52e congrès national d'anesthésie et de réanimation
Evaluation et traitement de la douleur
© 2010 Sfar. Tous droits réservés.

Obésité et morphiniques

F. Aubrun
Département d'anesthésie-réanimation, HCL Groupe Hospitalier Nord, Hôpital de la Croix Rousse, 103, Grande Rue de la Croix Rousse, 69317 Lyon cedex 4.
frederic.aubrun@chu-lyon.fr

POINTS ESSENTIELS

- Les morphiniques, qu'ils soient de palier 2 ou 3, doivent être utilisés avec prudence chez l'obèse, d'autant plus que le patient présente en syndrome d'apnée du sommeil.
- La plupart des agents doivent être administrés en fonction du poids idéal théorique et non du poids total du patient.
- Le rémifentanil, du fait de ses spécificités pharmacologiques, est le morphinique de choix pour l'analgésie chirurgicale.
- La titration morphinique est indiquée en postopératoire immédiate, à la condition d'introduire une ré-évaluation après 5 bolus ou en cas d'évènement indésirable.
- Une analgésie morphinique périopératoire doit impérativement s'intégrer dans une stratégie multimodale comprenant des antalgiques non morphiniques, mais également des agents antihyperalgésiques.

INTRODUCTION, EPIDEMIOLOGIE

L'obésité correspond à une augmentation de la masse grasse, suffisante pour affecter l'état de santé physique et mental d'un patient et pour réduire son espérance de vie [1]. On considère qu'il existe une obésité lorsque la masse grasse excède 25 % chez l'homme et 30 % chez la femme [2]. L'obésité est quantifiée par le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC ou Body Mass Index pour les anglo-saxons), exprimé en kg/m^2 de taille. Elle est habituellement définie par une valeur seuil d'IMC > 30 kg/m^2. Il existe toutefois plusieurs catégories d'obèses : l'obésité est qualifiée de majeure lorsque l'IMC dépasse 35. L'obésité morbide correspond à une valeur d'IMC>40 et la « super-obésité morbide » dépasse 55 kg/m^2. Le BMI possède toutefois ses limites : un patient pourvu d'une musculature particulièrement développée peut être classé « obèse ». De même, l'âge ou la répartition de la masse graisseuse sont des éléments à prendre en compte.

De nombreux travaux traitent des problèmes liés à l'obésité nord-américaine. Les estimations les plus récentes tirées de l'édition 2004 de l'Enquête sur la santé dans les

collectivités canadiennes indiquent que 59 % de la population adulte est en surpoids (IMC ≥25 kg/m^2) et qu'un adulte sur quatre (23 %) est obèse [3]. Différentes études permettent d'approcher la prévalence de l'obésité en France. Dans une enquête menée par la Sofres en 1997 (ObEpi/Sofres), la prévalence de l'obésité évaluée par un index de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m^2, calculée à partir du poids et de la taille déclarés par les sujets enquêtés, était de 8,2 % dont 0,3 % d'obésité sévère. La prévalence du surpoids (IMC de 25 à 29,9) était de 28,5 %. Ces chiffres sont actuellement bien plus élevés actuellement puisque la prévalence de l'obésité est estimée en Europe entre 15-20%. Il s'agit d'un problème de santé publique qui concerne finalement tous les pays industrialisés et dont les conséquences sont multiples.

La population chirurgicale de patients obèses ne cesse d'augmenter ce qui pose inéluctablement le problème de la gestion de la douleur périe opératoire de ces patients. Existe-t-il des modifications physiologiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées au surpoids ? Comment gérer l'analgésie peropératoire ? Comment gérer les besoins en morphiniques postopératoires ? Le premier constat que l'on peut faire dans la quête des réponses à ces questions fondamentales est l'extrême pauvreté de la littérature médicale.

MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES LIEES AU SURPOIDS : QUELLE INFLUENCE SUR L'ANALGESIE POSTOPERATOIRE ?

