

# Titration morphinique

P.J. Zetlaoui

Département d'anesthésie-réanimation, hôpital de Bicêtre,  
78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre cedex, France

SFAR 97

## POINTS ESSENTIELS

- La titration de la douleur postopératoire par la morphine vise à assurer une analgésie efficace, dans les plus brefs délais, et dans les meilleures conditions de sécurité.
- La titration morphinique se justifie en raison de la très importante variabilité interindividuelle concernant d'une part la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des morphiniques, et d'autre part les besoins d'analgésie pour un même stimulus douloureux.
- La SSPI est l'endroit privilégié pour réaliser une titration postopératoire.
- Le concept de titration nécessite une dose de charge réalisée par des bolus répétés qui seront administrés en fonction de l'évolution de la douleur cotée sur une échelle et sur l'évolution de la sédation et la détection des effets secondaires.
- La morphine est la molécule la plus maniable.
- Chez l'adulte sain, le bolus optimal est de 3 mg ; l'intervalle entre deux bolus est de 5 à 7 minutes.
- Chez l'enfant, le bolus est de  $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ .
- La titration débutée au bloc opératoire permet de réduire le délai d'obtention d'une analgésie efficace.
- Lors de l'utilisation peropératoire de rémifentanyl, la titration sera débutée en salle d'opération.
- Il faut adapter les algorithmes chez le sujet âgé, et chez l'insuffisant rénal.

La titration de la douleur par un morphinique est la première étape de la prise en charge de la douleur postopératoire. Ce concept de titration morphinique tente de satisfaire dans le même temps trois objectifs, l'évaluation de la douleur, son soulagement rapide et l'adaptation de la dose d'antalgique au patient. Comme l'analgésie contrôlée par le patient, la titration vise à satisfaire le besoin d'analgésie perçu comme nécessaire par le patient lui-même. Habituellement réalisée en salle de surveillance postinterventionnelle (SSPI), elle peut, et devrait de plus en plus être initiée en salle d'opération. La titration de la morphine est obligatoirement associée à la notion de « mesure ou d'évaluation » de la douleur, d'évaluation de la sédation et de détection des effets secondaires. C'est particulièrement dans le contexte de la douleur postopératoire que ce concept s'est imposé. Cependant, l'administration intraveineuse de morphine, milligrammes par milligrammes, était recommandée depuis longtemps dans la prise en charge de la douleur à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde [1].

# BASES THÉORIQUES

## Bases pharmacologiques

Les morphiniques se caractérisent par leur très grande variabilité, tant pharmacocinétique que pharmacodynamique. Ainsi, l'optimisation d'un traitement morphinique passe par un processus de titration qui repose sur le concept de la dose de charge. Il s'agit de conduire le patient le plus rapidement possible à des concentrations plasmatiques et/ou cérébrales efficaces pour assurer au mieux et au plus vite l'analgésie postopératoire [2].

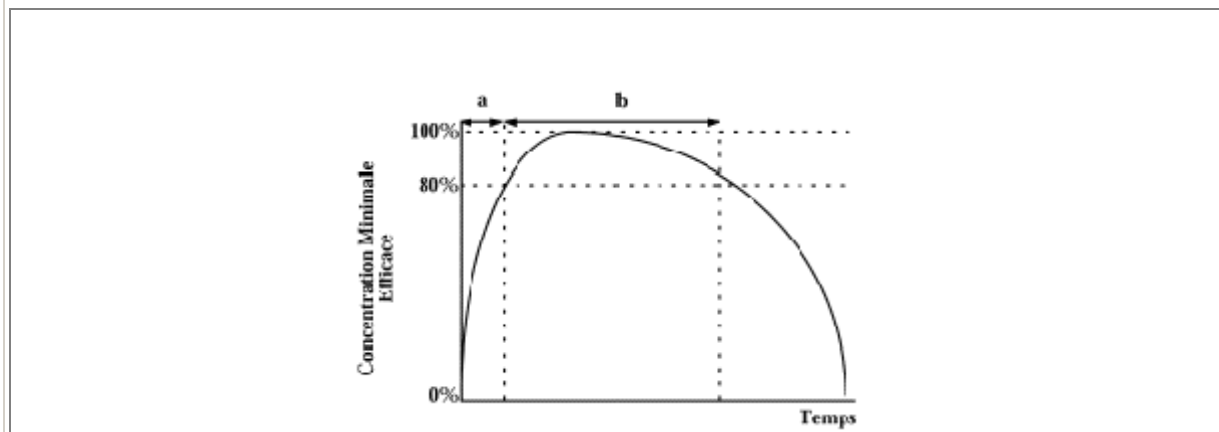
Administré par voie intraveineuse, un morphinique se distribue dans trois compartiments, le compartiment central, plasmatique, un compartiment périphérique, composé essentiellement des muscles des viscères et du tissu adipeux, et enfin un compartiment effecteur, le système nerveux central où le morphinique va développer la majorité de ses effets. On a pu définir la concentration plasmatique minimale efficace (CME) de nombreux morphiniques, concentration minimale pour laquelle les effets cliniques attendus sont observés. La dose de charge nécessaire pour obtenir cette CME peut être calculée pour tous ces morphiniques (dose de charge = volume de distribution  $\times$  CME) (tableau I). Cette concentration minimale efficace est connue pour la morphine. Elle est de l'ordre de  $16 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  [3]. Elle correspond à une dose de charge de 100 à 200  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ . Cette dose de charge de 7,5 à 15 mg de morphine pour la titration d'un(e) patient(e) de 75 kg, est assez proche de la réalité clinique [4] [5]. Ce rapport de 1 à 2 justifie, déjà à lui seul, une adaptation précise de la dose de morphine administrée au patient. De plus on sait que pour 7,5 mg de morphine, un nombre non négligeable de patients sera insuffisamment analgésié, alors que pour 15 mg de morphine certains patients seront surdosés.

