle étude dans un seul centre. D'autre part, la signification clinique d'une telle étude serait sujette à caution.

5.4. Scores de douleur.

5.4.1. EVS Echelle Verbale Simple ou EVA Echelle Visuelle Analogique ?

L'EVA est un outil performant et précis d'évaluation de la douleur. Mais son utilisation au lit du patient n'est pas toujours aisée (nécessité d'un état de veille compatible avec sa manipulation et d'une éducation préalable). L'EVS quoique moins précise est plus facile à mettre en œuvre et semble un moyen plus simple d'évaluer la douleur du point de vue du patient (100). C'est pourquoi, nous avons choisi d'utiliser des EVS dans le cadre de cette étude. Des scores comme le MPQ (Mac Gill Pain Questionnaire) et le PPI (Present Pain Intensity) n'ont pas été retenus car leur performances varient avec l'âge. En effet, chez les patients âgés, le MPQ et le PPI sont moins élevés que chez des patients jeunes pour une même intensité douloureuse (101).

5.4.2. Résultats de scores de douleur au repos.

Les scores de douleur restaient bas (douleur absente ou faible essentiellement) tout au long de l'étude. Ces résultats étaient satisfaisants d'un point de vue éthique : aucune différence n'apparaissait entre les groupes morphine et le groupe placebo ce qui montre que la PCA a bien joué son rôle d'analgésie de secours.

Toutefois, cette douleur faible avant traitement (scores bas en sortie de SSPI après titration en morphine) a pu empêcher de mettre en évidence l'effet antalgique de la morphine orale à libération immédiate. « No pain, no gain » : le raisonnement appliqué au modèle chirurgical (cf 5.2.1.1.) est également valable ici, les patients doivent avoir mal pour pouvoir montrer l'efficacité antalgique d'un traitement (61,62).

5.4.3. Scores de douleur au mouvement.

La douleur à la mobilisation n'a pas été évaluée dans notre étude parce que d'une part, la morphine, quel que soit son mode d'administration, est peu efficace sur les douleurs dynamiques. Les scores de douleur à la mobilisation sous morphine restent hauts (60). Seuls les anesthésiques locaux permettent d'obtenir une bonne analgésie lors des mouvements (102, 103). D'autre part, la mobilisation était peu importante durant les 48 heures de notre étude : mobilisation passive douce assistée durant le deuxième jour. Toutefois, nous sommes incapables de dire si l'administration de morphine orale influence les scores de douleur au mouvement.

5.5. Effets secondaires.

La littérature est controversée à propos de l'influence du mode d'administration de morphine sur l'incidence des effets secondaires. Pour certains, il n'existe pas de différence notamment avec la morphine intramusculaire (89). Pour d'autres, le mode PCA est responsable de moins d'effets indésirables (97).

5.5.1. Sédation.

Dans notre essai, aucun cas de sédation nécessitant un traitement spécifique n'était rapporté. La nouvelle formulation de morphine orale ne semble donc pas responsable d'un surcroît de sédation par rapport au placebo ou à la morphine sous-cutanée. Les patients étaient éveillés ou facilement réveillables tout au long de l'étude dans les trois bras. On observait toutefois un pic de sédation durant la première nuit postopératoire et le lendemain matin dont l'origine semble difficilement imputable à la morphine seule. La sédation nocturne peut être liée simplement au cycle nyctéméral ou à un manque de sommeil datant d'avant l'intervention.

5.5.2. Respiration.

Aucun cas de dépression respiratoire n'était rapporté dans notre essai.

La dépression respiratoire est l'effet secondaire le plus redouté de la morphine et le plus redoutable chez le sujet âgé (104).

L'incidence de cet effet indésirable rare est difficile à évaluer pour les différents modes d'administration de la morphine : 0,2 à 0,9% par voie générale *versus* 0,1 à 0,8% en mode PCA (105, 106). Par contre, il est bien établi que l'utilisation d'un débit de base de morphine intraveineuse, en dehors d'indications spécifiques comme la consommation chronique de morphiniques, est associée à une majoration du risque de dépression respiratoire : 1,1 à 3,2% (104).

5.5.3. Nausées, vomissements.

Les nausées et vomissements étaient peu fréquents dans notre étude : moins de 10 % des cas. Ils évoluaient favorablement sous dropéridol sauf dans un cas où l'association à l'ondansétron s'avérait nécessaire. Il n'existait pas de différence entre les groupes, ce qui signifierait que l'apparition de nausées, vomissements est indépendante du mode d'administration de la morphine. Cette affirmation doit être tempérée. En effet, les trois groupes recevaient de la morphine par une voie commune : la voie intraveineuse.

Dans notre essai, l'incidence des nausées, vomissements semble plus faible que dans la littérature où elle peut atteindre 30 à 40 % des patients (60, 85, 89).

5.5.4. Prurit.

Cet effet indésirable apparaissait chez trois patients au cours de la deuxième journée de l'étude. Le prurit était toujours léger et bien toléré. Il ne nécessitait pas l'administration d'un traitement spécifique. Le prurit est peu fréquent sous morphine par voie générale mais il est commun et souvent invalidant en cas d'administration par voie péridurale.

5.5.5. Autres.

D'autres effets indésirables de la morphine étaient rapportés au cours de notre étude. Un cas de rétention aiguë d'urine traité avec succès par naloxone était signalé au cours de notre étude tandis qu'un patient sortait du protocole suite à l'apparition de troubles cognitifs. Une étude retrouve une incidence identique de troubles cognitifs sous morphine sous-cutanée et sous PCA morphine chez le sujet âgé (60).

5.6. Satisfaction globale.

La satisfaction globale en fin d'étude est bonne voire excellente. Les médecins étaient plus enthousiastes que les patients. L'utilisation d'outils globaux d'évaluation dans les essais concernant l'analgésie a été récemment critiquée. Des patients devaient évaluer globalement un antalgique tandis qu'on mesurait l'efficacité du médicament par des scores de soulagement. 25% des patients qui jugeaient le médicament « excellent » alors que leur soulagement était faible. *A contrario*, 37 % des patients qui considéraient que le traitement était « bon » et 5% de ceux qui l'estimait « moyen » percevaient un soulagement franc. Dans cet essai, certains sujets bénéficiaient de l'administration de morphine tandis que les autres recevaient du lornoxicam. La morphine étant responsable de plus d'effets secondaires que le lornoxicam, l'appréciation globale n'atteignait jamais le maximum dans le groupe morphine à la différence de l'autre groupe (106).

Les soignants ignorent souvent les désagréments liés aux effets indésirables comme les nausées, vomissements, le prurit et la constipation qui sont considérés comme des effets secondaires mineurs parce qu'ils ne mettent pas en jeu le pronostic vital alors qu'ils altèrent fortement la qualité du séjour du patient.

6. CONCLUSION.

La morphine orale à libération immédiate est une nouvelle formulation prometteuse qui a déjà fait ses preuves dans la gestion de la douleur chronique. L'emploi de morphine à libération intermédiaire ou prolongée avait déjà été proposée en périopératoire avec un succès relatif. L'efficacité de la morphine orale à libération immédiate comme arme thérapeutique de l'analgésie postopératoire est encore incertaine. Sa pharmacologie semblait être très intéressante dans le cadre de l'analgésie postopératoire : maniabilité, facilité de prise par les patients et administration simplifiée pour le personnel soignant.