Sur le plan cardiovasculaire, l'obésité est fréquemment associée à une HTA, des troubles du rythme, une insuffisance cardiaque, voire une ischémie myocardique. Le débit cardiaque augmente de 0,1 l/min pour perfuser chaque kilo supplémentaire. Il existe une réserve cardiaque limitée et une mauvaise tolérance au stress induit par l'hypotension, l'hypertension, la tachycardie ou la surcharge hydrique [4]. La douleur per- et postopératoire peut aggraver ces phénomènes. La vigilance s'impose quant à la gestion, par exemple, de la douleur liée au garrot en chirurgie orthopédique. La douleur neuropathique induite par le garrottage est peu sensible aux opioïdes et l'est davantage aux agents anti-hyperalgésiques tels que la kétamine ou le sulfate de magnésium [5]. De même, toute hypotension générée par une anesthésie ou une analgésie périmédullaire ou tout excès de remplissage peut avoir des conséquences délétères chez le patient obèse.

Du point de vue respiratoire, l'excès de tissu adipeux et l'augmentation de la charge de travail des muscles ventilatoires sont à l'origine d'une augmentation de la consommation en oxygène et de la production de CO_2. On observe une réduction de la compliance pulmonaire, une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle par surcharge graisseuse de la cage thoracique : le poids du thorax et de l'abdomen limite les mouvements diaphragmatiques et les rend plus dépendants de la position. Ce phénomène réduit les capacités du patient à tolérer les périodes d'apnée. Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) concerne 4 à 5 % des patients de plus de 50 ans, et 60 à 90% des personnes présentant un SAS sont obèses. Le SAS s'accompagne souvent d'une HTAP et l'obstruction de la filière respiratoire haute par les tissus mous provoque fréquemment une hypoxie et une hypercapnie. Des précautions sont par conséquent nécessaires lors de l'utilisation d'agents dépresseurs respiratoires tels que les opioïdes. L'anesthésie locorégionale doit être préférée chaque fois

que cela est possible, même si les risques de complications, liées par exemple à un niveau d'anesthésie médullaire élevé, ne sont pas nuls [6].

Sur le plan pharmacologique, on note une augmentation du volume du compartiment central et du volume de distribution des médicaments du fait de l'augmentation du volume sanguin et de la taille des principaux organes. L'augmentation du volume de distribution des médicaments implique donc en théorie, une augmentation de la dose initiale pour obtenir le même effet pharmacologique. Toutefois, certains agents lipophiles (dérivés du fentanyl par exemple) ont un volume de distribution accru alors que d'autres se comportent de la même façon chez l'obèse que chez le sujet dont le poids est plus faible. Plus la distribution est importante, plus l'agent risque de s'accumuler. La fixation protéique peut se modifier au grès de l'augmentation ou non de la concentration en protéines telles que l'albumine ou l'alpha 1 glycoprotéine. Ainsi, la fixation de certains agents tels que la lidocaïne ou certains opioïdes peut augmenter du fait d'un doublement de la concentration en α1 glycoprotéines acides.
La clairance rénale est augmentée du fait d'une élévation du flux sanguin rénal, de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire. Lorsque le débit hépatique est augmenté, l'élimination des agents débit-dépendants n'est pas accrue. En revanche, en cas d'insuffisance cardiaque, les conséquences en termes de débit hépatique peuvent modifier le métabolisme des médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique tels que la morphine. Le risque est donc l'accumulation de ces agents [7].

Même si, sur le plan strictement pharmacocinétique, les drogues doivent être administrées selon leur volume de distribution en dose de charge et selon la clairance pour le débit continu, ce calcul peut conduire à des surdosages avec certains médicaments à index thérapeutique étroit. Il est donc souhaitable de se fier au « poids idéal théorique » du patient [8].

ACTES CHIRURGICAUX CHEZ L'OBESE.