**Tableau I. Concentration minimale efficace, volume de distribution et dose de charge de quatre morphiniques d'usage courant, d'après A. Langlade [18].**

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

Pour des molécules, dont le délai d'action est (très) court comme l'alfentanil, les concentrations plasmatiques sont un assez bon reflet des concentrations cérébrales, et la CME plasmatique mesure assez bien l'efficacité analgésique de la molécule. Pour la morphine dont le délai d'action est long, la CME plasmatique est un mauvais reflet des concentrations cérébrales efficaces [2] (figure 1). Ainsi, pour des bolus répétés toutes les 5 à 10 minutes, il devient difficile de prévoir la dose efficace de morphine. De plus, certains facteurs liés au patient lui-même (âge, sexe, poids, fonction rénale, etc.) [6] [7], ainsi que les perturbations postopératoires rendent encore plus nécessaire cette adaptation de la dose totale de morphine [8]. L'âge est un facteur plus important que le poids pour prédire les besoins initiaux en morphine [9]. Enfin, on admet que les besoins en morphine sont en partie dépendants de l'intensité des phénomènes douloureux qui les justifient. Tous ces éléments plaident en faveur de la titration de la douleur par la morphine, c'est-à-dire l'adaptation individuelle de la dose initiale de morphine.

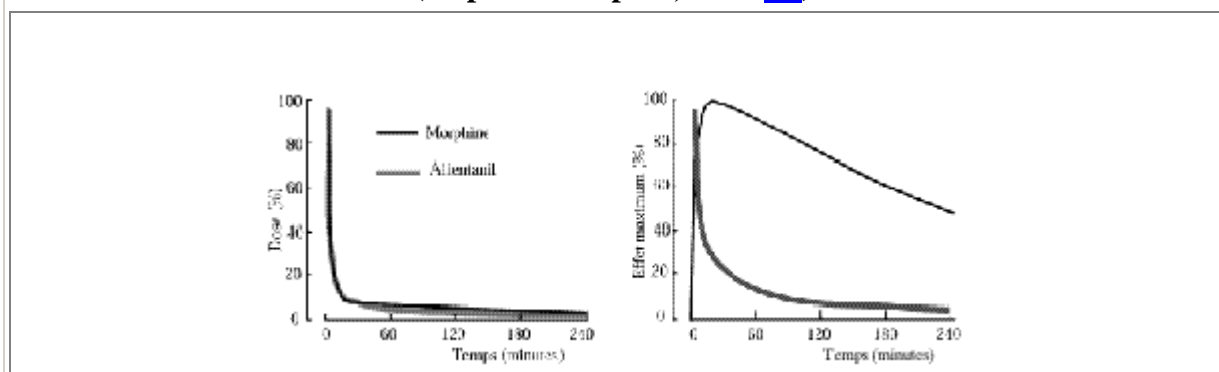
**Figure 1. Relation théorique entre la concentration minimale efficace (CME) et le temps.**  
 L'intervalle « a » mesure le délai d'action, le temps nécessaire pour parvenir à une concentration égale à 80 % de la CME. L'intervalle « b » mesure la durée d'action du morphinique, traduisant le temps pendant lequel la concentration efficace reste supérieure à 80 % de la CEM. Les valeurs de a et b sont connues pour de nombreux morphiniques (d'après RN Upton, et al. [2]).



### Pourquoi la morphine ?

Différentes molécules seraient candidates pour être l'agent idéal de la titration morphinique postopératoire. L'alfentanil et le fentanyl, dont la latence d'action sont plus courtes que celle de la morphine, permettraient d'atteindre plus rapidement le niveau d'analgésie souhaité [2]. L'alfentanil agit en une minute et sa concentration cérébrale atteint son pic en deux minutes. Cependant, sa durée d'action trop brève ne permet pas de satisfaire le concept de dose de charge. Le fentanyl agit aussi très rapidement, en deux minutes, avec un pic de concentration cérébrale à quatre minutes. Si sa durée d'action est relativement courte, elle est principalement liée à une redistribution vers des sites de stockage, laissant planer les risques d'une recirculation secondaire après l'administration successive de plusieurs bolus répétés (figure 2).

**Figure 2. Comparaisons des concentrations plasmatiques et des concentrations au niveau du compartiment effecteur de l'alfentanil et de la morphine.** Si les cinétiques plasmatiques et cérébrales de l'alfentanil sont assez proches, celles de la morphine sont complètement différentes expliquant la durée d'action prolongée de la morphine (d'après RN Upton, et al. [2]).



La morphine, comme la péthidine, a une latence d'action plus longue, de l'ordre de cinq à six minutes, pour atteindre une concentration cérébrale efficace [2]. Cette latence d'action théorique est en accord avec les constatations cliniques [2]. La durée d'action relativement plus prolongée de la morphine (96 versus 20 minutes) [2], en fait un meilleur candidat que la péthidine. Par ailleurs, pour satisfaire aux concepts de dose de charge et de continuité thérapeutique, il est souhaitable de garder la même molécule pour la titration et pour

l'entretien de l'analgésie postopératoire. Il a été noté que la morphine était préférable à la péthidine pour l'entretien de l'analgésie par PCA [10]. Cependant, la péthidine qui ne possède pas, à l'inverse de la morphine, de métabolites actifs, pourrait garder certaines indications.

## RÉALISATION PRATIQUE

### Tous les patients doivent-ils bénéficier d'une titration de la morphine ?

Si tous les patients ne justifient pas d'une titration morphinique postopératoire, tous doivent pouvoir en bénéficier si besoin. Celle-ci ne concerne que les patients qui se plaignent d'une douleur cotée à plus de 30 ou 40/100 sur l'EVA ou à 2 sur l'EVS. Il faut savoir que certains patients, dont les scores de douleur sont bas en période postopératoire immédiate, peuvent devenir (très) algiques 30 à 60 minutes après leur arrivée en SSPI. Chez ces patients, il faudra savoir attendre la dissipation de l'effet de l'anesthésie générale ou d'une anesthésie péridurale par exemple.

Chez les patients traités en hospitalisation de jour, il n'est pas interdit de réaliser une titration par la morphine, à condition de respecter les critères de sortie de la SSPI, puis secondairement les critères de sortie du centre de soins ambulatoire.

Par ailleurs, une amélioration certaine du service médical rendu (ASMR) passerait par une prise en charge de la douleur préopératoire des patients opérés dans un contexte d'urgence. Les patients très algiques, non (encore) opérés, pourraient être pris en charge en SSPI (ou dans une autre structure adaptée, si elle existait...) pour une titration de leur douleur par les morphiniques.

