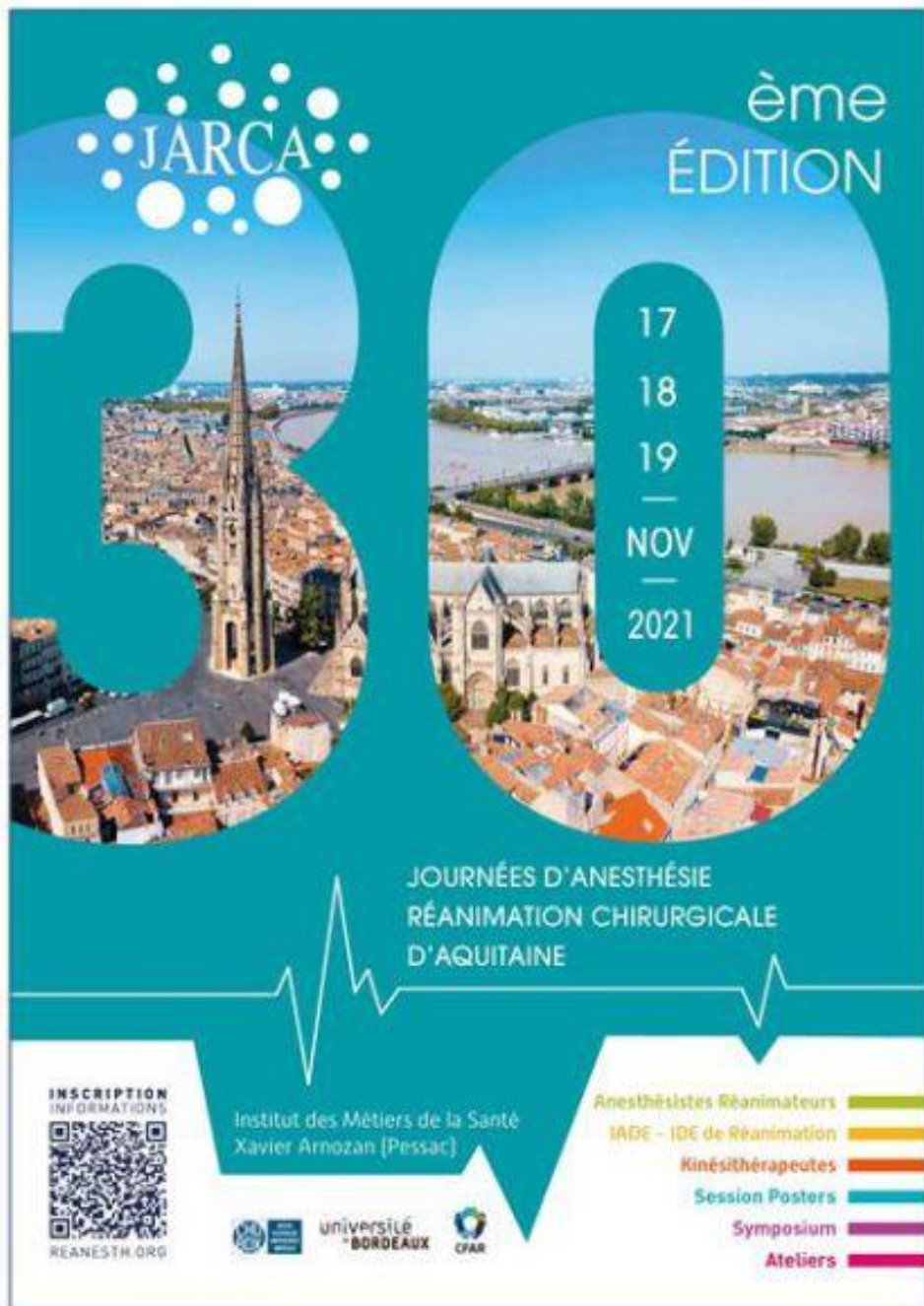
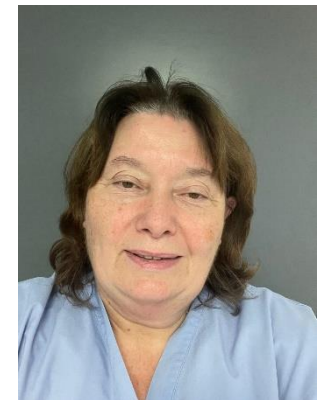




OFA :
Révolution : H Beloeil (Rennes)
ou
Régression : V Billard (Villejuif)
?



Un peu d'histoire

Du stress chirurgical à la « neurolept » anesthésie

- La chirurgie fait remonter des stimulations physiques et psychiques répétées vers le SNC qui réagit ce qui l'épuise et provoque un « choc chirurgical »
- Il faut protéger le SNC de cet épuisement en bloquant la remontée des stimulations par :
 - Anesthésiques locaux (Cocaine)
 - Alpha-bloquants (Phenoxybenzamine)
 - Neuroleptiques (Chlorpromazine Promethazine, puis Droperidol, ...)
 - Analgésiques (meperidine, morphine jusqu'à 10 mg/kg)
 - Hypothermie
- Limites
 - Aucun agent anesthésique ne bloque toutes les stimulations → il faut 1 association
 - Sous neurolept anesthésie, le patient est calme mais $\pm$ endormi
 - Le blocage complet implique des effets indésirables
 - La durée d'action longue → le réveil tardif

Les morphiniques en médecine et en anesthésie

- Mentionnés dans les textes depuis 6000 ans (Dahan, ESA 2020)
 - 4000 av. J.-C. : Textes sumériens
 - 2800 av. J.-C. : En Chine avec le cannabis
 - 1550 av. J.-C. : Opium pour traiter la douleur
 - 450 av. J.-C. : Cité par Homère
 - 300 av. J.-C. : Hippocrate traite la diarrhée par l'opium
 - 100 ap J.-C. : Opium donné à Rome pour douleurs dentaires
 - 1000 ap J.-C. : Opium dans la médecine arabe
- 1804 : Sertuner isole la morphine
 - 1874 : Wright synthétise l'héroïne
 - 1916 : Synthèse de l'oxycodone
 - 1956 : Dextromoramide (Janssen)
 - 1959 : phenopéridine (Janssen)
 - 1965 : Synthèse du fentanyl (Janssen)
 - 1978 : Sufentanil (Janssen)
 - 1980 : Naloxone
 - 1984 : Alfentanil (Janssen)
 - 1994 : Remifentanil (Glaxo)