Les trois principales interventions pratiquées en France dans le traitement chirurgical de l'obèse sont : la pose d'anneaux de gastroplastie ajustables, la gastroplastie verticale calibrée et les court-circuits (« bypass ») gastriques. Les indications à la chirurgie restent celles définies par les référentiels [10]: obésité morbide (IMC > 40), ou obésité majeure (IMC > 35) associée à des facteurs de comorbidité, et obésité stable (ou s'aggravant) depuis au moins 5 ans, en échec de la prise en charge médicale multidisciplinaire depuis un an minimum. Toutefois, il est évident que la grande majorité des patients en surpoids est opérée de chirurgies non bariatriques et à ce sujet, l'orthopédie reste la spécialité chirurgicale la plus fréquemment réalisée.

GESTION DE L'ANALGESIE MORPHINIQUE CHIRURGICALE :

La gestion de l'analgésie peropératoire est encore mal codifiée chez l'obèse et varie selon les opioïdes administrés. Les opioïdes très liposolubles tels que le fentanyl ou le sufentanil ont un volume de distribution (Vd) augmenté avec pour conséquence une prolongation de leur durée d'élimination. Plus précisément, Shibutani et al. ont comparé la relation dose-effet du fentanyl entre des patients obèses et non obèses [10-11] et ont observé que les modèles habituels (de

Shafer et de Scott-Stanski) surestimaient la concentration de fentanyl chez les patients obèses. Selon eux, la dose moyenne de produit nécessaire à entretenir une analgésie correcte sur 4h ne suit pas une relation linéaire avec l'augmentation du poids. À partir de leurs observations, ces auteurs ont alors proposé d'utiliser la notion de « masse pharmacocinétique » pour calculer la posologie du fentanyl chez le patient obèse, et donc réduire les risques de surdosage (Figure 1, tableau 1). Afin de simplifier les calculs, l'adaptation de la dose nécessaire en fonction du poids idéal théorique semble être la règle, ce qui ne concerne pas le sufentanil.

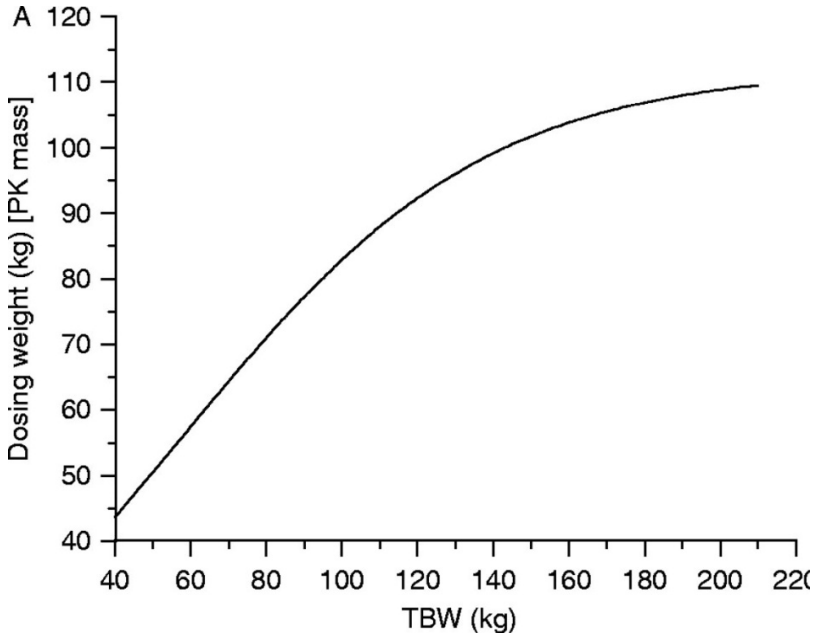


Figure 1.- Relation entre PR et « masse pharmacocinétique », d'après [11].
TBW : total body weight = poids total du patient. PK: masse pharmacocinétique

Poids total (kg)	Masse pharmacocinétique (kg)
52	52
70	65
100	83
120	93
140	99
160	104
180	107
200	109

Tableau 1.- Relation entre le poids total du patient et la masse pharmacocinétique chez l'obèse. Calcul de la Masse pharmacocinétique : $52/[1 + (196{,}4 \times e^{-0{,}025\ \text{poids total}} - 53{,}66)/100]$, d'après [11].