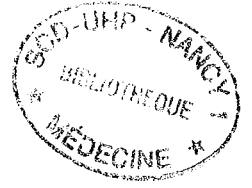
Après pose de prothèse totale de hanche sous anesthésie générale, il semble, d'après notre essai, que la morphine orale à libération immédiate n'ait pas fait ses preuves par rapport au placebo et à un traitement de référence. Ce résultat peut sembler décevant de prime abord. Toutefois, il est aussi essentiel de savoir si cette nouvelle formulation de morphine est à inclure ou à exclure des antalgiques utilisables en postopératoire. D'autre part, la morphine sous-cutanée, considérée comme traitement de référence n'a pas non plus montré sa supériorité par rapport au placebo dans notre étude. Ce résultat plus surprenant jette un doute sur la qualité du protocole que nous avons employé et le choix d'une chirurgie trop peu douloureuse pour qu'une différence significative puisse être mise en évidence entre les différents antalgiques.

L'emploi de la morphine n'a peut-être pas été parfaitement adapté. On peut penser en particulier que de plus fortes doses de morphine orale associées à un rythme d'administration plus soutenu et une adaptation posologique de la morphine sous-cutanée auraient pu modifier les résultats de notre étude.

L'effet placebo est souvent sous-estimé dans le cadre des essais thérapeutiques. A l'heure où on commence à en comprendre les mécanismes et la puissance, il faut admettre que son rôle n'a probablement pas été négligeable dans nos résultats.

Par ailleurs, la puissance de notre étude après calcul rétrospectif est très faible. Dire que cette étude condamne l'utilisation de la morphine orale à libération immédiate est hasardeux. Cependant, des données pharmacocinétiques récentes semblent suggérer que la biodisponibilité de la morphine orale à libération immédiate après une anesthésie générale serait bien moindre que ce que les données pharmacocinétiques chez le sujet sain laissaient

espérer. Cette information reste à confirmer. Elle pourrait toutefois ouvrir de nouvelles pistes comme celle de réserver la morphine orale à libération immédiate au relais analgésique après anesthésie loco-régionale.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



1. KRAKOWSKI I.

Douleur et cancer : actualités.
Bull Cancer 1999 ; 86 : 105-13.

2. KRAKOWSKI I *et al.*

Recommandations pour une bonne pratique dans la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte et chez l'enfant.
Bull Cancer 1995 ; 82 : 245-315.

3. PATT RB.

Breakthrough pain in cancer patients : characteristics, prevalence and treatment.
Oncology 1998 ; 12 : 1035-46.

4. LASSAUNIERE JM.

Utilisation de l'interdose de morphine dans la douleur cancéreuse.
Rev Prat 1997 ; 378 : 17-9.

5. Brochure scientifique ACTISKENAN[®].

1999. Laboratoire Upsa.

6. OSBORNE R, JOEL S, TREW D, SLEVEN M.

Morphine and metabolite behavior after different route of administration : demonstration of the importance of the active metabolite morphine -6-glucuronide.
Clin Pharmacol Ther 1990 ; 47 : 12-9.

7. SAWE J.

High dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical pharmacokinetic considerations for oral treatment.
Clin Pharmacokinet 1986 ; 11 : 87-106.

8. BRUNK F, DELLE M.
Morphine metabolism in man.
Clin Pharmacol Ther 1974 ; 16 : 51-7.

9. HOSKIN PJ, HANKS GW, AHERNE GW, CHAPMAN D, LITTLETON P, FILSHIE J.
The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers.
Br J Clin Pharmacol 1989 ; 27 : 499-505.

10. GOURLAY GK, CHERRY DA, COUSINS MJ.
A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer.
Pain 1986 ; 25 : 297-312.

11. SAWE J, DAHLSTROM B, PAALZOW L, RANE A.
Morphine kinetics in cancer patients.
Clin Pharmacol Ther 1981 ; 30 : 629-35.

12. SAWE J, SVENSSON JO, RANE A.
Morphine metabolism in cancer patients on increasing oral doses – no evidence for autoinduction or dose-dependence.
Br J Clin Pharmacol 1983 ; 16 : 85-93.

13. GOURLAY GK, PLUMMER JL, CHERRY DA.
Chronopharmacokinetic variability in plasma morphine concentrations following oral doses of morphine solution.
Pain 1995 ; 61 : 375-81.

14. DERBYSHIRE DR, BELL A, PARRY PA, SMITH G.
Morphine sulphate slow release. Comparison with i.m. morphine for postoperative analgesia.
Br J Anaesth 1985 ; 57 : 858-65.

15. BANNING AM, SCHMIDT JF, CHRAEMMER-JORGENSEN B, RISBO A.
Comparison of oral controlled release morphine and epidural morphine in the management of postoperative pain.
Anesth Analg 1986 ; 65 : 385-8.
16. PINNOCK CA, DERBYSHIRE DR, ACHOLA KJ, SMITH G.
Absorption of controlled release morphine sulphate in the immediate postoperative period.
Br J Anaesth 1986 ; 58 : 868-71.
17. LEW JK, MOBLEY KA, ACHOLA KJ, HORNE A, SMITH G.
Postoperative absorption of controlled-release morphine sulphate. A study in patients given no parenteral opioids.
Anesthesia 1989 ; 44 : 101-3.
18. OLSEN GD.
Morphine binding to human plasma proteins.
Clin Pharmacol Ther 1975 ; 17 : 31-5.
19. SPECTOR S, VESELL ES.
Disposition of morphine in the man.
Science 1971 ; 174 : 421-2.
20. DAHLSTROM B, BOLME P, FEYCHTING H, NOACK G, PAALZOW.
Morphine kinetics in children.
Clin Pharmacol Ther 1979 ; 26 : 354-65.
21. STANSKI DR, GREENBLATT DJ, LOWENSTEIN E.
Kinetics of intravenous and intramuscular morphine.
Clin Pharmacol Ther 1978 ; 24 : 52-4.
22. DAHLSTROM B, TAMSEN A, PAALZOW L, HARTVIG P.
Patient-controlled analgesic therapy, part IV : pharmacokinetics and analgesic plasma concentrations of morphine.
Clin Pharmacokinet 1982 ; 7 : 266-79.

23. OWEN JA, SITAR DS, BERGER L, BROWNELL L, DUKE PC, MITENKO PA.
Age-related morphine kinetics.
Clin Pharmacol Ther 1983 ; 34 : 364-8.
24. YEH SY, GORODETZKY CW, KREBS KA.
Isolation and identification of morphine 3- and 6-glucuronides, morphine 3,6-diglucuronide, morphine 3-etheral sulfate, normorphine, and normorphine 6-glucuronide as morphine metabolites in humans.
J Pharm Sci 1997 ; 66 : 1288-93.
25. SMITH MT.
Neuroexcitatory effects of morphine and dihydromorphine : evidence implicating the 3-glucuronide metabolites.
Clin Exp Pharmacol Physiol 2000 ; 27 : 524-8.
26. CHRISTRUP LL.
Morphine metabolites.
Acta Anaesthesiol Scand 1997 ; 41 : 116-22.
27. LOTSCH J, STOCKMANN A, KOBAL G, et al.
Pharmacokinetics of morphine and its glucuronides after intravenous infusion of morphine and morphine-6-glucuronide in healthy volunteers.
Clin Pharmacol Ther 1996 ; 60 : 316-25.
28. SAWE J, ODAR-CEDERLOF I.
Kinetics of morphine in patients with renal failure.
Eur J Clin Pharmacol 1987 ; 32 : 377-82.
29. KART T, CHRISTRUP LL, RASMUSSEN M.
Recommended use of morphine in neonates, infants and children based on literature review : part II-clinical use.
Paediatr Anaesth 1997 ; 7 : 93-101.

