



LA DÉPRESSION RESPIRATOIRE DES MORPHINIQUES : PRÉVENTION ET SURVEILLANCE CLINIQUE

Marcel Chauvin

Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne

LE CONTEXTE

La dépression respiratoire est un effet pharmacologique dose-dépendant bien connu des morphiniques. Elle est la résultante d'actions à plusieurs niveaux :

- Dépression du contrôle central de la respiration se traduisant par une diminution de la réponse ventilatoire à un stimulus (hypercapnique ou hypoxémique) et une bradypnée ;
- Hypotonie des muscles des voies aériennes supérieures avec préservation de la force diaphragmatique à l'origine de respiration paradoxale et d'apnées obstructives [1, 2] ;
- Inhibition du sommeil paradoxal (REM) durant l'administration du morphinique, avec rebond de sommeil paradoxal à son arrêt [3, 4] avec le corollaire des manifestations cardiovasculaires et respiratoires connues durant les périodes de REM, notamment les manifestations d'apnées occlusives expliquées par l'hypotonie des muscles des voies aériennes supérieures provoquée par le sommeil paradoxal [5-7].

La conséquence de ces effets respiratoires est une hypoxémie et une hypercapnie voire un arrêt respiratoire. Il est important de comprendre que la dépression respiratoire morphinique est infraclinique dès les plus faibles doses analgésiques comme l'ont montré les études évaluant les effets des morphiniques sur les courbes de réponses ventilatoires à l'hypercapnie [8]. Ainsi, une analgésie morphinique, qui n'a pas de traduction clinique, peut devenir clinique si survient un facteur favorisant intercurrent comme un trouble de vigilance ou l'administration incontrôlée d'un sédatif. Par ailleurs, la douleur est un stimulant des centres respiratoires, si bien que sous PCA IV, quand persiste un certain degré de douleur, la respiration peut être cliniquement préservée, mais si une réduction rapide du degré de douleur est obtenue par l'utilisation d'une analgésie

par exemple locorégionale, ce stimulus n'existant plus, des signes de dépressions respiratoires morphiniques peuvent apparaître. C'est ce qui a été montré par Dhonneur et al [9] chez des patients opérés d'une prothèse de genou. En postopératoire immédiat, tous les patients recevaient de la morphine avec une PCA IV de morphine. Leurs niveaux moyens de douleur sous PCA IV étaient de 4-5/10, et les patients avaient une respiration normale. Puis, une partie de ces patients sous PCA IV a eu la réalisation d'un bloc fémoral. Leur niveau de douleur a chuté à 0/10 et des signes respiratoires sont alors apparus avec hypoxémie et troubles occlusifs des voies aériennes supérieures.

La marge de sécurité d'utilisation des morphiniques en ventilation spontanée est relativement limitée car le rapport entre la concentration qui provoque un arrêt respiratoire et la concentration minimale efficace n'est que de 3 quelle que soit la voie d'administration, générale ou périmédullaire.

A ce faible index de sécurité, qui est constant pour tous les sujets, est associée une importante variabilité interindividuelle et non prévisible dans les concentrations minimales analgésiques : les extrêmes sont évalués de 1 à 10, ce qui signifie que si une dose effective 95 était administrée à tous les malades, un pourcentage important de malades serait en apnée. Cette association - large variabilité interindividuelle non prévisible et index thérapeutique constamment étroit - nécessite de trouver pour chaque malade la bonne dose en utilisant la technique de titration.

Mais, le problème se complique encore avec la variabilité intra-individuelle dans la dose efficace [10], qui peut aller sur le nyctémère de 1 à 6 ou 8, en fonction du degré de vigilance et des conditions de mobilisation : la douleur au repos nécessite moins d'analgésique pour être calmée qu'une douleur dans les conditions dynamiques dont les niveaux sont plus élevés. Il convient donc d'associer à la titration initiale une titration continue qui sera au mieux réalisée par le malade, d'où le concept de PCA qu'elle soit systémique ou régionale (péridurale).

Néanmoins, bien que le risque de désaturation sévère (SaO_2 inférieure à 85 %) soit diminué avec un PCA IV en comparaison d'une administration sous-cutanée discontinue [11], il n'est pas entièrement absent. Dans le travail de Brose et Cohen [11], 30 % des patients ayant une PCA IV de péthidine ont présenté des épisodes de désaturation sévère. Le nombre moyen d'épisodes de désaturation sévère était de 2/24 h par patient. Tous les patients sous PCA IV avaient une période de SaO_2 entre 91 et 95 %. Cette étude avait été réalisée chez des femmes opérées de césarienne sans facteur de risque particulier de dépression respiratoire. Ces accès de désaturation étaient passés inaperçus de l'équipe soignante car ils n'avaient pas eu de traduction clinique à type d'apnée ni même de bradypnée, mais il est aisément compréhensible qu'un facteur favorisant intercurrent survenant dans un tel contexte peut se traduire par des signes cliniques de dépression respiratoire.

