

LA DÉPRESSION RESPIRATOIRE DES MORPHINIQUES : RISQUES SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION (PCA, PÉRI, SC) ET LE PRODUIT

Frédéric Aubrun, Morgan Le Guen

Département d'anesthésie-réanimation chirurgicale, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, Boulevard de l'hôpital, 75013 Paris.
E.mail : frederic.aubrun@psl.aphp.fr

INTRODUCTION

La dépression respiratoire des morphiniques est l'effet indésirable le plus rare mais aussi le plus sévère. Comme le soulignent les auteurs du rapport sur l'Audit de la prise en charge de la douleur postopératoire à l'AP-HP, « elle représente sans doute l'écueil à une prescription de morphiniques réellement efficaces sur la douleur. La dose (analgésique) efficace et la dose à partir de laquelle apparaît une dépression respiratoire, sont en effet voisines. Une prescription à dose réellement efficace demande donc pour la sécurité des opérés une surveillance importante postopératoire » [1]. Ce constat alarmiste doit être reconsidéré, avec le principe même de la titration et l'intérêt des protocoles d'analgésie qui prévoient, grâce à la connaissance des propriétés pharmacologiques des morphiniques, d'anticiper et de réduire les risques de dépression respiratoire. D'ailleurs, celle-ci n'apparaît pas dans le tableau des effets secondaires de l'Audit réalisé sous l'égide de la SFAR, à propos de 1 900 patients [2]. Il faut toutefois se rendre à l'évidence que les risques sont différents selon les voies d'administration et selon les agents administrés. Les procédures de surveillance doivent, par conséquent, tenir compte de ces spécificités.

1. EFFET RESPIRATOIRE DES MORPHINIQUES : DONNÉES PHARMACODYNAMIQUES

Les morphiniques diminuent de façon dose-dépendante la réponse des centres respiratoires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques. Ils dépriment également les centres bulbaires impliqués dans la régulation de la fréquence respiratoire, ce qui induit une bradypnée (associée à une augmentation compensatrice du volume courant insuffisante toutefois pour éviter une hypercapnie), une respiration irrégulière et périodique de type « Cheyne Stokes », voire une

apnée [3]. L'association à d'autres médicaments dépresseurs respiratoires abaisse le seuil de toxicité. Administrée par voie péri-médullaire, la morphine peut également agir sur les motoneurons en déprimant leur action, et ainsi réduire le volume courant avec polypnée superficielle [4]. Enfin, des cas d'apnées obstructives avec désaturation, chez des patients en ventilation spontanée et bénéficiant, dans les suites opératoires, d'une administration thérapeutique de morphine ont été décrits [5], en particulier chez les patients « ronfleurs ». Les conséquences respiratoires décrites précédemment semblent plus sévères chez le sujet âgé, du fait des modifications physiologiques liées à l'âge [6]. Il en va de même de la dépression de la toux, qui intervient dès les plus faibles doses de morphine, sans parallélisme entre la dépression de la toux et la dépression respiratoire. A dose plus élevée, les morphiniques dépriment également l'activité ciliaire bronchique. Ces phénomènes permettent une meilleure tolérance des sondes d'intubation ou gastrique mais augmentent le risque d'encombrement bronchique postopératoire, en particulier chez le patient âgé. La morphine entraîne également une broncho-constriction par une action directe sur le muscle lisse bronchique (histaminolibération). Enfin, des épisodes de rigidité musculaire ou thoracique ont été rapportés avec les opiacés, mais plus fréquemment décrits avec les morphiniques liposolubles qu'avec la morphine. La transmission glutamatergique et l'interaction avec les récepteurs NMDA et AMPA, auraient un rôle dans des phénomènes de catalepsie décrits avec la morphine.

2. RISQUES SELON LA VOIE D'ADMINISTRATION

2.1. VOIE INTRAVEINEUSE

2.1.1. TITRATION INTRAVEINEUSE EN MORPHINE

Le pic de dépression respiratoire avec la morphine survient entre 5 et 10 minutes après l'injection de morphine par voie intraveineuse. Toutefois, une dépression respiratoire peut survenir jusqu'à une heure après l'injection de morphine par voie parentérale. C'est la raison pour laquelle, les patients qui bénéficient d'une titration IV en morphine dans la période postopératoire immédiate, doivent être surveillés attentivement au moins pendant cette période d'une heure, et qu'il n'est pas recommandé de différer (ou compléter) une titration dans un service de chirurgie, sans le monitoring indispensable à la surveillance des patients en SSPI ou en service de soins intensifs [7]. Quand les modalités de surveillance sont respectées, le risque de dépression respiratoire, de par le principe même du titrage au sens pharmacologique, est faible. Il est estimé entre 1 et 2,5 % [8]. En fait, tout dépend de la définition de la dépression respiratoire. Dans les travaux sur la titration IV en morphine en SSPI, les auteurs ont considéré qu'une fréquence respiratoire < 10 par min et/ou l'administration de naloxone traduisaient une dépression respiratoire [8-9]. De même, il est recommandé d'arrêter la titration dès que le patient devient somnolent. Or cet événement est peu connu et surtout peu étudié. Le protocole de titration, même s'il permet de soulager un grand nombre de patients, n'est pas totalement satisfaisant. L'incidence de la somnolence au cours de la titration peut varier de 27 à 61 % selon le type d'algorithme proposé pour soulager les patients [8-9]. De plus, certains patients titrés s'endorment après quelque(s) bolus et ne paraissent pas pour autant bénéficier d'une analgésie satisfaisante [10]. La sédation précède la dépression respiratoire dont l'apparition est, au même titre que l'analgésie, essentiellement médiée par l'interaction de la morphine

avec les récepteurs μ . Il semble exister un seuil de sensibilité plus faible à la sédation pour un pourcentage important de patients. Le rôle des métabolites de la morphine, en particulier le M6G, dans l'apparition des effets secondaires morphiniques, dont la sédation, doit être évalué. En effet, certains auteurs ont constaté que la sédation sévère était liée à une concentration plasmatique élevée de M6G chez des patients insuffisants rénaux [11]. De même, l'intensité d'une douleur postopératoire, la réponse analgésique à un opiacé, mais aussi les effets indésirables, peuvent être modifiés par les antécédents du patient, les circonstances opératoires ou encore les interactions médicamenteuses avec d'autres agents déprimeurs du système nerveux central. Enfin, des facteurs génétiques peuvent influencer la réponse analgésique, et l'apparition des effets secondaires des antalgiques utilisés [12].