30. DON HF, DIEPPA RA, TAYLOR P.
Narcotic analgesics in anuric patients.
Anesthesiology 1975 ; 42 : 745-7.
31. FAURA PP, COLLINS SL, MOORE RA, MacQUAY HJ.
Systematic review of factors affecting the ratios of morphine and its major metabolites.
Pain 1998 ; 74 : 43-53.
32. HASSELSTROM J, ERIKSSON S, PERSSON A, RANE A, SVENSSON JO, SAWE J.
The metabolism and bioavailability of morphine in patients with severe liver cirrhosis.
Br J Clin Pharmacol 1990 ; 29 : 289-97.
33. GLARE PA, WALSH TD.
Clinical pharmacokinetics of morphine.
Ther Drug Monit 1991 ; 13 : 1-23.
34. BERCKENSTADT H, SEGAL E, MAYAN H, et al.
The pharmacokinetics of morphine and lidocaine in critically ill patients.
Intensive Care Med 1999 ; 25 : 110-2.
35. FROMM MF, ECKHARDT K, LI S, et al.
Loss of analgesic effect of morphine due to coadministration of rifampicin.
Pain 1997 ; 72 (1-2) : 261-7.
36. AASMUNDSTAD T, STORSET P.
Influence of ranitidine on the morphine-3-glucuronide to morphine-6-glucuronic ratio after oral administration of morphine in humans.
Human Exp Toxicol 1998 ; 17 : 347-52.
37. KEST B, SARTON E, DAHAN A.
Gender differences in opioid-mediated analgesia : animal and human studies.
Anesthesiology 2000 ; 93 : 539-47.

38. CONRAZIER T.

Reconnaître et prendre en charge une coxarthrose.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie pratique de médecine,7-020,1998, 4p.

39. DUTHIE R B , BENTLEY G.

Osteoarthritis of the hip.

Mercer's orthopaedic surgery. 9th edition, Ed Arnold 1997.pp789-810.

40. LEQUESNE M.

Coxopathies chroniques de l'adulte : diagnostic et traitement.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Appareil locomoteur, 14-308-A10, 2000, 21 p.

41. LEQUESNE M.

La coxarthrose : critères de diagnostic, étiologies sur 200 cas. Rôle de la dysplasie congénitale.

In : Jeyron JG éd. Epidemiology of osteoarthritis. Rueil-Malmaison : Geigy, 1981 : 198-210.

42. MAC GREGOR AJ, ANTONIADES L, MATSON M, SPECTOR T.

The genetic contribution to radiographic hip osteoarthritis : a population based twin study.

Arthritis Rheum 1998 ; 41 (suppl 9) : S358.

43. KULKARNI J, ADAMS JE, THOMAS E, SILMAN AJ. Increased risk of osteoarthritis in long-term survivors following lower limb amputation for trauma. (abstract)

Br J Rheumatol 1997 ; 36 (suppl 1) : 49.

44. COURPIED JP ET VASTEL L.

Traitement chirurgical de la coxarthrose.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Appareil locomoteur, 14-315-A10, 1999, 8 p.

45. LEQUESNE M, MERY M, SAMSON M , GERARD P.

Indices of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation. Value in comparison with other assessment tests.

Scand J Rhumato (suppl) 1987 ; 65 : 85-89.

46. BELLAMY N, BUCHANAN WW, GOLDSMITH H, CAMPBELL J, STITT LW.
Validation study of WOMAC : a health status instrument for mesuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee.
J Rheumatol 1988 ; 15 : 1833-1840.
47. ALTMAN R, ALARCON G, APPELROUGH D, BLOCH D, BORENSTEIN D, BRANDT K.
ACR criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip.
Arthritis Rheum 1991 ; 34 : 505-14.
48. SCULTKE KR, CALLAGHAN JJ, KELLEY SS, JOHNSTON RC.
The outcome of Charnley total hip arthroplasty with cement after a minimum twenty years follow up.
J Bone Joint Am 1993 ; 75 : 961-75.
49. WROBLESKY BM, SINEY PD.
Charnley low friction arthroplasty of the hip, long-term results.
Clin Orhtop 1993 ; 292 : 191-201.
50. ROY-CAMILLE R, LAURIN C A , RILEY LH Jr.
Chirurgie de la hanche : prothèses.
Atlas de chirurgie orthopédique. Tome 3 : membre inférieur. Ed Masson 1992,pp 218-270.
51. KERBOULL M
Arthroplastie totale de hanche par voie transtrochantérienne.
Editions techniques. Encylc Med Chir (Paris, France), Techniques Chirrugicales- Orthopédie- Traumatologie, 44-665 (2^{ème} édition), 1994, 12 p.
52. BREN L.
Joint replacement : an inside look.
FDA consumer magazine. March-April 2004, 5 p.

53. BOURKE M *et al.*

A comparison of regularly administered sustained release oral morphine with intramuscular morphine for control of postoperative pain.

Anesth Analg 2000 ; 90 : 427-30.

54. SLOWEY HF *et al.*

Effect of premedication with controlled release oral morphine on postoperative pain : a comparison with intramuscular morphine.

Anesthesia 1985 ; 40 : 438-40.

55. CONIAM SW.

Sustained release morphine for postoperative analgesia.

Anesthesia 1985 ; 40 : 700-1.

56. Mac CORMACK JP *et al.*

A comparison of regularly dosed oral morphine and on-demand intramuscular morphine in the treatment of post surgical pain.

Can J Anaesth 1993 ; 40 : 819-24.

57. DERBYSHIRE DR *et al.*

Morphine sulphate slow release : comparison with i.m. morphine for postoperative analgesia.

Br J Anesth 1985 ; 57 : 858-65.

58. ERGINA PL, GOLD SL, MEAKINS JL.

Perioperative care of the elderly patient.

World J Surg 1993 Mar-Apr ; 17 (2) : 192-8.

59. SLAPPENDEL R, WEBER EW, BUGTER ML, DIRKSEN R.

The intensity of preoperative pain is directly correlated with the amount of morphine needed for postoperative analgesia.

Anesth Analg 1999 Jan ; 88 (1) : 146-8.

60. KEITA H, GEACHAN N, DAHMANI S, COUDERC E, ARMAND C, QUAZZA M, MANTZ J, DESMONTS JM.

Comparison between patient-controlled analgesia and subcutaneous morphine in elderly patients after total hip replacement.

Br J Anaesth 2003 ; 90 (1) : 53-7.

61. AVERBUCH M, KATZPER M.

Baseline pain and response to analgesic medications in the post surgery dental pain model.

J Clin Pharmacol 2000 Feb ; 40 (2) : 133-7.

62. KALSO E, SMITH L, MacQUAY HJ, MOORE RA.

No pain, no gain : clinical excellence and scientific rigour-lessons learned from IA morphine.

Pain 2002 ; 98 : 269-75.

63. DuMANOIR B, LANGLOIS M, CHUAVIN M, FLETCHER D.

Etude de l'efficacité analgésique de la morphine orale à libération immédiate après chirurgie orthopédique : résultats préliminaires d'un essai en double aveugle *versus* placebo.

