



HAL
open science

Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës : étude préliminaire rétrospective aux urgences

Gaëtan Bouillard

► To cite this version:

Gaëtan Bouillard. Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës : étude préliminaire rétrospective aux urgences. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01926859

HAL Id: dumas-01926859

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01926859>

Submitted on 19 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année 2018

Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de
ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës
Etude préliminaire rétrospective aux urgences

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLÔME D'ÉTAT

Gaëtan BOUILLARD

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE
GRENOBLE

Le 6 novembre 2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Professeur Christophe PISON

Membres :

M. le Professeur Nicolas TERZI

M. le Docteur Cédric DEVAUX

M. le Docteur Vincent PEIGNE

M. le Docteur Maxime MAIGNAN, directeur de thèse

**L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës.

Etude préliminaire rétrospective aux urgences.



Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancerologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETIERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologie Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës.

Etude préliminaire rétrospective aux urgences.

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës.

Etude préliminaire rétrospective aux urgences.

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës.

Etude préliminaire rétrospective aux urgences.

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Veronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale

MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Remerciements

A Monsieur le Professeur Christophe PISON, qui me fait l'immense honneur de présider cette thèse. Je vous remercie notamment pour vos enseignements, que j'ai eu grand plaisir à recevoir pendant mon cursus universitaire et pour l'enthousiasmante médecine dont vous êtes le médiateur.

A Monsieur le Professeur Nicolas TERZI, je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Votre présence et votre participation sont un honneur dans ce jury.

A Monsieur le Docteur Vincent PEIGNE, je te remercie grandement d'être présent. Ton implication dans les réseaux d'urgence est un modèle et je tâcherai d'y apporter une humble contribution à l'avenir.

A Monsieur le Docteur Cédric DEVAUX, ta participation à ce jury est un immense plaisir pour moi. Merci pour ce que tu m'as apporté dans mon cursus médical, sur le plan technique mais également sur le plan humain. J'aime l'état d'esprit dans lequel tu m'as fait progresser en médecine général et je ferai tout pour le conserver dans mon exercice médical.

A Monsieur le Docteur Maxime Maignan, mon directeur de thèse, pour ton accompagnement précieux tout au long de ce travail. Ça a été un plaisir de réaliser ce projet original avec toi. Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, merci pour ta capacité à recadrer mon travail lorsqu'il le fallait.

A mes parents. A ma mère, pour m'avoir soutenu dans ce choix de reprendre les études, pour l'avoir compris, pour avoir été là quand les moments étaient difficiles. Merci pour la tolérance dont tu as fait preuve, ta patience. A mon père aussi, car c'est un peu à cause de toi que j'ai repris ce cursus. Ne sois pas trop déçu si je ne suis pas exactement tes pas, mais sois rassuré, je n'oublierai jamais ce profond sens humain dont tu es pour moi une belle incarnation. Puis-je te ressembler sur ces convictions et exercer avec la même foi que toi pendant toute ma vie professionnelle. Merci à vous deux pour le cocon harmonieux dans lequel vous nous avez permis de grandir. Vous êtes un socle fiable et solide sur lequel on a toujours pu compter.

A mes frères et sœurs, mes chers et aimés, qui êtes aussi source de réconfort et d'écoute au long de ces années, vous qui m'avez soutenu dans ma démarche. Cela dit, j'étais le seul à ne pas être revenu vers un métier en lien avec le soin, il fallait corriger le tir. A ma sœur, qui a accompagné mes premiers pas d'interne. C'était bien réconfortant de vous avoir eu pas loin dans ces moments-là. A leurs conjoints, à mes grands-parents qui attendent depuis toutes ces années que je passe enfin cette symbolique thèse, à mes cousins, à ma cousine de Bretagne dont je suis tranquillement les pas ; à mes oncles et tantes, et même à ceux de Tarentaise...

A mes « petits » camarades d'externat, pour lesquels je resterai à jamais un papi. J'espère vous montrer encore longtemps que j'ai un peu de réserve, malgré mon grand âge ! Un groupe incroyable, uni, solidaire pendant toutes ces années. C'est important pour avancer dans l'univers de la médecine. L'externat c'était bien, mais grâce à vous c'était mieux.

Aux fanfarons en rose et noir des Pink It Black et à mes Meumeuhs, à mes amis proches, notamment à ceux qui sont loin. Je sais que vous pensez tous que je vais reprendre d'autres études demain... mais méfiez-vous, je pourrais vous surprendre, et m'arrêter là. On partage depuis 10 ans des aventures incroyables, en festival, en tournée, en montagne, dans un canyon, sur une falaise, sur un vélo dans la tempête, sur des skis dans la tempête aussi, au troquet avec une bière à la main, en concert ; pour les bons moments à venir, pour la vie qui est agréable à vos côtés.

A mes camarades de classes préparatoires et de l'Ecole Centrale de Nantes, pour ces belles années qu'on a passées en terre bretonne ! Et pour toutes ces crêpes qu'on a partagé autour d'une bolée.

A tous mes compagnons de l'internat et aux équipes soignantes avec qui j'ai eu plaisir à travailler, aux urgences de Chambéry d'abord, aux urgences pédiatriques du CHU, à la médecine infectieuse de Chambéry, à la réanimation d'Annecy, à l'USC de St Julien en Genevois, au SAMU de Grenoble. Dans tous ces services j'ai pu admirer l'abnégation dont chacun fait preuve, la solidarité avec les autres soignants. Vous avez été indulgents et j'en avais parfois bien besoin. Merci pour ces années riches en découvertes et apprentissages ; chaque période a été une belle aventure. Pourvu que ça dure ! Je commence à comprendre que c'est loin d'être fini.

A mes maîtres de stage, ceux qui ont été mes mentors successifs et dont j'ai bu les enseignements pendant toutes ces années de médecine.

Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës.

Etude préliminaire rétrospective aux urgences.