### Quel bolus de morphine ?

On trouve dans la littérature des bolus de 1 à 5 mg de morphine [9] [11] [12] [13] [14]. Le bolus de 3 mg est celui qui est le plus souvent utilisé ; il semble permettre de satisfaire correctement au concept de dose de charge. Dans de nombreux protocoles, il est réduit à 2 mg chez le sujet âgé de plus de 65 ans. Il est parfois réduit à 1 ou même 0,5 mg chez le grand vieillard [9].

### Quel intervalle entre deux bolus ?

Au point de vue pharmacocinétique, l'intervalle optimal entre deux bolus doit tenir compte de la latence d'action de l'agent utilisé. L'intervalle entre deux bolus ne doit pas être inférieur à la latence d'action de la drogue utilisée. Le risque de surdosage se trouverait alors majoré si une nouvelle dose est injectée avant que la première n'ait eu le temps de développer 80 % de son effet maximal [2]. Ainsi, pour la morphine, l'intervalle théorique entre deux bolus se situe entre 5 et 6 minutes.

Dans la majorité des protocoles ou expériences rapportées l'intervalle entre deux bolus successifs est de cinq à 10 minutes [14] [15] [16]. Deux protocoles de titration, dont la seule différence était le délai entre les bolus, ont été comparés [17]. Les patients recevaient des bolus de 3 mg (2 mg si âge supérieur à 65 ans ou poids inférieur à 50 kg), et une dose totale de 15 mg (ou 10 mg). L'intervalle entre les bolus était de 5 ou de 10 minutes. Cette étude montre qu'un intervalle de cinq minutes assure une titration plus performante qu'un intervalle de 10 minutes. Il permet d'obtenir plus fréquemment (83 % versus 62 % ;  $p < 0,02$ ) une analgésie efficace, et que l'EVA finale au moment de la sortie de la SSPI est plus basse dans le groupe des patients chez lesquels l'intervalle entre les bolus était de 5 minutes. Ainsi, il semble que l'intervalle de 5 minutes soit plus adapté à un contrôle rapide de la douleur que celui de 10 minutes.

## Quels éléments de surveillance

La titration morphinique impose le respect de trois règles de sécurité que sont l'évaluation répétée de la douleur par une échelle adaptée (échelle visuelle analogique, échelle verbale simplifiée), une évaluation de la sédation (échelle de sédation : 0 = réveillé à 3 = endormi), et enfin une mesure de la fréquence respiratoire [18]. Le non-respect de ces règles de sécurité risque de conduire à un surdosage en morphinique.

## Dose limite ou dose d'alerte ?

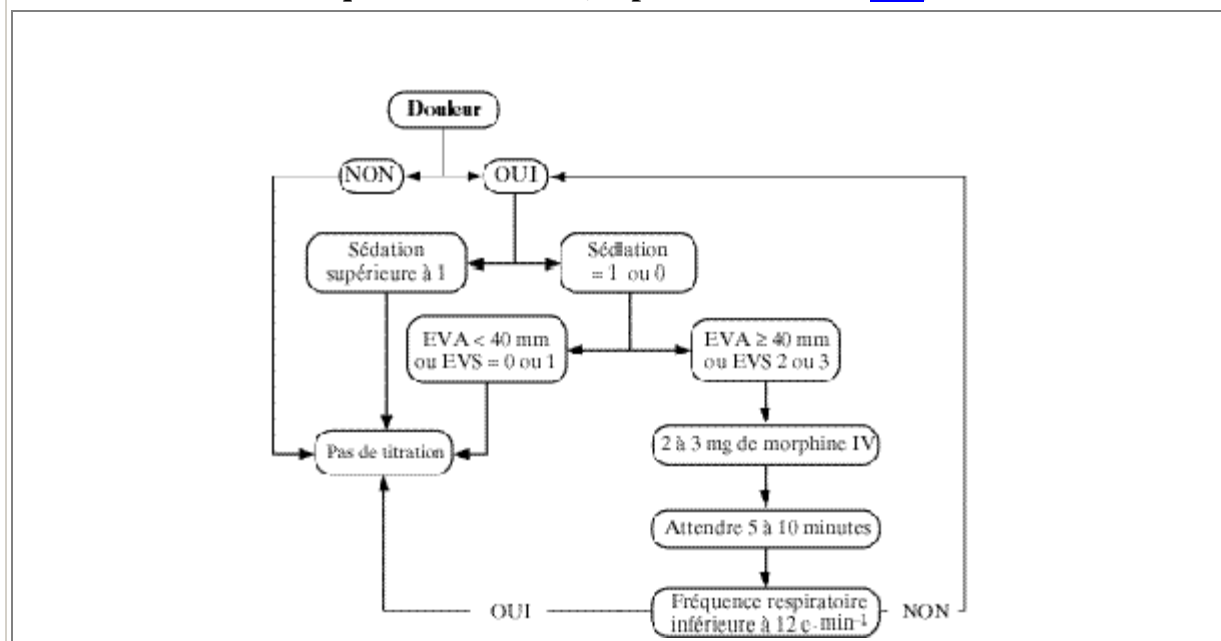
Cette notion de dose limite est parfois rapportée dans les quelques études disponibles sur ce sujet. Fondamentalement, le concept de dose limite en titration est une erreur, puisqu'il signifie que l'on arrête d'administrer la morphine avant que la douleur ne soit soulagée et avant l'apparition d'une sédation ou d'une bradypnée. Dans une étude, le respect d'une dose limite fixée à 15 mg (5 bolus de 3 mg de morphine) a pour conséquence que 96 des 400 patients (24 %) dont la douleur postopératoire est ainsi prise en charge, et quittent la SSPI avec une EVA supérieure à 30/100, confirmant que le concept de dose limite aboutit à une impasse [15].