Le Vd du sufentanil est très augmenté par rapport au Vd à poids normal (9,1 ± 2,8 vs 5,1 ± 1,7 L/kg) avec une augmentation de la demi-vie d'élimination (1/2 vie ß) (208 ± 82 vs 135 ± 42 min), ce qui ralentit l'élimination de cet agent [12]. Toutefois, le volume de distribution rapporté au poids total est comparable chez les patients obèses et ceux à poids normal avec une distribution identique dans le tissu maigre et le tissu gras [13]. Certains auteurs suggèrent alors d'administrer le sufentanil en dose de charge selon le poids total et de réduire les doses en entretien [12]. D'autres auteurs, tels que Slepchenko et al. [14] constatent que le modèle de Gepts est adapté au sujet obèse, sans modification, lorsque le sufentanil est administré à objectif de concentration, en association avec le propofol. En revanche, quand l'IMC dépasse 40 kg/m2, le modèle surestime la concentration plasmatique.

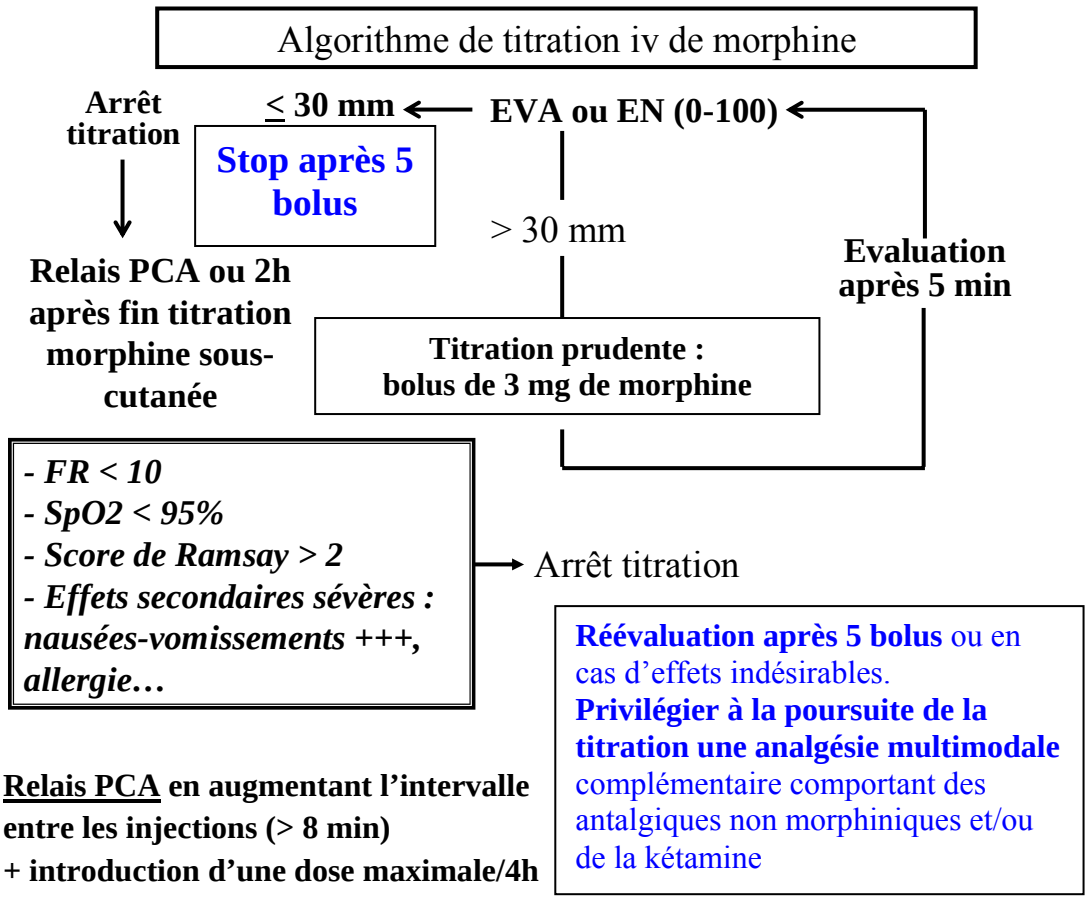
Quant au rémifentanil, sa clairance élevée et l'absence d'effets résiduels en font un agent de choix pour l'anesthésie de l'obèse. De plus, Egan et al. [15] rapportent que la pharmacocinétique du rémifentanil n'est pas différente chez l'obèse et chez le patient à poids normal. Les recommandations actuelles sont, d'une part d'utiliser préférentiellement ce morphinique chez l'obèse de par les caractéristiques de cet agent et d'autre part, de privilégier le calcul de la dose en fonction du poids idéal théorique afin de réduire le risque de surdosage [16] [17].