Anesthésie « opioid based »

But : bloquer les réponses somatiques et végétatives

- 1^e génération (1947-1965) :

Morphine et Mépéridine

- ☺ Bonne stabilité hémodynamique
- ☺ Diminue les besoins en hypnotique
- ☺ Analgésie postopératoire

Mais

- ☹ Dépression respiratoire prolongée
- ☹ Amnésie insuffisante
- ☹ Effet inconstant sur le sommeil (🛏 curarisation)
- ☹ Histaminolibération (morphine)
- ☹ Baisse du débit cardiaque (meperidine)
- ☹ + N₂O : sédatif mais dépresseur myocardique

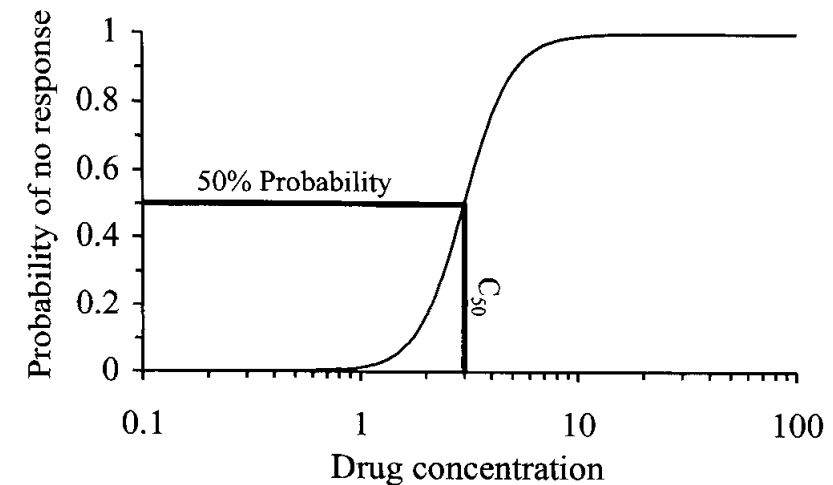
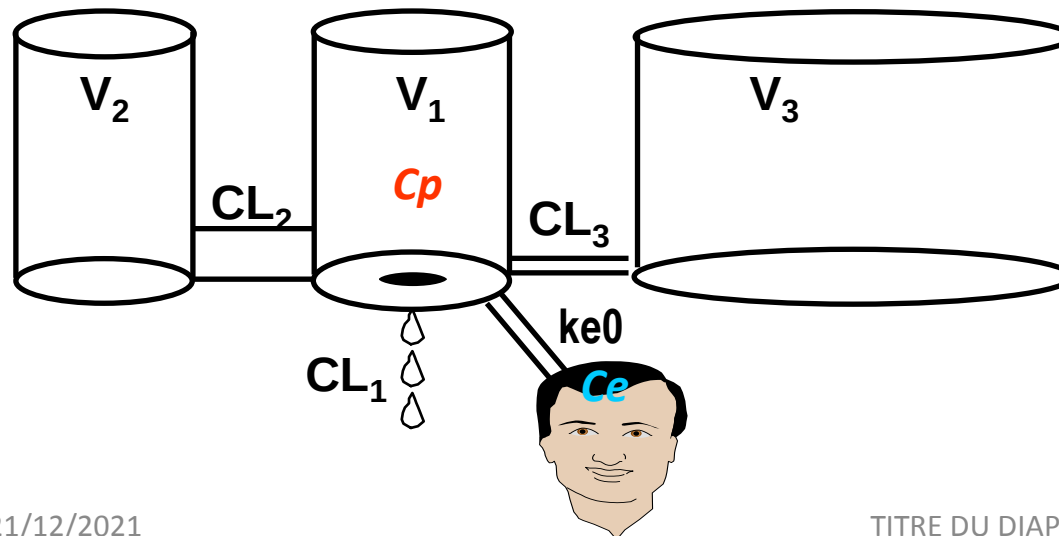
- 2^e génération : fentanyl et dérivés

- ☺ Marge thérapeutique plus large
- ☺ Meilleure stabilité cardiovasculaire
- ☹ quelques bradycardies
- ☺ Diminue les besoins en hypnotiques jusqu'à 90%
- ☹ Possible dépression respiratoire postop
- ☺ Relation dose-concentration-effet simple (PKPD)
 - Analgésie (dose dépendante)
 - Effets secondaires (rapidement réversibles)

La concentration conditionne les effets indépendamment du temps

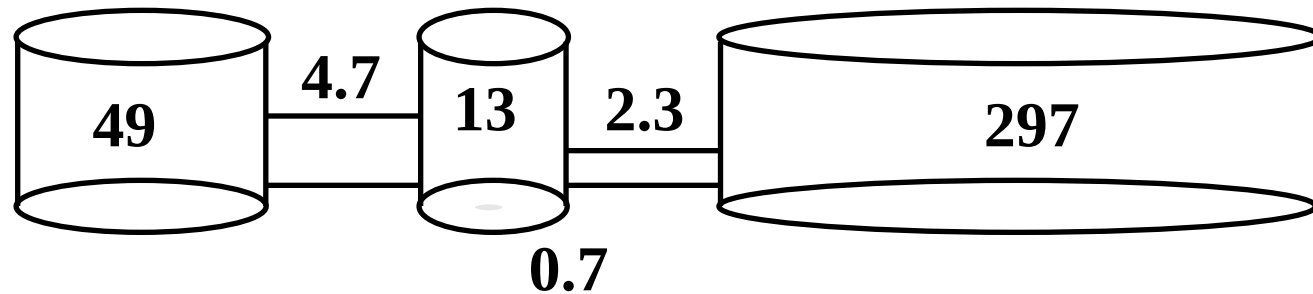
Pharmacocinétique
(PK)