Cependant, comme dans la majorité des cas, la titration est réalisée en SSPI, par une infirmière qui se réfère à un algorithme, en dehors de la présence ponctuelle d'un médecin, chaque équipe devrait fixer une dose d'alerte au-delà de laquelle, la poursuite de la titration ne devrait être réalisée qu'après l'accord du médecin responsable. La dose moyenne de morphine rapportée dans la littérature, nécessaire à une titration, varie entre  $8,2 \pm 4$  mg [4],  $12,3 \pm 5,1$  mg [19],  $15,3 \pm 6,8$  mg [5],  $17,4 \pm 2$  mg [16]. Cette dose d'alerte pourrait être fixée à 20 mg, c'est-à-dire qu'à partir du septième bolus de 3 mg, l'infirmière en réfère au médecin responsable de la SSPI avant l'injection d'une nouvelle dose. Dans mon expérience, un bolus unique de  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de kétamine (10 mg) permet parfois de contrôler des douleurs postopératoires non calmées après 30 mg de morphine en titration ; cette situation semble se rencontrer plus volontiers chez des patients ayant reçu du rémifentanyl en peropératoire (données non publiées).

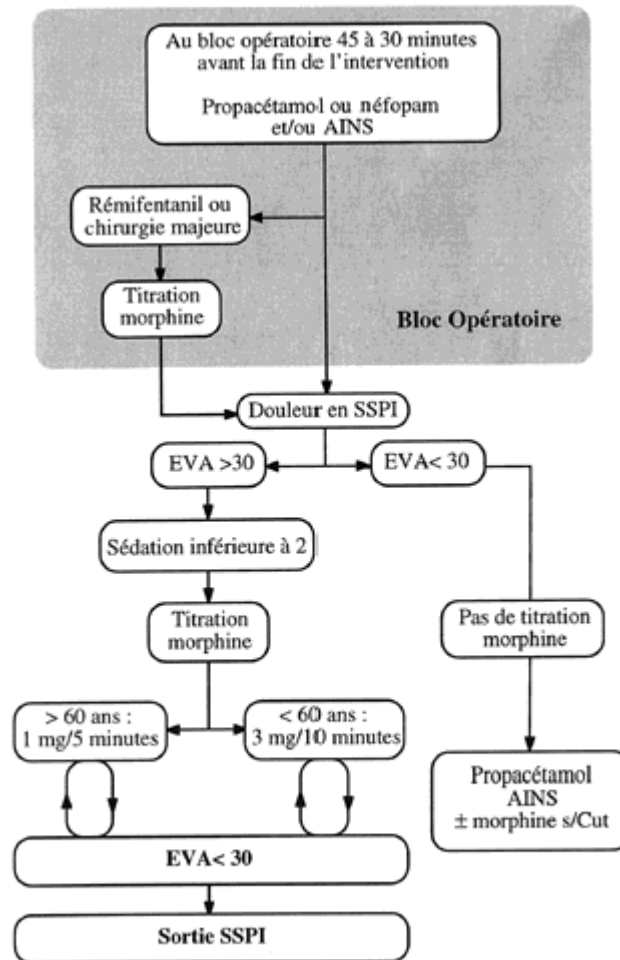
## Quel algorithme proposer ?

Plusieurs algorithmes d'administration de la morphine et de règles de sécurité peuvent être proposés, des plus simples aux plus complexes (*figure 3*) (*figure 4*) (*figure 5*) [19] [20] [21]. De façon optimale, il doit s'agir d'une règle écrite, connue de l'équipe, respectée par tous, et affichée en SSPI pour que l'on puisse s'y référer. Ces algorithmes doivent comporter la dose de morphine à injecter à chaque bolus, l'intervalle (la période d'interdiction) entre les bolus, les valeurs limites de scores de douleur et de sédation interdisant d'injecter un nouveau bolus de morphine. Ils peuvent comporter les alternatives thérapeutiques en cas de contre-indications à la titration morphinique.

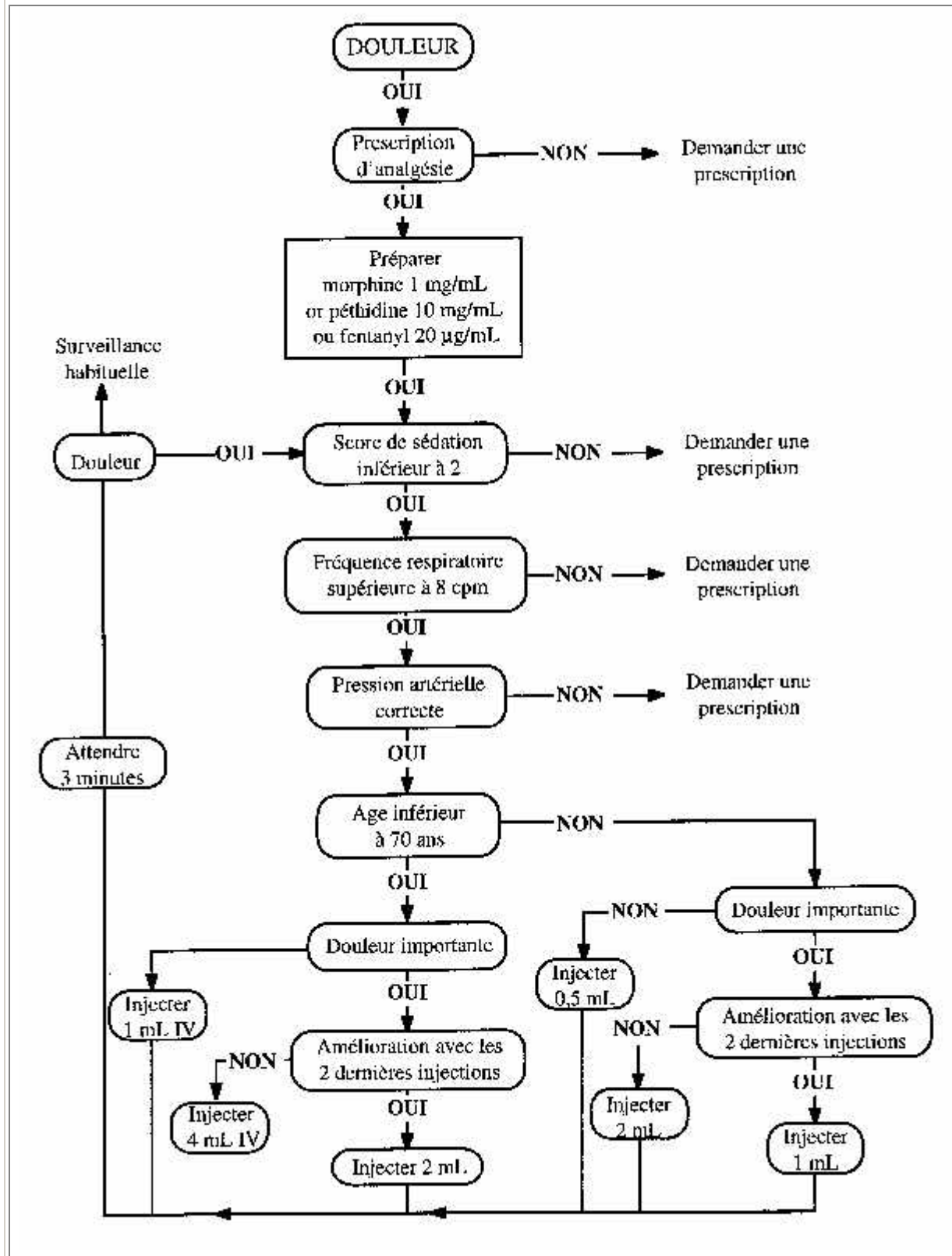
**Figure 3. Algorithme de titration de la douleur par la morphine en SSPI. Il s'agit ici d'un algorithme « simple » qui ne tient compte que de la douleur mesurée par une échelle visuelle analogique (EVA de 0 à 100) ou de l'échelle verbale simplifiée (EVS de 0 à 4), de la sédation (cotée de 0 = patient parfaitement réveillé, à 3 = patient endormi non stimuable), et de la fréquence respiratoire. Ce modèle d'algorithme est très fréquemment utilisé (d'après M. Chauvin [20]).**



