



Opiacés et troubles respiratoires nocturnes

Rev Med Suisse 2009; 5: 2322-8

R. Heinzer

Dr Raphael Heinzer
Service de pneumologie
et Centre d'investigation
et de recherche sur le sommeil
(CIRS)
CHUV, 1011 Lausanne

Opioids and sleep disordered breathing

Medical use of chronic opioids has recently increased in Switzerland. Even though their effect on daytime vigilance tends to disappear after some time, 70% of chronic opioid users will suffer from sleep disordered breathing. Most of them will show an ataxic breathing during sleep with mostly central apnea alternating with short breathing periods, but long hypopnea may also occur. Treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) is usually ineffective. More sophisticated ventilatory modes such as bilevel ventilation with backup respiratory rate or adaptive servoventilation are often required. Older patients with concomitant COPD or obstructive sleep apnea are at higher risk of developing nocturnal breathing disorders.

Les opiacés sont de plus en plus fréquemment prescrits pour des périodes prolongées. Même si leurs effets diurnes sur la vigilance ont tendance à s'estomper avec le temps, leur impact sur la respiration nocturne touche 70% des patients et peut persister sur le long terme. Chez la majorité de ces patients on observe une respiration ataxique composée d'apnées en majorité centrales entrecoupées de courtes périodes de reprise ventilatoire ou de phases d'hypoventilation. La thérapie par pression positive continue (CPAP) est généralement inefficace chez ces patients et des modes ventilatoires plus sophistiqués comme la servoventilation ou la ventilation à deux niveaux de pression avec rythme respiratoire contrôlé sont nécessaires. Les patients âgés ou souffrant de troubles respiratoires chroniques (BPCO, SAS...) semblent plus à risque que les autres.

INTRODUCTION

Jusqu'à la fin du siècle passé, la crainte d'un effet dépressur des opiacés sur le système respiratoire retenait souvent les médecins de les prescrire à leurs patients algiques. Durant la dernière décennie, nous avons toutefois assisté à un changement drastique de la prise en charge de la douleur avec une utilisation plus large des opiacés suite à un document de consensus de l'«American academy of pain medicine and the American pain society» publié en 1997:

«Il est maintenant communément admis par les spécialistes de la douleur que la dépression respiratoire induite par les opiacés est un phénomène de courte durée survenant essentiellement en début de traitement et qui est atténué par les douleurs elles-mêmes. Il est donc injustifié de restreindre ce type de traitement chez les patients présentant des douleurs par crainte de leur effet sur le système respiratoire.»¹

Le but de ce consensus était de stimuler le corps médical à mieux contrôler les douleurs de leurs patients en le rassurant sur les faibles effets des opiacés sur le système respiratoire. Une telle démarche était certainement justifiée et nécessaire, mais on peut être surpris par la faiblesse des connaissances scientifiques sur lesquelles ces arguments reposent. En effet, on ne trouve dans la littérature que très peu d'études, souvent de mauvaise qualité, sur les effets des opiacés prescrits dans un but antalgique sur le système respiratoire.² Par ailleurs, l'effet des opiacés sur la respiration nocturne n'était pas du tout évoqué dans ces documents, car très peu connu en 1997. Il s'agit toutefois d'un problème de plus en plus important vu l'augmentation de la prescription d'opiacés dans un but antalgique ou substitutif, comme la méthadone par exemple (figure 1). Le but de cette revue est donc de faire le point sur l'effet des opiacés sur les troubles respiratoires nocturnes, la prévalence de ceux-ci et les traitements qui peuvent être utilisés pour les contrecarrer.