Pharmacodynamique
(PD)

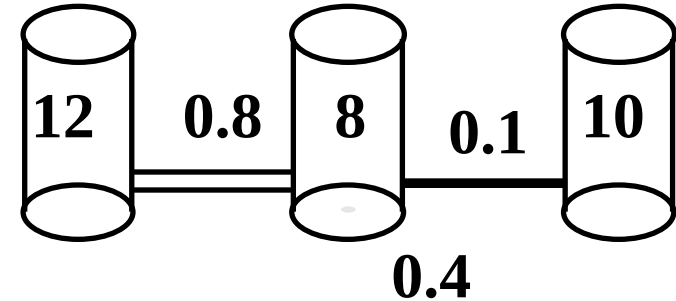


Les modèles pharmacocinétiques pour comprendre les morphiniques d'anesthésie ...

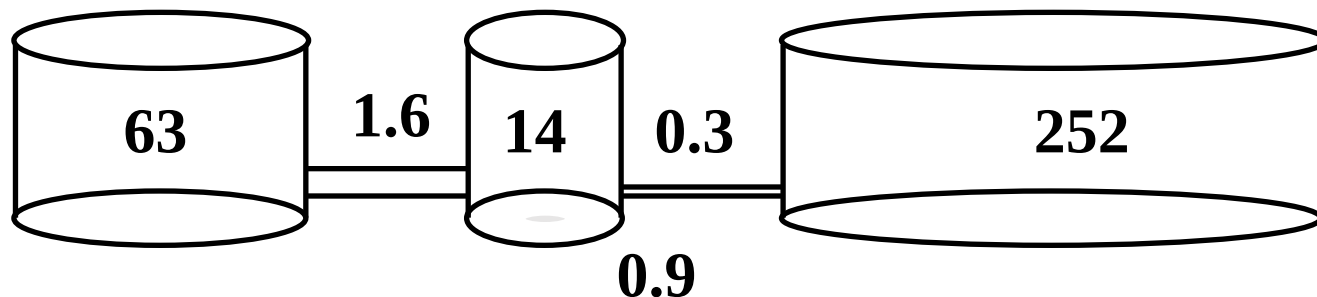
Fentanyl



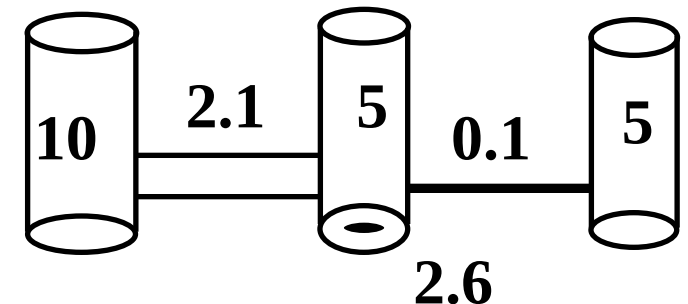
Alfentanil



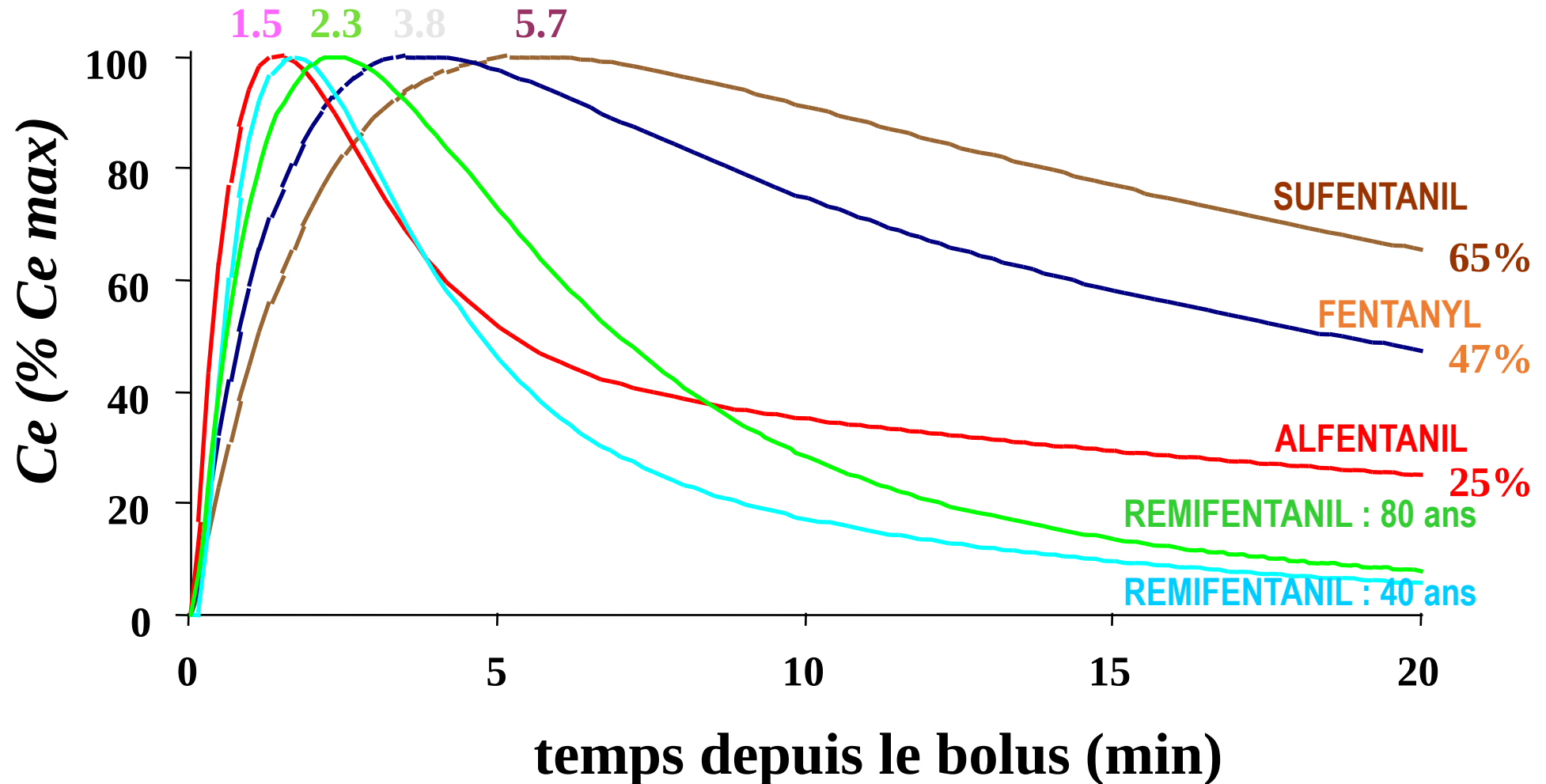
Sufentanil



Remifentanyl



Les morphiniques d'anesthésie ont un délai d'action court et une durée d'action courte ou moyenne