Ces différents éléments expliquent les incidences des effets respiratoires des morphiniques en postopératoire rapportées dans différentes études. Celles-ci varient en fonction de la définition choisie de la dépression respiratoire. Dans une méta analyse [12], l'incidence moyenne (95 % IC) de dépression respiratoire nécessitant l'administration de naloxone était de 0,3 (0,1-1,3) % pour les 3 techniques d'analgésie morphinique : IM, PCA IV et voie péridurale. Néanmoins,

ces dépressions rapportées s'expliquent par la survenue de facteurs favorisants qui pouvaient être prévenus afin de rendre la technique d'analgésie fiable.

1. PRÉVENTION DES EFFETS RESPIRATOIRES DES MORPHINIQUES

La prévention des effets respiratoires des morphiniques peut se résumer aux principes suivants :

1.1. NE PAS CRÉER D'HYPERALGÉSIE MORPHINIQUE POSTOPÉRATOIRE À L'ORIGINE DE TOLÉRANCE AIGUË MORPHINIQUE

Des doses élevées de morphiniques peropératoires majorent les niveaux de douleur postopératoire qui deviennent résistants aux doses de morphine administrées en titration IV et/ou en PCA IV [13]. Par contre, les malades sont toujours aussi sensibles aux effets indésirables des morphiniques comme la sédation excessive et la dépression respiratoire [14]. Des apnées ont été rapportées en postopératoire chez des patients ayant eu des doses moyennes de rémifentanil de 0,3 à 0,4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ et ayant nécessité des doses élevées de morphine en postopératoire pour être soulagés [15]. L'hyperalgésie postopératoire créée par ces doses élevées de rémifentanil peropératoire avait été à l'origine d'une tolérance aiguë vis-à-vis des effets analgésiques des morphiniques mais pas des effets dépresseurs respiratoires.

Une situation équivalente s'observe quand des doses de morphine sont administrées en bolus en fin d'intervention au bloc opératoire et ceci même en dehors du contexte de l'administration peropératoire de rémifentanil. Aubrun et al [16] ont rapporté une incidence de 14 % d'événements respiratoires ($\text{FR} < 12/\text{min}$ ou $\text{SpO}_2 < 95\%$) et de 38 % de sédation après une titration IV de morphine chez des patients ayant reçu un bolus de 0,15 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de morphine à la fin de la chirurgie contre respectivement 10 et 18 % en l'absence de bolus.

1.2. TITRER LES MALADES EN MORPHINE EN CAS DE DOULEUR AIGUË SÉVÈRE

Mais, il est important de savoir que l'effet maximal de la morphine IV sur le niveau de douleur et la respiration n'est obtenu qu'à 1 heure, bien que le début du soulagement puisse être rapide. Ainsi, même en suivant parfaitement la procédure d'administration de la morphine en titration IV en fonction du niveau de douleur, du degré de vigilance et de la respiration, une apnée peut apparaître 1 heure après la fin de la titration, comme ceci a été rapporté pour des doses totales de morphine $> 20 - 25 \text{ mg}$ [15]. Aussi, pour de telles doses de morphine en titration, il est impératif de maintenir la surveillance en SSPI pendant au moins 1 heure après la titration, même si le malade n'a pas de signes de surdosage morphinique.

1.3. ANTICIPER L'ADMINISTRATION DES ANALGÉSQUES NON MORPHINIQUES DÈS LE PEROPÉRATOIRE

Cette anticipation permet de réduire les doses de morphine utilisées en postopératoire immédiat car, compte tenu du délai d'action de la plupart des analgésiques, le plein effet des analgésiques sera obtenu dès le retour du bloc opératoire. Par ailleurs, nombreux de ces analgésiques (paracétamol, AINS, inhibiteurs de COX-2, néfopam, kétamine, anesthésiques locaux) ont un effet antihyperalgésiques, leur administration peropératoire permet de développer

de la « preemptive anti-hyperalgesia », ce qui facilitera la prise en charge de la douleur postopératoire à l'opposé des morphiniques qui créent de la « preemptive hyperalgesia » [17]. Ainsi, il a été montré dans une méta analyse que les AINS, les analgésies péridurales aux anesthésiques locaux, les anesthésies locales et la kétamine créent une « preemptive analgesia » à la différence des morphiniques [18].