EFFETS DES OPIACÉS SUR LE SOMMEIL ET L'ÉVEIL

Les opiacés ont un effet sédatif détectable sur l'électroencéphalogramme (EEG)

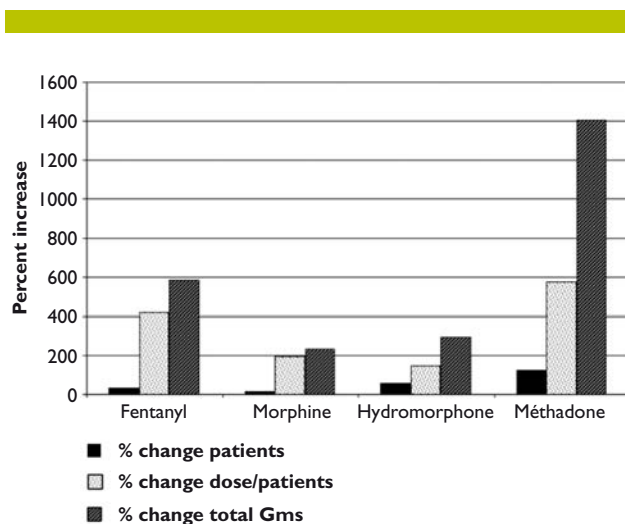


Figure 1. Evolution de la prescription d'opiacés aux Etats-Unis entre 1997 et 2006

(Reproduite avec permission de réf.¹⁷).

Gms: grammes par 100 000 habitants aux Etats-Unis.

d'éveil et affectent la rapidité d'apprentissage. On sait également qu'ils altèrent la structure du sommeil avec une diminution de la proportion de sommeil paradoxal (REM) et du stade 1 au profit du stade 2 (NREM).³ Pendant la journée, l'administration d'opiacés provoque une sédation lors d'une prise aiguë^{4,5} mais leurs effets sur le long terme semblent moins importants. Une étude prospective portant sur 50 patients prenant de la méthadone quotidiennement depuis plus de deux mois a toutefois démontré une augmentation significative du score de somnolence d'Epworth par rapport à un groupe contrôle. Un quart d'entre eux avaient un score pathologique (> 10/24) mais le score moyen du groupe sous méthadone restait toutefois dans la norme (7,1 ± 5/24). Par ailleurs, dans la même étude, les patients sous méthadone présentaient une diminution significative de leur score de qualité de vie liée au sommeil (functional outcomes of sleep questionnaire FOSQ).⁶ Outre leurs effets sur la vigilance et la qualité de vie, les opiacés provoquent des troubles respiratoires nocturnes responsables de fréquentes désaturations en oxygène pendant la nuit qui peuvent engendrer un stress oxydatif par analogie au syndrome d'apnées du sommeil «classique».

EFFETS SUR LA RESPIRATION NOCTURNE

Au niveau respiratoire, nous savons que les opiacés exogènes agissent par leur récepteur μ sur le *central pattern generator* et par leur récepteur δ sur le *pontine respiratory group*.⁷ Mais il semble qu'ils aient également un effet sur certaines zones du cortex associées à la respiration.⁸ Ils provoquent donc une diminution de la fréquence respiratoire et de l'amplitude de celle-ci (diminution du volume courant) aboutissant à une diminution de la ventilation minute. La réponse ventilatoire au CO₂, principal stimulant de la respiration nocturne, est également diminuée par les opiacés.⁹

Pendant la journée, on observe peu de dépressions respiratoires chez les patients traités au long cours par des opiacés car le principal stimulus respiratoire reste l'éveil lui-même avec une respiration qui peut être volontaire. Ainsi, même si les opiacés ont un effet dépressur sur le système respiratoire, la ventilation reste assurée. Pendant la nuit, le stimulus lié à l'éveil disparaît brusquement et c'est le taux de gaz carbonique (PaCO₂) qui *pilote* notre respiration : si la PaCO₂ augmente la ventilation augmente et si au contraire la PaCO₂ diminue la ventilation diminue jusqu'à ce que la PaCO₂ retrouve sa valeur cible. Il existe même un niveau de PaCO₂ au-dessous duquel la ventilation cesse complètement (seuil d'apnée). Quand la respiration diminue ou cesse, la PaCO₂ augmente rapidement et stimule à nouveau la respiration.