44^{ème} congrès de la SFAR. Ann Fr Anesth Réanim 2002 ; 21 : R381.

64. ZETLAOUI PJ.

Titration morphinique : SFAR, 41^{ème} congrès national.

Conférences d'actualisation. 1999, Masson. Paris, 365-79.

65. PICO L, HERNOT S, NEGRE I, SAMII K, FLETCHER D.

Peroperative titration of morphine improves immediate postoperative analgesia after total hip arthroplasty.

Can J Anaesth 2000 Apr ; 47 (4) : 309-14.

66. AUBRUN F, MONSEL S, LANGERON O, CORIAT P, RIOU B.

Postoperative titration of intravenous morphine in the elderly patient.

Anesthesiology 2002 Jan ; 96 (1) :17-23.

67. AUBRUN F, BUNGE D, LANGERON O, SAILLANT G, CORIAT P, RIOU B.
Postoperative morphine consumption in the elderly patient.
Anesthesiology 2003 ; 99 : 160-5.
68. AUBRUN F, MONSEL S, LANGERON O, CORIAT P, RIOU B.
Postoperative titration of intravenous morphine.
Eur J Anaesthesiol 2001 ; 18 : 159-65.
69. KLEPSTAD P, KAASA S, JYSTAD A, HVAL B, BORCHGREVINK PC.
Immediate- or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients : a randomized, double-blind trial.
Pain 2003 ; 101 : 193-8.
70. DELBOS A, BOCCARD E.
The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain.
J Pain Symptom Manage 1995 ; 10 : 279-86.
71. 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 (3) : 314-9.
72. PHILIPPON P.
L'effet placebo.
La recherche Jui-Août 2003 ; 366 : 54-7.
73. BENEDETTI F, AMANZIO M.
The neurobiology of placebo analgesia : rom endogenous opioids to cholecystokinin.
Progress in Neurobiology 1997 ; 51 : 109-25.
74. HROBJARTSSON A, GOTZSCHE PC.
Is the placebo powerless ? An analysis of clinical trials comparing placebo to no treatment.
N Eng J Med 2001 May ; 344 (21) : 1594-1602.

75. POLLO A, VIGHETTI S, RAINERO I, BENEDETTI F.
Placebo analgesia and the heart.
Pain 2003 ; 102 : 125-33.
76. LEVINE JD, GORDON NC, FIELDS HL.
The mechanism of placebo analgesia.
Lancet 1978 ; 2 : 654-7.
77. PETROVIC P, KALSO E, PETERSSON KM, INGVAR M.
Placebo and opioid analgesia- imaging a share neuronal network.
Science 2002 ; 295 : 1737-40.
78. GRACELY RH, DUBNER R, WOLSKEE PJ, DEETER WR.
Placebo and naloxone can alter postsurgical pain by separate mechanisms.
Nature 1983 ; 306 : 264-5.
79. AMANZIO M, BENEDETTI F.
neuropharmacological dissection of placebo analgesia : expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems.
J Neurosci 1999 Jan ; 19 (1) : 484-94.
80. BENEDETTI F, POLLO A, LOPIANO L, LANOTTE M, VIGHETTI S, RAINERO I.
Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses.
J Neurosci 2003 May ; 23 (10) : 4315-23.
81. VASE L, ROBINSON ME, VERNE GN, PRICE DD.
The contribution of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation.
Pain 2003 ; 105 : 17-25.
82. MOULIN DE, IEZZI A, AMIREH R, SHARPE WK, BOYD D, MERSKEY H.
Randomized trial of oral morphine for chronic non-cancer pain.
Lancet 1996 ; 347 (8995) : 143-7.

83. PRICE DD, MILLING LS, KIRSCH I, DUFF A, MONTGOMERY GH, NICHOLLS SS.
An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm.
Pain 1999 ; 83 : 147-56.
84. GAGLIESE L, JACKSON M, RITVO P, WOWK A, KATZ J.
Age is not an impediment to effective use of patient-controlled analgesia by surgical patients.
Anesthesiology 2000 ; 93 : 601-10.
85. MANN C, POUZERATTE Y, BOCCARA G, *et al.*
Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery.
Anesthesiology 2000 ; 92 : 433-41.
86. HECKER BR, ALBERT L.
Patient-controlled analgesia: a randomized, prospective comparison between two commercially available PCA pumps and conventional analgesic therapy for postoperative pain.
Pain 1988 ; 35 : 115-20.
87. PASSCHIER J, RUPREHT J, KOENDERS MF, OLREE M, LUITWEILER RL, BONKE B.
Patient-controlled analgesia (PCA) leads to more postoperative pain relief, but also to more fatigue and less vigour.
Acta Anaesthesiol Scand 1993 ; 37 : 659-63.
88. PETERSSON PH, LINDSKOG EA, OWALL A.
Patient-controlled versus nurse-controlled pain treatment after coronary artery bypass surgery.
Acta Anaesthesiol Scand 2000 ; 44 : 43-7.
89. CHOINIERE M, RITTENHOUSE BE, PERREAULT S, *et al.*
Efficacy and costs of patient-controlled analgesia versus regularly administered intramuscular opioid therapy.
Anesthesiology 1998 ; 89 : 1377-88.

90. MUNRO AJ, LONG GT, SLEIGH JW.

Nurse-administred subcutaneous morphine is a satisfactory alternative to intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery.

Anesth Analg 1998 ; 87 : 11-5.

91. LAVAND'HOMMEP, DeKOCK M.

practical guidelines on the postoperative use of patient-controlled analgesia in the elderly.

Drug aging 1998 ; 13 : 9-16.

92. NI CHONCHUBHAIR A, VALACIO R, KELLY J, O'KEEFFE S.

Use of the abbreviated mental test to detect postoperative delirium in elderly people.

Br J Anaesth 1995 ; 75 :481-2.

93. MacINTYRE PE, JARVIS DA.

Age is the best predictor of postoperative morphine requirements.

Pain 1996 ; 64 :357-64.

94. BURNS JW, HODSMAN NB, MacLINTOCK TT, GILLIES GW, KENNY GN, MacARDLE CS.

The influence of patient characteristics on the requirements for postoperative analgesia : a reassessment using patient-controlled analgesia.

Anesthesia 1989 ; 44 : 2-6.

95. BELLEVILLE JW, FOREST WH, MILLER E, BROWN BW.

Influence of age on pain relief from analgesics : a study of postoperative patients.

JAMA 1971 ; 217 : 1835-41.

96. KAIKO RF.

Age and morphine analgesia in cancer patients with postoperative pain.

Clin Pharmacol Ther 1980 ; 28 : 823-6.

97. EGBERT AM, PARKS LH, SHORT LM, BURNETT ML.
Randomized trial of postoperative patient-controlled analgesia versus intramuscular narcotics in frail elderly men.
Arch Intern Med 1990 ; 150 : 1897-903.
98. LYNCH EP, LAZOR MA, GELLIS JE, ORAV J, GOLDMAN L, MARCANTONIO ER.
The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium.
Anesth Analg 1998 ; 86 : 787-95.
99. DUGGLEBY W, LANDER J.
Cognitive status and postoperative pain : older adults.
J Pain Symptom Manage 1994 ; 9 : 19-27.
100. BENHAMOU D.
Evaluation de la douleur postopératoire. Conférences de consensus : prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant.
Ann Fr Anesth Réanim 1998 ; 17 : 555-72.
101. GAGLIESE L, KATZ J.
Age differences in postoperative pain are scale dependent : a comparison of measures of pain intensity and quality in younger and older surgical patients.
Pain 2003 May ; 103 (1-2) : 11-20.
102. CAPDEVILLA X, BARTHELET Y, BIBOULET P, RYCKWAERT Y, RUBENOVITCH J, D'ATHIS F.
Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery.
Anesthesiology 1999 ; 91 : 8-15.
103. LOPER KA, READY LB.
Epidural morphine after anterior cruciate ligament repair : a comparison with patient-controlled intravenous morphine.
Anesth Analg 1989 ; 69 : 826-8.