Conséquences logique du PKPD : l'AIVOC

Cible plasma ou effet

- Propofol (Marsh ou Schnider)
- Sufentanil (Gepts), sans covariable
- Remifentanyl (Minto), poids, LBM, Age
puis Alfentanil (Scott)

37 000 pompes vendues de 2004 à 2013

2003: **Primea**
(Fresenius)



2003: **PK II**
(Care fusion)



2008: **Injectomat TIVA**
(Fresenius)



2009: **Perfusor Space**
(B-Braun)



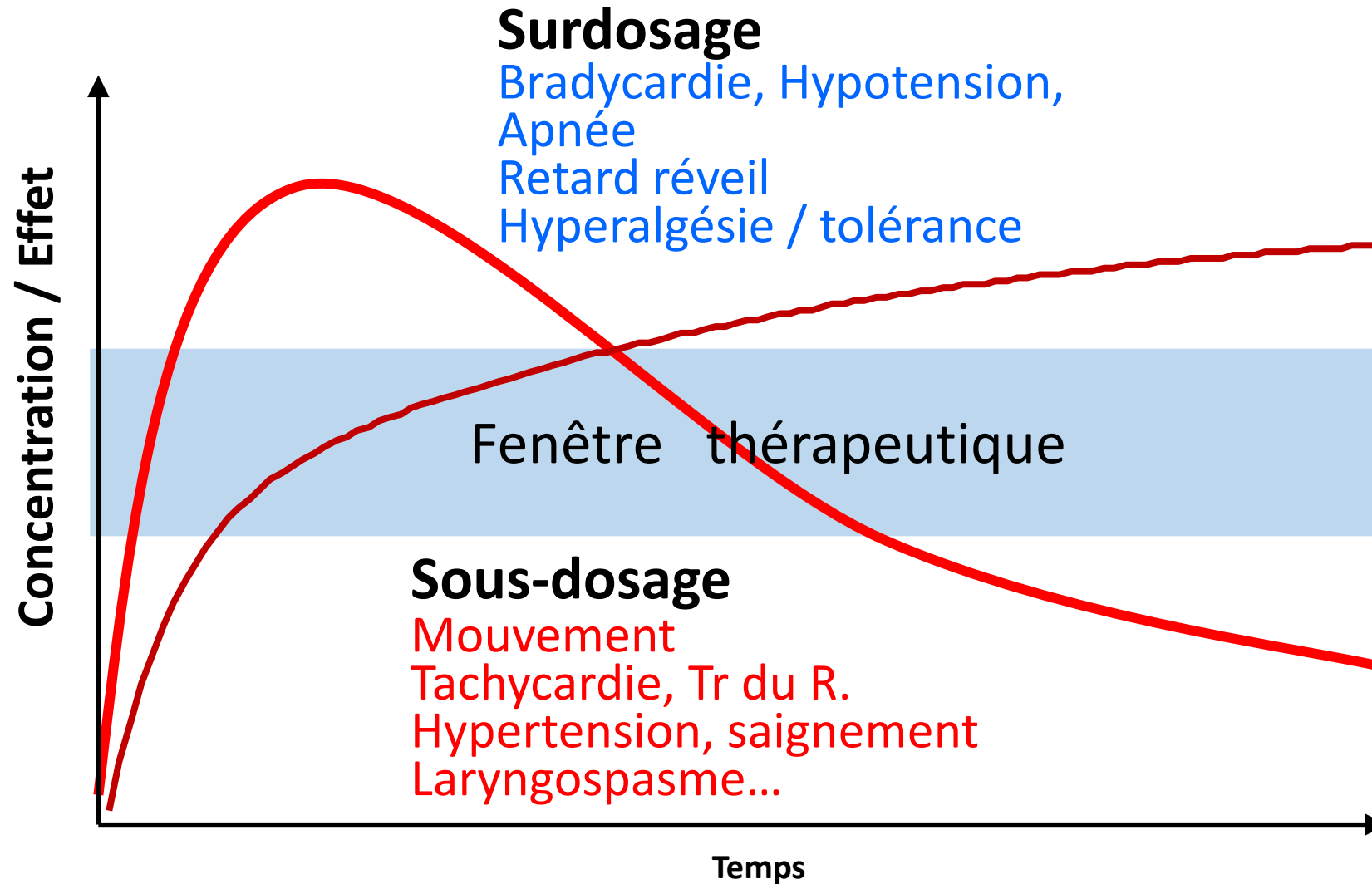
2010: **Syramed μ SP6000**
(Arcomed)