GESTION DES ANTALGIQUES MORPHINIQUES POSTOPERATOIRES.

La question de l'administration de morphiniques chez le sujet obèse a longtemps été source de débat compte tenu notamment de la relation directe existant entre obésité et SAS et des effets secondaires des opioïdes aggravés en cas d'obésité [18] [19]. L'administration de morphine est possible, mais doit suivre un certain nombre de recommandations. Elle doit accompagner une stratégie d'analgésie multimodale dont l'objectif est de réduire le recours à la morphine et qui associe par exemple les anti-inflammatoires non stéroïdiens et une infiltration par des anesthésiques locaux. [20] [21]. La voie intraveineuse est préférée aux injections sous-cutanées du fait d'une résorption dans le tissu adipeux non prévisible pouvant aboutir à un sous- ou un surdosage. De la même façon, l'utilisation de morphine par voie périmédullaire doit faire l'objet d'une réflexion attentive sur la balance « «bénéfices-risques » et doit s'accompagner impérativement d'une surveillance pendant au moins 24 heures en Unités de Soins Intensifs devant le risque d'extension du bloc et de dépression respiratoire.

Pour être plus précis, la réalisation d'une **titration en morphine** en salle de surveillance post-interventionnelle est la première étape de l'analgésie morphinique postopératoire. La dose maximale possible n'est pas tranchée, mais doit répondre à deux impératifs. Tout d'abord, il n'est pas recommandé d'avoir pour objectif une valeur d'EVA (échelle visuelle analogique) à zéro. Un seuil de douleur de 30 ou 40 mm (sur une échelle de 0 à 100), correspondant à une douleur faible et donc supportable et permet de surseoir à une administration de morphine par voie intraveineuse [22]. D'autre part, il convient de surveiller attentivement à la fois la fréquence respiratoire - puisque la bradypnée est un signe d'alerte précoce d'un possible surdosage, et la survenue d'une sédation isolée au cours de la titration. Si cette dernière n'est pas synonyme d'une analgésie satisfaisante [23], ou d'un surdosage, elle peut entraîner indirectement une obstruction des voies aériennes avec ronflement et désaturation. A contrario, cet événement permet le plus souvent d'espacer le délai entre deux

administrations, et de fait, réduit le risque de survenue d'effets secondaires morphiniques (figure 2).



Renforcement des mesures de surveillance
Contre-indication stricte du débit continue en secteur de chirurgie habituel.
Contre-indication de la PCA ou de la titration IV en morphine en cas de SAS non appareillé à moins que le patient ne soit surveillé en secteur de sois intensifs

Figure 2: Proposition de schéma de titration avec relais par PCA chez le sujet obèse.