104. MacINTYRE PE.

Safety and efficacy of patient-controlled analgesia.

Br J Anaesth 2001 Jul ; 87 (1) : 36-46.

105. BAXTER AD.

Respiratory depression with patient-controlled analgesia.

Can J Anesth 1997 Feb ; 41 (2) : 87-90.

106. COLLINS SL, EDWARDS J, MOORE A, SMITH LA, MacQUAY HJ.

Seeking a simple measure of analgesia for mega-trials : is a single global assessment good enough ?

Pain 2001 ; 91 : 189-94.

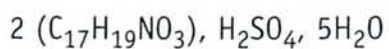
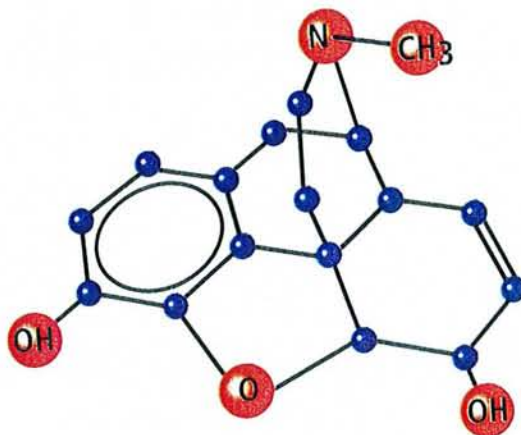


INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES



Tableau 1 : Pharmacocinétique comparée de la morphine entre Actiskénan® et la solution orale de morphine.	26
Tableau 2 : Pharmacocinétique comparée de la M6G entre Actiskénan® et la solution orale de morphine.	27
Tableau 3 : Caractéristiques démographiques.	47
Tableau 4 : Les intervenants médicaux-chirurgicaux.	49
Tableau 5 : Paramètres peropératoires.	50
Tableau 6 : Critère de jugement principal.	52
Tableau 7 : Consommations cumulées de morphine au cours du temps.	53
Tableau 8 : Scores de douleur au repos au cours du temps.	54
Tableau 9 : Scores de sédation au cours du temps.	55
Tableau 10 : Nausées, vomissements postopératoires au cours du temps.	56
Figure 1 : Structure du sulfate morphine (annexe 1)	92
Figure 2 : Concentrations plasmatiques de morphine en fonction du temps (annexe 2)	93
Figure 3 : Concentrations plasmatiques de M6G en fonction du temps (annexe 2)	93
Figure 4 : Arthroplastie totale de hanche cimentée (annexe 3)	94
Figure 5 : Arthroplastie totale de hanche cimentée (suite)	95
Figure 6 : Arthroplastie totale de hanche cimentée (suite)	96
Figure 7 : Arthroplastie totale de hanche cimentée (suite)	97
Figure 8 : Arthroplastie totale de hanche cimentée (suite)	98

ANNEXE 1



La morphine se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche. Elle est inodore. La morphine est soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool et insoluble dans le chloroforme et l'éther.

Figure 1. Structure du sulfate de morphine d'après (5).

ANNEXE 2

Concentrations plasmatiques de morphine ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$)

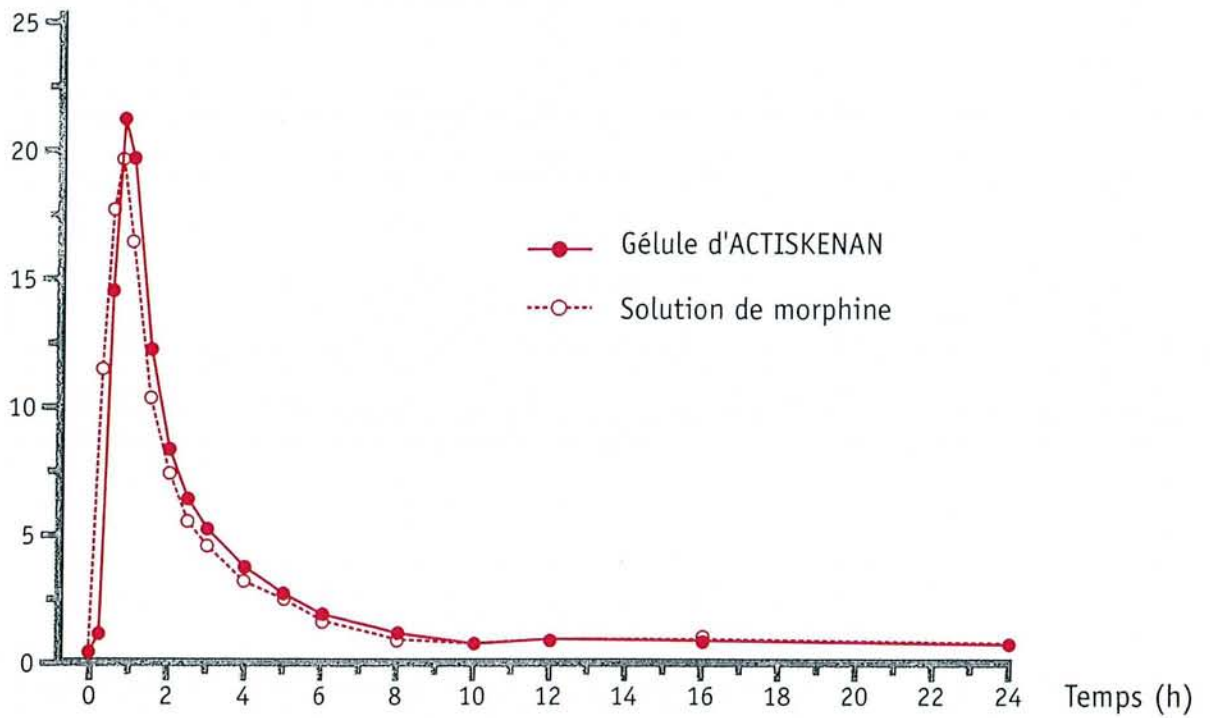


Figure 2. Concentrations plasmatiques de morphine au cours du temps d'après (5).