Une sédation profonde peut évoluer vers une obstruction des voies aériennes, une hypercapnie et donc une dépression respiratoire. Le risque d'apparition d'une dépression respiratoire secondaire nécessite donc une attention particulière, d'autant que la courbe dose-réponse de la morphine est très étroite avec une marge thérapeutique étroite entre dose inefficace et surdosage [13]. L'incidence élevée d'épisodes de sédation, qui tend à augmenter avec l'absence de limitation des doses de morphine et donc l'augmentation du nombre de bolus, ne doit pas être considérée comme la simple traduction du soulagement du patient. Le délai d'efficacité d'une titration est parfois long ou la dose administrée est insuffisante à calmer un patient alors qu'elle induit une sédation. Certains patients titrés sont somnolents et soulagés. D'autres sont somnolents, le soulagement apparaissant secondairement et d'autres, enfin, sont somnolents sans jamais avoir été soulagés. Toutefois, le risque de poursuivre une titration malgré l'apparition d'une sédation est élevé. Certains auteurs ont en effet constaté plusieurs cas de détresse respiratoire chez des patients bénéficiant d'une titration en utilisant les mêmes critères d'arrêt des injections de morphine à l'exception d'un point : le seuil d'arrêt de la titration était plus élevé puisqu'un des critères d'arrêt était un score de sédation $> S2$, soit un patient endormi et ne répondant qu'à une stimulation nociceptive [14]. Il semble licite d'arrêter la titration dès l'apparition d'une somnolence quelle qu'elle soit, c'est-à-dire en cas de score de Ramsay > 2 , voire de la reprendre si le patient se réveille et manifeste une plainte douloureuse.

Dans un travail récent, Lentschener et al ont confirmé ces résultats en étudiant sur une plus longue période (24 h) les patients sédatisés au cours d'une titration morphinique. Les auteurs ont démontré que la somnolence était associée à une prise en charge inadéquate de la douleur postopératoire des patients. Dans le groupe « sédatisés » et par rapport au groupe opposé, plus de la moitié des patients se plaignaient de mal dormir, six fois moins de patients étaient totalement soulagés et dix fois plus de malades étaient insatisfaits de la gestion de leur douleur postopératoire [15].

Ces travaux ne donnent pas de solution et ne définissent pas ce qu'il convient de faire pour soulager les patients qui restent douloureux après la phase de sédation. Faut-il tolérer une sédation plus profonde avant d'arrêter la titration morphinique (score de Ramsay > 3 au lieu de 2) au prix d'un risque plus élevé de dépression respiratoire ou faut-il recommencer la titration lorsque le patient se réveille ? Ce point précis ne fait pas actuellement l'objet d'une attitude consensuelle. En l'absence d'autres données analysables, il est conseillé d'interrompre

la titration morphinique devant un patient somnolent, quitte à reprendre la titration plus tard au réveil si ce patient est de nouveau algique, dans le but de limiter le risque de dépression respiratoire. En effet, cette procédure, déjà appliquée au cours des études précédentes, a sans doute permis d'éviter des surdosages.

Enfin, les cliniciens sont tentés d'anticiper l'analgésie morphinique avant la sortie du patient du bloc opératoire de manière à gagner du temps et de l'efficacité. A l'image du relais analgésique morphinique en cas d'utilisation peropératoire de rémifentanyl, on est parfois tenté d'administrer « une dose de charge » de morphine IV (0,15 à 0,20 mg.kg⁻¹) chez des patients bénéficiant en particulier de sufentanyl pendant la chirurgie. Des travaux ont permis de démontrer qu'une telle méthode, chez des patients opérés d'une chirurgie à douleur modérée à sévère prédictive, pouvait augmenter encore l'incidence de la sédation postopératoire immédiate mais également le risque de dépression respiratoire à distance de la chirurgie [16].

2.1.2. ANALGÉSIE AUTO-CONTRÔLÉE PAR LE PATIENT (ACP)

L'incidence de la dépression respiratoire varie de 0,25 à 7 % selon la population et la définition même de la dépression respiratoire [17-18-20]. En moyenne, l'incidence d'une dépression sévère est < 1 % [19-20], mais quand on définit le risque par une réduction de la fréquence respiratoire < 10 par min, l'incidence est alors proche de 2 %, avec un risque relevé entre 2 h et 31 h après l'attribution de la pompe [21-22]. Les risques semblent essentiellement décrits avec la morphine mais Walder et al remarquent que seuls 30 % des études analysées (tout opioïde confondu) précisaient clairement la définition d'une bradypnée, et 13 % celle d'une hypoxémie [22]. Ainsi, statistiquement, ce constat ne nous permet pas de penser que le risque de dépression respiratoire est augmenté sous morphine par rapport au tramadol, à la nalbuphine ou à la péthidine [22]. Les modifications ventilatoires induites par une analgésie morphinique peuvent être également enregistrées grâce à un oxymètre mais également un capnomètre transcutané dont le principe est d'analyser les niveaux transcutanés de CO₂ (PtcCO₂) [23]. Un des intérêts de cette méthode originale (TOSCATM) est de comparer plusieurs modalités d'administration des morphiniques ou encore de rechercher une cinétique de modification du CO₂ après un bolus d'opiacé. Ainsi, des auteurs ont constaté que les patients bénéficiant d'une ACP-morphine décrivaient de plus fortes valeurs de PtcCO₂ en comparaison à des patients bénéficiant de l'association fentanyl-bupivacaïne par voie péridurale (p < 0,001). De même, le pic d'élévation du CO₂ chez des patients sous ACP était de 12 min après un bolus [23]. Même après plus de 20 années d'utilisation et d'efficacité des ACP, ces résultats doivent nous conduire à la prudence. En effet, quatre risques majeurs principaux existent avec l'utilisation de l'ACP : l'erreur d'attribution à un patient qui ne doit pas en bénéficier, l'erreur de préparation ou de programmation, le défaut de surveillance et le dysfonctionnement du système aboutissant à un surdosage en opiacé. Il existe des contre-indications à l'ACP, que sont le patient très âgé, le patient insuffisant respiratoire sévère, dans un contexte ou non d'obésité, ou lorsqu'il existe des troubles de communication ou de compréhension. L'ACP est également contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère. De plus, les patients doivent bénéficier d'une surveillance rigoureuse, rappelée à de nombreuses reprises, tant dans les référentiels de la SFAR (www.sfar.org) que dans le Référentiel d'EPP de l'HAS et de la SFAR (www.has-sante.fr). Le risque de dépression respiratoire est augmenté en cas d'erreur dans la dilution

