



LA DÉPRESSION RESPIRATOIRE DES MORPHINIQUES: SINISTRALITÉ ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Hervé Bouaziz

Département d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Central, 22 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy.

« Une femme de 71 ans obèse, tabagique ayant comme antédécédants une hypertension et un diabète est programmée pour bénéficier de la mise en place d'une prothèse totale de genou. L'anesthésie a consisté à associer une anesthésie péridurale et une sédation intraveineuse. En postopératoire, l'analgésie péridurale est entretenue par une solution associant de la bupivacaïne à 0,25 % et du fentanyl à $2 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ dont le débit était initialement réglé à $10 \text{ ml}.\text{h}^{-1}$. La patiente est renvoyée dans le service de chirurgie sans surveillance autre que clinique à une périodicité d'une fois par heure pendant 4 heures puis toutes les quatre heures ensuite. Après quelques heures passées dans le service, la constatation d'une douleur sévère a conduit l'anesthésiste à administrer $100 \mu\text{g}$ de fentanyl et 10 ml de bupivacaïne à 0,25 % par voie péridurale. Trois heures plus tard la patiente n'étant pas soulagée, la concentration de bupivacaïne est augmentée à 0,375 % et celle de fentanyl à $3 \mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ le tout étant administré au débit de $15 \text{ ml}.\text{h}^{-1}$. Deux heures et demi plus tard de l'hydromorphone (2 mg en IM) est prescrit en raison de la persistance de douleurs en dépit des tentatives d'adaptation thérapeutique. Deux heures plus tard la patiente reçoit à nouveau 2 mg d'hydromorphone en IM. Son état de conscience et les paramètres vitaux ne sont pas notés pendant les 4 heures suivantes jusqu'à ce qu'elle soit retrouvée en arrêt cardio-respiratoire. La réanimation a été entreprise mais la patiente a gardé des séquelles définitives dues à l'anoxie cérébrale. L'anesthésiste et l'hôpital ont été condamnés à verser 135 000 \$ et 15 000 \$ respectivement » [1].

La dépression respiratoire induite par les morphiniques, comme illustrée dans le cas clinique ci-dessus est un risque qui a été souligné par le Dr. Weinger en 2007 [2]. Dans cette lettre, le Dr. Caplan rapporte l'existence de 144 plaintes relatives à la gestion de l'analgésie postopératoire, soit 2 % de l'ensemble des 7 000 plaintes classées au moment de la rédaction de son article. Le Dr Caplan souligne l'émergence des plaintes relatives à l'analgésie postopératoire ces dix dernières années. L'utilisation de critères stricts a permis d'identifier 15 cas impliquant l'ACP intraveineuse et 16 cas l'administration de morphiniques par voie périmédullaire. 60 % de ces 31 cas sont décédés, 13 % souffrent de lésions cérébrales alors que seulement 25 % s'en sortent sans séquelle. La prise en charge était considérée comme étant en dessous des standards de

soin pour la moitié de ces patients. Une surveillance adaptée aurait pu prévenir ces événements dans 73 % des cas pour les patients du groupe « ACP par voie intraveineuse » et 56 % de ceux du groupe « administration d'opiacés par voie périmédullaire ».

La dernière enquête Française, dont l'objet était d'estimer la mortalité anesthésique pour l'année 1999, fait état de 131 décès secondaires à des complications respiratoires [3]. Parmi eux, 22 étaient en rapport avec une dépression respiratoire induite par des médicaments utilisés en période postopératoire. Ces accidents survenaient alors que les patients étaient retournés dans leur secteur d'hospitalisation. Malheureusement, l'absence de précision supplémentaire ne permet pas de connaître les circonstances exactes de ces décès.

La définition de la dépression respiratoire varie grandement d'une étude à l'autre. Parmi les paramètres utilisés pour la définir on peut citer la fréquence respiratoire, la saturation en oxygène (dont les valeurs seuils varient selon les études), la pression partielle en dioxyde de carbone (peu utilisée en pratique) en ou enfin le recours à un antagoniste des morphiniques (dont les critères d'utilisation sont souvent non précisés). Ainsi, selon les résultats d'un travail publié en 2003 dont le but était de connaître les définitions utilisées pour qualifier ce terme à partir d'une recherche bibliographique portant sur la période 1966-2001, 46 % ne le définissaient pas, 25 % considérait la fréquence respiratoire seule et 29 % associaient ce paramètre de surveillance à un autre [4].

Alors que la dépression respiratoire est considérée comme un effet secondaire majeur, son incidence reste peu précise, et ce pour plusieurs raisons. La première est qu'il s'agit heureusement d'un effet secondaire qui survient rarement et qui nécessite des collectifs de patients importants pour en connaître précisément la fréquence. La seconde est que, d'autres facteurs que la prise d'opiacés peut concourir à favoriser sa survenue comme la sédation par des agents comme le midazolam, ou encore les produits utilisés pour l'anesthésie, sans compter l'acte chirurgical lui-même.