Enfin à mes camarades de promotion de DESC, pour cette année spéciale que nous traversons ensemble, riches d'aventures et de remises en question, chargées de labeur pour nos travaux de mémoires et thèses en tous genres, et finalement surtout pour ces prochains mois que nous allons passer ensemble, en tant que collègue.

Table des matières

Remerciements	6
Liste des abréviations	11
Résumé français	13
___Mots clés :	14
Résumé anglais.....	15
___Key words :	16
Introduction	17
Matériel et méthodes	19
Résultats	23
Discussion	30
Conclusion.....	34
Bibliographie.....	36
Serment d'Hippocrate	40

Liste des abréviations

ACFA: Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

AVC : Accident vasculaire cérébral

BD: Broncho-dilatateur

BPCO: Broncho-pneumopathie chronique obstructive

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CHUGA: Centre Hospitalo-Universitaire Grenoble Alpes

CNIL: Commission nationale informatique et libertés

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

Cristal-Net: dossier clinique informatisé utilisé par l'établissement CHUGA

CV : Cardio-vasculaires

DMS : Durée Moyenne de Séjour

DMU v2.1 : logiciel métier des urgences

EABPCO : Exacerbation aiguë de broncho-pneumopathie chronique obstructive

EP: Embolie pulmonaire

ERS: European Respiratory Society

ESC: European Society of Cardiology

ETT : Echocardiographie trans-thoracique

EVA : Evaluation visuelle analogique, échelle d'auto-évaluation de la douleur

FC : Fréquence cardiaque

FR: Fréquence respiratoire

GCS: Glasgow Coma Scale

GDS: Gaz Du Sang

GOLD: Global initiative for obstructive lung disease

HTA: Hypertension artérielle

HTP: Hypertension pulmonaire

mMRC (échelle) : modifiée du Medical Research Council

OAP : Œdème aigu pulmonaire

OLD : Oxygénothérapie de longue durée

OMI : Œdème des membres inférieurs

OMS : Organisation mondiale de la santé

PA : Paquet-Année

PaO₂ : Pression artérielle partielle en O₂, exprimée en kPa

PaCO₂ : Pression artérielle partielle en CO₂, exprimée en kPa

PAS : Pression Artérielle Systolique

PEEP : Positive end expiratory pressure

USC : Unité de surveillance continue

USIC : Unité de soins intensifs de cardiologie

USI : Unité de soins intensifs

SAU : Service d'accueil des urgences

SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française

VNI : Ventilation non invasive

Résumé français

Introduction L'administration de morphine à faibles doses peut être proposée comme thérapeutique de seconde ligne dans l'insuffisance respiratoire aiguë. Nous avons cherché à évaluer l'impact de cette thérapeutique chez les patients admis pour OAP ou exacerbation aiguë de BPCO (EABPCO) et traités par ventilation non invasive (VNI).

Méthodes Nous avons réalisé une étude rétrospective exploratoire à partir d'une base de données des urgences du CHU de Grenoble. Le critère principal de jugement était le taux d'échec de VNI et les critères secondaires reposaient sur l'analyse en sous-groupe selon le diagnostic et l'évolution des gaz du sang.

Résultats Cinquante patients étaient inclus suite à leur admission entre le 01/01/2008 et le 30/06/2017. Le taux d'échec de VNI n'était pas différent entre les groupes (35% dans le groupe sans morphine, 26% dans le groupe morphine, $p=0,50$). Le taux d'échec de VNI n'était pas non plus différent lors des analyses en sous-groupe. L'analyse des gaz du sang retrouvait une tendance à une augmentation du pH (0,07 versus 0,05 ; $p=0,22$) et une diminution de la PaCO_2 (-1,02 kPa versus -0,43 kPa ; $p=0,06$) plus importantes dans le groupe morphine.

Conclusion L'administration de morphine ne semble pas associée à un risque accru de dégradation ventilatoire chez les patients traités par VNI pour insuffisance respiratoire aiguë aux urgences. Une étude prospective de qualité est nécessaire pour mieux mesurer les effets de la morphine dans cette situation clinique.

Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës.
Etude préliminaire rétrospective aux urgences.

Mots clés :

Insuffisance respiratoire aiguë, Œdème Aigu Pulmonaire hémodynamique, exacerbation aigue de BPCO, broncho-pneumopathie chronique obstructive, morphine, ventilation non invasive, échec de ventilation non invasive

Résumé anglais

Background The delivery of low doses of morphine can be done as a second line therapy in acute respiratory failure. We tried to evaluate the impact of this therapeutic for patients admitted for hemodynamic Acute Pulmonary Edema or Acute Exacerbation of COPD (AECOPD) and treated with non invasive ventilation.

Methods We realized a retrospective and exploratory study from a data base extraction of the emergency department in the hospital CHU de Grenoble. Primary endpoint was the rate of NIV failure and secondary endpoints were based on the subgroup analysis according to diagnosis and blood gas evolution.

Results Fifty patients were included after admission between the 01/01/2008 and the 06/30/2017. The rate of NIV failure was not different between the two groups (35% in the group without morphine, 26% in the group morphine, $p=0,50$). Rate of NIV failure was neither different in subgroup analysis. The blood gas analysis showed a trend towards an increasing pH (0,07 versus 0,05; $p=0,22$) and a decreasing PaCO₂ (-1,02 kPa versus -0,43 kPa ; $p=0,06$) more important in the morphine group.

Conclusion The delivery of morphine does not seem to be associated with an increased risk of respiratory decline for patients treated by NIV for acute respiratory failure in the emergency department. A prospective study is necessary to better measure the effects of morphine in this clinical situation.

Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës.
Etude préliminaire rétrospective aux urgences.