et dans la programmation de la pompe, ou/et en cas d'attribution d'un débit continu. Celui-ci n'est pas recommandé car il augmente le risque de dépression respiratoire [20, 24]. En revanche, l'analgésie auto-contrôlée avec débit continu est indiquée lorsque qu'un patient opéré d'une chirurgie à douleur modérée ou sévère prévisible, nécessite la substitution par la morphine parentérale à dose équianalgésique, d'un traitement morphinique chronique, en l'absence de contre-indications, et après avoir informé le patient. Le débit continu doit alors tenir compte de la dose habituelle convertie en morphine intraveineuse et les bolus correspondent alors à l'analgésie chirurgicale (www.sfar.org).

Concernant les anomalies techniques, plusieurs cas rapportés ont permis de souligner la faiblesse de certains systèmes [25-26]. Les industriels ont concentré leurs efforts sur l'amélioration de la sécurité des pompes : matériel spécifique, distinct d'autres pompes de perfusion, mais surtout verrouillage à plusieurs niveaux, ne permettant pas au patient ou à ses proches de modifier la programmation des pompes et n'autorisant le changement des données que sous certaines conditions. L'usage d'une clé puis d'un code s'est généralisé. De même, des messages clairs lors de la programmation permettent d'éviter des erreurs de saisie. Des tubulures spécifiques avec un système de valve anti-retour et de valve anti-siphonage ont bien entendu été rapidement associées aux automates [27-28]. Toutefois, malgré toutes ces modifications, ont été rapportés certains cas d'erreurs d'installation dont les conséquences auraient pu être dramatiques pour les patients. Une erreur de connexion de la tubulure de perfusion et d'insertion de la cassette dans le logement de la pompe a fait l'objet d'une déclaration de matério-vigilance [29]. En effet, une inversion dans le branchement de la tubulure anti-reflux et de la tubulure anti-siphon ainsi qu'une mauvaise installation de la cassette de morphine dans la pompe ont entraîné sur une tubulure non clampée le siphonage en débit libre du contenu du réservoir de morphine. Des modifications ont été apportées afin d'éviter ce dysfonctionnement : des tubulures de longueurs différentes ont ainsi remplacé les anciennes tubulures et une modification du logiciel rend impossible la programmation de la pompe en l'absence de la cassette ou lorsque celle-ci est mal insérée. De plus, il semble souhaitable de disposer la pompe à une hauteur de dépassant pas la tête du patient afin de réduire le risque de siphonage [30].

Enfin, Syed et al relèvent une succession d'erreurs (préparation, programmation, communications défectueuses entre les acteurs de soins) ayant entraîné un arrêt respiratoire, chez une patiente obèse et soulignent la nécessité de mettre en place une stratégie éducationnelle constante pour l'ensemble des acteurs en charge de ce type de dispositif [31].

2.2. VOIE SOUS-CUTANÉE (OU INTRAMUSCULAIRE)

En moyenne, le pic de dépression respiratoire survient entre 30 et 90 min après respectivement une injection intramusculaire et sous-cutanée de morphine [32]. Concernant le risque de dépression respiratoire pour la voie sous-cutanée, il est mal connu mais Walder retrouve, en comparant l'analgésie par voie conventionnelle avec l'ACP, un risque proche entre les deux voies d'administration avec une incidence de bradypnée (FR < 10 par min) de 1,1 % (vs 1,6 % pour l'ACP). La différence n'était pas significative entre les groupes. D'autres auteurs retrouvent une incidence d'environ 0,9 % chez des patients recevant de la morphine par voie IM en intermittence [20].

2.3. VOIE PÉRI-MÉDULLAIRE

La survenue d'effets indésirables suite à l'administration de morphiniques par voie péri-médullaire est rare mais non exceptionnelle. Ainsi, pour la morphine, les grandes séries en obstétrique situent le risque entre 0,01 et 0,9 % [33]. Toutefois, cet événement a des conséquences sévères puisqu'une analyse récente des plaintes auprès de l'American Society of Anesthesiology entre 2001 et 2006, rapporte 16 cas de dépression respiratoire après administration de morphiniques en péri-médullaire avec décès ou conséquences neurologiques dans deux tiers des cas [34]. La critique essentielle de ces différents travaux reste une nouvelle fois la définition non consensuelle de la « dépression respiratoire » qui inclut une diminution du volume courant minute, une diminution de réponse du sujet à l'hypoxie et à l'élévation de la PaCO₂ et qui peut alors être largement mésestimée. Ainsi, dans deux revues récentes sur le sujet, il apparaît que cet effet indésirable n'est prédéfini que dans la moitié des cas et que certaines équipes considèrent uniquement des effets graves nécessitant antagonisation ou toute autre manœuvre de réanimation (FR < 10 par min, apnée...), tandis que d'autres auteurs définissent la dépression respiratoire sur des mesures de saturation en oxygène ou sur des chiffres de gazométrie artérielle [35-36]. Quelle que soit la voie d'administration des opioïdes, l'examen de la littérature doit donc être effectué avec prudence.

2.3.1. MORPHINIQUES ET ADMINISTRATION INTRATHÉCALE

L'administration pour la première fois de morphine par voie spinale remonte aux années 1970. Depuis, le recours à la morphine par voie intrathécale (IT) reste une voie privilégiée pour garantir une analgésie postopératoire optimale en particulier après certaines chirurgies majeures à douleur sévère postopératoire prévisible [37]. En effet, l'action de la morphine peut se faire directement sur les récepteurs spinaux principalement de type μ (70 à 90 %) situés à l'extrémité des fibres C et A δ (localisation présynaptique) et sur les dendrites des deutoneurones (localisation postsynaptique) correspondants. L'action spécifique des morphiniques sur les fibres douloureuses thermo-algiques (A δ et C) et le fait qu'ils épargnent toute autre fibre (β , A α et A β) expliquent, que, contrairement aux anesthésiques locaux, ils n'entravent pas la force musculaire et ne créent pas de bloc sympathique. En revanche, les morphiniques peuvent entraîner une polypnée superficielle par dépression spécifique des neurones de la motricité intercostale. Par ailleurs, la faible liposolubilité de la morphine fait qu'elle reste présente localement avec une forte concentration et que sa résorption vasculaire est très limitée. Ces deux caractéristiques vont intervenir directement dans la typologie des effets respiratoires. Ainsi, le risque de dépression respiratoire avec la morphine est particulier puisqu'il existe deux pics : un précoce souvent asymptomatique et un pic retardé (à partir de la 6^{ème} heure et jusqu'à 24 heures en fonction de la dose) [38] (figure 1). En effet, les concentrations de morphine sont élevées au niveau lombaire et vont permettre la diffusion de morphine avec une action « temps et dose-dépendante », vers les structures supraspinales comme le quatrième ventricule, le noyau trigéminé et les centres respiratoires situés dans le tronc cérébral.