Le relais de cette titration est assuré au mieux par la prescription d'une **analgésie autocontrôlée (PCA)** [24-25]. Des précautions sont toutefois nécessaires afin de réduire les risques d'évènements délétères : un allongement de la période réfractaire au-delà de 8 minutes, et la prescription d'une dose maximale par 4 heures font partie des recommandations [26] [27]. La perfusion en mode continu doit être abandonnée, car le risque de surdosage est majeur [22]. Les modalités de surveillance des patients (état de conscience, fréquences respiratoire) doivent être accrues avec l'augmentation de la fréquence des visites du personnel de soins. Le relais analgésique après l'utilisation d'une PCA doit être anticipé afin de prévenir tout risque d'analgésie insuffisante pouvant conduire à la prescription facile de morphine

sous-cutanée. Le relais par des morphiniques peros est d'ailleurs une alternative séduisante [25] mais n'est pas documenté dans cette population.

Les facteurs à considérer dans l'analyse du rapport bénéfice/risque d'une analgésie morphinique sont l'Index de Masse Corporelle (IMC ou BMI), la sévérité du SAS (évaluée par l'indice d'apnée-hypopnée qui correspond au nombre d'épisodes d'apnée ou d'hypopnée enregistrés par heure de sommeil au cours d'un enregistrement polysomnographique du sommeil), l'importance des pathologies cardio-vasculaires associées et les besoins en morphiniques en postopératoire. [19]. Ces éléments permettent de déterminer les meilleurs moyens de surveillance postopératoire [19] (Tableau 2)

Facteurs individuels	Impact des facteurs	Lieu de surveillance
• Sévérité de l'Index de Masse corporelle ou du SAS • Pathologie cardio-pulmonaire • Recours postopératoire aux opioïdes +/- sédatifs	Facteurs présents mais de faible intensité	Chambre traditionnelle
	Niveau intermédiaire	Selon jugement : unité dite intermédiaire ou SSPI
	Un facteur considéré comme sévère	Soins Intensifs

Tableau 2A. Déterminant du niveau de surveillance du sujet obèse avec un SAS (d'après Benumof, 2004) :

Dans le cas particulier d'un patient présentant un SAS, il parait utile de rappeler les risques potentiels d'une analgésie morphinique pure, en l'absence d'une stratégie multimodale. Les besoins les plus élevés en morphiniques concernent en moyenne les trois premiers jours (et nuits) postopératoires après chirurgie à douleur modérée à sévère. Cette période est marquée par une perturbation significative des cycles « veille-sommeil » avec la disparition des stades de sommeil profond. A partir du quatrième jour, il existe un phénomène de rebond avec réapparition et majoration des périodes de sommeil profond. Ces périodes sont caractérisées par une hypotonie généralisée (en particulier au niveau des voies aériennes supérieures) et l'apparition d'apnées obstructives pouvant conduire à des épisodes de désaturation profonde avec hypoxémie et hypercapnie marquées. Ces événements potentiellement sévères peuvent dès lors passer inaperçus, d'autant qu'ils sont susceptibles de survenir dans une structure ne disposant pas de moyens de monitorage cardio-respiratoire. Il convient alors de recommander la poursuite des techniques de ventilation non invasive (VNI) chez ces patients qui en bénéficiaient en préopératoire et ceci dès la période postopératoire immédiate. [28] [29]. Des précautions sont indispensables chez les patients ne disposant pas d'une assistance ventilatoire périopératoire. Les opioïdes doivent être administrés avec discernement et une surveillance de l'état de conscience, de la ventilation doit être effectuée

rigoureusement pendant la période critique des quatre premiers jours postopératoires. Une analgésie multimodale, permettant de réduire la consommation de morphiniques est recommandée.