Key words :

Acute respiratory failure, Acute Pulmonary Edema, acute exacerbation of COPD, chronic obstructive pulmonary disease, morphine, non invasive ventilation, non invasive ventilation failure

Introduction

L'insuffisance respiratoire aiguë est un motif fréquent de recours aux urgences, pour lequel la Ventilation Non Invasive (VNI) a aujourd'hui 2 indications reconnues de prise en charge : l'œdème aigu pulmonaire hémodynamique et l'exacerbation aiguë de BPCO (EABPCO) ^{1,2,3}. Elle a largement fait ses preuves dans ces indications pour lesquelles elle est devenue le traitement de référence ^{4,5,6,7}. Sa mise en place peut se faire directement au service des urgences lorsque les critères de gravité de l'atteinte respiratoire sont présents.

Un des inconvénients de la VNI est son manque de tolérance. Les échecs de VNI sont associés à une surmortalité d'environ 30% ^{4,8,9}. Les causes d'échec sont multiples : survenue d'une contre-indication, troubles de conscience et agitation, inadéquation du masque, intolérance de l'appareil par le patient ^{10,11}. Les contre-indications sont nombreuses car la VNI majore le risque d'inhalation en cas d'utilisation inappropriée ².

La morphine, bien que longtemps contre-indiquée du fait des potentiels effets dépresseurs respiratoires, est aujourd'hui parfois proposée pour le traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë ¹. Les effets attendus sont multiples : diminution de l'anxiété et de la fréquence respiratoire, permettant l'augmentation du volume courant ; diminution du tonus sympathique et de l'activité musculaire respiratoire induisant une diminution des besoins en oxygène ; effet vasodilatateur veineux diminuant la précharge cardiaque ^{12,13}. Ainsi, l'administration de morphine pourrait à la fois participer au traitement de l'insuffisance

Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës.

Etude préliminaire rétrospective aux urgences.

respiratoire aiguë mais aussi faciliter la tolérance de la VNI par les patients. Néanmoins l'utilisation de la morphine dans cette indication reste très discutée du fait du potentiel risque de dégradation respiratoire et de doute sur son potentiel cardio-toxique ^{14,15}.

Notre étude s'intéressait aux patients ayant bénéficié d'un traitement par VNI pour une insuffisance respiratoire aiguë aux urgences. Notre objectif principal était d'identifier l'impact de l'administration de morphine sur le taux d'échec de VNI.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, exploratoire, réalisée aux urgences du CHU de Grenoble Alpes visant à évaluer l'impact de l'administration de morphine sur le taux d'échec de VNI chez des patients présentant un OAP ou une EABPCO.

Sélection des patients

Les patients inclus étaient admis aux urgences du CHUGA, entre le 01/01/2008 et le 30/06/2017. Il s'agissait de patients adultes, âgés de plus de 40 ans, admis pour une insuffisance cardiaque aiguë avec OAP ou pour une exacerbation de BPCO et traités par VNI. Les patients ayant reçu de la morphine pour une prise en charge palliative, les patients n'ayant pas eu de mesures répétées des gaz du sang dans les trois heures suivant l'instauration de la VNI n'étaient pas inclus.

Les patients étaient sélectionnés à partir de l'interrogation automatisée de la base de données du logiciel métier des urgences (DMU v2.1). Les codes de la Classification Internationale des Maladies étaient utilisés pour sélectionner les patients (OAP : J81 + I50.x ; EABPCO : J44.x + J96.x + J43.x). Tous les dossiers étaient revus dans leur intégralité par un médecin qui déterminait si le patient présentait une insuffisance respiratoire aiguë du fait d'un OAP ou d'une EABPCO. En cas de doute, le dossier n'était pas inclus.

Paramètres recueillis

Le recueil des données était réalisé grâce à une requête informatique du DMU pour l'âge, le sexe, le service d'hospitalisation, les paramètres vitaux aux urgences (évaluation de la douleur, température, score de Glasgow (GCS), fréquence respiratoire, pression artérielle systolique (PAS), SpO₂), la dose de morphine reçue en mg, le diagnostic de sortie, la dose de nalaxone reçue.

A partir des observations cliniques enregistrées dans le logiciel métier des urgences et à partir des comptes-rendus d'hospitalisation, les données suivantes étaient recueillies : antécédents liés aux pathologies étudiées (asthme, BPCO, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, hypertension artérielle, fibrillation atriale, ischémie myocardique, diabète, obésité, accident vasculaire cérébral), vomissements, apparition ou aggravation secondaire de troubles de conscience, intubation aux urgences ou en cours d'hospitalisation, décès aux urgences ou en cours d'hospitalisation.

Le recueil des données des gaz du sang était effectué à partir du dossier biologique informatisé du patient en utilisant le numéro de venue du DMU des urgences. Les heures d'admission et de sortie du service des urgences étaient extraites de la base de données du DMU.

L'heure de mise en place de la VNI est récupérée dans les prescriptions faites dans le DMU des urgences quand celle-ci apparaissait, sinon elle était estimée à partir des informations présentes dans les observations médicales et infirmières. L'heure de réception au laboratoire des gaz du sang était extraite du logiciel de biologie.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage d'échec de VNI selon l'administration ou non de morphine. Les échecs de VNI étaient définis par la présence d'au moins l'un des critères suivants : intubation ou décès dans les 2h suivant l'instauration de la VNI ; au moins un critère d'intubation dans les 2h suivant l'instauration de la VNI : diminution du $\text{pH} \geq 0,04$ et augmentation de la $\text{PaCO}_2 \geq 0,8$ kPa ; troubles de la conscience ou vomissements ou sécrétions nécessitant une protection des voies aériennes ; agitation et incapacité à garder le masque défini par l'arrêt définitif de la ventilation.

Les critères de jugement secondaires étaient : le pourcentage d'échec de VNI selon l'administration ou non de morphine en analyse en sous-groupe selon le diagnostic OAP versus EABPCO ; la variation de pH ainsi que la variation de PaCO_2 sur les gaz du sang artériels entre l'admission aux urgences et le contrôle réalisé au minimum après 1h de VNI.