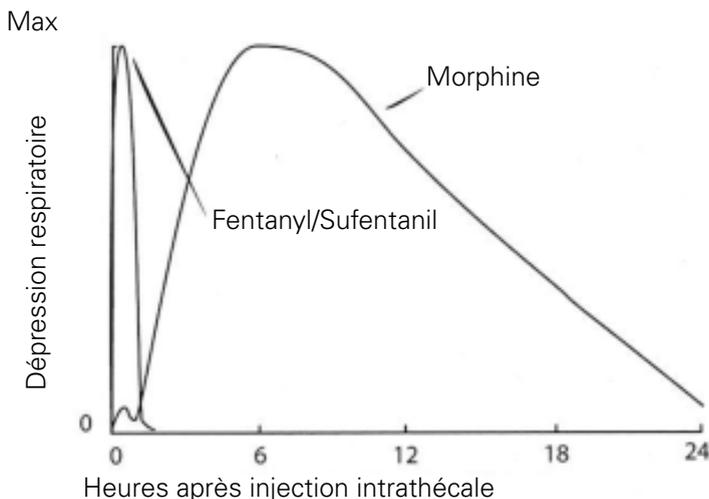


Figure 1 : Schéma représentant la comparaison entre la morphine et les opiacés liposolubles concernant le pic et la durée de la dépression respiratoire liée à leur administration intrathécale (d'après [38]). A noter que le fentanyl agit en 5 min et pendant environ 2 à 3 heures, alors que la morphine agit en 30 min et pendant une durée moyenne de 12 à 24 h.

La fréquence de la dépression respiratoire est très variable en fonction du terrain et de la dose administrée, mais reste significative même pour des doses faibles, voire même plus fréquente qu'en mode ACP dans certaines conditions [39]. Le risque a été évalué à 0,7 % sur une série de patientes jeunes en obstétrique pour une posologie de 0,2 mg [40], tandis que l'apparition d'une dépression respiratoire - sous la forme d'une hypercapnie prolongée - approche 25 % (23-27 %) sur une série de patients opérés d'une chirurgie thoracique pour des administrations intrathécales de morphine comprise entre 0,12 et 0,15 mg [41]. Plus récemment, Kato et al ont relevé six cas de bradypnée dans les 24 heures suivant l'administration intrathécale de morphine au cours de césariennes réalisées sur un collectif de 1 915 parturientes sur une durée de 6 ans [42]. Parmi ces six cas, quatre ont développé une dépression respiratoire modérée nécessitant une oxygénothérapie et une « simple » stimulation verbale, une a présenté une détresse respiratoire nécessitant de la naloxone et une apnée obstructive a été constatée dont la cause n'a toutefois pas été attribuée à la morphine IT. Ainsi, dans cette étude, l'incidence des bradypnées a été évaluée à 0,26 % et celle des détresses sévères à 0,052 % [42]. De façon générale, l'incidence de la dépression respiratoire après morphine IT en milieu chirurgical, est comprise entre 0,03 et 3 % selon les auteurs [33-43]. En ce qui concerne les autres morphiniques liposolubles, ils sont le plus souvent associés à un anesthésique local pour bénéficier de la synergie entre les deux agents. En effet, l'efficacité d'un morphinique seul liposoluble a une durée d'action courte et nécessite l'emploi de posologies élevées pour être pleinement efficace avec l'apparition précoce d'effets indésirables (< 4 heures) notamment respiratoires [42-46].

Bien que l'incidence de la dépression respiratoire induite par les morphiniques administrés par voie IT soit faible, les conséquences cliniques sont

suffisamment sévères pour que des procédures de surveillances rigoureuses soient mises en œuvre dans les structures de soins. Ainsi, de faibles doses de morphine ($\leq 0,1$ mg) sont utilisables chez le sujet jeune sans surveillance spécifique en secteur de soins intensifs ou en SSPI. Au-delà de cette dose, ou chez des patients $>$ ASA II et bénéficiant d'une faible dose, une surveillance prolongée (> 18 heures) est nécessaire comprenant la fréquence respiratoire, la saturation en oxygène mais aussi le niveau de vigilance. Au-delà d'une dose de $0,1$ mg, on observe en effet une altération de la réponse à l'hypercapnie, et au-delà de $0,3$ mg, le risque de dépression respiratoire est significatif [47-48]. En cas d'analgésie péri-médullaire comportant des morphiniques, une analgésie de complément (ou de secours) par de la morphine administrée par une autre voie d'administration est parfois nécessaire mais elle doit être très prudente afin de limiter notamment le risque respiratoire, et doit privilégier, soit la voie orale soit la voie intraveineuse auto-contrôlée par le patient (PCA ou PCEA) (figure 2) [49]. Un relais analgésique satisfaisant doit de la même façon être anticipé.

L'administration de morphine par voie intrathécale n'est pas indiquée chez le patient obèse, d'autant plus qu'il présente un syndrome d'apnée du sommeil non appareillé. Le risque de dépression respiratoire augmente en effet en intensité, avec un risque d'apnée brutal (et non progressif), mais aussi en durée avec un risque de dépression respiratoire dépassant les trois jours qui suivent l'injection [50].