Peu d'études se sont intéressées au relais analgésique de l'administration peropératoire de rémifentanil. Si l'utilisation de ce morphinique durant les interventions, associé à un hypnotique de courte durée d'action (desflurane ou propofol), a montré un réel bénéfice en terme de délai de réveil et de possibilité de mobilisation précoce, l'influence et la posologie d'administration de morphiniques ne permet pas de conclure à une augmentation du risque postopératoire. [30] A ce titre, une étude récente a même montré que l'utilisation de rémifentanil comparée à celle du sufentanil à objectif de concentration chez 60 sujets obèses aboutissait à une plus grande consommation de morphine dans les 2 heures suivant la chirurgie, soit pendant le séjour en SSPI, puis était similaire. Il n'a pas été noté d'effets indésirables plus importants dans ce groupe, en particulier concernant les nausées vomissements. [30]

Problèmes à risques	Conduite à tenir
- Tenir compte de l'effet rémanent de l'analgésie chirurgicale - Risque d'accumulation des agents administrés.	- Titration : adaptation aux besoins du patient. - Administration préférentielle selon le poids idéal théorique
- Fragilité de l'obèse (notamment cardiaque et respiratoire)	- Choix des techniques chirurgicale et anesthésique les moins invasives (coelioscopie, infiltration) Position demi-assise dès la SSPI (et pendant 48 h) + kinésithérapie respiratoire. Surveillance en secteur de soins intensifs en cas de syndrome d'apnée du sommeil ou lorsque l'analgésie périopératoire comporte des antalgiques de palier 3.
- Risques liés aux morphiniques	- Privilégier une analgésie multimodale afin de réduire les doses, voire supprimer les opioïdes. - Privilégier les techniques d'infiltration

Tableau 2B : Synthèse et quelques recommandations concernant l'analgésie périopératoire chez l'obèse

CONCLUSION

L'analgésie périopératoire de l'obèse doit tenir compte de très nombreux facteurs physiologiques et pharmacocinétiques, qui conditionnent l'utilisation d'agents antalgiques. Des recommandations sont nécessaires afin de réduire les risques notamment respiratoires avec les morphiniques. La titration, en tenant compte des besoins de chaque patient, est une règle d'or. Elle doit s'appliquer dès la période opératoire mais aussi en SSPI. La dose des agents antalgiques doit être essentiellement calculée en fonction du poids idéal théorique et non en fonction du poids total afin de diminuer les risques de surdosage. Cette remarque concerne notamment le rémifentanil qui est l'agent de choix pour l'analgésie chirurgicale.
Quelle que soit la technique d'analgésie utilisée (d'autant plus qu'elle comporte des morphiniques), la surveillance doit être renforcée d'autant que de nombreux patients obèses présentent un syndrome d'apnée du sommeil non diagnostiqué.

REFERENCES

1- Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. Br J Anaesth 2000 ; 85 : 91-108.
2- Bray GA. Pathophysiology of obesity. Am J Clin Nutr 1992 ; 55 : 488S-94S.
3- Recherche sur l'obésité au Canada. http://www.cihr-irsc.gc.ca.
4- Casati A, Putzu M. Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. J Clin Anesth 2005; 17: 134-45.
5- Lee DH, Jee DL, Kim SY et al. Magnesium sulphate attenuates tourniquet-induced hypertension and spinal c-fos mRNA expression: a comparison with ketamine. J Int Med Res 2006; 34: 573-84.
6- Benumof JL. Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: implications for airway management. Anesthesiol Clin North America. 2002; 20: 789-811.
7- Upton RN, Huang YF. Influence of cardiac output, injection time and injection volume on the initial mixing of drugs with venous blood after IV bolus administration to sheep. Br J Anaesth 1993; 70: 333-8.
8- De Baerdemaeker L, Mortier E, Struys M. Pharmacocinétique des agents anesthésiques chez les obèses. Le Praticien en Anesthésie-réanimation. 2005 ; 9 : 254-61
9- Chirurgie de l'obésité morbide. Mai 2001. www.has-sante.fr.
10- Shibutani K, Inchiosa Jr MA, Sawada K, Bairamian M: Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients. Anesthesiology 2004; 101: 603-13.
11- Shibutani K, Inchiosa Jr MA, Sawada K, BairamianM : Pharmacokinetic mass of fentanyl for postoperative analgesia in lean and obese patients. Br. J. Anaesth. 2005; 95: 377-83.
12- Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Young WL, Myers KJ. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. Anesth Analg 1991; 73 : 790-3.