Statistiques

Le consentement des patients n'était pas nécessaire du fait de la nature rétrospective de l'étude. La base de données du logiciel métier des urgences et le dossier clinique informatisé utilisés au CHU de Grenoble Alpes ont été déclarés pour fin de recherche à la Commission Nationale Informatique et Libertés.

L'analyse statistique était réalisée avec le logiciel SSPS v20.0 (IBM, Boston, MA, USA). Ce logiciel est utilisé par la Cellule d'Investigation Clinique du CHU de Grenoble. Les statistiques descriptives étaient exprimées par la médiane et les 25-75^{ème} percentiles pour les

Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës.

Etude préliminaire rétrospective aux urgences.

variables quantitatives continues, par l'effectif et le pourcentage pour les variables qualitatives.

Les différences recherchées en analyse univariée étaient évaluées par le test du Chi 2 pour les

variables qualitatives et par des tests non paramétriques de comparaison de Wilcoxon Mann-

Whitney pour les variables quantitatives continues. Le seuil de significativité est fixé à 5%, en

situation bilatérale.

Résultats

Recueil des données

L'extraction de la base de données à partir du DMU v2.1 était réalisée le 13/11/2017. 1978 dossiers étaient retenus. Après sélection selon les critères d'inclusion, 50 patients étaient inclus (Figure 1).

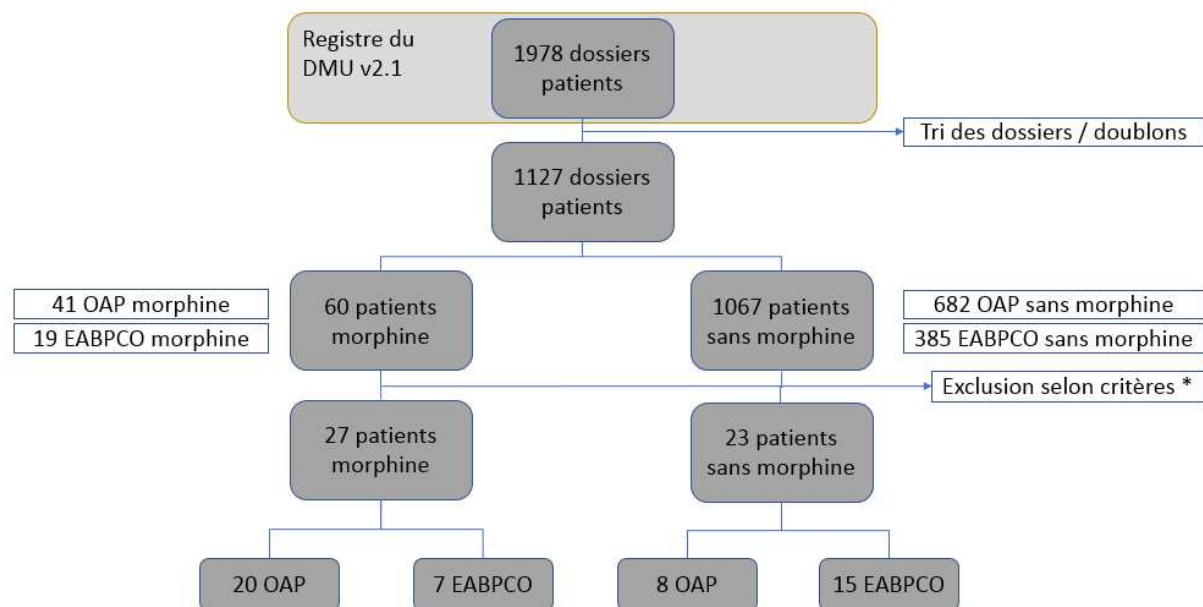


Figure 1: Flowchart de recueil des données ; * critères d'inclusion non respectés, ou présence de critères d'exclusion : autres causes d'insuffisance respiratoire aiguë ou origine mixte, non traité par VNI, absence de mesures répétées des gaz du sang, prise en charge palliative

Organisation des données

Le recueil rétrospectif des données prospectives a permis d'identifier une séquence type du patient admis pour insuffisance respiratoire aiguë aux urgences :

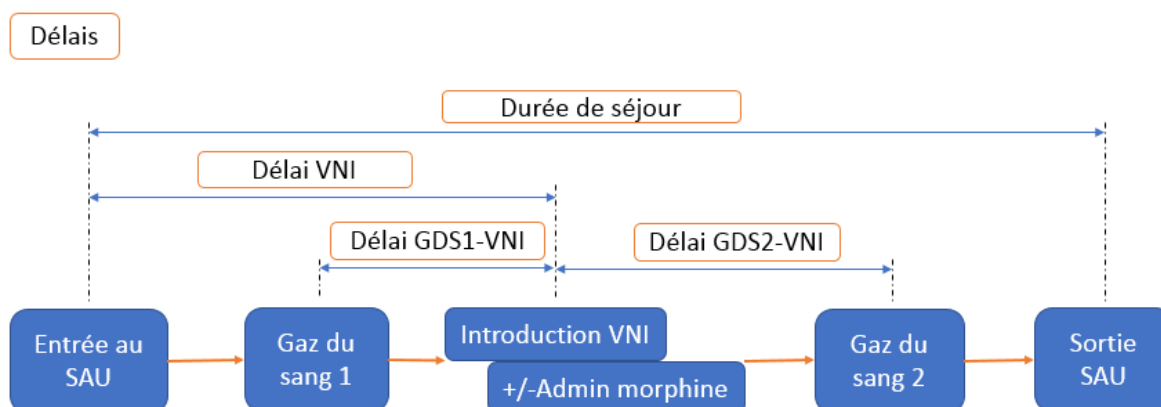


Figure 2: Séquence type de la chronologie du patient admis pour insuffisance respiratoire aiguë au Service d'Accueil des Urgences SAU, avec la définition des délais utilisés dans notre étude (durée de séjour : entre l'admission au SAU et la sortie du service ; délai VNI : entre l'admission et l'instauration de la VNI ; délai GDS1-VNI : entre les gaz du sang artériel initiaux et l'instauration de la VNI ; délai GDS2-VNI : entre l'instauration de la VNI et le contrôle des gaz du sang artériel)

Description de la population

Cinquante patients étaient inclus dont 26 (52%) hommes et l'âge médian était de 83 [73 – 89] ans.