1.4. DÉVELOPPER L'ANALGÉSIE MULTIMODALE

L'analgésie multimodale permet de réduire les doses de morphiniques et dans certains cas les niveaux de douleur et les effets indésirables des morphiniques. C'est le cas notamment des AINS vis-à-vis des nausées et vomissements morphiniques. Dans les méta analyses, ceci ne ressort pas pour les effets respiratoires secondaires la raison est que l'incidence des apnées morphiniques étant trop faible dans les différentes études, leur puissance est insuffisante pour qu'une différence puisse apparaître. Néanmoins, nous avons constaté dans une étude, qu'il n'y avait pas d'échec à la titration IV morphinique (nécessité d'arrêter la titration devant la survenue d'un surdosage avec somnolence et retentissement respiratoire) chez les patients ayant reçu de la kétamine ou du néfopam contrairement au groupe de patients n'ayant pas reçu ces substances [14].

1.5. NE PAS UTILISER DE DÉBIT DE BASE IV POUR LA PCA IV

Non seulement, un débit continu associé au mode bolus de la PCA IV chez les patients naïfs vis-à-vis des opiacés n'améliore pas la qualité d'analgésie de la PCA et ne diminue pas le nombre de bolus, mais, en plus, il a été montré dans plusieurs études que le débit continu augmente le risque de dépression respiratoire [19] ainsi que le nombre et les durées de désaturation artérielle en O₂. Schug et Torrie [19] ont rapporté une incidence de dépression respiratoire de 1,65 % et Notcutt et Margan [20] de 2,5 % en cas d'association d'un débit de base à la PCA IV. Parker et al [21] ont dû interrompre le groupe de patients recevant un débit de base de 2 mg.h⁻¹ de morphine à cause d'une fréquence trop élevée de nausées, de vomissements et de sédation excessive. Dans la même étude ces auteurs ont observé des épisodes prolongés d'hypoxémie durant le sommeil significatif dans le groupe des patients ayant un débit de base par rapport aux patients n'ayant que des bolus IV.

1.6. ANTICIPER LES MALADES À RISQUE DE DÉPRESSION RESPIRATOIRE MORPHINIQUE

L'évaluation des terrains à risque de dépression respiratoire morphinique doit être faite en préopératoire, suffisamment tôt voire dès la consultation anesthésique. Cela concerne :

- Les syndromes d'apnée du sommeil. Ces patients constituent un risque majeur d'apnée obstructive sous morphiniques. La sensibilité aux morphiniques est augmentée chez les patients ayant un syndrome d'apnée du sommeil en préopératoire [22] et l'adjonction d'O₂ nasale accroît la durée des apnées [21, 23]. Le rôle préventif de la CPAP n'a pas été démontré dans le contexte du péri-opératoire [24]. Ils nécessitent une surveillance particulière en SSPI ou en surveillance continue. La Société Américaine d'Anesthésie [25] a émis des recommandations : privilégier l'analgésie locorégionale pour limiter le recours aux morphiniques, intensifier l'approche multimodale de l'analgésie avec notamment l'utilisation des AINS, d'autant plus que ceux-ci pourraient

avoir un effet stimulant sur la respiration, et celle des antihyperalgésiques (kétamine, clonidine, gabapentine).

- L'obésité morbide (BMI > 45).
- Les patients insuffisants respiratoires chroniques.
- Les insuffisants rénaux pour la morphine.
- Les hypovolémies.
- Les traumatisés crâniens.
- Les malades somnolents en postopératoire.
- L'administration non réfléchie de benzodiazépines en postopératoire.
- Le grand âge [26].
- L'existence d'une tolérance aux opiacés en préopératoire.

Pour de tels patients, la surveillance doit être continue dans une SSPI ou une unité de surveillance continue avec une surveillance clinique et une oxymétrie de pouls. Par ailleurs, ne doivent pas sortir de SSPI les patients n'ayant pas tous les critères de sortie de SSPI notamment les patients encore anormalement somnolents (score de somnolence > 1 sur une échelle de 0 à 3).