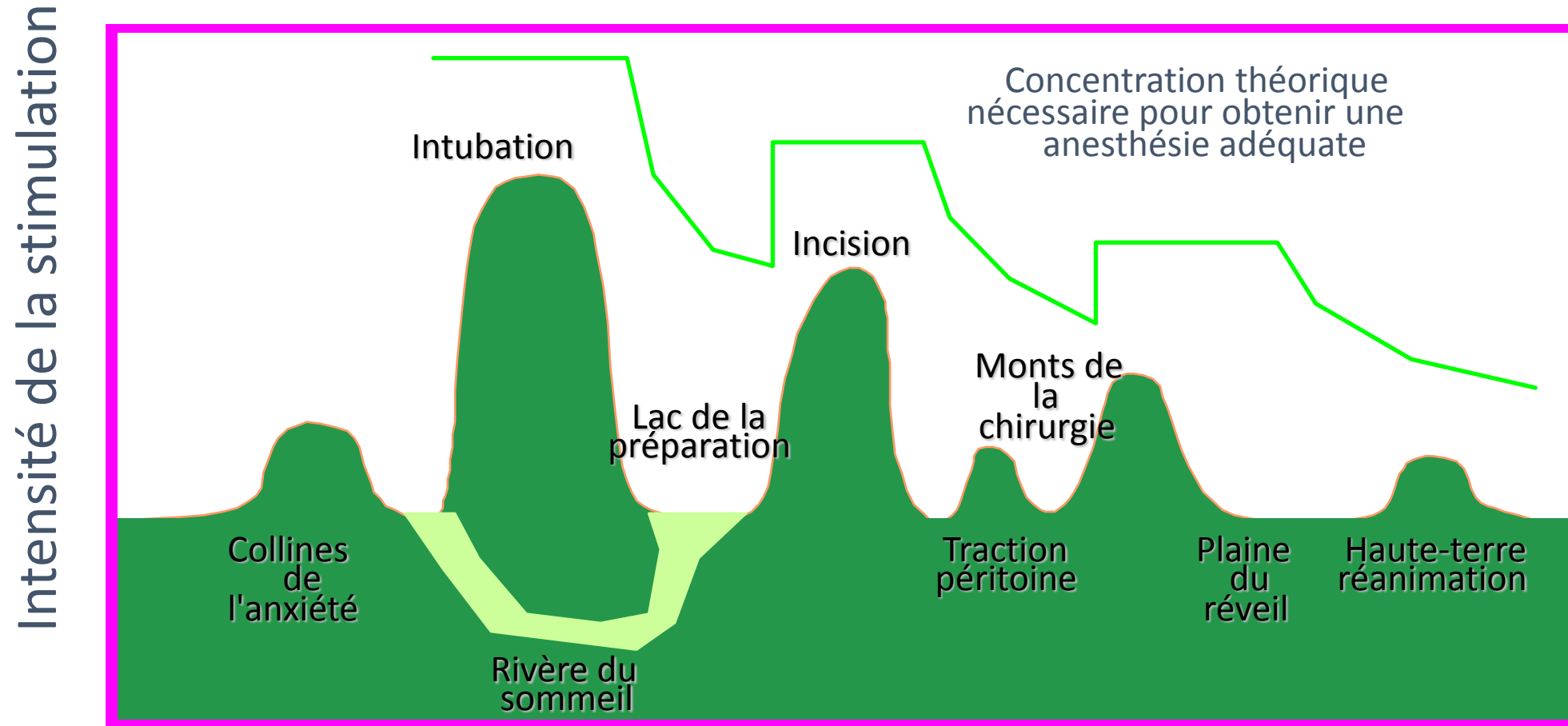
2012
Ork



Contrôler la concentration = contrôler les effets : il faut rester dans la fenêtre thérapeutique

