

Intérêt de la naloxone dans le traitement des effets secondaires de la morphine administrée comme adjuvant en rachianesthésie

Interest of naloxone in the treatment of the side effects of morphine administered as an adjuvant in spinal anesthesia

Ouattara A., Bekoin- Abhé C.M, Yao S.E, Coulibaly K.T; Mobio M.P; Enyegue OM C ; Bédié Y.V. ; Choho C, Tétchi Y.D., Brouh Y.

Service de réanimation, CHU de Cocody

Auteur correspondant : Ouattara Abdoulaye. Email : doc_ablo@yahoo.fr

Résumé

Objectif : Appréciez l'efficacité de la naloxone dans le traitement des effets secondaires de la morphine administrée en intrathécale et son impact sur la douleur post opératoire.

Patients et méthode : Il s'agissait d'une étude prospective randomisée en simple aveugle « cas – témoins » qui s'est déroulée sur 6 mois (1^{er} novembre 2018- 30 avril 2019). Elle a porté sur les patientes césariées sous rachianesthésie. Etaient incluses : les parturientes ASA 1 et 2 éligibles à une césarienne sous rachianesthésie et ayant une taille supérieure à 150 cm.

Toutes les patientes ont bénéficié du même protocole anesthésique. La population « cas » recevait 40 µg de naloxone systématiquement en IVD en fin d'intervention (M0). Cette dose était renouvelée une seule fois à la soixantième minute (M60) en présence d'effets indésirables. Les effets secondaires étaient recherchés et le niveau de douleur évalué pendant les 24 premières heures après la césarienne. Les paramètres sociodémographiques, cliniques, les effets secondaires de la morphine, la douleur post opératoire ainsi que la satisfaction des patientes ont été étudiés.

Résultats : 300 patientes ont été retenues. 150 ont bénéficié de naloxone et les autres 150 étaient les témoins. Leur âge moyen était de 28,8 ans. On notait une régression des prurits ($p = 0,001$) sans modification notable de l'analgésie dans la population ayant bénéficié de naloxone. IL n'y avait pas de différence significative dans la survenue des nausées et vomissements post opératoire ($p > 0,05$). Les patientes « cas » étaient plus satisfaites du protocole anesthésique que les patientes « Témoin » ($p = 0.0023$).

Conclusion : La naloxone pourrait améliorer le confort des patients bénéficiant d'une rachianesthésie associant la morphine comme adjuvant.

Mots clés : Rachianesthésie, naloxone, effets secondaires de la morphine

Summary

Objective: Appreciate the effectiveness of naloxone in the treatment of the side effects of morphine administered intrathecally and its impact on post-operative pain.

Patients and method: The study was a prospective, randomized, single-blind "case - control" study that took place over 6 months (November 1, 2018 - April 30, 2019). It focused on cesarean patients under spinal anesthesia. Were included: parturient ASA 1 and 2 eligible for a cesarean section under spinal anesthesia and having a size greater than 150 cm.

All patients benefited from the same anesthetic protocol. The "case" population received 40 µg of naloxone systematically on IVD at the end of the intervention (M0). This dose was repeated only once in the sixtieth minute (M60) in the presence of adverse effects. Side effects were researched and the level of pain assessed during the first 24 hours after cesarean. The socio-demographic, clinical parameters, the side effects of morphine, post-operative pain as well as patient satisfaction were studied.

Results: 300 patients were selected. 150 received naloxone and the other 150 were controls. Their average age was 28.8 years. There was a regression of pruritus ($p = 0.001$) without significant change in analgesia in the population who received naloxone. There was no significant difference in the occurrence of postoperative nausea and vomiting ($p > 0.05$). The "case" patients were more satisfied with the anesthetic protocol than the "Control" patients ($p = 0.0023$).

Conclusion: Naloxone could improve the comfort of patients receiving spinal anesthesia using morphine as an adjuvant.