Ainsi l'incidence globale, exprimée en moyenne (IC95 %), de dépression respiratoire est de 0,3 % (0,1-1,3) lorsque le critère utilisé est le recours à la naloxone, 1,1 % (0,7-1,7) quand on dépiste l'hypoventilation, 3,3 % (1,4-7,6) et 17 % (10,2-26,9) avec comme indicateurs l'hypercapnie et la désaturation respectivement [5]. Pour les critères respectifs d'hypoventilation et de désaturation, l'incidence de dépression respiratoire varie entre 10,8 % (0,2-2,5) et 37 % (22,6-45,9) pour la voie intramusculaire ; entre 1,2 % (0,7-1,9) et 11,5 % (5,6-22) pour la PCA intraveineuse et entre 1,1 % (0,6-1,9) et 15,1 % (5,6-34,8) pour l'analgésie péridurale. La fréquence respiratoire est néanmoins le critère qui est le plus souvent utilisé dans le but de dépister une dépression respiratoire. Ainsi, une enquête Européenne a montré que ce paramètre était utilisé en routine par 81 % des services contre 41 % pour la saturation en oxygène [6]. En pratique, si l'on se fie au recueil de la fréquence respiratoire et ce, quelle que soit la voie d'administration des morphiniques (intraveineuse, sous cutanée ou épidurale), on peut s'attendre à une incidence qui est inférieure à 1 %.

La fréquence et le délai de survenue d'une dépression respiratoire ont été étudiés chez des patients bénéficiant, en per ou en postopératoire, de morphine par voie systémique ou périmédullaire selon un protocole bien codifié [7]. Dix-huit patients sur 1 524 (1,2 %) ont présenté une fréquence respiratoire inférieure à 10 par minute. Le délai de survenue de cet effet indésirable se situait entre

2 et 31,26 heures pour le groupe PCA par voie intraveineuse, et entre 2 et 12,15 heures pour les groupes périmédullaires. Il est d'ailleurs intéressant de noter qu'en sortie de SSPI 15 des 18 patients avaient une fréquence respiratoire au moins égale à 16 par minute. C'est pourtant en SSPI que le risque de dépression respiratoire est théoriquement maximum du fait de la synergie des agents anesthésiques et analgésiques. Il est probable que ceci puisse s'expliquer par les facteurs environnants comme les stimuli auditifs et visuels qui caractérisent cette phase de réveil et préviennent la survenue de dépression respiratoire. En revanche, une fois en service de chirurgie ces stimuli disparaissent pour laisser les patients se reposer... On peut donc s'attendre à observer une dépression respiratoire à tout instant, tant que le patient reçoit des opiacés. La nature de l'opiacé et la voie d'administration permettent de se faire une idée quant au délai et à la durée d'action de ce redoutable effet secondaire [8].

En chirurgie majeure (cardio-thoracique, viscérale et rachidienne), une méta-analyse a clairement montré à partir de 21 études que l'administration intrathécale de morphine seule augmentait le risque de dépression respiratoire [OR 7,86 (95 %) CI 1,54-40,3]. Ce risque peut s'observer même avec des doses aussi peu importantes que 200 ou 300 µg [9].

En obstétrique, l'utilisation de morphine par voie périmédullaire dans le cadre d'une césarienne, s'accompagne de dépressions respiratoires dont l'incidence se situe entre 0 et 0,9 % [10]. La dépression respiratoire après administrations d'opiacés liposolubles dans le contexte du travail obstétrical est très rare (0,02 %). Quelques cas ont été rapportés après administration intrathécale de sufentanil 10-15 µg, de fentanyl 10 µg et de mépéridine 50 mg. Ces cas surviennent dans les 4 à 20 minutes après l'administration et on retrouve la notion d'opiacés injectés préalablement par voie systémique ainsi que de réinjections par voie périmédullaire. Enfin, l'utilisation d'opiacés liposolubles par voie périmédullaire chez des patientes bénéficiant d'une césarienne, améliore l'analgésie péropératoire et diminue l'incidence des NVPO. La survenue d'une dépression respiratoire dans ce contexte n'est pas connue, mais est probablement très rare. Dans un cas les auteurs ont été conduits à utiliser de la naloxone 25 minutes après l'injection intrathécale de fentanyl 15 µg. On sait par ailleurs que l'injection de fentanyl ou de sufentanil par voie péridurale est responsable de modifications de la fréquence respiratoire et de l'EtCO₂ et donc peut être à l'origine d'épisodes de dépressions respiratoires.

