

La titration de la morphine

Dr David .M - Service des urgences Seclin
23/10/07

pourquoi encore parler de la morphine et de la titration ?

En 2007 l'utilisation de la morphine ne devrait pas poser de problèmes

- La morphine est :

- Un médicament ancien dont les propriétés son bien connues
- Efficace dan la lutte contre la douleur aiguë par excès de nociception
- Un médicament bon marché

- Et pourtant

- Sous employée dans la lutte contre la douleur en urgence
- Mal utilisé dans pratique quotidienne

Sous employé dans la lutte contre la douleur en urgence(1)

- Situation parfaitement connue (1')
- Pas du à une méconnaissance de médecins sur son emploi
 - mais comme montré dans une enquête de pharmaco-épidémiologie, la connaissance théorique de son utilisation est satisfaisante (analyse d'un cas clinique) alors que son utilisation réelle (analyse e dossiers réels de coliques néphrétiques) est très mauvaise (2)
- La connaissance des recommandations nationales (3-4) est mauvaise
- Difficulté à utiliser la morphine au quotidien car :
 - Absence de protocoles
 - « opïophobie » des soignants (5)
 - (peur des effet secondaires : détresse respi , dépendance)
 - minoration inconsciente l'interêt de traiter un patient par la morphine en fonction de son intensité douloureuse

De tels comportements sont a principale barrière à une lutte efficace contre la douleur (1)

Mal utilisé dans la pratique quotidienne (1)

=>La morphine peut être utilisée en per os, en parentéral et même par voie respiratoire (plusieurs études les ont étudiées)

- L'utilisation de Plusieurs voies parentérales ne devraient pas exister en urgence.
- Malheureusement, il est encore souvent proposé la voie sous cutanée et la voie intramusculaire, alors que cela fait plus de 10 ans qu'il a été démontré qu'il s'agit de voie erratiques, tant vis-à-vis de la distribution que de l'absorption de la morphine (6)

Seule la voie intraveineuse permet la titration

La douleur

- Selon l'association internationale pour l'étude de la douleur(IASP):
→ ***la douleur est une expérience sensorielle émotionnelle désagréable , liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en terme d'une telle lésion .***
- La douleur est **subjective**, elle sera vécu très différemment d'un patient à l'autre .en effet:
 - elle résulte d'une combinaison de facteurs physiologiques,pathologiques,émotionnels,cognitifs, environnementaux et sociaux
 - Il existe 2 grand type de douleur :
 - par excès de nociception
 - de désafférentation (neuropathiques)
- ***Le diagnostic précis de la douleur est une prise en charge spécifique et individualisée***
- ***Soulager est toujours une urgence.***
- Il n'y a pas de contre indication au traitement de la douleur aiguë intense (DAI) notamment en médecine d'urgence.Pour la SFAR une DAI a une intensité >à 60 sur une échelle auto évaluation (max 100) il est donc envisageable d'utiliser la morphine à partir d'une telle intensité .objectif <30 (1) ,(aucune étude en situation d'urgence n'a validé ces 2 bornes)

La morphine

Définition

- La morphine est un alcaloïde extrait de l'opium du pavot asiatique
- Découvert en 1804 par Friedrich Sertürner, la synthèse chimique de la morphine et de ses dérivés est possible dès 1952
- morphine est le chef de file des antalgiques de palier III
- Les différents effets de la morphine peuvent se résumer dans l'urgence à son effet analgésique et à des effets indésirables (1)

Mode d'action (7)

- action sur les récepteurs μ du système nerveux central (spinal:moelle épinière et supra spinal :tronc cérébral)
- action analgésique dose dépendante (l'action se traduit par une courbe dose-reponse rectiligne) et un effet plafond élevé(avant apparition effet pharmacologique supplémentaire)
- peut être utilisée durant la grossesse ,pas d'effet malformatif ou foetotoxiques mais effet dépresseur respiratoire sur bébé d'où surveillance +++

La morphine

pharmacocinétique (7)