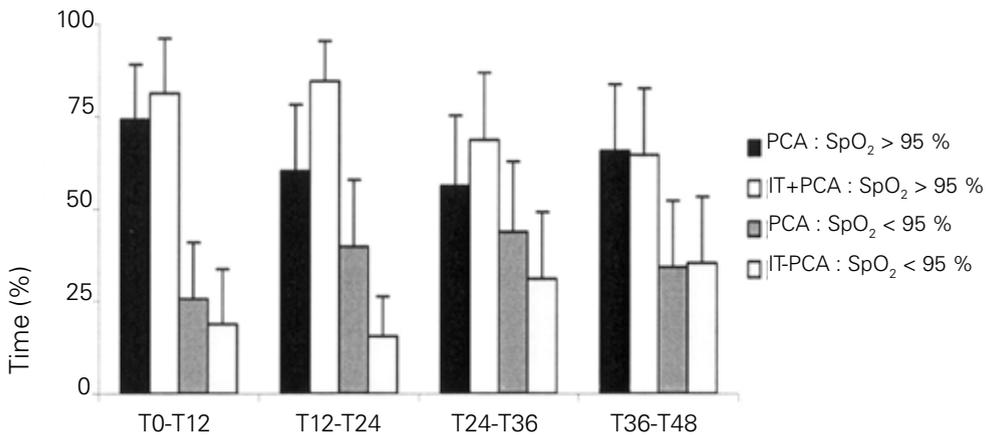


Figure 2 : pourcentage du temps passé à différents niveaux de saturation (SpO_2) pendant 48 h, après chirurgie abdominale majeure. PCA : patient-controlled analgesia = analgésie auto-contrôlée par le patient (morphine) ; IT : intrathecal morphine = morphine administrée par voie intrathécale $0,3$ ou $0,4$ mg. Dans cette étude et malgré le risque lié à l'association de morphiniques par deux voies d'administration différentes, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes concernant le risque respiratoire; d'après [49].

Chez le patient âgé, des auteurs ont réalisé une étude de type dose-effet avec pour objectif la recherche du meilleur ratio bénéfice analgésique/risque d'effets indésirables. Ainsi, Murphy et al ont mis en évidence qu'une dose de $0,2$ mg de morphine administrée à des patients opérés d'une arthroplastie de hanche, était associée à un risque élevé de désaturation dans les suites chirurgicales.

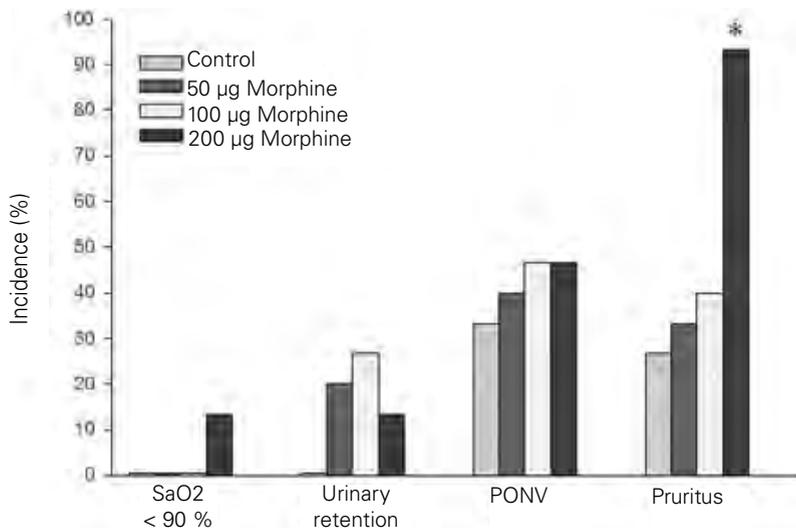


Figure 3 : évaluation des événements indésirables en fonction de la dose de morphine administrée par voie intrathécale. La dose de 200 µg (0,2 mg) est associée au risque de désaturation ($SaO_2 < 90\%$) le plus élevé et donc n'est pas recommandée par les auteurs ; d'après [51].

2.3.2. MORPHINIQUES EN ADMINISTRATION PÉRIDURALE

La pharmacocinétique des effets respiratoires des morphiniques fait intervenir notamment la liposolubilité des différents agents classés en trois groupes : liposolubilité faible (morphine), intermédiaire (péthidine, alfentanil), élevée (fentanyl, sufentanil) (Tableau I) [52-53]. Ainsi, un agent administré dans l'espace péridural a plusieurs devenir possibles : il peut diffuser successivement à travers la dure-mère, dans le liquide céphalorachidien (LCR) puis se fixer au niveau de sites spécifiques (récepteurs morphiniques) ou non (les lipides membranaires). Un accès direct vers la moelle épinière serait possible via les artères spinales. Les autres voies sont la diffusion vers les structures sus-jacentes et au maximum supra-spinales au gré des mouvements du LCR ; la résorption vasculaire par les vaisseaux périduraux et la fixation au niveau des graisses de l'espace péridural. Plus l'agent est liposoluble et plus la fixation dans les graisses est importante, et plus rapide est la résorption vasculaire (figure 4) [53]. Ces deux facteurs contribuent donc à diminuer la quantité du morphinique susceptible de traverser les feuillets des méninges pour agir au niveau médullaire. Ainsi, plus le morphinique est liposoluble et plus la dose nécessaire par voie péridurale est proche de celle utilisée par voie intraveineuse ce qui majore le risque de dépression respiratoire par résorption systémique et ce qui explique la précocité des effets respiratoires par les morphiniques très liposolubles (entre 30 minutes et 4 heures). Dès lors, l'adjonction d'adrénaline semble pouvoir intervenir à deux niveaux. En limitant la résorption systémique, elle décale et diminue le pic de résorption systémique de morphiniques et donc les effets indésirables respiratoires et dans le même temps maintient une concentration de morphiniques dans l'espace péridural plus longtemps et prolonge ainsi l'effet analgésique.

Tableau I

Pharmacocinétique comparée des morphiniques administrés en péri-médullaire : ces données permettent d'expliquer le pic d'efficacité précoce des morphiniques liposolubles par voie périurale pouvant s'accompagner d'une dépression respiratoire. Ces données s'opposent au pic plus tardif de la morphine et à sa durée d'action prolongée qui constituent une période à risque respiratoire, d'après [52-53].