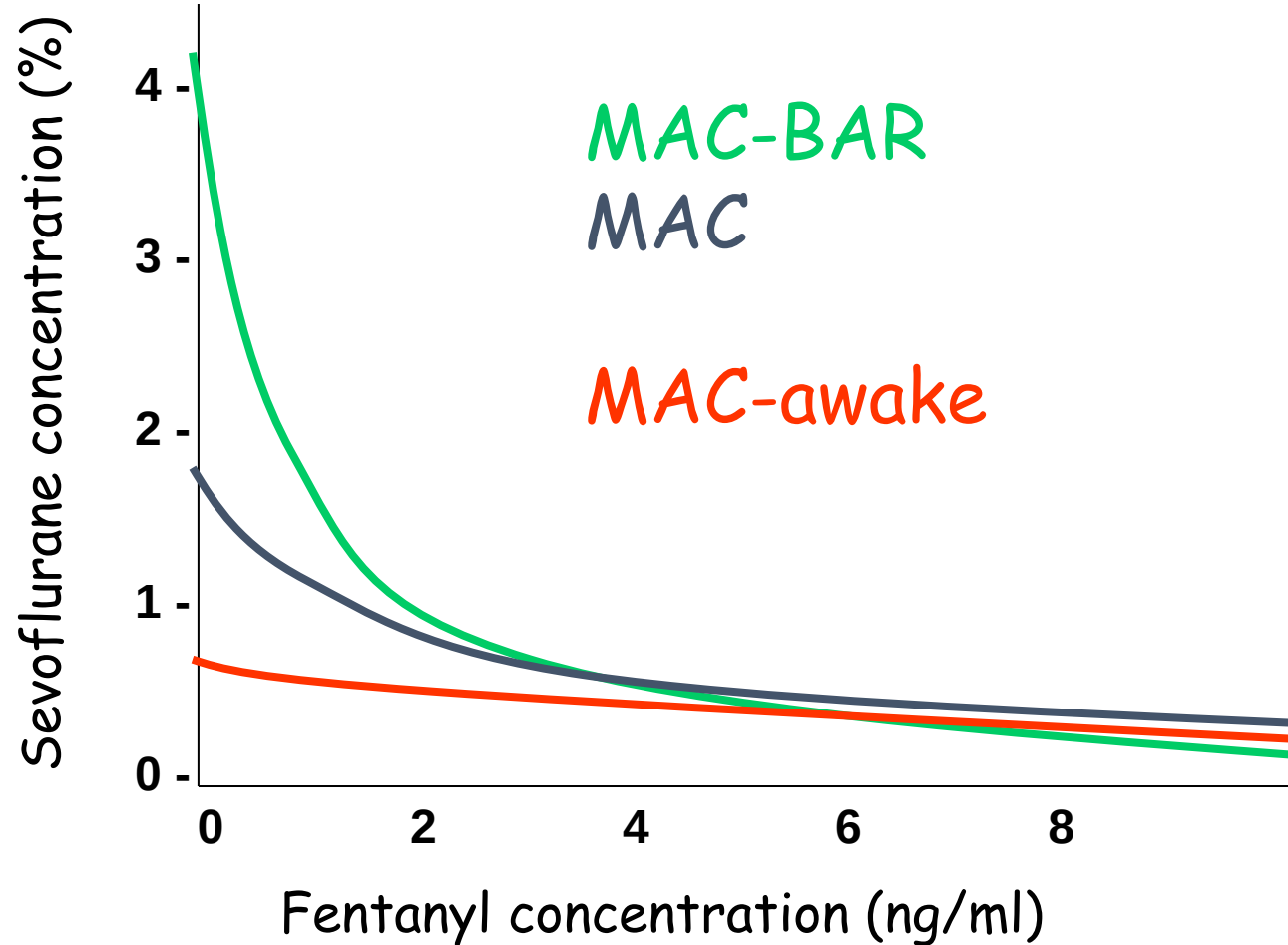


La stimulation peropératoire est variable, les concentrations nécessaires aussi

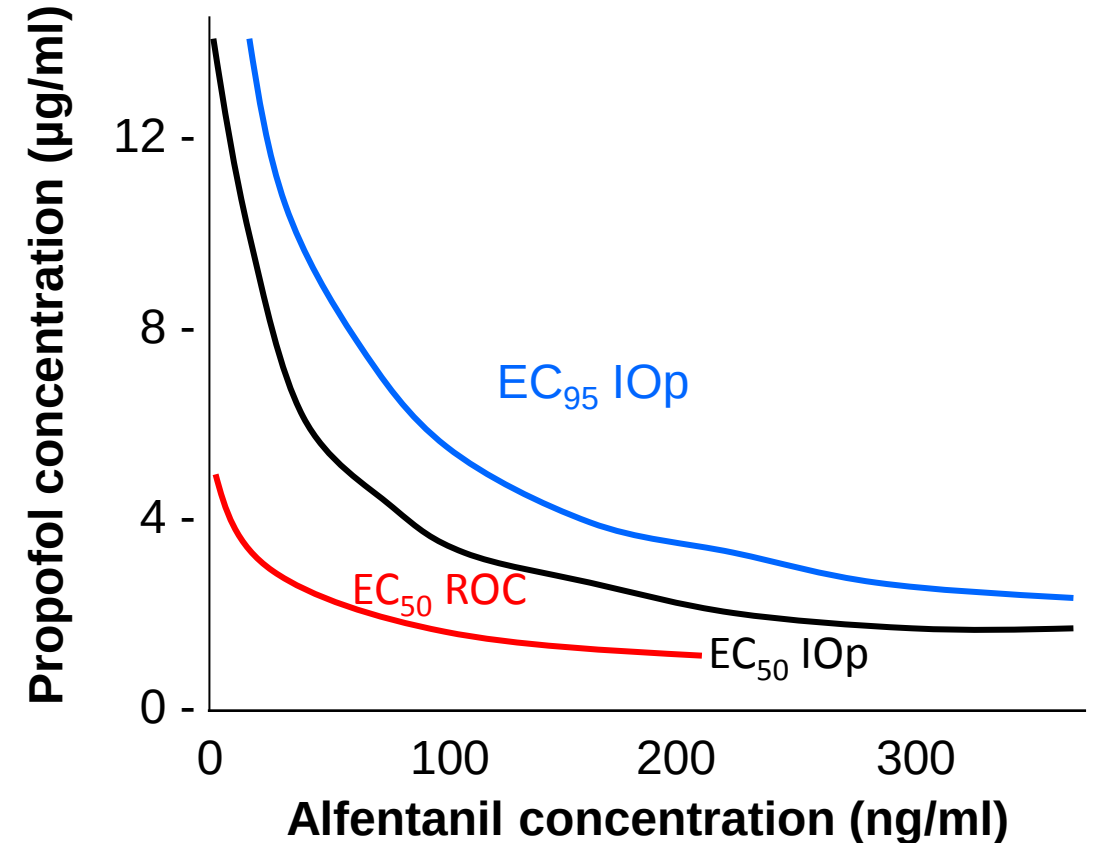


d'après PSA Glass et al., in Miller RD. Anesthesia, 3rd ed.

L'anesthésie balancée joue sur la synergie hypnotique-morphinique surtout pour la réponse aux stimulations nociceptives