- Administré par IV, un morphinique se distribue dans trois compartiments: -le compartiment plasmatique,
 - le compartiment périphérique(muscles des viscères et du tissu adipeux,)
 - le compartiment central effecteur, le système nerveux central où le morphinique va développer la majorité de ses effets
- Métabolisé au niveau hépatique en métabolites actifs (6 glycuronyl-morphine)
- élimination est urinaire essentiellement(90%) très peu au niveau fécale
(La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination est de 2-4h nécessité de délai de 4h entre les prises afin de maintenir une concentration plasmatiques stable)

La morphine

- Quelques chiffres concernant la pharmacologie de la morphine
- La dose de charge nécessaire pour obtenir la concentration minimale efficace (CME) est connue pour la morphine.
- une dose de charge de 100 à 200 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (0,1 à 0,2 mg/kg).
- 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 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).
- En 1993, la conférence de consensus de la SFUM suggère que les médecins après évaluation de la douleur peuvent dans les douleurs intenses utiliser la morphine en IV à la dose initiale de 0,1mg/kg (3)
- En 2000 la SFA propose pour une EVA>6 un premier bolus de 0,05mg/kg suivi de reinjections de 1à4mg /5à7min(4)
- La morphine a une latence d'action longue, de l'ordre de 5 à 6 minutes, pour atteindre une concentration cérébrale efficace
- La durée d'action relativement prolongée (96 minutes) (8)

Pourquoi la morphine ?

- Différentes molécules seraient candidates pour être l'agent idéal de la titration morphinique dans le cadre douleur aiguë.
- 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 (8).
- **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 circulation secondaire après l'administration successive de plusieurs bolus répétés Effets secondaires

La morphine

Effet indésirables

- Respiratoire : Dépression respiratoire 2% (sévère 0.1%)
- Neurologique : Somnolence, sédation 61%
 - Confusion agitation
 - Cauchemars hallucinations
 - Augmentation de la pression intra crânienne
- Urinaire : Rétention aiguë d'urine 5%
- Digestifs : Nausées, Vomissement 10%
 - Constipation
- Autres : Prurit 0.2%
 - Allergie 0.3%

Surveillance

- Douleur EVA
- Sédation score clud ou ramsay
- Dépression respiratoire score clud
- Transit (constipation, nausées vomissement)
- Diurèse

La titration

- 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 (concept de la dose de charge)
- La titration Iv consiste à répondre au besoins du patient en administrant successivement des bolus de morphine jusqu'à obtenir l'efficacité analgésique recherchée tout en limitant la survenue des effets indésirables, Il s'agit de conduire le patient le plus rapidement possible à des concentrations plasmatiques et/ou cérébrales efficaces pour assurer au plus vite l'analgésie
- la titration morphinique tente de satisfaire trois objectifs,
 - l'évaluation : de la douleur, de la sédation et de détection des effets secondaires.
 - soulagement rapide de la douleur
 - l'adaptation de la dose d'antalgique au patient..
- elle est la première étape de la prise en charge de la douleur.
- ne s'adresse qu'à des sujets communicants puisqu'elle doit répondre à leurs besoins (1)

LA TITRATION EN PRATIQUE

INDICATION (7)

- Si douleur aiguë avec EN (ou EVA) > 6
- Toute douleur aiguë persistante avec EVA > 3 malgré traitement par antalgique de palier 1 ou 2
- Douleurs spécifiques avec eva entre 3 et 6 (douleur coronarienne)
- Douleur prévisibles (mobilisation d'un foyer de fracture)

Contre indication

- Pas de vrai contre indication mais toujours précautions d'emploi chez les personnes fragilisées (insuffisant rénal, insuffisant hépatique)
- Il existe cependant des contre indications chez les patients devant bénéficier d'une anesthésie générale

La morphine est associée aux antalgiques de palier 1 ou 2 et AINS pour réaliser une analgésie plurimodale

LA TITRATION EN PRATIQUE

- La morphine est diluée à 1 mg / ml, est injectée en IV lente.

- **TITRATION (9,10)**

- A **TO** (temps 0 mn) Faire un bolus de 3 mg de morphine.