Morphiniques	Liposolubilité (coef. octanol/eau)	Dose bolus	Délai (min)	Durée (h)
• Morphine intrathécale périurale	1	0,1 - 0,5 2 - 5 mg	60 - 180 30 - 60	8 - 24 6 - 24
• Alfentanil intrathécale périurale	90	- 500 - 1000 µg	- 5 - 10	- 2 - 4
• Fentanyl intrathécale périurale	800	5 - 25 µg 50 - 100 µg	20 - 30 5 - 15	3 - 6 2 - 4
• Sufentanil intrathécale périurale	1500	3 - 15 10 - 50 µg	20 - 30 5 - 15	4 - 6 2 - 4

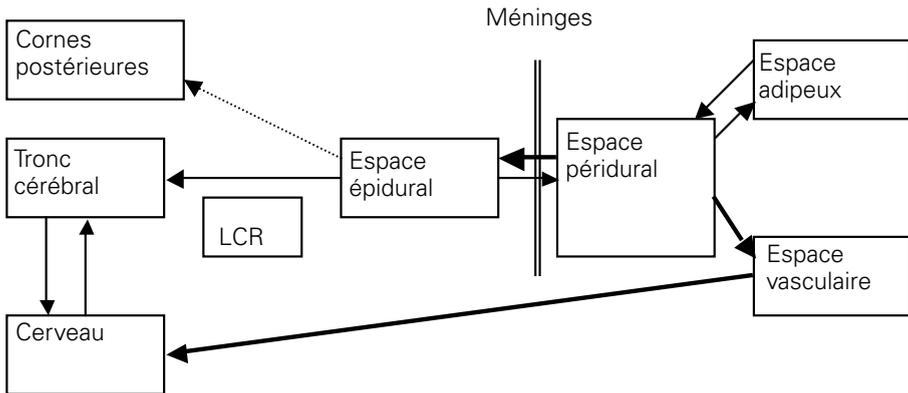


Figure 4 : schéma de distribution et pharmacodynamie des morphiniques administrés dans l'espace périurale, d'après [52].

Concernant les modalités de surveillance, dans tous les cas une évaluation plus fréquente (toutes les 1 à 2 heures) qu'avec la technique PCA IV (toutes les 4 heures) est recommandée puisque l'index thérapeutique de la morphine rachidienne est faible et que la dépression respiratoire peut survenir de façon retardée par rapport à l'injection. Quel que soit le choix du site de surveillance d'une telle analgésie (SSPI, unité de soins intensifs ou secteur de chirurgie), l'évaluation devra être notablement intensifiée si un des facteurs suivants est présent :

- Age avancé.
- Patient de classe physique ASA III ou IV
- Chirurgie majeure (ex : thoracique ou abdominale haute).
- Utilisation concomitante d'autres morphiniques ou de sédatifs.

Enfin, malgré le faible nombre de cas rapportés (4 patients sur 1 524), Shapiro et al ont démontré qu'il existait une corrélation entre l'administration peropératoire de fentanyl et une dépression respiratoire chez des patients bénéficiant de morphine par voie périurale ($p = 0,05$) [21]. Dans ce travail, aucune relation n'a pu être démontrée entre l'âge avancé et le risque de dépression respiratoire.

2.3.3. ANALGÉSIE MORPHINIQUE À LIBÉRATION PROLONGÉE PAR VOIE PÉRIDURALE

La morphine administrée par voie périurale a prouvé son efficacité et, pour certains auteurs, sa supériorité par rapport aux techniques d'analgésie morphinique conventionnelle. Toutefois, l'efficacité analgésique après un bolus de sulfate de morphine ne dépasse par 24 heures et les inconvénients d'un cathétérisme de l'espace périurale sont nombreux chez des patients qui bénéficient notamment d'une anticoagulation prophylactique postopératoire. Un dispositif appelé Depofoam® permet d'améliorer, en la prolongeant, l'efficacité d'un agent actif administré par voie périurale mais aussi par voie intrathécale, parentérale ou intra-oculaire [54]. Le principe, qui existe depuis plus de 10 ans, consiste à encapsuler un principe actif (protéine, facteur de croissance, anesthésique, antibiotique, sulfate de morphine...) en solution aqueuse dans des chambres séparées par des membranes lipidiques biodégradables et biocompatibles [55]. L'ensemble est constitué en particules sphériques de 1 à 100 μ , et son administration en bolus permet d'augmenter la demi-vie d'élimination du principe actif d'un facteur pouvant varier de 6 à 600. Kim et al ont ainsi étudié chez le rat l'administration d'une dose de morphine par voie périurale en utilisant le principe décrit précédemment. Les auteurs ont pu observer une demi-vie d'élimination 32 fois plus élevée avec ce dispositif par rapport à celle de la morphine conventionnelle également administrée par voie périurale [56].

Sur le plan clinique, les anesthésistes américains disposent depuis 2004 du DepoDur™ (sulfate de morphine à libération prolongée par voie périurale) ou EREM (Extended Release of Epidural Morphine) pour l'analgésie postopératoire des douleurs d'intensité moyenne à sévère. Plusieurs auteurs ont souhaité, d'une part, évaluer l'efficacité de cette nouvelle formulation de la morphine en la comparant à des techniques plus conventionnelles, et d'autre part rechercher une relation entre la dose d'EREM administrée et l'effet analgésique. En effet, la demi-vie d'élimination d'un bolus de morphine à libération prolongée dépend de la dose administrée. Pour une dose de 5 mg, la demi-vie est de 4,2 heures alors qu'elle est de 33 heures pour une dose de 25 mg. La demi-vie d'une dose de 2,5 mg de MS n'est que de 2,6 heures [57]. Viscusi et al ont comparé trois doses d'EREM (15, 20, 25 mg) à un placebo administrés par voie périurale [58]. Les paramètres évalués étaient l'efficacité analgésique par la diminution de la consommation de fentanyl durant les 48 heures postopératoires ainsi que la survenue d'effets secondaires. L'épargne en fentanyl postopératoire était de 75 % dans le groupe DepoDur™ par rapport au groupe placebo mais 21 % des patients recevant 25 mg de morphine ont nécessité un antagoniste morphinique au cours de l'étude, ce qui constitue un argument pour éviter cette dose qui ne semble apporter aucun bénéfice clinique [58]. Plus récemment dans une revue, Hartrick CT et KA [59] ont constaté qu'une dose plus faible de 15 mg de morphine pouvait être associée à un risque d'hypoventilation alvéolaire. Enfin, un cas clinique d'extension sous-arachnoïdienne par brèche dure-mérienne avec dépression respiratoire non fatale après injection de DepoDur® été publié récemment, soulignant une nouvelle fois que les bénéfices significatifs d'une

technique innovante d'analgésie sont parfois contrebalancés par une augmentation sensible du risque vital [60].