Keywords: Spinal anesthesia, naloxone, side effects of morphine

Reçu en octobre 2019, publié en janvier 2020

Introduction

La rachianesthésie, est la technique de choix applicable à la plupart des actes chirurgicaux du petit bassin et des membres inférieurs. En Côte d'Ivoire et plus précisément au CHU de Cocody, la pratique de la rachianesthésie pour césarienne en 2012 était de 87 % [1,2]. Les progrès de la pharmacologie, des dispositifs et des techniques ont contribué à accroître la sûreté de l'anesthésie et à améliorer le confort et la satisfaction du patient. Cette période post-opératoire est caractérisée par l'association variable de nombreux symptômes, défini comme « syndrome du mal-être » [3,4]. Dans le but d'améliorer le confort du patient dans le post opératoire, notre étude s'est proposée de prévenir et/ou de traiter les effets indésirables de la morphine dans le post opératoire de la rachianesthésie pour césarienne. Il s'agissait pour nous d'administrer la Naloxone (antidote des morphiniques) pour prévenir ces effets secondaires en post opératoire tout en évitant de lever l'effet analgésique de la morphine.

Patientes et méthode

Il s'agissait d'une étude, prospective randomisée en simple aveugle « cas – témoins » qui s'est déroulée sur 6 mois (1^{er} novembre 2018- 30 avril 2019). Elle a porté sur les gestantes qui ont bénéficié d'une rachianesthésie au bloc opératoire des urgences du CHU de Cocody pour une césarienne pendant la période d'étude. Nous avons formé deux groupes. Le premier groupe appelé « cas » recevait le protocole de naloxone et l'autre groupe appelé « témoin », le schéma thérapeutique habituel. Le choix des sujets se faisait de manière alternative. En effet, on choisissait un sujet sur deux de sorte que le premier sujet appartenait au groupe naloxone et le sujet suivant à l'autre groupe.

Pour que l'échantillon soit représentatif, sa taille a été calculée selon la formule suivante :

$n = t^2 \times p \times (1-p) / m^2$. (**n** : taille de l'échantillon ; **t** : niveau de confiance (pour un niveau de confiance de 95% t : 1.96) ; **p** : Proportion estimée de la population qui présente la caractéristique (prévalence) ; **m** : marge d'erreur (généralement fixée à 5%)

$n = 287.5$ sujets pour 1142 césariennes sous rachianesthésie recensées pendant la période d'étude. Etaient incluses : les parturientes ASA 1 et 2 éligibles à une césarienne sous rachianesthésie et

ayant une taille supérieure à 150 cm. N'étaient pas incluses, les parturientes ayant un problème de communication et les parturientes dont le nouveau-né était décédé.

Le protocole utilisé était identique pour toutes les patientes et consistait à administrer une dose identique en intrathécale de bupivacaïne 10 mg et de morphine 200µg ;

La population « cas » recevait 40 µg de naloxone systématiquement en IVD en fin d'intervention (M0). Cette dose était renouvelée une seule fois à la soixantième minute (M60) en présence d'effets indésirables. Les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête après interrogatoire des parturientes, en salle de soins post interventionnel, et en hospitalisation. Il s'agissait de recueillir des informations sur les effets indésirables (prurit, nausées et vomissements) et le niveau de douleur : en fin d'intervention (M0) ; une heure après l'intervention (M60) ; entre la première heure et la douzième heure post opératoire (H1-H12) ; et entre la douzième et la vingt-quatrième heure post opératoire (H12-H24) dans les deux populations.

Les paramètres étudiés étaient :

Epidémiologiques : âge, profession, niveau scolaire.

Cliniques : données anesthésiques, les effets indésirables et l'intensité de la douleur (ENS) à M0, à M60, entre H1 et H12, entre H12 et H24 post opératoire,

Le niveau de satisfaction des patientes.

Les données ont été traitées avec les logiciels Microsoft Word 2010 et EPI Info 3.5.4.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne assorties de leurs indices de dispersion et les données qualitatives en proportions. La comparaison des variables qualitatives a été faite avec les tests statistiques de Khi Deux, de Fisher et d'Odds Ratio

Résultats

L'âge moyen était de 28,83 +/-6,41 ans (extrêmes de 16 et 45 ans) (**Tableau I**).