Les facteurs de risque de dépression respiratoire comprennent, l'utilisation de doses élevées (il existe un effet plafond pour l'analgésie, ce qui ne semble pas être le cas des effets indésirables), l'utilisation concomitante d'autres opiacés et/ou sédatifs, l'âge avancé (> à 65 ans), l'obésité morbide, l'existence d'une pathologie cardio-pulmonaire, l'apnée obstructive et la tolérance préopératoire aux opiacés [8]. Parmi ces facteurs de risque, arrêtons-nous un instant sur l'apnée du sommeil dont le diagnostic repose sur un enregistrement polysomnographique en laboratoire et plus rarement à domicile. La prévalence de ce syndrome varie selon que l'on s'intéresse à la population générale ou aux patients chirurgicaux avec une incidence plus élevée pour ces derniers [11]. Au sein même de ces patients chirurgicaux, l'incidence de ce syndrome varie selon l'acte chirurgical envisagé, l'exemple le plus caricatural étant la chirurgie bariatrique pour laquelle 7 patients sur 10 en sont atteints. Il est fort probable qu'un nombre non négligeable de patients chirurgicaux fasse des apnées du

sommeil sans que le diagnostic ait été porté compte tenu des contraintes de la méthode utilisée. Il existe maintenant des scores qui permettent de détecter les patients à risque d'apnée du sommeil. Cette identification peut se faire en consultation d'anesthésie pour permettre chez les patients à risque d'adopter l'attitude la mieux adaptée vis-à-vis, en particulier, de l'administration d'opiacés en postopératoire et du mode de surveillance de ces patients [12].

CONCLUSION

La reconnaissance et la prise en charge rapide d'une dépression respiratoire sont essentielles si l'on veut éviter une issue fatale, car même si cet événement dramatique est rare, il n'est pas nul. Tout le problème tient au type de surveillance qui doit être initié et à la fréquence avec laquelle le ou les paramètres doivent être collectés. Cette surveillance doit-elle être la même pour tous les patients ou doit-elle être renforcée pour les patients à risque ? Toutes ces interrogations ont conduit nos collègues américains à publier très récemment des recommandations sur la prévention, la détection et le traitement de la dépression respiratoire secondaire à l'utilisation d'opiacés administrés par voie périmédullaire [13].

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] M. Bird. Acute pain management: a new area of liability for Anesthesiologists. *ASA Newsletter* 2007;71:7-9
- [2] MB. Weinger. Danger of postoperative opioids. APSF workshop and white paper address prevention of postoperative respiratory complications. *APSF Newsl.* 2007 ;21(4) :61,63-67
- [3] Y Auroy, D Benhamou, F Péquignot, M Bovet, E Jouglu, A Lienhart. Mortality related to anaesthesia in France : analysis of deaths related to airway complications. *Anaesthesia* 2009;64:366-70
- [4] S Ko, DH Goldstein, EG VanDenKerkhof. Definitions of « respiratory depression » with intrathecal morphine postoperative analgesia: a review of the literature. *Can J Anesth* 2003;50:679-88.
- [5] JN. Cashman, SJ. Dolin. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management : evidence from published data. *Br J Anaesth* 2004;93:212-23
- [6] N. Rawal, R. Allvin. Epidural and intrathecal opioids for postoperative pain management in Europe – a 17-nation questionnaire study of selected hospitals. *Euro Pain Study Group on Acute Pain. Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:1119-26
- [7] A. Shapiro, E. Zohar, R. Zalansky, D. Hoppenstein, S. Shabat, B. Fredman. The frequency and timing of respiratory depression in 1524 postoperative patients treated with systemic or neuraxial morphine. *J Clin Anesth* 2005;17:537-42
- [8] JP Rathmell, TR. Lair, B. Nauman. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 2005;101:S30-S43
- [9] N. Meylan, N. Elia, C. Lysakowski, MR. Tramer. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2009;102:156-67
- [10] B. Carvalho. Respiratory depression after neuraxial opioids in the obstetric setting. *Anesth Analg* 2008;107:956-61
- [11] R. Kaw, F. Michota, A Jaffer, S. Ghamande, D. Auckley, J. Golish. Unrecognized sleep apnea in the surgical patient. *Chest* 2009;129:198-205
- [12] SA. Chung, H. Yuan, F. Chung. A systemic review of obstructive sleep apnea and its implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2008;107:1543-63
- [13] American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids, TT. Horlocker, AW. Burton, RT. Connis, SC. Hughes, DG. Nickinovich, CM. Palmer, JE. Pollock, JP. Rathmell, RW. Rosenquist, JL. Swisher, CL. Wu. Practice guidelines for prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. *Anesthesiology* 2009;110:218-30