- réduire le bolus initial à 2 mg chez le sujet âgés de plus de 65 ans ou de poids inférieur à 50 kg (11)

- (on trouve dans la littérature des bolus de 1 à 5 mg de morphine. 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 cf. SFAR)

- A **T5** (= (temps +5 mn)

- Après 5 mn réévaluation de la situation en utilisant l'EN (ou EVA)

- Si $EN \geq 3$: Réinjecter la morphine 3 mg toutes les 5 minutes jusque $EN < 3$

- Si $EN \leq 3$ arrêt de la titration

- A **T10** (= (temps +10 mn) = T **COMPLEMENTAIRE**

LA TITRATION EN PRATIQUE

- Il n'y a pas de dose **maximale** de morphine.
- Si EN > 3 après **20mg de morphine**, nécessité **d'une réévaluation médicale** avant de continuer (9).
- **DETERMINATION DE LA DOSE A INJECTER TOUTES LES 4 HEURES ?**
=> **TOTALITE DES DOSES INJECTEES LORS DE LA TITRATION (TO+T5+ T COMPLEMENTAIRE)**

LA TITRATION EN PRATIQUE

ENTRETIEN

- L'entretien se fait par injections itératives IV ou sous cutanée toutes les 4 h (L'utilisation de la SAP ou encore mieux la PCA peut être envisagée et préférée en raison de l'aspect erratique dans la distribution de de la morphine en sous cutanée)
- Si dose totale ≤ 10 mg, l'analgésie peut être assurée par des antalgiques de palier II (voir tableau de conversion)
- Si dose totale < 15 mg et > 10 mg l'analgésie peut être assurée par morphine en SC ,IV ou PCA
- Si dose totale > 15 mg l'analgésie sera au mieux assurée par morphine en PCA
- - en injections itératives, si la douleur réapparaît avant la 4ème heure et après administration de co-analgésique, une réinjection IV intermédiaire peut être faite 2 heures après la première dose initiale par des titrations supplémentaires de 2mg /5minutes pour objectif EN <3

LA TITRATION EN PRATIQUE

SURVEILLANCE

- 5 minutes après chaque réinjection tous les $\frac{1}{4}$ heures durant la première heure, puis toutes les heures pendant 4 heures, puis toutes les 4 à 6 heures en entretien.
- Les outils de surveillance sont : EN, fréquence respiratoire, échelle de sédation, imprégnation morphinique (pupille en myosis) et effets indésirables. Surveillance des patients sous morphiniques
- Surveillance de l'efficacité et de la tolérance du traitement instauré

AJUSTEMENT

- Si $EN > 3$, c'est que la dose injectée 4 heures avant a été insuffisante : réinjection de la dose initiale + titrations supplémentaires de 2mg /5minutes pour objectif $EN < 3$

LA TITRATION EN PRATIQUE

- **SURDOSAGE**
- Si fréquence respiratoire < 10 c/min et $spO_2 < 95\%$
- Suspension de l'administration de morphine et médecin alerté
- Utilisation du naloxone (narcane*)
- Ampoule de 1 ml pour 0.4 mg
- Préparation : 1 amp dans 10 cc
- Injecter en iv 5cc par 5cc

LA TITRATION EN PRATIQUE

SORTIE DU PATIENT

- La sortie du patient ayant reçu une seule titration morphinique, peut sortir sur avis médical 2 heures après la dernière injection s'il est accompagné.

Table pratique de conversion des morphiniques de palier II et III

Dénomination commune	Facteur de conversion*	Equivalence de la dose de morphine orale
codeine	1/6	60mg de codeine(2 cp effergal codeine)=10 mg de morphine
dextropropoxyphène	1/6	60mg dextropropoxyphène)=10 mg de morphine
tramadol	1/5	50 mg de tramadol orale =10 mg de morphine
dihydrocodeine	1/3	60 mg de dihydrocodeine= 20 mg de morphine
Morphine orale	1	
Morphine sous cutanée	2	5 mg de morphine SC= 10 mg de morphine orale
Morphine intra veineuse	2	5 mg de morphine iv= 10 mg de morphine orale
nalbuphine	2	5 mg de nalbuphine injectable = 10 mg de morphine orale
Fentanyl transdermique	150	25µ/h/72h de Fentanyl transdermique= 60 mg de morphine orale

*facteur de conversion= dose de morphine orale/ dose du morphinique

Feuille de surveillance élaborée pour la titration morphine et le suivi dans les services

Etiquette patient

Titration morphine : protocole et surveillance

Médecin prescripteur

DATE :