Les non scolarisés représentaient plus du 1/3 des populations dans les deux échantillons et environ un tiers (1/3) des patientes avaient été césarisées au moins une fois dans les deux populations. La souffrance fœtale aigue était l'indication opératoire la plus retrouvée et la classe ASA1 était la plus représentée dans les deux populations (**Tableau I**)

Tableau I : Répartition selon les données cliniques et les indications opératoires

Paramètres		Cas	Témoin	Total
Age (années)	[15 - 25[	27	36	63 (21%)
	[25 - 35[	82	82	164 (54.66%)
	> 35	41	32	73 (24.33%)
ASA	1	111	128	239 (79,67%)
	2	39	22	61 (20,33 %)
	Circulaire du cordon	23	20	43 (14.33%)
Indications	Gros fœtus	17	22	39 (13%)
	HTA	9	5	14 (9.33%)
	Mauvaise présentation	18	23	41 (13.66%)
	Prééclampsie	11	16	27 (9%)
	Souffrance fœtale aigue	38	34	72 (24%)
	Autres	34	30	64 (21.33%)

En Fin d'intervention (M0)

On ne notait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la survenue des prurits ($\chi^2 = 0,38$ $p = 0.53$) et des nausées et vomissements post opératoires (NVPO) ($\chi^2 = 0,57$ $p = 0.45$). Aucune patiente des 2 groupes n'a ressenti de douleur.

60 Minutes après l'intervention (M60)

Les patientes qui ont reçu la naloxone à M0 ont présenté moins de prurit que les témoins avec une différence significative (OR : 0,24 ; 95% (0,15-0,4); $p < 0.0001$). Concernant la survenue des NVPO, on ne notait pas de différence significative (OR : 1.15 ; 95% (0.37-3.5) ; $p = 0.79$) et la douleur post opératoire était plus observée chez « les cas » sans différence significative entre les deux groupes. (OR : 0.087 avec 95% (0.37-3.5) ; $p = 0.1$)

Entre la 1^{ère} et la 12^{ème} heure (H1-H12)

Les patientes qui ont reçu la naloxone à M60 avaient moins de prurit que les témoins (OR : 0,24 avec 95% (0,15-0,4); $P < 0.0001$). La survenue de NVPO entre H1 et H12 était plus observée chez les patientes « cas » sans différence significative entre les deux

groupes (OR : 7,29 avec 95% (0.88-60.3) ; $p = 0.064$). Cinq patientes « cas » (3,33 %) ont présenté une douleur modérée sans différence significative (OR : 0.087 avec 95% (0.37-3.5) ; $p = 0.1$).

Entre la 12^{ème} et la 24^{ème} heure (H12-H24)

Les patientes qui ont reçu la naloxone à M0 et à M60 avaient moins de prurit que les patientes dans la population témoins (OR: 0, 27 avec 95% (0, 16-0, 44); $P < 0.0001$). La survenue de NVPO entre H12 et H24 était plus observée chez les « cas » (OR : 0.74 avec 95% (0.16-3.38) ; $p = 0.7$). La douleur post opératoire était pratiquement la même dans les deux groupes sauf qu'une patiente du groupe « Témoin » a présenté des douleurs intenses après la douzième heure post opératoire (OR :1.78 avec 95% (0.51-6.23) ; $p = 0.36$). (**Tableau II**)

Les patientes qui ont reçu la naloxone étaient plus satisfaites (143/150) du protocole anesthésique que les patientes « Témoin » (126/150) avec une différence significative (OR : 3.89 avec 95% (1.62-9.33) ; $p = 0.0023$).