PRÉVALENCE ET DESCRIPTION DES TROUBLES RESPIRATOIRES NOCTURNES

La survenue d'une respiration ataxique avec de fréquentes apnées centrales est souvent observée chez les patients sous traitement chronique par opiacés (figure 2). Ce phénomène a été étudié par Walker qui a détecté ce type de trouble respiratoire nocturne chez 70% des 60 patients sous traitement chronique par opiacés contre seulement 5% d'un groupe contrôle de 60 personnes comparables en termes d'âge, de sexe et d'IMC.¹⁰ Il rapporte également que la saturation moyenne en oxygène (SaO₂) est diminuée chez les patients sous traitement chronique par opiacés particulièrement pendant le sommeil non REM (89,7 ± 3,3 vs 91,9 ± 2, p < 0,001). De manière intéressante, cette différence n'était plus significative pendant le sommeil REM (89,3 ± 7 vs 90,5 ± 3,9) témoignant d'une baisse de la ventilation physiologique même chez les sujets contrôles due à une perte de tonus des muscles respiratoires accessoires pendant cette phase du sommeil. Le même phénomène était présent pour l'index d'apnées-hypopnées qui était significativement augmenté pendant le sommeil non REM mais pas pendant le sommeil REM, ce qui est inhabituel dans les troubles respiratoires nocturnes. La dose d'opiacés semble également jouer un rôle puisque Walker a observé une relation dose-réponse entre la quantité d'opiacés et les troubles respiratoires nocturnes, particulièrement pour les apnées centrales (figure 3). Une respiration ataxique était retrouvée chez 92% des patients qui prenaient plus de 200 mg/j d'équivalent de morphine contre 61% de ceux qui en prenaient moins. Chaque 100 mg d'équivalent de morphine semble augmenter de 14% l'index d'apnées-hypopnées indépendamment du poids, de l'âge ou du sexe.

En 1876, Biot avait déjà observé une respiration irrégulière avec des pauses chez un adolescent de seize ans souffrant d'une méningite tuberculeuse. Il décrivait une respiration chaotique non périodique parfois superficielle et parfois profonde avec des pauses de durée variable. La respiration que l'on observe chez les patients sous traitement d'opiacés est moins aléatoire que celle de Biot, mais on observe aussi des pauses respiratoires d'origine centrale (absence d'efforts respiratoires) entrecoupées de quelques respirations (2-4 généralement). On peut également

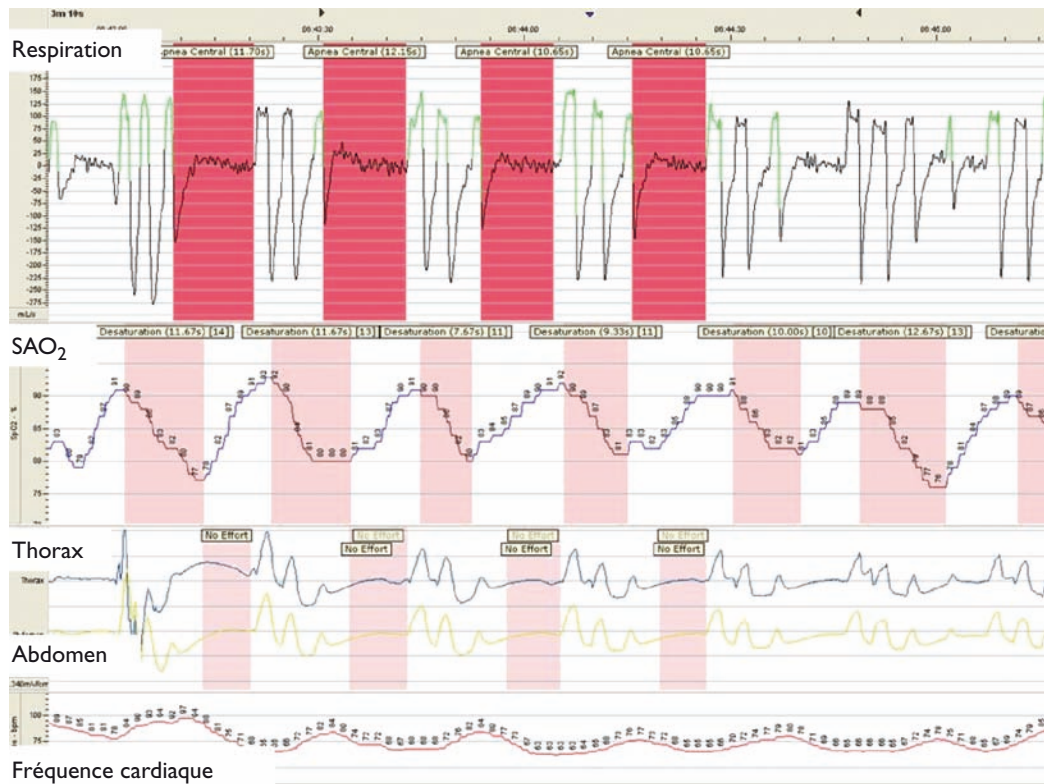


Figure 2. Exemple de respiration ataxique observée sous traitement chronique d'opiacés