Au total, 27/50 (54%) des patients recevaient de la morphine. 20 (71%) patients sur 28 admis pour OAP recevaient de la morphine, contre 7 (30%) patients sur 23 admis pour EABPCO ($p = 0,005$).

Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës.

Etude préliminaire rétrospective aux urgences.

La durée moyenne de séjour était de 9,9 [4,7 - 25] heures. 40 % des patients étaient admis en service conventionnel suite à leur passage aux urgences, 50 % dans un service de soins intensifs (USIC / USC / réanimation). Les autres patients pouvaient rentrer à domicile.

Tableau 1 Caractéristiques des patients	
n = 50	
Antécédents principaux	
BPCO (%)	24 (48)
Asthme (%)	3 (6)
Inscardio (%)	17 (34)
Insrenale (%)	9 (18)
HTA (%)	28 (56)
ACFA (%)	18 (36)
Ischemie (%)	14 (28)
Diabète (%)	15 (30)
Obesite (%)	7 (14)
AVC (%)	5 (10)
Paramètres vitaux à l'entrée	
SPO2, %*	93 (87 - 97)
Température, °C*	36,7 (36,1 - 37,2)
TASG, mmHg*	163 (130 - 186)
FR, /min*	29 (23 - 35)
GCS < 15	9 (20,9)
delai_vni*	56' (31' - 2h58')
Valeurs des premiers gaz du sang	
delai_gds1_vni*	24' (7' - 1h02')
pHh1*	7,28 (7,17 - 7,34)
PaCO2h1, kPa*	8,32 (6,81 - 9,97)
PaO2h1, kPa*	11,21 (8,53 - 16,70)
SaO2h1, %*	95 (90 - 98)
lactatesh1, mM*	2,2 (1,2 - 3,8)

*médiane (IQR)

Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës.

Etude préliminaire rétrospective aux urgences.

Statistiques descriptives

Tableau 2 Analyse descriptive selon le groupe morphine versus sans morphine

	Sans morphine, n = 23	Morphine, n = 27	p-value
Diagnostic final			
EABPCO (%)	15 (65,2)	7 (25,9)	
OAP (%)	8 (34,8)	20 (74,1)	
Age, années *	83 (74 - 89)	81 (66 - 90)	0,704
Sexe			
Hommes (%)	15 (65,2)	11 (40,7)	0,084
Femmes (%)	8 (34,8)	16 (59,3)	
Antécédents principaux			
BPCO (%)	13 (56,5)	11 (40,7)	0,266
Asthme (%)	1 (4,3)	2 (7,4)	0,650
Ins Cardio (%)	10 (43,5)	7 (25,9)	0,192
Ins Rénale (%)	4 (17,4)	5 (18,5)	0,918
HTA (%)	12 (52,2)	16 (59,3)	0,615
ACFA (%)	8 (34,8)	10 (37)	0,869
Ischémie (%)	5 (21,7)	9 (33,3)	0,363
Diabète (%)	8 (34,8)	7 (25,9)	0,496
Obésité (%)	5 (21,7)	2 (7,4)	0,145
AVC (%)	3 (13)	2 (7,4)	0,508
Paramètres vitaux à l'entrée			
DMS, h*	11,77 (5,88 - 25,52)	6,47 (2,32 - 25)	0,155
SPO2, %*	93 (89 - 96)	93 (85 - 98)	0,694
Température, °C*	36,8 (36,1 - 37,2)	36,7 (36,0 - 37,1)	0,372
TASG, mmHg*	155 (119 - 186)	167 (131 - 185)	0,780
FR, /min*	27 (23 - 35)	34 (26 - 36)	0,379
GCS < 15 (%)	3 (14,3)	6 (27,3)	0,330
Devenir des patients			
Hospitalisation en service conventionnel (%)	10 (43,5)	10 (37)	0,642
Hospitalisation en USI (%)	10 (43,5)	15 (55,6)	
Retour à domicile (%)	3 (13)	2 (7,4)	
Critères d'échec de VNI			
Vomissements (%)	0	1 (3,7)	0,351
Apparition ou aggravation de troubles de conscience (%)	5 (21,7)	1 (3,7)	0,050
Recours naloxone (%)	0	0	
Intubation aux urgences ou en cours d'hospit (%)	3 (13)	1 (3,8)	0,241
Décès aux urgences ou en cours d'hospit (%)	1 (4,3)	3 (11,5)	0,359
Délai d'introduction de la VNI			
delai_vni*	1h29' (31' - 3h30')	46' (24' - 2h48')	0,376
Valeurs des premiers gaz du sang			
delai_gds1_vni*	29' (9' - 1h02')	15' (7' - 1h06')	0,714
pHh1*	7,29 (7,23 - 7,35)	7,23 (7,13 - 7,31)	0,073
PaCO2h1, kPa*	9,52 (6,86 - 11,38)	8,12 (6,66 - 9,77)	0,031
PaO2h1, kPa*	10,38 (8,69 - 13,57)	11,35 (8,44 - 19,61)	0,392
SaO2h1, %*	95 (91 - 97)	95 (89 - 99)	0,673
lactatesh1, mM*	1,3 (1,0 - 2,7)	3,1 (1,4 - 4,7)	0,063

*médiane (IQR)

Les paramètres vitaux à l'admission n'étaient pas différents selon que les patients avaient reçu de la morphine ou non.

Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'HTA (n = 28, 56%), l'ACFA (n = 18, 36%), l'insuffisance cardiaque (n = 17, 34%) et le diabète (n = 15, 30%). La répartition des comorbidités n'était pas différente entre le groupe morphine vs. absence de morphine. De même, le devenir des patients n'était pas significativement différent entre ces groupes. Une apparition ou aggravation d'un trouble de la conscience était retrouvée plus fréquemment dans le groupe sans morphine, 5 patients sur 23 soit 21,7%, versus 1 patient sur 27 soit 3,7% dans le groupe morphine, p = 0,05.

Le pH médian initial et les lactates n'étaient pas différents entre le groupe morphine, respectivement 7,23 et 3,1 mM et le groupe sans morphine, respectivement à 7,29 et 1,3 mM (p = 0,07 et p = 0,06 respectivement). La PaCO₂ médiane initiale était significativement plus élevée dans le groupe sans morphine à 9,52 kPa versus 8,12 kPa dans le groupe morphine, p = 0,031. Lors du contrôle des gaz du sang, il n'y avait pas de différence significative sur le pH, la PaCO₂ ou les lactates.

Lors d'une comparaison en sous-groupes EABPCO vs. OAP, le pH = 7,2 chez les patients en OAP était significativement plus faible que le pH = 7,33 chez les patients en EABPCO, p < 0,001. Les lactates étaient significativement plus élevés chez les patients en OAP, lactates = 3,4 mM, comparés aux patients en EABPCO, lactates = 1,3 mM, p = 0,011. Il n'y avait pas de différence significative sur les valeurs des gaz du sang de contrôle.

Critère de jugement principal

Le taux d'échec de VNI n'était pas significativement différent entre les 2 groupes.

Tableau 3 Echecs de VNI entre les groupes morphine versus sans morphine

	sans morphine n = 23	avec morphine n = 27	p-value
Nombre d'échecs chez EABPCO (%)	6 (40)	2 (28,6)	0,604
Nombre d'échecs chez OAP (%)	2 (25)	5 (25)	1,000
Nombre d'échecs global de VNI (%)*	8 (34,8)	7 (25,9)	0,496

*critères d'échec de VNI: au moins l'un des critères suivants : intubation ou décès dans les 2h suivant l'instauration de la VNI ; au moins un critère d'intubation dans les 2h suivant l'instauration de la VNI : diminution du pH $\geq 0,04$ et augmentation de la PaCO₂ $\geq 0,8$ kP ; troubles de la conscience ou vomissements ou sécrétions nécessitant une protection des voies aériennes ; agitation et incapacité à garder le masque défini par l'arrêt définitif de la ventilation

Les échecs de VNI étaient liés à des vomissements pour 1 patient, à une apparition ou une aggravation de troubles de conscience chez 6 patients (12%). Une intubation aux urgences ou en cours d'hospitalisation a été nécessaire pour 4 patients (8 %). 4 patients (8 %) sont décédés aux urgences ou en cours d'hospitalisation. Le reste des échecs de VNI étaient liés à la non amélioration des gaz du sang (diminution du pH $\geq 0,04$ et augmentation de la PaCO₂ $\geq 0,8$ kPa).

Il n'y avait pas de différence significative sur les critères d'échec de VNI entre les 2 groupes, sauf pour l'apparition ou l'aggravation de troubles de la conscience, avec 5 patients (22%) dans le groupe sans morphine contre 1 patient (4%) dans le groupe morphine, p = 0,05. Les variations de pH n'étaient pas différentes entre les 2 groupes, tandis que les variations de PaCO₂ montraient une tendance à une diminution plus marquée dans le groupe morphine (différence de PaCO₂ = -1,02 (-2,73 ; -0,18) dans le groupe morphine versus différence de PaCO₂ = -0,43 (-1,38 ; 0,03) dans le groupe sans morphine, p = 0,058).

Critères de jugements secondaires

Lors de l'analyse en sous-groupes, chez les patients en EABPCO comme chez les patients en OAP, le pourcentage d'échec de VNI n'était pas significativement différent entre les patients qui ont reçu de la morphine et ceux qui n'en ont pas reçu.

Il n'y avait pas de différence significative sur la variation du pH entre les 2 groupes. En analyse en sous-groupe, la variation de pH « différence de pH » et la variation de PaCO₂ « différence de PaCO₂ » étaient significativement plus favorables chez les patients en OAP (respectivement $p < 0,001$ et $p = 0,001$).

Tableau 4 Variations de pH et PaCO₂ suite à l'administration de morphine chez les OAP et les EABPCO	
Patients en EABPCO n = 22	avec morphine n = 7
différence de pH*	0,00 (-0,03 ; 0,06)
différence de PaCO ₂ , kPa*	-0,17 (-0,73 ; 0,11)
Patients en OAP n = 28	avec morphine n = 20
différence de pH*	0,1 (0,04 - 0,18)
différence de PaCO ₂ , kPa*	-1,48 (-2,99 ; -0,43)

*médiane (IQR)

Discussion

Dans cette étude préliminaire, il n'existait pas de différence significative d'échec précoce de VNI selon l'administration ou non de morphine. Il ne semblait pas y avoir d'impact péjoratif de la morphine selon l'étiologie de l'insuffisance respiratoire. De façon intéressante, l'hypercapnie semblait se corriger plus rapidement chez les patients ayant reçu de la morphine.