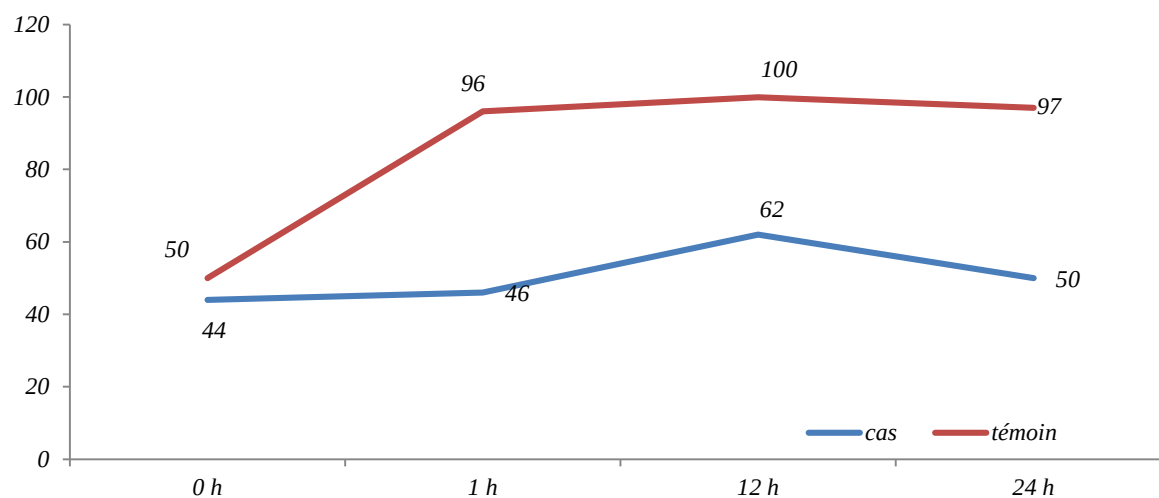


Figure 1 : Évolution des Prurits de M0 à H24

M0	:	$\chi^2 = 0,38$		$p = 0.53$
M60	:	OR : 0,24 ;	95%(0,15-0,4);	$p < 0.0001$
H1-H12	:	OR : 0,24 ;	95% (0,15-0,4);	$p < 0.0001$
H12-H24	:	OR: 0,27;	95% (0,16-0,4);	$p < 0.0001$

Tableau II : Évolution de l'intensité de la douleur de M0 à H24

Période		M0		M60		H1-H12		H12-H24	
Catégorie		Cas	Témoin	Cas	Témoin	Cas	Témoin	Cas	Témoin
	0	150	150	134	149	145	146	142	139
Échelle	[1-3]	0	0	11	1	1	0	2	4
Numérique	[4-6]	0	0	5	0	4	4	6	6
simple (ENS)	>7	0	0	0	0	0	0	0	1