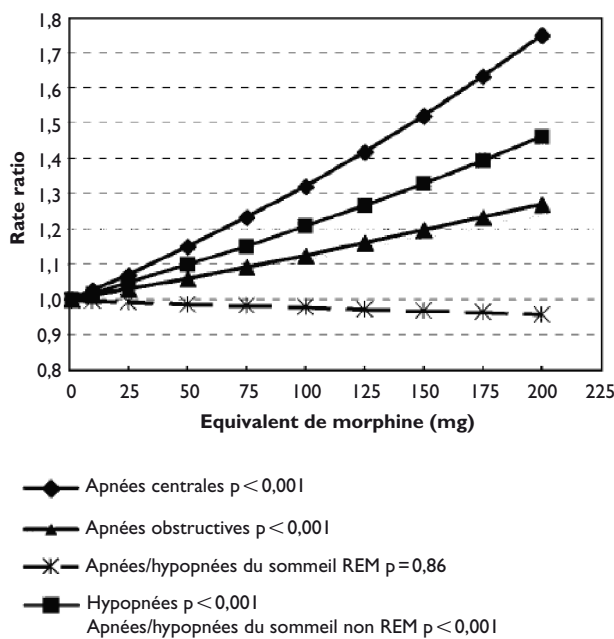


Figure 3. Relation dose-réponse entre l'augmentation relative de la fréquence des troubles respiratoires pendant le sommeil (rate ratio) et la dose d'opiacés exprimée en «équivalent de morphine» (Adaptée avec permission de réf. 10).

distinguer cette respiration de celle de Cheyne-Stokes (CSR) car elle ne possède pas cet aspect typique en crescendo-decrescendo ni sa régularité : dans le CSR, la périodicité de l'alternance hyperpnée/hypopnée est d'environ 50-60 secondes, alors que dans la respiration sous opiacés, cette alternance est plus rapide (environ 30 secondes) et s'apparente plutôt aux apnées centrales observées en haute altitude chez des sujets sains.

Certains auteurs estiment que les troubles respiratoires nocturnes survenant sous opiacés représentent une forme de *syndrome d'apnées du sommeil complexe* dans lequel des apnées centrales surviennent lors du traitement par CPAP, alors qu'elles étaient essentiellement obstructives lors de l'examen diagnostique initial. Cette comparaison se base sur les constatations suivantes : dans les deux cas de figure, on observe une augmentation de l'index d'apnées-hypopnées en phase de sommeil non REM et une diminution pendant le sommeil REM, ce qui est inhabituel.¹¹ Par ailleurs, la fréquence d'alternance apnées/hyperpnées est relativement semblable et on observe dans les deux cas un mélange d'apnées obstructives et centrales.

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Au niveau anatomique, deux régions sont particulièrement impliquées dans la genèse du rythme respiratoire : le pré-Bötzinger complex (génération du rythme respiratoire) et le noyau rétrotrapezoïde (sensibilité au CO₂), situés tous deux dans la partie ventrolatérale de la médulla.