1.7. FORMER LE PERSONNEL DE SOINS

Le personnel paramédical doit être formé à surveiller un malade en ventilation spontanée sous morphiniques afin de détecter à temps un surdosage. Il doit connaître l'arbre de surveillance incluant la somnolence, la fréquence respiratoire et le type de respiration (respiration obstructive ou non, ronflement) publié dans « l'attitude pratique pour la prise en charge de la douleur postopératoire » édité par la SFAR en 1999. Les signes cliniques de dépression respiratoire sont toujours précédés d'une somnolence anormale qui donne l'alerte et que doit savoir détecter le personnel infirmier.

Il doit connaître également le maniement d'un pousse-seringue PCA afin de prévenir les erreurs liées au matériel (erreurs de substances, de dilution, de programmation, mauvais maniement des pousse-seringues au cours du changement de seringues, oubli de la valve anti-retour...).

L'ensemble de ces formations sera au mieux assumé par l'infirmier expert douleur, travaillant dans l'équipe mobile douleur aiguë.

1.8. S'ASSURER QUE LA SURVEILLANCE EN SERVICE DE CHIRURGIE EST FAITE PAR DU PERSONNEL INFIRMIER FORMÉ MAIS AUSSI PERMANENT

Ceci est un pré-requis indispensable à l'utilisation de n'importe quelle technique d'analgésie morphinique, ne serait-ce qu'une administration sous-cutanée de morphine. Autant, il est possible de se rendre garant du degré de formation d'un personnel permanent autant ceci ne l'est pas en cas de personnel intérimaire.

1.9. ATTENTION AU BOLUS DE MORPHINE PAR VOIE INTRATHÉCALE OU PÉRIDURALE

En terme de dépression respiratoire par voie intrathécale ou périurale, la morphine doit être distinguée des morphiniques liposolubles comme le sufentanil. Sur les courbes de réponses ventilatoires à l'hypercapnie, la morphine périurale exerce une dépression diphasique : une dépression précoce dans l'heure qui suit son administration et qui est la conséquence de la résorption vasculaire de la morphine et une dépression tardive qui est prolongée jusqu'à

24 h après l'administration et qui est expliquée par la diffusion lente de la morphine vers les structures supraspinales via les mouvements du LCR. Une dépression prolongée a également été publiée avec la morphine intrathécale. Dans tous les cas, cette dépression s'installe lentement et en cas de traduction clinique est précédée par des troubles de la vigilance [27]. Par opposition, les morphiniques liposolubles administrés en bolus ne donnent que des dépressions respiratoires précoces. Ce n'est qu'en cas de perfusion continue péri-durale qu'ont été observées des dépressions respiratoires tardives avec les morphiniques liposolubles, elles sont le fait d'une accumulation plasmatique du morphinique. Cette accumulation systémique est prévenue par l'administration du morphinique liposoluble en PCEA.

En pratique, les dépressions respiratoires morphiniques par voie périmédullaire sont très rares (entre 0,4 et 0,07 %) mais peuvent être gravissimes si elles ne sont pas traitées immédiatement. Elles sont liées à la nature du morphinique, la dose administrée et le mode d'administration. Les voies péri-durale et intrathécale sont identiques vis-à-vis de ce risque. Une surveillance clinique de la respiration et de la somnolence est suffisante et peut être réalisée dans les services de chirurgie de soins réguliers toutes les 4 heures pendant 24 h avec la morphine pour une dose en bolus $\leq 0,2$ mg pour la voie intrathécale et ≤ 4 mg pour la voie péri-durale en postopératoire de césariennes chez des patientes ASA 1 et non obèses, toutes les 2 heures avec le sufentanil associé à un anesthésique local par voie péri-durale avec le mode PCEA pour les réglages suivants (concentration de sufentanil de $0,5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, bolus de 3 ml, période interdite de 20 min, débit de base de $5 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}$).

CONCLUSION

L'apnée morphinique est rare mais gravissime quand elle survient. Elle est à l'origine de séquelles neurologiques ou de décès par anoxie cérébrale. Les études des cas publiés dans la littérature retrouvent des facteurs favorisants et/ou des manquements dans la surveillance.