M0 : Aucune patiente ne ressentait de douleur

M60 : OR : 0.087 95% (0.37-3.5) ; $p = 0.1$

H1-H12 : OR : 1 95% (0.24-4.07) ; $p = 0.1$

H12-H24 : OR:1.78- 95% (0.51-6.23) ; $p = 0.36$

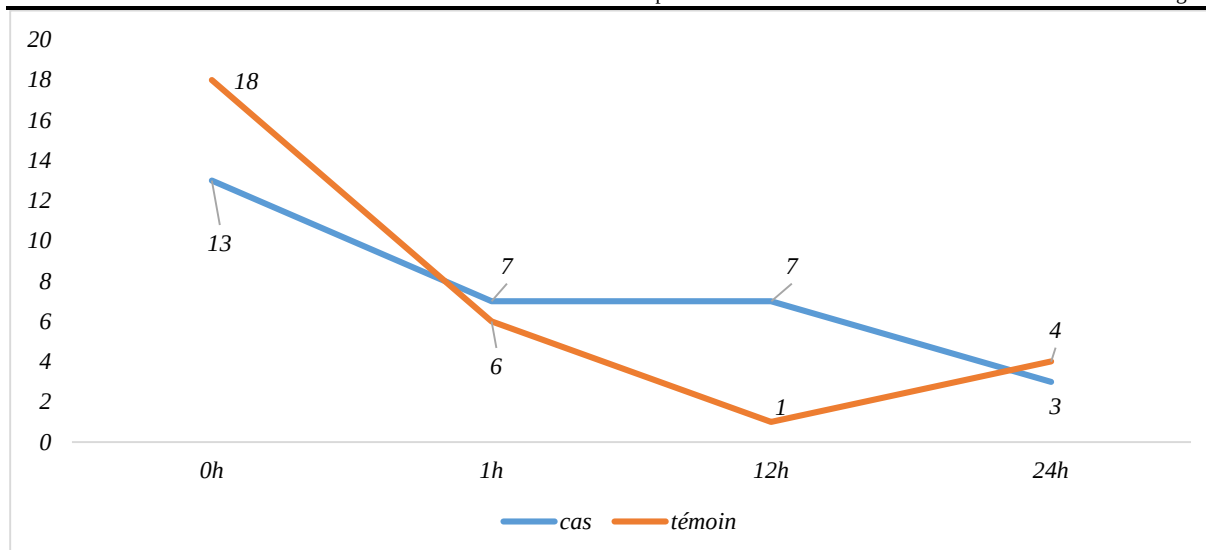


Figure 2 : Évolution des NVPO de M0 à H24

M0 : $\chi^2 = 0,57$, $P = 0.45$.
M60 : OR : 1.15 ; 95% (0.37-3.5). $p = 0.79$
H1-H12 : OR: 7, 29; 95% (0.88-60.3); $p = 0.064$.
H12-H24 : OR: 0.74; 95% (0.16-3.38). $P = 0.7$

Discussion

Sur 1142 césariennes réalisées sous rachianesthésie pendant la période d'étude, notre échantillon était de 300 patientes. Notre échantillon est relativement faible mais représentatif parce que l'enquête a été réalisée par une seule personne aux heures de permanence (08h- 18h) dans le but de réduire les biais aussi bien au niveau des patientes que de l'enquête. Notre protocole de rachianesthésie était le même pour toutes les patientes. La dose de morphine (200µg) était identique chez toutes les patientes. Cette dose ne nécessite pas de surveillance particulière dans le post opératoire surtout chez les sujets jeunes en témoignent diverses études [5, 6]. Le bénéfice de la morphine comme adjuvant en rachianesthésie n'est plus à démontrer dans notre contexte du fait du prolongement de l'analgésie post opératoire et de la réduction des dépenses liées aux antalgiques [7, 8]. Cependant ce bénéfice engendré est souvent accompagné d'inconforts dans le post opératoire comme notés dans l'étude de Abhé et al [4]. Notre étude confirme l'importance de ces effets indésirables dans les 24 premières heures du post opératoire à des cinétiques différentes. On a pu noter que les nausées et vomissements étaient prépondérants dans le post opératoire immédiat jusqu'à une heure après alors que le prurit persistait jusqu'à la 24^{ème} heure de façon importante avec un

pic entre la 12^{ème} et la 24^{ème} heure dans le post opératoire (figure 1 et 2)

En ce qui concerne le prurit,

En fin d'intervention (M0) et avant l'injection de naloxone dans la population « cas » le prurit était présent dans les 2 populations (31,33 %) mais plus faible que celles retrouvées dans les études de Tétchi (40.8%) et de Abhé (58.30 %) [4,7]. En effet dans l'étude de Tétchi, on constate des concentrations plus élevées de morphine quel que soit le type de chirurgie et chez l'étude de Abhé, des concentrations qui diffèrent en fonction du praticien avec pour conséquence des concentrations relatives qui peuvent être plus élevées en fonction du patient et du tableau clinique.

On a noté une réduction importante du prurit chez les patientes qui ont reçu de la naloxone à **M0** (30.66%) contre 64% chez les patientes « témoins » avec une différence significative. Ainsi 40µg de naloxone en IVD en post opératoire immédiat (M0) réduisait la survenue des prurits. Cette observation a été faite dans les travaux de Choi JH dans des anesthésies péridurales [9] où le prurit était réduit de façon significative dans la population ayant reçu la naloxone ($p < 0.05$). **De H1 à H12**, les populations ayant reçu la naloxone à M0 et M60 présentaient moins de prurit (41.33%) que la population témoin (66,66 %) avec une différence statistiquement significative ($p < 0.0001$).