13- De Baerdemaeker L, Mortier E, Struys M. Pharmacocinétique des agents anesthésiques chez les obèses. Le Praticien en Anesthésie-Réanimation 2005 ; 9 : 254-61.
14- Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levron JC, Le moing JP, Raucoules-Aimé M. Performance of target-controlled sufentanil infusion in obese patients. Anesthesiology 2003 ; 98 : 65-73.
15- Egan T, Huizinga B, Gupta S, Jaarsma R, Sperry R, Yee JB, Muir KT. Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. Anesthesiology 1998; 89 : 562-73.
16- Casati A, Putzu M: Anesthesia in the obese patient: pharmacokinetic considerations. J. Clin. Anesth. 2005; 17: 134-45.
17- Minto CF, schnider TW, Shafer SL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. II Model Application. Anesthesiology 1997; 86: 24-33.
18- Benumof JL. Obesity, sleep apnea, the airway and anesthesia. Curr Opin Anaesthesiol. 2004; 17: 21-30.
19- Ballantyne J, Carwood C. Optimal postoperative analgesia. In: Based practise of anaesthesiology. In : Fleisher L.A. editor. Evidence. 1st ed. Philadelphia, P.A.: Saunders, Elsevier Inc., 2004.p 449-58.
20- Schumann R, Jones SB, Ortiz VE et al. Best practice recommendations for anesthetic perioperative care and pain management in weight loss surgery. Obes Res. 2005; 13: 254-66.
21- Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B. Relationship between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. Anesthesiology 2003; 98: 1415-21.
22- Paqueron X, Lumbroso A, Mergoni P, Aubrun F, Langeron O, Coriat P, Riou B. Is morphine-induced sedation synonymous with analgesia during intravenous morphine titration? Br J Anaesth. 2002; 89: 697-701.
23- Ogunnaike BO, Jones SB, Jones DB, et al. Anesthetic considerations for bariatric surgery. Anesth Analg. 2002; 95: 1793-805.
24- Choi YK, Brolin RE, Wagner BK, et al. Efficacy and safety of patient-controlled analgesia for morbidly obese patients following gastric bypass surgery. Obes Surg 2000; 10: 154-9.
25- Charghi R, Backman S, Christou N, et al. Patient controlled i.v. analgesia is an acceptable pain management strategy in morbidly obese patients undergoing gastric bypass surgery. A retrospective comparison with epidural analgesia. Can J Anaesth. 2003; 50: 672-8.
26- Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea. A report by the American society of anesthesiologists task force on perioperative management of patients with obstructive sleep apnea. Anesthesiology 2006; 104: 1081-93.
27- Cullen DJ. Obstructive sleep apnea and postoperative analgesia--a potentially dangerous combination. J Clin Anesth. 2001; 13: 83-5.
28- Le Gall R, Beydon L. Prise en charge de la douleur en postopératoire chez le patient présentant une pathologie respiratoire du sommeil (syndrome d'apnée du sommeil).

In : Sfar, editeur. Evaluation et traitement de la douleur 2000. Paris : Elsevier.200.p 41-50.

29- Juvin P, Vadam C, Malek L. Postoperative recovery after desflurane, propofol, or isoflurane anesthesia among morbidly obese patients: a prospective, randomized study. Anesth Analg. 2000; 91: 714-9.

30- De Baerdemaecker, Jacobs S, Pattyn P, et al. Influence of intraoperative opioid on postoperative pain and pulmonary function after laparoscopic gastric banding: remifentanil TCI vs sufentanil TCI in morbid obesity. Br J Anaesth 2007, 99: 404-11.