Concentrations plasmatiques de morphine-6-glucuronide ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$)

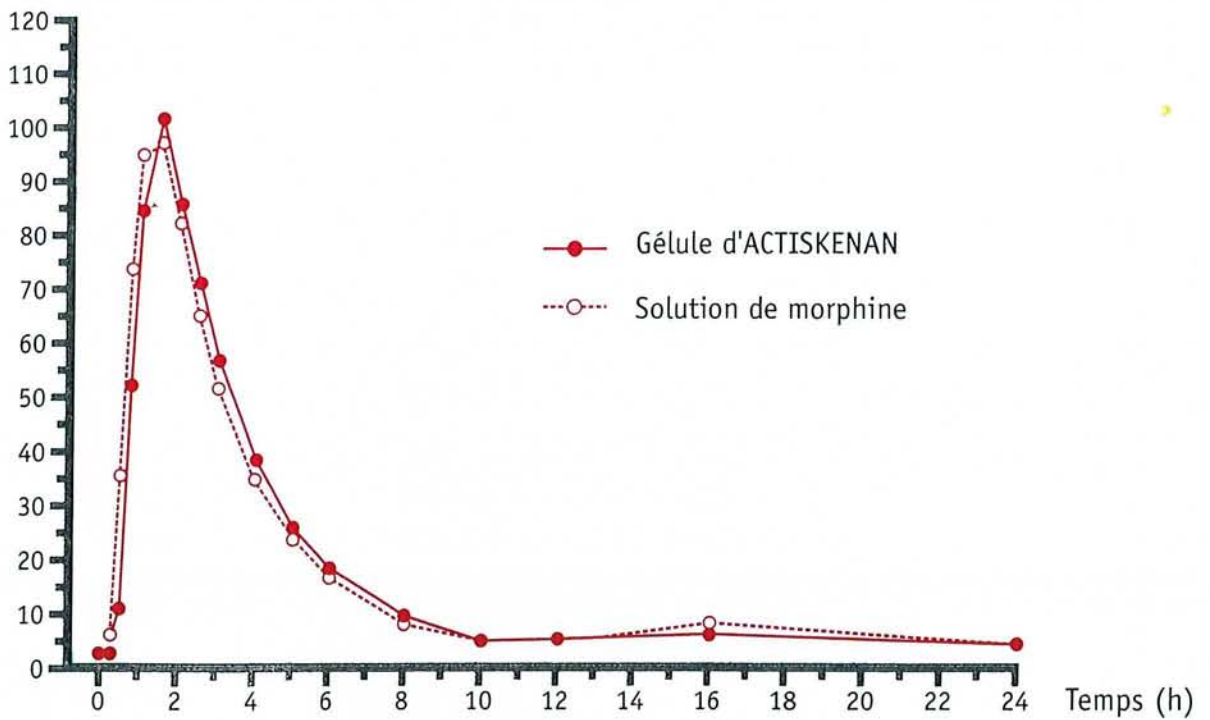
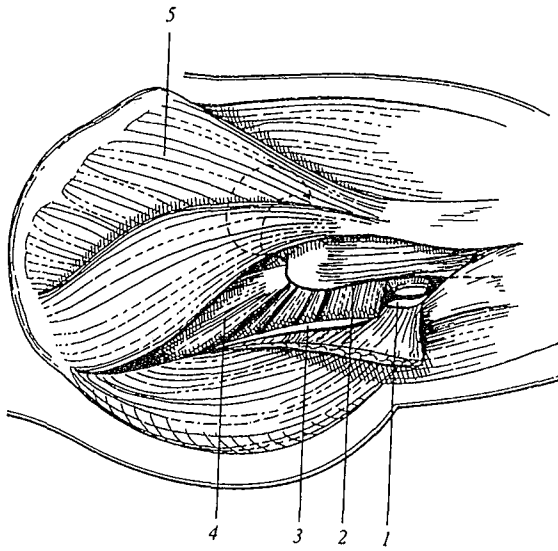


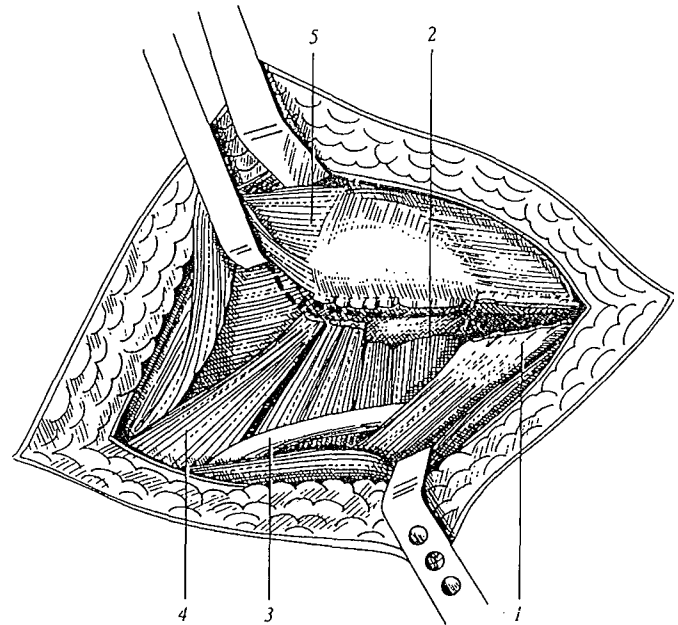
Figure 3. Concentrations plasmatiques de M6G au cours du temps d'après (5).

ANNEXE 3

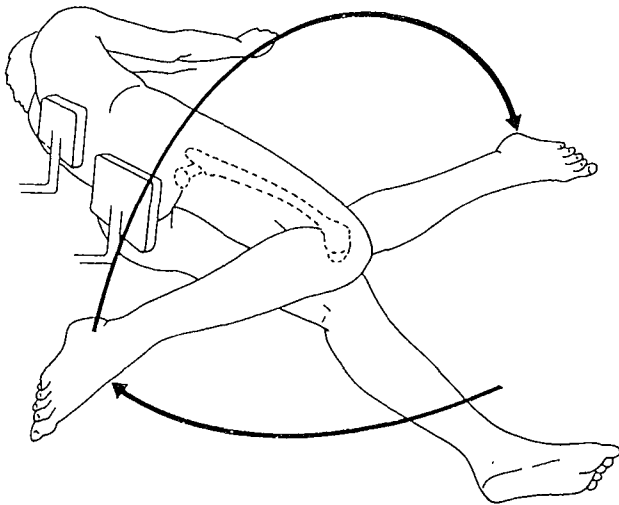


Le grand fessier est récliné vers l'arrière après libération de son insertion fémorale (1).

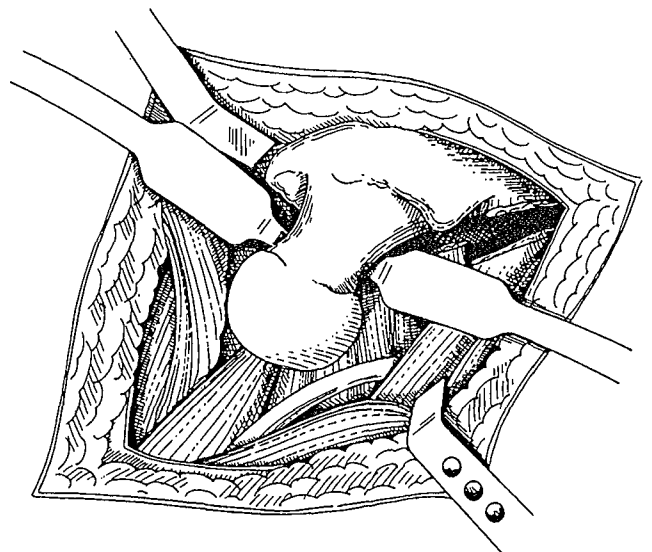
1, insertion fémorale du grand fessier sectionnée; 2, carré crural; 3, nerf sciatique; 4, pyramidal; 5, moyen fessier.



Le pyramidal et les tendons conjoints sont désinsérés du bord postérieur du grand trochanter.