SIGNATURE /

Avant toute titration de morphine, le patient doit impérativement avoir un état de conscience normale (G15) et une EVA ou EN > ou = à 6

Protocole de la titration de MORPHINE 1mg/1ml

Faire un bolus initial de 3 mg

Réduire le bolus initial à 2 mg chez le sujet âgés de plus de 65 ans ou de poids inférieur à 50 kg

Réévaluation à 5min si EVA>3

Faire 3mg toutes les 5minutes ou 1 mg toute les 2 minutes si cas particuliers jusqu'à obtention d'une EVA<3

Surveillance des paramètres pendant la titration :

	Heure Ex : 10 h 10	Bolus dose en mg	EVA/EN	FR	SaO2
T0					
T+5					
T+10					
T+15					
T+20					
T+25					
T+30					

A la fin de la titration calculer la dose totale reçue par le patient

Dose totale : mg
Heure de fin : h

- Si dose totale ≤ 10 mg, l'analgésie peut être assurée par des antalgiques de palier II (voir tableau de conversion)
- Si dose totale <15mg et >10mg l'analgésie peut être assurée par morphine en SC ,IV ou PCA
- Si dose totale >15mg l'analgésie sera au mieux assurée par morphine en PCA

Si la dose titrée est supérieur à 20 mg de morphine revoir avec le médecin urgentiste ou l'anesthésiste de garde

Conclusion

- L'épreuve de la douleur est intimement enchâssée dans une expérience plus globale, et elle est en même temps porteuse d'un appel à l'aide.
- Souffrir de douleurs, c'est non seulement en appeler à la pratique du soin, mais aussi, et plus radicalement, en appeler à l'assistance d'un autre qui soit capable d'entendre toute la détresse qui s'abrite au sein de l'affection douloureuse.
- l'appel , ne se symbolise pas à la manière d'une demande, mais se trouve d'une certaine façon proféré par le corps lui même, ne peut manquer d'interpeller le sentiment de responsabilité et de solidarité “ humaine ” du thérapeute.

- 1. Ducasse J, Bounes V, utilisation de la morphine par l'urgentiste. SFMU, urgences 2007 2007, 1: 163-175
- 1. Rupp T, Delaney KA. Inadequate analgésia in emergency medicine. Ann Emerg Med 2004;43:494-503
- 2. Jan R, Ducasse J, Montastruc J. Treatment of acute renal colic in a french emergency department: a comparison of simulated cases and real cases in acute pain assessment and management. Eur J Clin Pharmacol 2001; 57:685-9
- 3. Sfm. conférence de consensus. Prise en charge de la douleur chez l'adulte au service des urgences. Réanim Urg 1993;2:321-59
- 4. Sfar. Conférence d'expert. Modalités de sédation e/ou de l'analgésie en situation extrahospitalière. Ann Fr Anesth Réanim 2000;19:56-62
- 5. Furrow BR. Pain management and provider liability: no more excuses; J Law Med Ethics 2001;28:31-51
- 6. Ducharme J. Acute pain and pain control: state of the art. Ann Emerg Med 2000;35:592-603
- 7. Chast F. rappels sur la morphine. utilisation de la morphine dans les douleurs aiguës, institut UPSA de la douleur, 2006:13-27
- 8. Upton RN, Semple TJ, Macintyre PE. Pharmacokinetic optimisation of opioid treatment in acute pain therapy. Clin Pharmacokinet 1997; 33: 225-44.
- 9. P. J. Zetlaoui, Titration morphinique, conférence d'actualisation 1999, p 365-379.
- 10. Comité de lutte contre la douleur - Hôpitaux de Toulouse (25/10/05), Procédure de titration de la morphine chez un patient naïf de morphiniques en cas de douleurs aiguës (dose initiale et entretien)
- 11. Macintyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. Pain 1995; 64: 357-64.
- 12. N. Junod, Y-C. Cottier, F. Girardin, V. Piguet, P. Bovier, douleur aiguë 15 janvier 2004
- 13. Marco Vannotti, Michèle Gennart, La douleur: un point de rencontre entre le patient, sa famille et les services de soins. www.institut-upsa-douleur.org/UserFiles
- 14. anaes, évaluation et stratégie de la prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans: mars 2000