Dans le premier de ces deux centres, des neurones sensibles aux opiacés ont été retrouvés, ce qui permet d'expliquer en tout cas la baisse de la fréquence respiratoire observée sous opiacés. Associée à cette baisse de fréquence respiratoire, on observe également sous opiacés une diminution de l'amplitude de la respiration (diminution du volume courant), ce qui provoque une diminution de la ventilation minute. En effet, on observe parfois en plus des apnées centrales et obstructives, des phases d'hypopnée prolongée correspondant à des phases d'hypoventilation.¹¹

Comme autres effets des opiacés sur le système respiratoire, on observe encore une diminution de la compliance de la cage thoracique, une certaine rigidité de la musculature abdominale de même qu'une obstruction sus-glottique.¹² Ce dernier phénomène peut s'expliquer par le fait qu'environ 50 millisecondes avant d'initier une respiration, il existe une préactivation des muscles dilateurs du pharynx provenant des centres respiratoires. Lors d'une dépression de ces centres par les opiacés, cette préactivation diminue en parallèle avec le drive inspiratoire et explique une possible obstruction des voies aériennes supérieures d'où la présence d'une augmentation d'apnées non seulement centrales mais aussi obstructives sous opiacés.

Par ailleurs, il est vraisemblable que tous les patients ne sont pas égaux devant les effets respiratoires des opiacés. Une étude sur les dépressions respiratoires postopératoires dues aux opiacés (réversibles sous naloxone) a montré que les patients les plus âgés, ceux qui souffrent

d'une bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) sont les plus à risque pour ce type d'événement.¹³ Il semble aussi que les patients souffrant préalablement d'apnées du sommeil présentent une aggravation de leur pathologie sous opiacés.

TRAITEMENT DES TROUBLES RESPIRATOIRES NOCTURNES

Le meilleur traitement des troubles respiratoires nocturnes secondaires aux opiacés est bien évidemment de réduire leur dose ou de renoncer au traitement. Dans bien des cas de douleurs chroniques ou de traitement de substitution, la prescription d'opiacés ne peut être interrompue et doit même se poursuivre pendant de longues années. Le traitement par pression positive continue (CPAP) n'est pas recommandé dans cette situation car il n'a un effet que sur les apnées obstructives (minoritaires) et peut même augmenter la fréquence des apnées centrales (figure 4) à l'instar du syndrome d'apnées complexe. Une étude sur six patients sous traitement chronique de méthadone (>6 mois) a démontré un effet positif de la ventilation barométrique à deux niveaux de pression (BiPAP) avec fréquence respiratoire de réserve (12-16/min) sur leurs troubles respiratoires nocturnes mais aussi sur leur vigilance pendant la journée.¹⁴ Une autre petite étude, sur cinq patients sous traitement chronique d'opiacés dans un but analgésique, a montré une bonne efficacité de la *servoventilation*:¹⁵ il s'agit également d'une ventilation à deux niveaux de pression mais dont la différence entre la pres-