Des règles doivent être scrupuleusement respectées pour rendre fiable l'utilisation de la morphine en postopératoire :

- Détecter en préopératoire et au mieux dès la consultation d'anesthésie les terrains à risque comme les syndromes d'apnée du sommeil.
- Ne jamais utiliser le mode perfusion continue IV de morphiniques chez l'adulte en ventilation spontanée
- Privilégier les modes PCA et PCEA, ce qui limite l'utilisation du morphinique comme traitement de secours d'une analgésie de base non morphinique et multimodale.
- Surveiller la fréquence respiratoire, mais aussi le niveau de vigilance et le mode ventilatoire (ronflement, apnée obstructive...) avec du personnel formé et permanent.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Catley DM, Thornton C, Jordan C et al. Pronounced, episodic oxygen desaturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. *Anesthesiology* 1985;63:20-8

[2] Clyburn PA, Rosen M, Vickers MD. Comparison of the respiratory effects of IV infusion of morphine and regional analgesia by extradural block. *Br J Anaesth* 1990;64:446-9

- [3] Keifer JC, Baghdoyan HA, Lydic R. Sleep disruption and increased apneas after pontine microinjection of morphine. *Anesthesiology* 1992;77:973-82
- [4] Bonafide C P, Aucutt-Walter N, Divittore N et al. Remifentanyl inhibits rapid eye movement sleep but not the nocturnal melatonin surge in humans. *Anesthesiology* 2008;108:627-33
- [5] Knill RL, Moote CA, Skinner MI, Rose EA. Anesthesia with abdominal surgery leads to intense REM sleep during the first postoperative week. *Anesthesiology* 1990;73:52-61
- [6] Farney RJ, Walker JM, Clavard TV, Rhondeau S. Sleep-disorder breathing associated with long-term opioid therapy. *Chest* 2003;123:632-9
- [7] Robinson RW, Zwillich CW, Bixler EO, et al. Effects of oral narcotics on sleep-disorder breathing in healthy adults. *Chest* 1987;91:197-203
- [8] Weil JV, McCullough RE, Kline JS, Sodal IE. Diminished ventilatory response to hypoxia and hypercapnia after morphine in normal man. *N Eng J Med* 1975;292:1103-6
- [9] X Combes, Cerf C, Bouleau D et al. The effects of residual pain on oxygenation and breathing pattern during morphine analgesia. *Anesth Analg* 2000;90:156-60
- [10] Burns JW, Hodsman NBA, McLintock TTC et al. The influence of patient characteristics on the requirements for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1989;44:2-6
- [11] Brose WG, Cohen SE. Oxyhemoglobin saturation following cesarian section in patients receiving epidural analgesia. *Anesthesiology* 1989;70:948-53
- [12] Cashman JN, Dolin SJ. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth*; 93:212-23
- [13] Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler D, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93:409-17
- [14] Kapfer B, Alfonsi P, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam and ketamine Comparably enhance Postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2005;100:169-74
- [15] Fletcher D, Pinaud M, Scherpereel P, Clyti N, Chauvin M. The efficacy of intravenous 0.15 versus 0.25 mg/kg intraoperative morphine for immediate postoperative analgesia after remifentanyl-based anesthesia for major surgery. *Anesth Analg* 2000;90:666-71
- [16] Aubrun F, Amour J, Rosenthal D et al. Effects of loading dose of morphine before IV morphine titration for postoperative pain relief : a randomized, double-blind, placebo-control study. *Br J Anaesth* 2007;98:124-30
- [17] Simonnet G. Preemptive antihyperalgesia to improve preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2008;108:352-4
- [18] Ong CKS, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;100:757-73
- [19] Schug SA, Torrie JJ. Safety assessment of postoperative pain management service. *Pain* 1993;55:387-91
- [20] Notcutt WG, Morgan RJM. Introducing patient-controlled analgesia for postoperative pain control into a district general hospital. *Anaesthesia* 2007;45:401-6
- [21] Parker RK, Holtmann B, White PF. Effects of a nighttime opioid infusion with PCA therapy on patient comfort and analgesic requirements after abdominal hysterectomy. *Anesthesiology* 1992;76:362-7
- [22] Brown KA, Laferrière A, Lakheeram I, Moss IR. Recurrent hypoxemia in children is associated with increased analgesic sensitivity to opiates. *Anesthesiology* 2006;105:665-9
- [23] Beydon L, Hassapopoulos J, Quera MA et al. Risk factors for oxygen desaturation during sleep, after abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1992;69:137-42
- [24] Chung SA, Yuan H, Chung FG. A systemic review of obstructive sleep apnea and its implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 2008;107:1543-63
- [25] Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on perioperative management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2006;104:1081-93
- [26] Flisberg P, Jakobson J, Lundberg J. Apnea and bradypnea in patients receiving epidural bupivacaine/morphine relief assessed by a new monitoring method. *J Clin Anesth* 2002;14:129-34
- [27] Carvalho B. Respiratory depression after neuraxial opioids in the obstetric setting. *Anesth Analg* 2008;107:956-61