Les échecs de VNI aux urgences sont corrélés à une surmortalité non négligeable d'environ 30%^{4,5,6}. Plusieurs auteurs ont proposé d'utiliser des traitements adjuvants à la VNI afin d'améliorer le succès de cette thérapeutique. Ainsi des séries de cas ont été publiées sur l'utilisation de morphiniques, d'hypnotiques et/ou de benzodiazépines chez des patients admis pour insuffisance respiratoire aiguë de type 2 et traités par VNI^{16,17,18,19}. Il n'existe cependant pas de consensus sur la molécule idéale à administrer dans ce contexte, ni d'ailleurs sur la réelle efficacité de ces traitements. Les morphiniques, de par la dépression respiratoire qu'ils induisent, pourraient être associés à une réduction de l'efficacité de la VNI et/ou une augmentation du taux d'échecs liés à des troubles de la conscience ou à la survenue de vomissements²⁰. Dans notre étude, le taux d'échec précoce de VNI n'était pas différent selon l'administration ou non de morphine. Il n'y avait pas de tendance à une moindre efficacité de la VNI après utilisation de morphine.

Ainsi, ces données préliminaires sont en faveur d'une relative bonne tolérance de la morphine comme traitement adjuvant de la VNI. Ces résultats peuvent en partie s'expliquer par

la dose relativement faible de morphine administrée, en moyenne 0,05 mg/kg. Lors d'étude de la tolérance de la morphine aux urgences, les effets indésirables liés à cette molécule surviennent généralement pour des doses supérieures à 0,15 mg/kg²⁰. Cependant ces données doivent être extrapolées de façon précautionneuse à la population très spécifique des patients admis pour OAP et BPCO. En effet, les effets indésirables de la morphine aux urgences sont habituellement étudiés dans une population de patients algiques et non dyspnéiques.

L'analyse en sous-groupe de nos résultats semble indiquer une plus grande efficacité de la morphine chez les patients en OAP. En effet, la correction de l'hypercapnie apparaît plus importante chez les patients en OAP ayant reçu de la morphine. Ceci est cohérent avec les quelques données de la littérature sur l'administration de la morphine chez les patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë⁴. Néanmoins ce résultat doit être discuté. Premièrement, il existe un biais lié à la sélection de la population. Les patients en OAP ayant reçu de la morphine étaient plus hypercapniques que les patients en EABPCO. Ceci signifie probablement que la morphine est habituellement utilisée lors d'OAP sévères, comme thérapeutique de sauvetage. Du fait de l'hypercapnie plus prononcée chez les patients en OAP, il existe un biais d'évolution, la correction de la PaCO₂ étant moins sujette à un effet plafond que dans le groupe EABPCO. Enfin, d'un point de vue clinique, l'administration de morphine chez les patients avec insuffisance cardiaque reste décriée. Notamment, la morphine réduirait l'efficacité des traitements antithrombotiques en cas d'insuffisance cardiaque d'origine ischémique avec une tendance à la surmortalité lorsque les patients sont traités par morphine²¹.

Parmi les différentes composantes du critère composite d'échec précoce de VNI, l'apparition ou l'aggravation de troubles de la conscience semble être le plus important. Ceci se traduisait par un taux d'intubation de 8%, comparable aux données récentes sur les échecs de VNI aux urgences ²². De façon très intéressante, la très large majorité des patients avec majoration de troubles de la conscience n'avait pas reçu de morphine. La véritable question sous-jacente à ce résultat est la pertinence du choix thérapeutique par VNI. Le recours d'emblée à l'intubation semble se discuter chez ces patients. Néanmoins, du fait du caractère rétrospectif des données, il ne nous est pas possible de pousser plus loin la réflexion. Enfin, le choix du critère composite de jugement est discutable. Plusieurs études ont défini l'échec de VNI comme étant le recours à l'intubation ^{4,11,23}. Cette approche très pragmatique ne nous semblait pas adaptée ici car le recours à l'intubation n'était pas standardisé, les données étant colligées a posteriori. Nous avons donc étendu la définition de l'échec de VNI à des critères de conscience, de menace des voies aériennes et de non efficacité de la VNI. Nous obtenons ainsi un pourcentage d'évènements comparable à d'autres études.

Limites

L'étude comporte un certain nombre de limites, essentiellement liées à son aspect rétrospectif et exploratoire. Lors du recueil des données, de nombreuses caractéristiques ont été collectées dans les observations des dossiers des patients. Il existe donc un biais de recueil certain. Par exemple, la tolérance de la VNI n'était pas toujours renseignée et il est possible que certains évènements tels que les vomissements n'aient pas toujours été tracés dans les dossiers médicaux.

Sur les données temporelles, il a fallu parfois estimer les horaires de mise en place de la VNI ou d'administration de la morphine, quand ceux-ci n'étaient pas inscrits dans le logiciel, à partir des observations écrites par les médecins ou infirmiers. Un biais de sélection est présent ici, avec comme impact potentiel une sous-estimation des délais par rapport aux gaz du sang initiaux et à l'inverse une surestimation des délais par rapport aux gaz du sang de contrôle.

La méthode de recueil des dossiers des patients est également critiquable. La totalité de ces données proviennent de la même source, le DMU des urgences du CHU. Néanmoins les critères de sélection semblent avoir introduit un biais. Notamment, les caractéristiques des patients avec OAP et le pourcentage de patients de cette population ayant reçu de la morphine sont plutôt inattendus. Ceci pourrait s'expliquer par une traçabilité plus importante des actes chez les patients les plus graves. Il existe donc un problème d'exhaustivité dans notre cohorte. Néanmoins, il semblerait que la morphine n'ait pas eu d'impact péjoratif chez les patients les plus sévères ce qui plaide plutôt en faveur de la sécurité d'emploi de cette drogue dans l'insuffisance respiratoire aiguë de type 2 traitée par VNI.

Enfin, la principale limite de ce travail est liée à la taille de l'échantillon. La puissance a posteriori de notre étude n'a pas été calculée du fait des faiblesses méthodologiques de cette approche. Le taux d'évènements est d'environ 30%, proche des données de la littérature. Néanmoins, nous pouvons sans doute affirmer que les résultats de cette étude préliminaire devront être confirmés par une étude prospective de plus grande ampleur avec une puissance a priori suffisante.