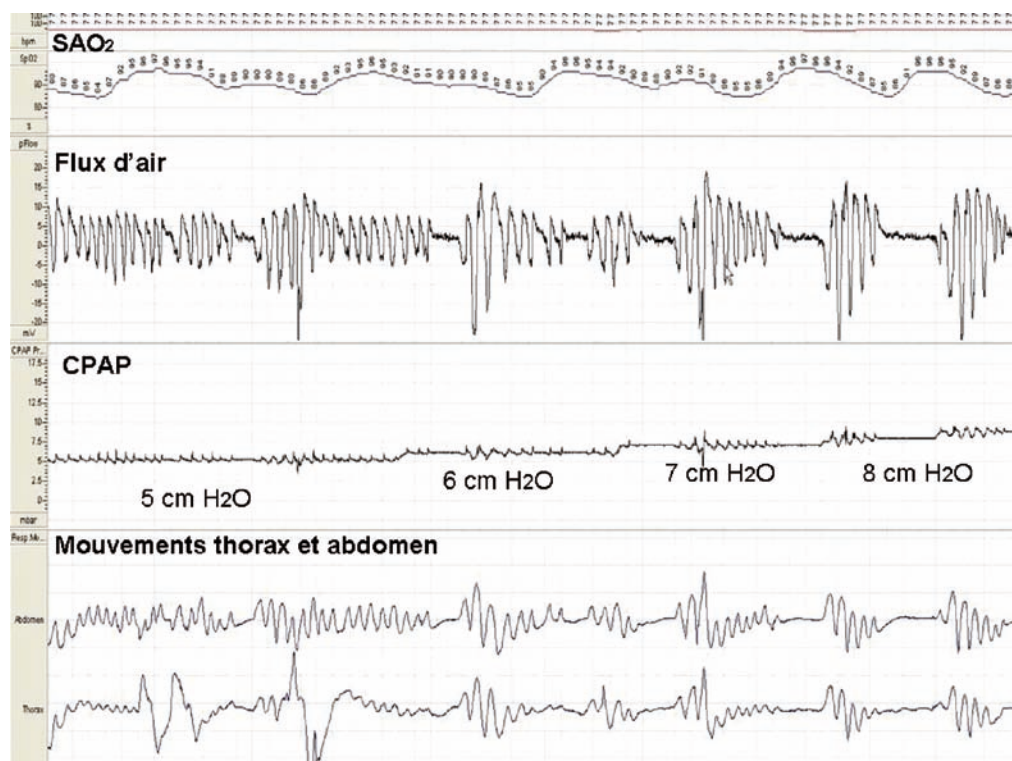


Figure 4. Augmentation des apnées centrales avec l'augmentation du niveau de traitement par pression positive continue

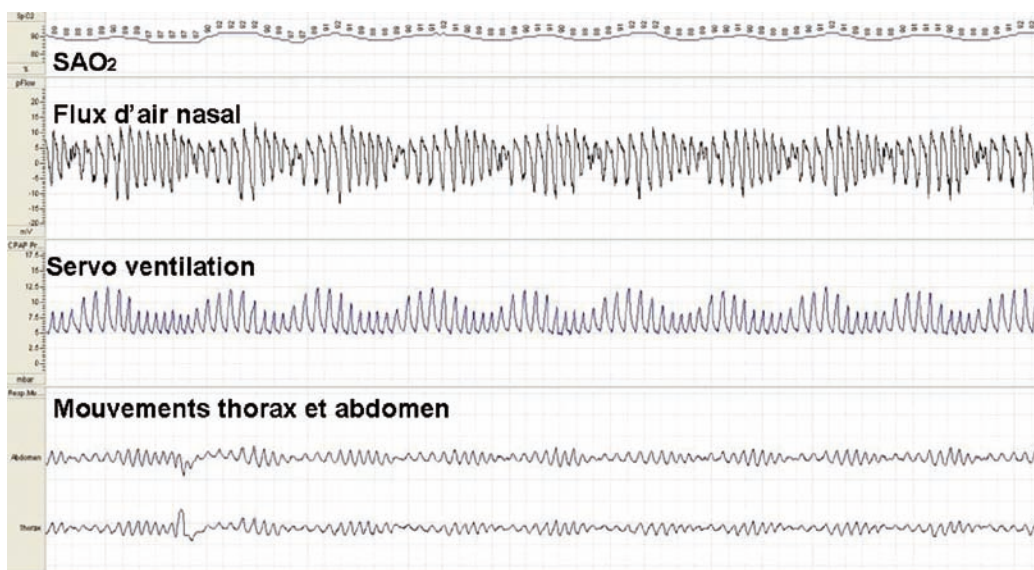


Figure 5. Traitement par servoventilation

sion inspiratoire et expiratoire, ou aide inspiratoire (AI), s'adapte en fonction de la présence d'une apnée (augmentation de l'AI) ou d'une reprise ventilatoire (diminution de l'AI) selon un algorithme prédéfini (figure 5). Une deuxième étude sur un échantillon plus large de patients mais avec une méthodologie inférieure a toutefois montré des résultats décevants avec cette même servoventilation.¹⁶

Vu ces données frustes et contradictoires, il est difficile d'émettre des recommandations pour le traitement de ces patients, mais il semble, selon notre expérience, qu'une thérapie à deux niveaux de pression avec une fréquence respiratoire de réserve entre 12 et 16/min reste encore le meilleur mode thérapeutique chez les patients sous traitement chronique par opiacés.