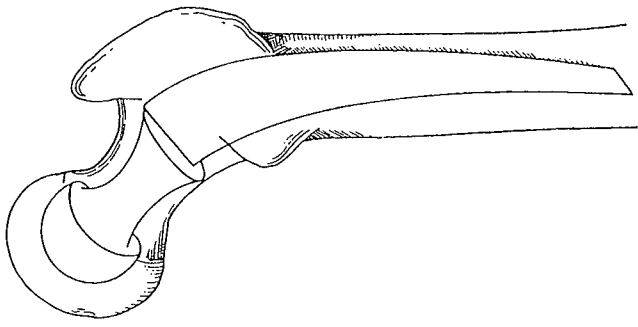


— La hanche est luxée en flexion, abduction et rotation interne.

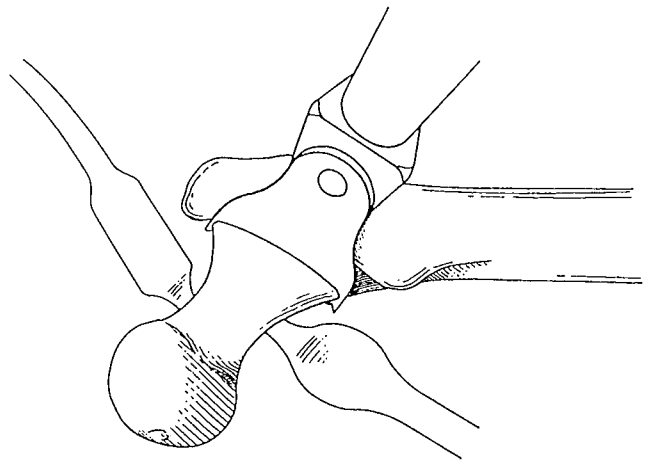


— Exposition du col fémoral.

Figure 4. Arthroplastie totale de hanche cimentée d'après (50).

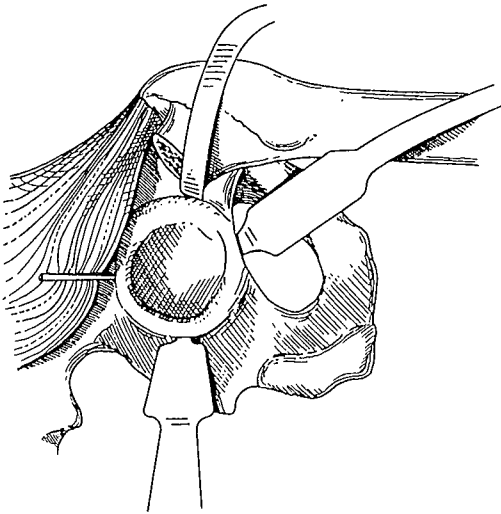


a

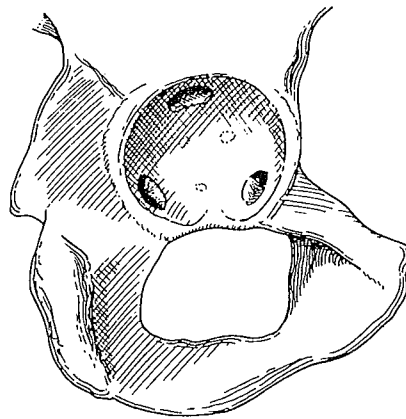


b

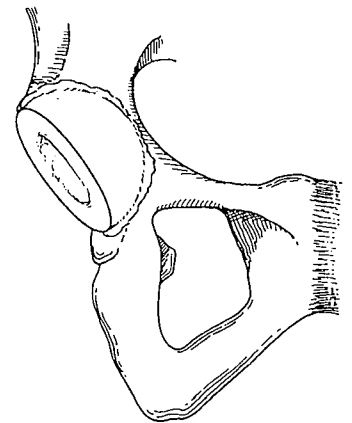
Le col est coupé à la scie oscillante après appréciation de la longueur sur une prothèse fémorale.



— Le cotyle est exposé grâce à trois écarteurs et une broche de Steinmann.

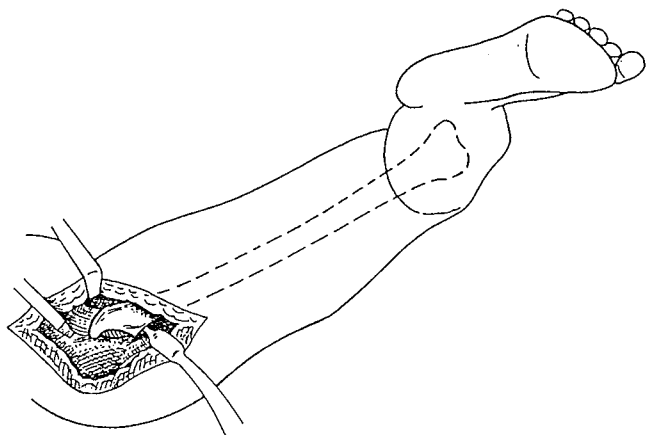


— Des plots de fixation sont préparés dans le pubis, l'ischion et l'ilion.



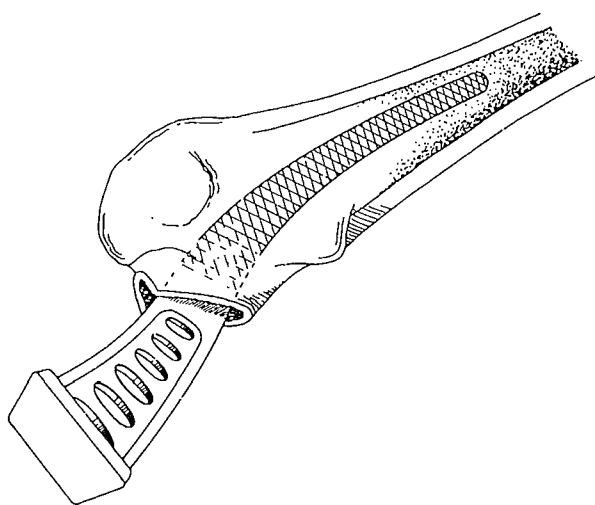
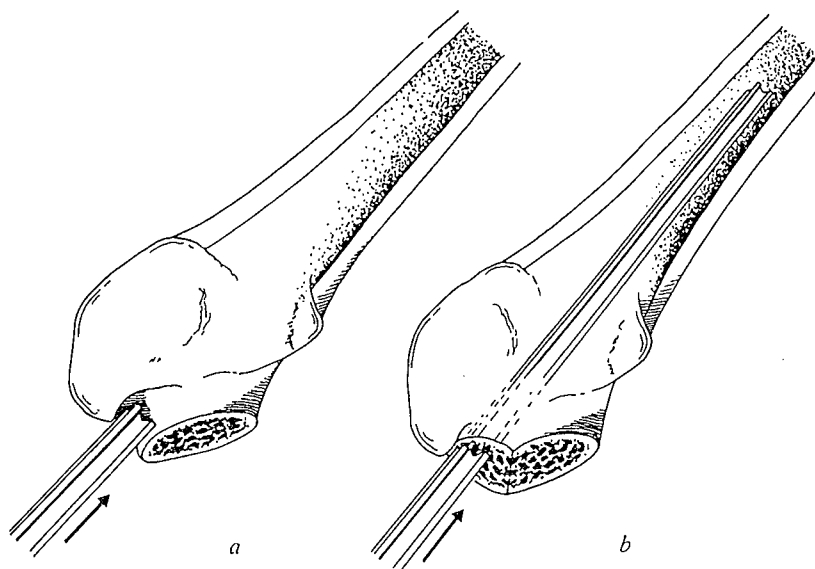
La cupule est maintenue en bonne position jusqu'au durcissement du ciment.