Cependant la proportion des patientes présentant des prurits dans la population « cas » avait augmenté de 11%. Entre la première et la douzième heure post opératoire, le prurit était maximal et la réinjection d'une deuxième dose réduisait la survenue de prurit. Cela pourrait s'expliquer par la courte durée d'action de la naloxone (environ une heure) et l'intervalle de temps pour apprécier son impact qui est de 12 heures. Pour pallier ces effets certains auteurs préconisent l'administration continue de naloxone [10]. **De H12 à H24**, la population « cas » avait moins de prurit (33.33%) que la population « témoins » (64.66%) ($p < 0.0001$). Nous avons aussi observé une régression du prurit dans les deux populations. Ceci pourrait s'expliquer par la baisse de l'effet de la morphine, la durée d'action se situant entre 12 et 24 heures [11].

Concernant les NVPO

Selon que la population étudiée ait bénéficié de doses de naloxone ou non on ne notait pas de différence significative dans la survenue des NVPO ($p > 0, 05$). En effet, plusieurs études confirment l'inefficacité de la naloxone dans la prévention des nausées et vomissements. La dexaméthasone, les antagonistes aux récepteurs de la sérotonine, les antihistaminiques et les anticholinergiques sont plutôt proposés [12].

Concernant la douleur post opératoire

A M0, nous n'avons noté aucune douleur (ENS=0) dans les deux populations comme le démontrent plusieurs d'études antérieures. En effet la morphine utilisée comme adjuvant dans la rachianesthésie assure une analgésie post opératoire de 12 à 24 heures [7,13].

A M60, 10,6 % des patientes qui ont reçu la naloxone ont ressenti de la douleur alors que dans la population « témoin » une seule a ressenti de faibles douleurs. Aucune des patientes n'a présenté de douleur intense. La naloxone administrée a réduit l'effet analgésique en laissant apparaître des douleurs faibles et modérées. Cependant, on ne notait pas de relation statistiquement significative entre naloxone et survenue de douleur ($p = 0.1$). Ceci a fait l'objet de nombreuses études avec des observations identiques [14,15]. Ce constat n'a pas été fait après la 2^{ème} dose de naloxone. On pourrait conclure que la naloxone réduit l'effet analgésique

pendant la 1^{ère} heure après son administration. Cependant cette réduction est brève du fait de sa demi-vie courte. L'action est maximale en 2 minutes après injection intraveineuse. Sa durée d'action est courte, environ 45 minutes. Vu qu'après la 2^{ème} injection de naloxone, les effets secondaires ne sont pas aussitôt recherchés mais plutôt les 12 heures qui suivent, l'effet de la naloxone a pu s'épuiser ce qui a permis de retrouver une homogénéité des 2 populations.

De H12 à H24, on a noté une augmentation des cas de douleur et les patientes ressentait les mêmes intensités de douleurs dans les deux populations. Il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre la naloxone et la survenue de douleurs ($p = 0.36$). Cette augmentation des cas de douleur est liée à la baisse progressive de l'action de la morphine. La naloxone administrée depuis au moins 11h a été totalement éliminée de l'organisme des patientes « cas ». Les scores de douleur n'ont été enregistrés que pendant les 24 premières heures et par conséquent, des scores de douleur au-delà de cette période peuvent avoir manqué. Se rapportant aux études de Tétchi et al et Jacobson et al les doses de morphines relativement plus élevées engendrent des périodes d'analgésie plus importantes [7,16,17]

Concernant la satisfaction des patientes

Toutes les patientes « cas » étaient satisfaites de la prise en charge pendant les 24 premières heures. Ceci atteste d'un vécu de l'accouchement heureux suivi d'une analgésie satisfaisante et d'effets secondaires peu handicapants.

Conclusion

Les effets secondaires liés à la morphine en intrathécale sont fréquents en post opératoire. Ils sont mal vécus et détériorent gravement le confort post opératoire des patients. Leur prise en charge reste difficile. L'administration de naloxone dans le post opératoire immédiat améliore partiellement le confort des patientes en réduisant la survenue des prurits sans lever le bloc sensitif mais reste inefficace sur les nausées et vomissements.

Des travaux supplémentaires à grandes échelles s'avèrent nécessaire pour définir le protocole idéal qui permettrait d'améliorer le confort des patientes dans le post opératoire.