**Figure 4. Algorithme appliqué à l'Hôpital de Bicêtre. Il a la particularité de débiter l'analgésie postopératoire dès la période peropératoire, et de tenir compte de l'utilisation du rémifentanyl, (adapté d'après Protocoles d'analgésie postopératoire. In : P. Zetlaoui, éd. [21]).**



**Figure 5. Algorithme de titration de la douleur par la morphine en SSPI. Il s'agit ici d'un algorithme « complexe » qui tient compte de la douleur qui est seulement évaluée, de la sédation (cotée de 0 à 3), de la fréquence respiratoire, de la pression artérielle, de l'âge du patient et enfin de l'efficacité des injections précédentes. Il prévoit des « impasses thérapeutiques » qui imposent à l'infirmier(e) de demander l'avis du médecin responsable. Enfin, il module la taille des bolus, (d'après P.E. Macintyre, D.A. Jarvis [9]).**





## Facteur temps

La titration de morphine en SSPI est très consommatrice de temps infirmier. En pratique, chaque intervention de l'infirmière (évaluation de la douleur avec une échelle appropriée, de la sédation, de la fréquence respiratoire et de la SpO<sub>2</sub>, injection du bolus de morphine, et report de toutes ces données sur la feuille de surveillance) nécessite 2 à 3 minutes. Si l'intervalle entre chaque bolus est de 5 minutes, une infirmière de SSPI, ne peut assurer que deux titrations en même temps, sans assurer d'autres tâches. Par ailleurs, le traitement efficace de la douleur postopératoire prolonge la durée de séjour en SSPI. Ainsi, il a été montré que la prise en charge de la douleur postopératoire en SSPI avec une titration de morphine allongeait la durée de séjour en SSPI de  $31 \pm 33$  minutes [22]. S'il n'est pas question de revenir en arrière sur la prise en charge de la douleur postopératoire en SSPI, il faut prévoir une gestion des flux de patients et une adaptation du nombre des personnels infirmiers.

## CAS PARTICULIERS

### Alternatives à la morphine intraveineuse

La morphine est la molécule la plus communément utilisée pour la titration de la douleur. La péthidine et le fentanyl sont des alternatives possibles par voie intraveineuse [9]. La péthidine est utilisable par bolus de 10 mg, et le fentanyl par bolus de 20 µg. Ces deux molécules ne sont pas imposées essentiellement pour des raisons d'ordre pharmacocinétique ; la courte durée d'action de la péthidine ne lui permet pas de maintenir des concentrations plasmatiques et cérébrales satisfaisantes, alors que le fentanyl expose à une dépression respiratoire retardée secondaire à une recirculation.

La titration par le fentanyl par voie nasale est une autre alternative possible. L'efficacité du fentanyl intranasal (IN) en titration comparé à des bolus équivalents par voie intraveineuse (IV) [23]. Les bolus de 27 µg étaient administrés toutes les cinq minutes jusqu'à ce que les patients soient calmés ou refusent une nouvelle dose. Les doses totales de fentanyl étaient équivalentes dans les deux groupes  $99 \pm 56$  µg dans le groupe IV versus  $106 \pm 60$  µg dans le groupe IN. La seule différence notable est que l'analgésie s'installait légèrement plus tôt dans le groupe IV ( $20,6 \pm 12$  min) que dans le groupe IN ( $26,3 \pm 15,0$  ;  $P < 0,05$ ). La titration IN de la douleur par du fentanyl semble donc être une alternative possible à la morphine intraveineuse pour la douleur postopératoire.

Le tramadol, nouveau morphinomimétique de synthèse est dix fois moins puissant que la morphine (10 mg de tramadol étant équivalent à 1 mg de morphine) et équivalent à la péthidine (10 mg de tramadol = 10 mg de péthidine) [24] [25]. L'intérêt du tramadol dans la prise en charge de la douleur postopératoire a été étudié. Dans un collectif de patients opérés d'une chirurgie digestive ou gynécologique, la dose totale de titration de tramadol était de  $144,9 \pm 51,2$  mg contre  $12,3 \pm 5,1$  mg de morphine, ce qui respecte le rapport théorique de 10/1 [19]. Avec ces doses, les EVA finales (0 à 100) n'étaient pas différentes dans les deux groupes ( $39,2 \pm 22,1$  mm dans le groupe tramadol contre  $35,9 \pm 21,6$  mm dans le groupe morphine). En dehors de ses effets secondaires, communs à la morphine, comme les nausées et les vomissements, le tramadol n'expose pas au risque de dépression respiratoire. Pour satisfaire le principe de continuité, le tramadol peut être administré en PCA pour l'analgésie postopératoire [25]. Le kétorolac, AINS qui n'est plus disponible en France peut aussi être utilisé pour la titration de la douleur en SSPI. Dans une étude chez l'enfant, si le kétorolac s'avère moins performant que la morphine, il offre à l'opposé des analgésies plus prolongées que la morphine après la titration initiale [26]. En pratique ces deux agents non morphiniques semblent pouvoir être envisagés pour la titration de la douleur en SSPI chez les patients ayant une contre-indication à la morphine.