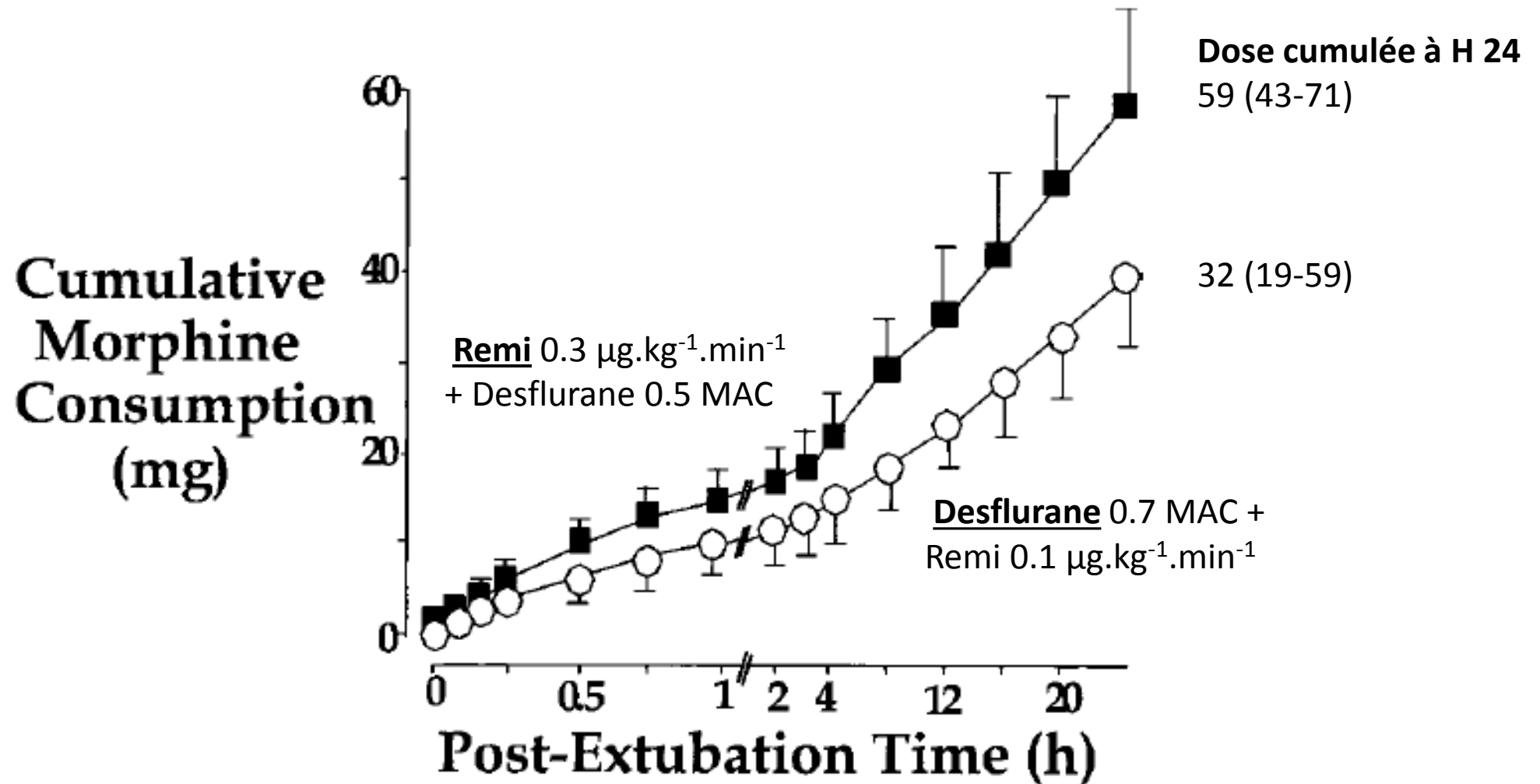
Katoh & col, Anesthesiology 1998



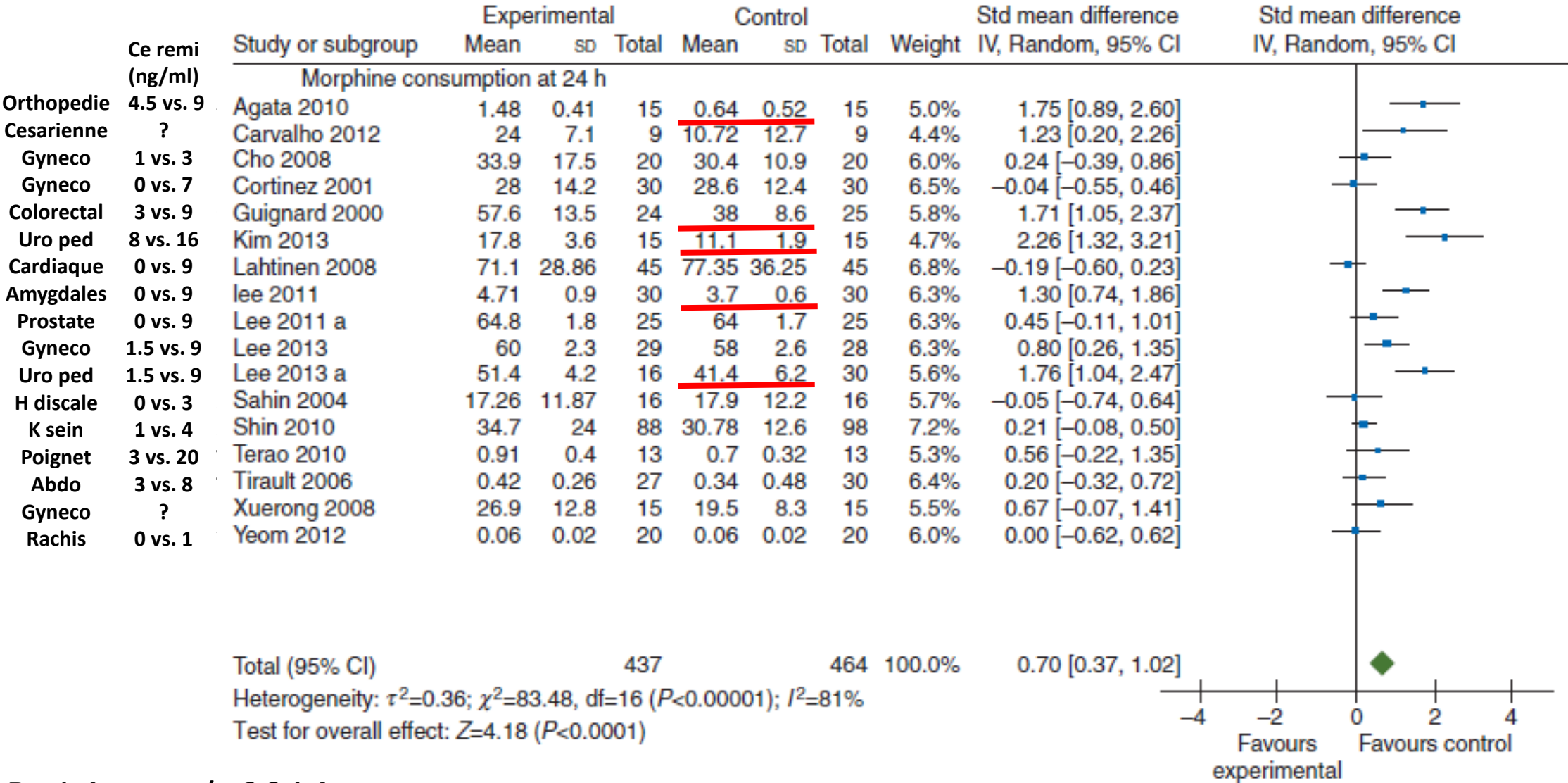
Vuyk, Anesthesiology 1997



Administer des hautes doses de remifentanyl augmente la douleur et les besoins en morphine post op