2.4. MORPHINIQUES ET BLOCS PÉRIPHÉRIQUES

Il n'existe pas à ce jour de description de dépression respiratoire grave suite à une anesthésie tronculaire avec adjonction de morphinique. Hormis, une résorption intraveineuse directe, le risque semble minime d'autant que cette association morphinique et anesthésique local paraît actuellement sans bénéfice évident pour le patient.

CONCLUSION

Le risque de dépression respiratoire existe quels que soient le morphinique et sa voie d'administration. Bien que son incidence soit faible, ses conséquences sont potentiellement sévères, ce qui nécessite des procédures consensuelles de prescription et de surveillance des patients tant en secteur de soins intensifs qu'en structure de soins conventionnels. A ce titre, les référentiels de la SFAR doivent permettre d'uniformiser les pratiques et de réduire (sans toutefois réussir à les supprimer) les risques de dépression respiratoire. Un des inconvénients de la littérature est de fournir des données incomplètes sur cet effet secondaire sévère, avec des collectifs de patients souvent faibles. Mais un des problèmes les plus importants est de fournir une définition unique de la dépression respiratoire, ce qui est loin d'être le cas. Il faut en particulier distinguer une bradypnée passagère, d'une désaturation ou d'une sédation profonde. Si la cause est souvent la même, les conséquences et donc les actions à entreprendre diffèrent. D'un côté, il est encore souhaitable de renforcer l'utilisation des morphiniques en postopératoire, dans une démarche analgésique « à la carte » mais il faut surtout agir sur la formation, l'éducation et l'information des acteurs de soins mais aussi des patients. Un seul exemple : il est strictement contre-indiqué d'attribuer une ACP à un patient s'il ne connaît pas le principe, si le personnel de soins n'a pas été formé et si les modalités de surveillance sont absentes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Direction de la prospective et de l'information médicale. Délégation à l'évaluation. Audit de la prise en charge de la douleur postopératoire à l'AP-HP. Rapport 1994.
- [2] Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. Pain and Regional Anesthesia Committee of the French Anesthesia and Intensive Care Society (SFAR). A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain*. 2008;137:441-51.
- [3] Arunasalam K, Davenport HT, Painter S, Jones JG. Ventilatory response to morphine in young and old subjects. *Anaesthesia* 1983;38:529-33.
- [4] Nozaki-Taguchi N, Oka T, Kochi T, Taguchi N, Mizuguchi T. Apnoea and oximetric desaturation in patients receiving epidural morphine after gastrectomy : a comparison of intermittent bolus and patient-controlled administration. *Anaesth Intensive Care* 1993;21:292-7.
- [5] Catley DM, Thornton C, Tech JB, Lehane JR, Royston D, Jones JG. Pronounced, episodic oxygen desaturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. *Anesthesiology* 1985;63:20-28.
- [6] Owen JA, Sitar DS, Berger L, Brownell L, Duke PC, Mitenko PA. Age-related morphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:364-8.

- [7] Comité douleur-anesthésie locorégionale et le comité des référentiels de la Sfar. Référentiel sur la prise en charge de la douleur postopératoire. Recommandations formalisées d'expert. *Ann Fr Anesth Réanim.* 2008;27:1035-41.
- [8] Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:159-165.
- [9] Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine in the elderly patient. *Anesthesiology* 2002;96:17-23.
- [10] Paqueron X, Lumbroso A, Mergoni P, Aubrun F, Langeron O, Coriat P, Riou B. Is morphine-induced sedation synonymous with analgesia during intravenous morphine titration? *Br J Anaesth* 2002;89:697-701.
- [11] Hanna MH, Peat SJ, Knibb AA, Fung C. Disposition of morphine-6-glucuronide and morphine in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 1991;66:103-7.
- [12] Lötsch J, Skarke C, Liefhold J, Geisslinger G. Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics: clinical utility and future perspectives. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:983-1013.
- [13] Austin KL, Stapleton JV, Mather LE. Relationship between blood meperidine concentration and analgesic response, a preliminary report. *Anesthesiology* 1980;53:460-6.
- [14] Kapfer B, Alfonsi P, Guignard B, et al. Nefopam and kétamine comparably enhance postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2005;100:169-174.
- [15] Lentschener C, Tostivint P, White PF et al. Opioid-induced sedation in the postanesthesia care unit does not insure adequate pain relief: a case-control study. *Anesth Analg* 2007;105:1143-7.
- [16] Aubrun F, Amour J, Rosenthal, D, Coriat P, Riou B. Effects of a 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] Lehmann KA, Grond S, Freier J, Zech D. Postoperative pain management and respiratory depression after thoracotomy: a comparison of intramuscular piritramide and intravenous patient-controlled analgesia using fentanyl or buprenorphine. *J Clin Anesth.* 1991;3:194-201.
- [18] Choinière M, Rittenhouse BE, Perreault S, Chartrand D, Rousseau P, Smith B, Pepler C. Efficacy and costs of patient-controlled analgesia versus regularly administered intramuscular opioid therapy. *Anesthesiology.* 1998;89:1377-88.
- [19] Svetcic G, Eichenberger U, Curatolo M. Safety of mixture of morphine with ketamine for postoperative patient-controlled analgesia: an audit with 1026 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:870-5.
- [20] Grass JA. Patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2005;101:S44-61.
- [21] Shapiro A, Zohar E, Zaslansky R, Hoppenstein D, Shabat S, Fredman B. The frequency and timing of respiratory depression in 1524 postoperative patients treated with systemic or neuraxial morphine. *J Clin Anesth* 2005;17:537-42.
- [22] Walder B, Schaefer M, Henzi I, Tramer MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:795-804.
- [23] McCormack JG, Kelly KP, Wedgwood J, Lyon R. The effects of different analgesic regimens on transcutaneous CO₂ after major surgery. *Anaesthesia* 2008;63:814-21.
- [24] Schug S.A., Torrie J.J. Safety assessment of postoperative pain management by an acute pain service. *Pain.* 1993;55:387-91.
- [25] Kwan A. Overdose of morphine during PCA. *Anaesthesia* 1995; 50: 919.
- [26] Christie L, Cranfield KA. A dangerous fault with a PVA pump. *Anaesthesia* 1998;53:827.
- [27] Kluger MT, Owen H. Antireflux valves in patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 1990;45:1057-61.
- [28] Harmer M. Overdosage during patient-controlled analgesia. Follow manufacturer's instructions. *BMJ* 1994;309:1583.
- [29] Elannaz A, Chaumeron A, Viel E, Ripart J. Surdosage en morphine par cumul d'erreurs provoquant un dysfonctionnement d'une pompe d'algésie. *Ann Fr Anesth Réanim* 2004;23:1073-5.
- [30] Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001;87:36-46.
- [31] Syed S, Paul JE, Hueftlein M, Kampf M, Mc Lean RF. Morphine overdose from error propagation on an acute pain service. *Can J Anesth* 2006;53:586-90.
- [32] Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. In Goodman and Gilman's Editors. *The Pharmacological basis of therapeutics.* Ninth edition. New York: Hardman JG and Limbird LE; 1996.p.521-55.