## **Titration chez l'enfant**

Il ne semble pas exister d'étude spécifique sur la titration morphinique postopératoire chez l'enfant. On peut cependant proposer des schémas thérapeutiques établis sur les particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques connues. La titration ne sera envisagée que chez un enfant dont la douleur (post-opératoire) est évaluable (échelle comportementale ou échelle de douleur simplifiée chez les plus grands). Le bolus de morphine sera de 50 (à 100)  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ . L'intervalle de sept à 10 minutes semble habituel. Les précautions pour la détection des effets secondaires (sédation excessive, bradypnée) seront habituelles [27].

## **Titration chez l'insuffisant rénal**

Chez ces patients, outre la clairance totale de la morphine qui est diminuée en fonction de la sévérité de l'atteinte rénale, il existe une accumulation de dérivés actifs, principalement la morphine-6-glucuronide, dont l'activité analgésique est très largement supérieure à celle de la morphine native. Ce dérivé voit sa demi-vie d'élimination prolongée de façon proportionnelle au degré de l'atteinte rénale. Dans les pays anglo-saxons, il est recommandé de réaliser la titration chez les insuffisants rénaux avec la péthidine, dont la particularité est de ne fournir que des métabolites peu actifs. Cependant, la norpéthidine, métabolite faiblement actif de la péthidine, mais dont la cinétique d'élimination est très altérée chez l'insuffisant rénal, comporte un risque convulsivant majeur dans ce contexte. En pratique, chez l'insuffisant rénal sévère, la morphine peut être utilisée en titration, à condition de pouvoir assurer une surveillance adéquate prolongée.

## **Titration peropératoire**

Il s'agit d'un concept récent qui a deux origines distinctes. La première est secondaire au constat quasiquotidien selon lequel la titration habituelle réalisée en SSPI nécessite un temps trop long pour l'obtention d'une analgésie efficace. La seconde est liée à l'utilisation de morphinomimétiques d'action courte ou ultracourte.

Débuter la titration au bloc opératoire sur des patients encore intubés, mais en ventilation spontanée, permettrait de raccourcir le délai nécessaire à l'obtention d'une analgésie efficace. Cette hypothèse a été testée sur des patients opérés d'une prothèse totale de hanche et répartis en deux groupes comparables. Le groupe SO recevait une titration de morphine initiée en salle d'opération, alors que le groupe SSPI ne recevait sa première dose de morphine qu'une fois arrivé en SSPI. Le protocole de titration était le même dans les deux groupes, morphine par voie intraveineuse, 2-3 mg/5-10 minutes. Cette étude montre que la titration débutée en salle d'opération ne retarde pas le temps de réveil, n'entraîne pas d'augmentation de la dose totale de morphine (groupe SO :  $17,9 \pm 1,6$  versus groupe SSPI :  $17,4 \pm 2$  mg de morphine) nécessaire pour obtenir une douleur cotée  $\approx 3$  sur une échelle numérique de 0 à 10, mais divise par deux le temps nécessaire pour obtenir ce niveau d'analgésie (groupe SO :  $40,5 \pm 8,3$  versus groupe SSPI :  $79,3 \pm 9,7$  minutes). De même, la durée de séjour en salle de réveil était plus courte dans le groupe SO que dans le groupe SSPI, bien que la différence ait peu d'importance clinique (groupe SO :  $148 \pm 13$  versus groupe SSPI :  $169 \pm 36$  minutes ;  $P < 0,05$ ) [16].

La nouvelle génération de morphiniques anesthésiques de durée d'action très brève, dont le seul représentant actuel est le rémifentanyl, impose de modifier la pratique actuelle de l'analgésie postopératoire immédiate. En effet, il est primordial avec le rémifentanyl de débiter l'analgésie postopératoire avant d'arrêter la perfusion, soit le plus souvent au cours de l'intervention chirurgicale. L'utilisation de la morphine administrée en fin d'intervention chez des patients ayant bénéficié d'une anesthésie associant rémifentanyl et propofol a été

étudiée [28]. La première dose de  $0,15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de morphine était administrée par voie intraveineuse 20 minutes avant la fin prévisible de l'intervention. Durant la première demi-heure après l'extubation trachéale, les patients étaient titrés avec des bolus de 2 mg de morphine toutes les cinq minutes, de façon à obtenir un score de douleur entre 0 et 1 sur une échelle de 0 à 3. Durant les 30 minutes suivantes, les patients recevaient des bolus de morphine toutes les cinq minutes en fonction de l'intensité de la douleur. Avec ce protocole d'analgésie postopératoire, plus d'une heure après la fin de l'intervention, seulement 15 % des patients recevant de la morphine avaient une analgésie jugée comme efficace (douleur entre 0 et 1). Ainsi, cette étude met en évidence la nécessité d'un relais précoce et efficace de l'analgésie après anesthésie au rémifentanyl et attire l'attention sur le fait que 85 % des patients avec ce protocole de titration ont une analgésie postopératoire inefficace. Le protocole d'une titration morphinique efficace après anesthésie au rémifentanyl doit encore être trouvé. L'administration d'une première dose de charge plus élevée pourrait être envisagée. Enfin, ce travail confirme indirectement l'intérêt de commencer la titration morphinique au bloc opératoire, pour aboutir à une analgésie efficace dans des délais plus brefs.