CONCLUSION

La prescription d'opiacés sur une longue durée est associée à d'importants troubles respiratoires nocturnes sous forme d'une respiration ataxique ponctuée de fréquentes apnées centrales. La cause de ce trouble respiratoire serait un effet direct des opiacés sur les centres respiratoires centraux et sur les chémorécepteurs périphériques. Ce type de respiration se distingue des apnées habituelles par: 1) leur prédominance en sommeil non REM et leur diminution en sommeil REM; 2) par l'irrégularité de l'alternance apnée-reprise ventilatoire; 3) par la présence de phases d'hypopnées prolongées et 4) par l'inefficacité du

traitement par CPAP. Bien qu'il n'existe que peu de données dans la littérature, il semble, selon notre expérience, que la meilleure option thérapeutique soit une ventilation à deux niveaux de pression (BiPAP) avec une fréquence respiratoire de réserve. ■

Implications pratiques

- Chez les patients traités chroniquement par opiacés, des symptômes évocateurs de troubles respiratoires nocturnes comme un sommeil fragmenté, des étouffements nocturnes ou une somnolence diurne devraient systématiquement être recherchés
- Par analogie au syndrome d'apnées du sommeil, les troubles respiratoires nocturnes liés aux opiacés pourraient avoir des conséquences cardio- et cérébrovasculaires sur les moyen et long termes
- Un examen ambulatoire (polygraphie nocturne) ou hospitalier (polysomnographie) devrait être effectué chez les patients rapportant des symptômes évocateurs ou chez ceux qui souffrent de pathologies pulmonaires ou cardiovasculaires
- Le traitement classique par thérapie par pression positive continue est habituellement inefficace chez ces patients et des modes ventilatoires plus sophistiqués doivent souvent être utilisés (BiPAP, servoventilation)

Bibliographie

- 1 The use of opioids for the treatment of chronic pain. A consensus statement from the American academy of pain medicine and the American pain society. Clin J Pain 1997;13:6-8.
- 2 Chou R, Clark E, Helfand M. Comparative efficacy

- and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: A systematic review. J Pain Symptom Manage. 2003;26:1026-48.
- 3 Wang D, Teichtahl H. Opioids, sleep architecture and sleep-disordered breathing. Sleep Med Rev 2007;

- 11:35-46. Epub 2006.
- 4 Young-McCaughan, S, Miaskowski C. Measurement of opioid-induced sedation. Pain Manag Nurs 2001;2: 132-49.
- 5 Hanks GW, et al. The cognitive and psychomotor



effects of opioid analgesics. II. A randomized controlled trial of single doses of morphine, lorazepam and placebo in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48:455-60.

6 Wang D, et al. Subjective daytime sleepiness and daytime function in patients on stable methadone maintenance treatment: Possible mechanisms. *J Clin Sleep Med* 2008;4:557-62.

7 Bonham, AC. Neurotransmitters in the CNS control of breathing. *Respir Physiol* 1995;101:219-30.

8 Pattinson KT, et al. Opioids depress cortical centers responsible for the volitional control of respiration. *J Neurosci* 2009;29:8177-86.

9 Lotsch J, et al. The 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonist mosapride does not antagonize morphine-

induced respiratory depression. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:278-87.

10 ** Walker JM, et al. Chronic opioid use is a risk factor for the development of central sleep apnea and ataxic breathing. *J Clin Sleep Med* 2007;3:455-61.

11 Farney RJ, et al. Sleep-disordered breathing associated with long-term opioid therapy. *Chest* 2003;123: 632-9.

12 Bennett JA, et al. Difficult or impossible ventilation after sufentanil-induced anesthesia is caused primarily by vocal cord closure. *Anesthesiology* 1997;87:1070-4.

13 Taylor S, et al. Postoperative day one: A high risk period for respiratory events. *Am J Surg* 2005;190:752-6.

14 Alattar MA, Scharf SM. Opioid-associated central sleep apnea: A case series. *Sleep Breath* 2009;13:201-6.

Epub 2008.

15 Javaheri S, et al. Adaptive pressure support servoventilation: A novel treatment for sleep apnea associated with use of opioids. *J Clin Sleep Med* 2008;4:305-10.

16 Farney RJ, et al. Adaptive servoventilation (ASV) in patients with sleep disordered breathing associated with chronic opioid medications for non-malignant pain. *J Clin Sleep Med* 2008;4:311-9.

17 * Morgenthaler TI. The quest for stability in an unstable world: Adaptive servoventilation in opioid induced complex sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med* 2008;4:321-3.

* **à lire**

** **à lire absolument**