Figure 5. Arthroplastie totale de hanche cimentée d'après (50).



— Le col fémoral est exposé à l'aide d'écarteurs.

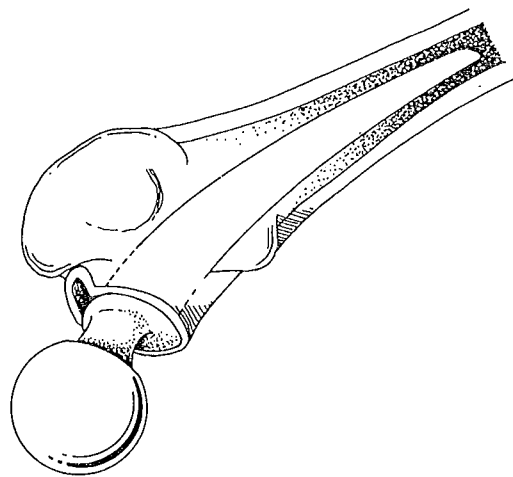
— a et b) Un alésoir en T est poussé pour localiser la cavité médullaire.



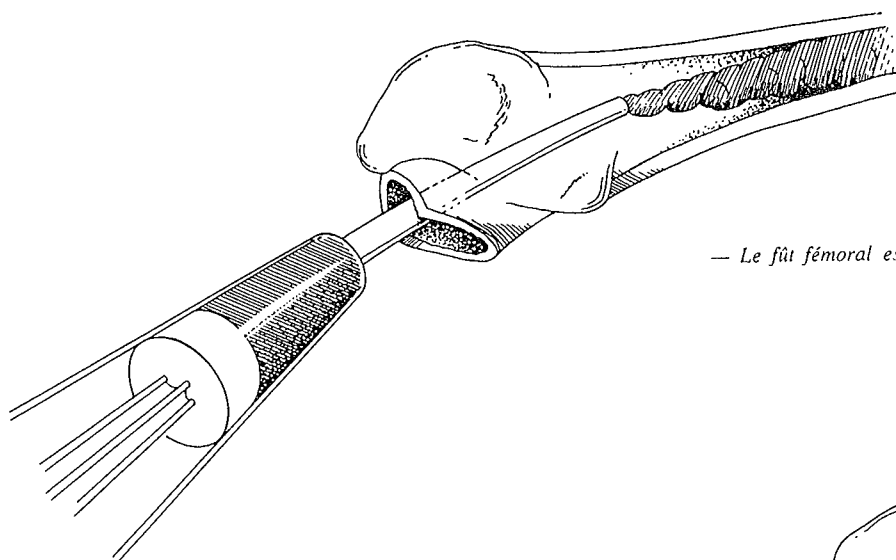
— Le fût fémoral est préparé à la râpe pour recevoir une tige suffisamment large.

Figure 6. Arthroplastie totale de hanche cimentée d'après (50).

— Une prothèse d'essai est mise en place pour apprécier la taille, le contact collerette-Merckel et la longueur du col.



— Le fût fémoral est rempli de ciment à l'aide du pistolet à ciment.



— La prothèse fémorale est introduite.

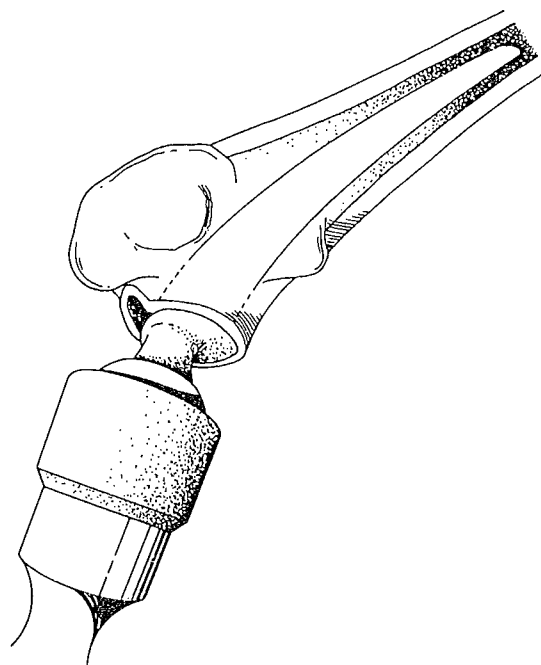
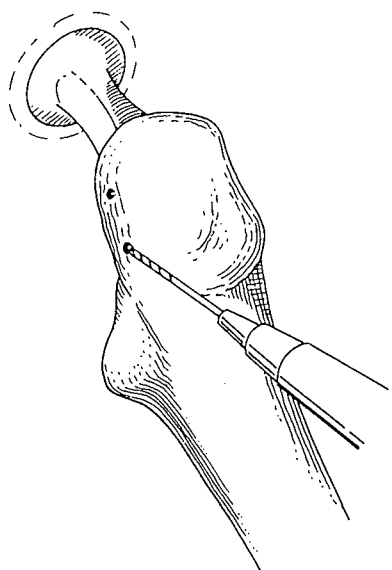
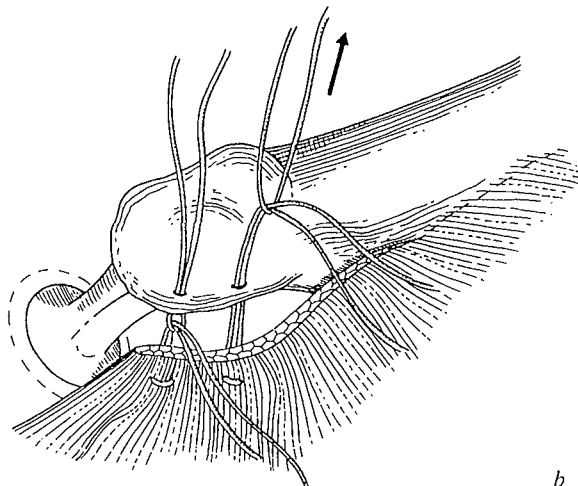


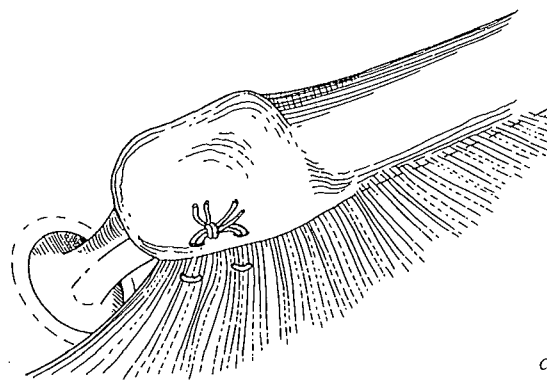
Figure 7. Arthroplastie totale de hanche cimentée d'après (50).



a



b



c

— Le pyramidal et les tendons conjoints sont réinsérés sur le bord postérieur du grand trochanter par des points transosseux au fil non résorbable.

Figure 8. Arthroplastie totale de hanche cimentée d'après (50).

VU

NANCY, le **8 septembre 2004**
Le Président de Thèse

NANCY, le **10 septembre 2004**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **P.M. MERTES**

Professeur **P. NETTER**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **15 septembre 2004**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