Références

1. **Kouamé KE, Ouattara A, Yapo YP, Pété Y, N'guessan Y, Koffi N, Abhé CM.** Rachianesthésie pour césarienne en Afrique Subsaharienne. *J. Magh. A. Réa. Méd. Urg.* 2013, 30 : 268-72
2. **Kouamé E K, Ouattara A., Pete Y D.** Évolution de la pratique de la rachianesthésie pour les césariennes en Côte d'Ivoire. *Can J Anesth* 2013; 60 : 1925- 26
3. **Diemunsch P :** Le mal-être postopératoire. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1999 ; 18 : 617-18.
4. **Abhé CM., Tétchi Y.D. , Pete Y, Ouattara A. , Nguessan Y.F. , Coulibaly KT, Koffi N.** Les complications post-opératoires de la rachianesthésie au CHU de Cocody : à propos de 518 cas. *Rev Afr Anesth Med Urgence* 2011, 16 (2): 11-5
5. **Congrès national d'anesthésie et réanimation :** conférences actualisation, les essentiels, médecine d'urgence, évaluation et traitement de la douleur. SFAR: Société Française anesthésie et Réanimation. Paris: Elsevier, 2007, 787p
6. **Abboud TK, Draw A, Mosaad P, Zhu J, Mantilla M, Swart F et al.** Mini-dose intrathecal morphine for the relief of post-cesarean section pain: safety, efficacy, and ventilatory responses to carbondioxide. *Anesth Analg* 1988; 67: 137-43
7. **Tétchi Y, Brouh Y, Assa L et al.** La rachianesthésie avec l'association marcaïne/morphine : Intérêt dans le contrôle de la douleur post - opératoire dans les pays en voie de développement. A propos de 250 cas colligés à Abidjan (RCI). *J. Magh. A. Réa Tunis.* 2004 ; 11 (47) : 217- 19.
8. **Tétchi YD, Ndjeundo PG, Boua N et al.** Effets de l'adjonction de morphine à la bupivacaine en intrathécale sur l'analgésie post opératoire en chirurgie orthopédique des membres inférieurs. *J. Magh. A. Réa Tunis.* 2006 ; 13 (53) : 79-81.
9. **Choi JH, Lee J, Choi JH, Bishop MJ.** Epidural naloxone reduces pruritus and nausea without affecting analgesia by epidural morphine in bupivacaine. *Can J Anaesth.* 2000; 47: 33-7.
10. **N'Guyen L. Minville V., Chassery C, Pourrut J.-C. Samii K.** Interest of naloxone infusion on analgesia and respiratory depression after spinal anaesthesia with morphine. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2004; 23: 1016-17.
11. **Marroquin B, Feng C, Balofsky A, Edwards K et al.** Neuraxial opioids for post-cesarean delivery analgesia: can hydromorphone replace morphine? A retrospective study. *Int J Obstet Anesth.* 2017 ; 30: 16-22.
12. **Dominguez JE, Habib AS. :** Prophylaxis and treatment of the side-effects of neuraxial morphine analgesia following cesarean delivery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013; 26 (3): 288-95.
13. **Uchiyama A, Veyamah H, Nakano S, Nishimura M, Tashiroc.** Low dose intrathecal morphine and pain relief following cessarean section. *Int J Obstet Anesth* 1994; 3: 87-91.
14. **Yurashevich M, Habib AS :** Monitoring, prevention and treatment of side effects of long-acting neuraxial opioids for post-cesarean analgesia. *Int J Obstet Anesth.* 2019 ; 39: 117-28.
15. **Chauvin M.** Pharmacologie des morphiniques et des antagonistes de la morphine. In : Douleurs, Brasseur L, Chauvin M, Guilbaud G (Eds), Maloine : Paris, 1997 : 135- 50.
16. **Jacobson L, Chabal C, Brody MC.** A dose-response study of intrathecal morphine: efficacy, duration, optimal dose, and side effects. *Anesth Analg* 1988; 67: 1082-88
17. **Sultan P, Halpern SH, Pushpanathan E, Patel S, Carvalho B.** The Effect of Intrathecal Morphine Dose on Outcomes After Elective Cesarean Delivery: A Meta-Analysis. *Anesth Analg.* 2016; 123: 154-64