## **LA TITRATION DE MORPHINE EST-ELLE PRÉDICTIVE DES BESOINS ULTÉRIEURS ?**

Cette question est d'importance pour faciliter la prescription secondaire d'analgésie dans les services d'hospitalisation. Deux études ont tenté de répondre à cette question. La première a évalué l'efficacité de deux protocoles d'analgésie postopératoire en fonction de la dose de morphine administrée au cours d'une titration en SSPI. Les résultats ont montré que chez les patients qui ne bénéficiaient pas d'une PCA, la dose de morphine par voie intramusculaire, nécessaire pour obtenir une analgésie acceptable pendant les 24 premières heures postopératoires, pouvait être extrapolée à partir de la dose de morphine qui a permis d'obtenir une EVA inférieure à 30/100 lors de la titration en SSPI [5]. Une seconde étude sur la même question a montré des résultats contradictoires. Elle a tenté de savoir si la dose totale de morphine consommée pendant les 24 et 48 premières heures postopératoires chez des patients qui bénéficiaient d'une analgésie par PCA était corrélée à la dose de morphine reçue en titration en SSPI (3 mg toutes les 5 minutes) [29]. Cette étude a rapporté un coefficient de corrélation très faible ( $r = 0,24$ ) pour l'ensemble de la population étudiée, suggérant que la dose nécessaire à la titration n'était pas prédictive des besoins ultérieurs en morphine. Il existait une corrélation, faible, chez les patients opérés d'une prothèse totale de hanche. Ces deux résultats ne sont pas, a priori contradictoires. Le premier illustre à nouveau la grande variabilité de la réponse à la morphine. Le second montre que dans une population sélectionnée pour le stimulus douloureux, l'âge, la pathologie chirurgicale, il est possible de minorer cette variabilité des besoins, sans pour autant permettre de les prédire. Les résultats d'une autre étude suggèrent aussi l'absence de relation entre les doses nécessaires pour la titration et la consommation totale de morphine [18].

Au total, il semble que la titration ne permette pas de prédire les besoins ultérieurs en morphine. Cependant, il a été montré que chez le sujet âgé, il était possible de d'évaluer la dose totale de morphine des 24 premières heures par la formule suivante :

dose totale de morphine =  $100 - \text{âge (années)}$ .

Ainsi, si l'on tenait compte de la dose de morphine nécessaire pour la titration, la dose restante pour les 24 premières heures pourrait être calculée par la formule suivante :

dose totale de morphine après titration =  $100 - \text{âge} - \text{dose de titration}$ .

## **QUESTIONNAIRE SUR LA TITRATION MORPHINIQUE**

Un questionnaire sur la titration de morphine a été adressé à 100 établissements de soins, privés ou publics. Les questions étaient les suivantes et 62 réponses ont été obtenues.

- Pratiquez-vous de façon habituelle la titration morphinique postopératoire ?
- Avez-vous un protocole écrit ?
- Avec quelle molécule réalisez-vous la titration ?
- Avez-vous une dose limite ?
- À quel moment est commencée la titration ?
- Associez-vous un anti-émétique ?
- Quels sont vos critères pour l'arrêt de la titration ?
- Modifiez-vous, si besoin, la prescription initiale, à la fin de la titration ?
- Avez-vous un contrôle-qualité de votre protocole ?

### Réponses au questionnaire

À la suite de ce questionnaire, il apparaît que la titration morphinique est utilisée dans 90 % des centres pour l'évaluation et le traitement de la douleur en SSPI, mais celle-ci ne s'appuie sur un protocole écrit que dans 50 % des cas. La morphine est la molécule de base dans 85 % des cas, mais certains utilisent du fentanyl, de l'alfentanil ou du tramadol. Dans deux cas, la titration est réalisée avec un non-morphinique (non précisé). Seulement 40 % des équipes ont fixé une dose limite à ne pas dépasser, celle-ci variant de 8 à 32 mg avec une concentration des doses maximales entre 15 et 25 mg. Les bolus varient de 1 à 5 mg, avec une préférence pour 3 mg, et l'intervalle entre les bolus est le plus souvent compris entre 3 et 10 minutes. Dans 30 % des cas, la titration est commencée après échec d'un traitement antalgique standard. Dans 20 % des cas, le morphinique est systématiquement associé à un antiémétique pour prévenir l'apparition des nausées-vomissements. Le dropéridol, le métoclopramide et les sétrons sont prescrits dans cet ordre décroissant de fréquence. Dans l'immense majorité des cas, la titration de la morphine est interrompue quand le patient a atteint un score de douleur inférieur à 30 ou 40 sur l'échelle EVA. Si la dose totale de morphine administrée n'est que rarement utilisée comme limite à la titration (20 % des cas), l'apparition d'effets secondaires (nausées-vomissements, bradypnée, sédation excessive) ne constitue de limite que dans 80 % des cas. De façon intéressante, un tiers des équipes dit commencer la titration au bloc opératoire sans attendre la prise en charge en SSPI. Dans 70 % des cas, les anesthésistes s'autorisent à modifier, si nécessaire, la prescription initiale d'analgésie postopératoire en fonction de la titration. Enfin, 60 % des centres déclarent développer un programme de contrôle de la qualité de l'analgésie en SSPI.

### Commentaires

La prise de conscience de la nécessité d'une analgésie efficace et adaptée au cours du séjour en SSPI est remarquable. L'initiation du traitement de la douleur postopératoire au bloc opératoire est un concept nouveau, très prometteur et qui devrait permettre outre une amélioration de la prise en charge de la douleur, en réduisant le délai d'obtention d'une analgésie efficace, une diminution des temps de séjour en SSPI. La mise en place de programme d'assurance-qualité sur la douleur en SSPI ne saurait qu'être encouragée, mais les résultats actuels sont déjà bons.

Cependant certains points doivent être discutés. Un nombre insuffisant d'équipes utilisent un protocole écrit. Sachant que dans l'immense majorité des cas, la titration morphinique est réalisée par une infirmière en dehors de la présence effective d'un médecin, l'utilisation d'un

algorithme précis doit être recommandée. Il serait particulièrement utile pour éviter les surdosages.

L'utilisation systématique d'un antiémétique dans 20 % des cas est une pratique fondée sur l'expérience clinique plus que sur des résultats clairement établis. Une amélioration des scores de satisfaction a été notée chez les patients qui recevaient  $0,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  de métoclopramide, en cas de titration morphinique en SSPI [4].

La sédation et les signes de surdosage en morphine ne semblent pas assez souvent pris en compte pour moduler le processus de titration. Un effort particulier semble nécessaire dans ce domaine.

## CONCLUSION

Si la titration de la morphine constitue déjà la première étape de la prise en charge de la douleur postopératoire, il est probable que, en raison des caractéristiques des nouvelles molécules mises sur le marché comme le rémifentanyl, elle deviendra bientôt la dernière étape de l'anesthésie, entre le début de la fermeture cutanée et le retour en SSPI.