- [33] Rawal N, Allvin R 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.
- [34] Weinger M. Dangers of postoperative opioids. *APSF Newsletter* 2007;21:61-68
- [35] Carvalho B. Respiratory depression after neuraxial opioids in the obstetric setting. *Anesth Analg* 2008;107:956-61.
- [36] Ko S, Goldstein DH, VanDenKerkhof EG. Definitions of "respiratory depression" with intrathecal morphine postoperative analgesia: a review of the literature. *Can J Anesth* 2003;50:679-88.
- [37] Singelyn FJ, Deyaert M, Joris D, Pendeville E, Gouverneur JM; Effects of intravenous patient-controlled analgesia with morphine, continuous epidural analgesia, and continuous three-in-one block on postoperative pain and knee rehabilitation after unilateral total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998;87:88-92.
- [38] Kafer ER, Brown JT, Scott D, Findlay JW, Butz RF, Teeple E, Ghia JN. Biphasic depression of ventilatory responses to CO₂ following epidural morphine. *Anesthesiology*. 1983;58:418-27.
- [39] Wheatley RG, Somerville ID, Sapsford DJ, Jones JG. Postoperative hypoxaemia: comparison of extradural, i.m. and patient-controlled opioid analgesia. *Br J Anaesth*. 1990 Mars;64(3):267-75.
- [40] Abouleish E, Rawal N, Rashad MN. The addition of 0.2 mg subarachnoid morphine to hyperbaric bupivacaine for cesarean delivery: a prospective study of 856 cases. *Reg Anesth* 1991;16:137-40.
- [41] Yamaguchi H, Watanabe S, Motokawa K, Ishizawa Y. Intrathecal morphine dose-response data for pain relief after cholecystectomy. *Anesth Analg* 1990;70:168-71.
- [42] Kato R, Shimamoto H, Terui K, Yokota K, Miyao H. Delayed respiratory depression associated with 0.15 mg intrathécale morphine for cesarean section: a review of 1915 cases. *J Anesth* 2008;22:112-6.
- [43] Gwartz KH, Young JV, Byers RS, Alley C, Levin K, Walker SG, Stoelting RK; The safety and efficacy of intrathecal opioid analgesia for acute postoperative pain: seven years' experience with 5969 surgical patients at Indiana University Hospital. *Anesth Analg*. 1999;88:599-604;
- [44] Wu CL, Cohen SR, Richman JM, Rowlingson AJ, Courpas GE, Cheung K, Lin EE, Liu SS. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology*. 2005;103:1079-88.
- [45] Hays RL, Palmer CM. Respiratory depression after intrathecal sufentanil during labor. *Anesthesiology*. 1994;81:511-2.
- [46] Cohen SE, Subak LL, Brose WG, Halpern J ; Analgesia after cesarean delivery: patient evaluations and costs of five opioid techniques. *Reg Anesth*. 1991; 16: 141-9.
- [47] Yamaguchi H, Watanabe S, Fukuda T, et al. Minimal effective dose of intrathecal morphine for pain relief following transabdominal hysterectomy. *Anesth Analg*. 1989;68:537-40.
- [48] Raffaelli W, Marconi G, Fanelli G et al. opioid-related side-effects after intrathecal morphine: a randomized, double-blind dose-response study. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:605-10.
- [49] Devys JM, Mora A, Plaud B, Jayr C, Laplanche A, Raynard B, Lasser P, Debaene B ; Intrathecal + PCA morphine improves analgesia during the first 24 hr after major abdominal surgery compared to PCA alone ; *Can J Anaesth*. 2003;50:355-61.
- [50] The patient with obstructive sleep apnoea. In « Acute pain Management. Scientific Evidence ». Second edition 2005. Australian Government. National Health and Medical Research Council. Melbourne. 2005.pp248-50.
- [51] Murphy PM, Stack D, Kinirons B, Laffey JG. Optimizing the dose of intrathecal morphine in older patients undergoing hip arthroplasty. *Anesth Analg*. 2003;97:1709-15
- [52] Chauvin M. morphiniques et anesthésie loco-régionale. In conférences d'actualisation Sfar, Elsevier eds. Paris. 1996,p.87-100.
- [53] Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal administration of opioids. *Anesthesiology* 1984;61:276-310.
- [54] Mantripragada S. A lipid based depot (DepoFoam® technology) for sustained release drug delivery. *Progress in Lipid Res* 2002;41:392-406.
- [55] Katre NV, Asherman J, Schaefer H, et al. Multivesicular liposome (DepoFoam) technology for the sustained delivery of insulin-like growth factor-I (IGF-I). *J Pharm Sci* 1998;87:1341-6.
- [56] Kim T, Murdande S, Gruber A, et al. Sustained-release morphine for epidural analgesia in rats. *Anesthesiology* 1996;85:331-8.

- [57] Carvalho B, Riley E, Cohen SE et al. Single-dose, sustained-release epidural morphine in the management of postoperative pain after elective cesarean delivery: results of a multicenter randomized controlled study. *Anesth Analg* 2005;100:1150-8.
- [58] Viscusi ER, Martin G, Hartrick CT et al. Forty-eight hours of postoperative Pain relief after total hip arthroplasty with a novel, extended-Release epidural morphine formulation. *Anesthesiology* 2005,102:1014-22.
- [59] Hartrick CT et KA. Extended release epidural morphine (Depodur). Review and safety analysis. *Expert Rev Neurother* 2008;8:1641-8.
- [60] Gerancher JC, Nagle PC. Management of accidental spinal administration of extended-release epidural morphine. *Anesthesiology* 2008;108:1147-9.