Conclusion

L'administration de morphine à des patients admis aux urgences pour insuffisance respiratoire aiguë ne semble pas être associée à un risque augmenté d'échec de ventilation non invasive. Ces données rétrospectives préliminaires doivent être confirmées par des études de plus grands effectifs et si possible de façon prospective.

Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës.

Etude préliminaire rétrospective aux urgences.

THÈSE SOUTENUE PAR : BOUILLARD Gaëtan

TITRE :

**IMPACT DE LA MORPHINE SUR LE TAUX D'ECHEC PRECOCE DE VENTILATION
NON INVASIVE DES INSUFFISANCES RESPIRATOIRES AIGUES.
ETUDE PRELIMINAIRE RETROSPECTIVE AUX URGENCES.**

CONCLUSION :

L'administration de morphine à des patients admis aux urgences pour insuffisance respiratoire aiguë ne semble pas être associée à un risque augmenté d'échec de ventilation non invasive. Ces données rétrospectives préliminaires doivent être confirmées par des études de plus grands effectifs et si possible de façon prospective.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 12-10-2012

**LE DOYEN
DE L'UFR DE MÉDECINE**

Pour le Président
et par délégation

Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

Pr. Patrice MORAND



**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
JURY DE MÉDECINE**

Pr. PISON Christophe



CHU de Grenoble-Alpes
Pôle Thorax et Vaisseaux
SHU Pneumologie Physiologie
P' C. PISON
RPPS 100002985652

Bibliographie

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug ; 18(8):891-975.
2. Jouneau S, Dres M, Guerder A, Bele N, Bellocq A, Bernady A, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française (summary). *Rev Mal Respir.* avr 2017 ; 34(4):282-322.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc. GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (2018 REPORT). Disponible sur: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
4. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest* 1996 ; 109 : 179-93.
5. Corrêa TD, Sanches PR, de Moraes LC, Scarin FC, Silva E, Barbas CS. Performance of noninvasive ventilation in acute respiratory failure in critically ill patients: a prospective, observational, cohort study. *BMC Pulm Med.* 2015 Nov 11 ; 15:144.
6. Plant P.K., Owen J.L., Elliott M.W.. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards : a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* 2000 ; 355 : 1931-1935.

7. Bott J., Carroll M.P., Conway J.H., et al. . Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *The Lancet*. 1993 ; 341 : 1555-1557.
8. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M., et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995 ; 333 : 817-822.
9. Carron M , Freo U , BaHamam AS , et al . Complications of non-invasive ventilation techniques: a comprehensive qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2013 ; 110 (6): 896 - 914 .
10. Gupta P , Pendurthi MK , Modrykamien AM . Extended utilization of noninvasive ventilation for acute respiratory failure and its clinical outcomes. *Respir Care*. 2013 ; 58 (5): 778 - 784 .
11. Liu J, Duan J, Bai L, Zhou L. Noninvasive Ventilation Intolerance: Characteristics, Predictors, and Outcomes. *Respir Care*. 2016 Mar ; 61(3):277-84.
12. Ramírez A, Abelmann WH. Cardiac decompensation. *N Engl J Med*. 1974 Feb 28 ; 290(9):499-501.
13. Vasko JS, Henney RP, Oldham HN, Brawley RK, Morrow AG. Mechanisms of action of morphine in the treatment of experimental pulmonary edema. *Am J Cardiol*. 1966 Dec ; 18(6):876-83.
14. Miró Ò, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Herrero-Puente P, Jacob J, Mebazaa A, et al. Morphine Use in the ED and Outcomes of Patients With Acute Heart Failure: A Propensity Score-Matching Analysis Based on the EAHFE Registry. *Chest*. 2017 Oct ; 152(4):821-832.
15. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J*. 2008 Apr; 25(4):205-9.

16. Devlin JW, Al-Qadheeb NS, Chi A, Roberts RJ, Qawi I, Garpestad E, Hill NS. Efficacy and safety of early dexmedetomidine during noninvasive ventilation for patients with acute respiratory failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Chest*. 2014 Jun ; 145(6):1204-1212.
17. Clouzeau B , Bui HN , Vargas F , et al . Target-controlled infusion of propofol for sedation in patients with non-invasive ventilation failure due to low tolerance: a preliminary study . *Intensive Care Med*. 2010 ; 36 (10): 1675 - 1680.
18. Dominguez-Rodriguez A, Burillo-Putze G, Garcia-Saiz MDM, Aldea-Perona A, Harmand MG, Mirò O, Abreu-Gonzalez P, MIMO investigators. Study Design and Rationale of "A Multicenter, Open-Labeled, Randomized Controlled Trial Comparing Midazolam Versus Morphine in Acute Pulmonary Edema": MIMO Trial. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017 Apr ; 31(2):209-213.
19. Hilbert G , Clouzeau B , Nam Bui H , Vargas F . Sedation during non-invasive ventilation. *Minerva Anesthesiol*. 2012 ; 78 (7): 842 - 846 .
20. Arunasalam K, Davenport HT, Painter S, Jones JG. Ventilatory response to morphine in young and old subjects. *Anaesthesia* 1983 ; 38:529-33.
21. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, Capranzano P, Capodanno D, Valenti R, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2014 Dec 31 ; 8(1). pii: e001593.
22. Paolo Groff, Fabrizio Giostra, Stefania Ansaloni, Lucilla Piccari, Federico Miglio, Mauro Pratesi, et al. Use of non-invasive mechanical ventilation in the Emergency Department, clinical outcomes and correlates of failure. *IJPH*. 2008 ; Year 6, Volume 5, Number 3.

Impact de la morphine sur le taux d'échec précoce de ventilation non invasive des insuffisances respiratoires aiguës.
Etude préliminaire rétrospective aux urgences.

23. Demoule A, Girou E, Richard JC, Taille S, Brochard L. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med.* 2006 Nov ; 32(11):1756-65.

Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.