### Notes de vocabulaire

a) La notion de « titration de la morphine » est, au plan sémantique, une erreur. On devrait parler de titration de la douleur par la morphine, le milligramme de morphine étant l'unité de mesure, et non pas le paramètre à mesurer.

b) Le mot titration est un néologisme ou un anglicisme. Le terme français qui serait adapté est celui de titrage, utilisé dans la version francophone du *Canadian journal of anaesthesia*.

## RÉFÉRENCES

1 Pasternak RC, Braunwald E, Sobel BE. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E, ed. Heart diseases. A text book of cardiovascular medicine. Chapitre 38. Philadelphie : WB Saunders Company ; 1988. p. 1122-313.

2 Upton RN, Semple TJ, Macintyre PE. Pharmacokinetic optimisation of opioid treatment in acute pain therapy. Clin Pharmacokinet 1997 ; 33 : 225-44.

3 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.

4 Benhamou D, Legendre F, Couaillet M. Évaluation de la douleur et de son traitement en salle de réveil [abstract]. Ann Fr Anesth Réanim 1996 ; 15 : 832- R163.

5 Butscher K, Mazoit JX, Samii K. Can immediate opioid requirements in the post-anaesthesia care unit be used to determine analgesic requirements on the ward? Can J Anaesth 1995 ; 42 : 461-6.

6 Burns JW, Hodsman NBA, Mc Lintock TTC, Gillies GWA, Kenny GNC, Mc Ardle CS. The influence of patient characteristics on the requirements of postoperative analgesia. Anaesthesia 1989 ; 44 : 2-6.

7 Zacharias M, Pfeifer MV, Herbison P. Comparison of two methods of intravenous administration of morphine for postoperative pain relief. Anaesth Intensive Care 1990 ; 18 : 205-9.

- 8 Hill HF, Mather LE. Patient-controlled analgesia. Pharmacokinetic and therapeutic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1993 ; 24 : 124-40.
- 9 Macintyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain* 1995 ; 64 : 357-64.
- 10 Plummer JL, Owen H, Ilesley AH, Inglis S. Morphine patient controlled analgesia is superior to meperidine patient controlled analgesia for postoperative pain. *Anesth Analg* 1997 ; 84 : 794-9.
- 11 Rutter PC, Murphy F, Dudley HAF. Morphine: controlled trial of different methods of administration for postoperative pain relief. *Br J Med* 1980 ; 280 : 12-3.
- 12 Owen H, Plummer JL, Armstrong J, Mather LE, Cousins MJ. Variables of patient-controlled analgesia. 1. bolus size. *Anaesthesia* 1989 ; 44 : 7-10.
- 13 McCormack JP, Warriner CB, Levine M, Glick N. A comparison of regularly dosed oral morphine and on-demand intramuscular morphine in the treatment of postsurgical pain. *Can J Anaesth* 1993 ; 40 : 819-24.
- 14 Badner NH, Doyle JA, Smith MH, Herrick IA. Effect of varying intravenous patient-controlled analgesia dose and lockout interval while maintaining a constant hourly maximum dose. *J Clin Anesth* 1996 ; 8 : 382-5.
- 15 Aubrun F, Langeron O, Riou B, Coriat P. Titration de la morphine en salle de réveil. Comparaison de trois modalités d'administration [résumé]. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998 ; 17 : 864 (R104).
- 16 Pico L, Zlotine N, Nègre I, Fletcher D, Samii K. Avantages d'une titration de morphine au bloc opératoire [résumé]. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998 ; 17 : 863 (R101).
- 17 Quaisser K, Movschin M, Aubrun F, Doubigny P, Samama CM, Coriat P. Titration de morphine IV postopératoire [résumé]. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997 ; 16 : 626 (R052).
- 18 Langlade A, Teroiset B, Blanchard F, Tibourtine O, Schurando P, Mesle C. Titration de la douleur en salle de réveil. In : Dartayet B, éd. *Communications Scientifiques*. Paris : MAPAR ; 1996. p. 425-35.
- 19 Stamer UM, Maier C, Grond S, Veh-Schmidt B, Klaschick E, Lehmann KA. Tramadol in the management of postoperative pain: a double-blind, placebo, and active drug-controlled study. *Eur J Anaesthesiol* 1997 ; 14 : 646-54.
- 20 Chauvin M. Utilisation du rémifentanyl. In : Sfar, éd. *Conférences d'actualisation*. 40<sup>e</sup> Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris : Elsevier ; 1998. p. 21-34.
- 21 Protocole d'analgésie postopératoire. In : Zetlaoui P, éd. *Protocoles d'anesthésie-réanimation*. 8<sup>e</sup> édition. Paris : MAPAR ; 1997. p. 472.
- 22 Benhamou D, Rahmouni S, Aubrun F. Évaluation d'un protocole de traitement de la douleur en salle de réveil [résumé]. *Ann Fr Anesth Réanim* 1994 ; 13 : R184.
- 23 Striebel HW, Pommerening J, Rieger A. Intranasal fentanyl titration for postoperative pain management in an unselected population. *Anaesthesia* 1993 ; 48 : 753-7.
- 24 Gentili M, Estebe J-P. Utilisation clinique du tramadol. In : Dartayet B, éd. *Communications Scientifiques* 98. Paris : MAPAR ; 1998. p. 233-41.

- 25 Lehmann KA. Le Tramadol dans les douleurs aiguës. *Drugs* 1997 ; 53 Suppl : 25-33.
- 26 Maunuksela EL, Kokki H, Bullingham RE. Comparison of intravenous ketorolac with morphine for postoperative pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1992 ; 52 : 436-43.
- 27 Mazoit JX. Titration de la morphine. In : *Agora* 1997. p. 159-162.
- 28 Yarmush J, D'Angelo R, Kikhart B, O'Leary C, Pitts MC, Graf G, et al. A comparison of remifentanyl and morphine sulfate for acute postoperative analgesia after intravenous anesthesia with remifentanyl and propofol. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 235-43.
- 29 Coste C, Feller M, Guignard B, Chauvin M. La titration de morphine est-elle prédictive de la consommation par analgésie auto-contrôlée [résumé]. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997 ; 16 : 629 (R058).