Les besoins postop en morphine augmentent avec la dose de morphinique mais sont très variables entre les études





RFE SFAR 2016 :

Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire **Combiner les morphiniques et non morphiniques**

- R3.1 – Il est recommandé d'associer un AINS non sélectif (AINS-NS) ou un inhibiteur sélectif des cyclo-oxygénases de type 2 (ISCOX2) à la morphine en l'absence de contre-indication à l'usage de l'AINS.
G1+, Accord fort.
- R3.5 – Il est recommandé de prescrire un opiacé fort (morphine ou oxycodone), préférentiellement par voie orale, en cas de douleurs postopératoires sévères ou insuffisamment calmées par les antalgiques des paliers inférieurs, et ceci quel que soit l'âge. G1+, Accord fort.
- R3.6 – Il est probablement recommandé d'administrer de la lidocaïne à la dose d'1 à 2 mg/kg en bolus iv suivi de 1 à 2 mg/kg/h, chez les patients adultes opérés d'une chirurgie majeure (abdomino-pelvienne, rachidienne) et ne bénéficiant pas d'une analgésie périnerveuse ou périurale concomitante dans le but de diminuer la douleur postopératoire et d'améliorer la réhabilitation. G2+, Accord fort.
- R3.7 – Il est probablement recommandé d'administrer la dexaméthasone IV à la dose de 8 mg pour diminuer la douleur postopératoire. G2+, Accord fort.
- R3.8 – En peropératoire, l'administration de faible dose de kétamine chez un patient sous AG est recommandée dans les deux situations suivantes : (a) chirurgie à risque de douleur aiguë intense ou pourvoyeuse de DCPC ; (b) patients vulnérables à la douleur en particulier patients sous opioïdes au long cours ou présentant une toxicomanie aux opiacés. G1+, Accord fort.
- R4.2 – En cas de laparotomie (laparotomie, césarienne et lombotomie) et en absence d'analgésie périmédullaire, il est probablement recommandé de proposer la mise en place d'un cathéter cicatriciel pour infiltration continue. G2+, Accord fort.

Monitoring de l'analgésie

			Valeurs	Cible
SPI	GE Healthcare	Variabilité de FC Amplitude de l'onde depouls Intervalle RR	0-100	20-50
ANI	MDoloris	Variabilité de FC (parasymphathique)	0-100	> 50
NOL	Medasense	FC et variabilité de FC Amplitude onde de pouls Conductance cutanée	0-100	10-25
Cardean	Alpha-2	PA FC	0-100	60
Algiscan	ID Med	Dilatation de la pupille	% vs ref. PPI	< 30% < 4



Monitoring de l'analgésie : les études sont discordantes

	Nb RCT	Conso opioïde perop	Autres bénéfices
SPI	6	3 études $\searrow$ (25-30%), 2 NS, 1 $\nearrow$	$\searrow$ Délai réveil qq min.
ANI	3	1 $\searrow$ (30%), 2 NS	
NOL	1	$\searrow$ (30%)	$\searrow$ Délai extubation 2'
Cardean	1	NS	
Algiscan	1	- 48%	



Algiscan®
Algèsimètre Pupillaire

Meijer J Clin Monito Comput 2020

Opioid Free Anesthesia

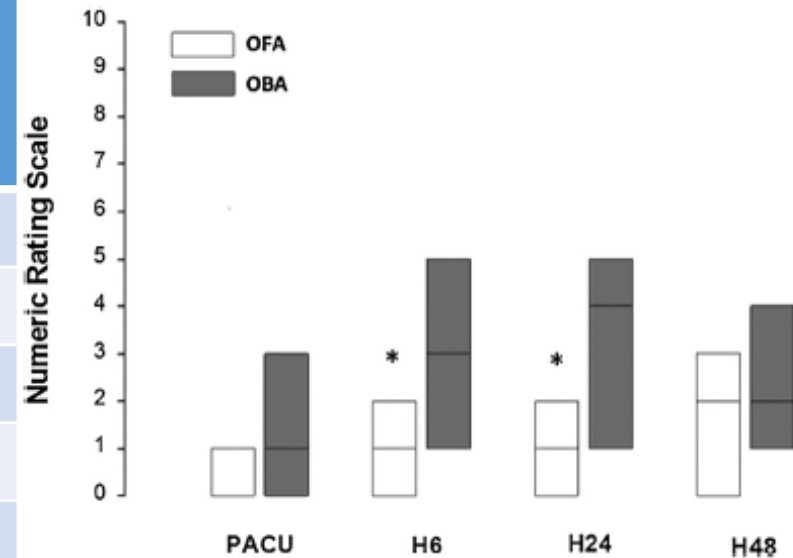
- « Cause célèbre ». 200 RCT dans les 5 dernières années
Anesthésie = Perte de conscience + amnésie + immobilité + antinociception
- Antinociception insuffisante →
 - Mouvement
 - Réponse végétative
 - Réveil
- OFA : pas de morphinique quelle que soit la voie
 - Paracétamol + AINS + ALR + moyens non pharmacologiques
 - Puis stéroïdes, gabapentinoids, lidocaine IV, ketamine
 - Puis dexmedetomidine, magnesium, and β -bloqueurs
 - En association
 - Tous : dose fixe, pas titrables et effet plafond

Shanthanna, Anesthesiology 2021 + editorial (Kharasch Anesthesiology 2021)

OFA pour thoracotomie

- Etude rétrospective sur 3 ans (avant/après)
- Pour tous : propofol et péri thoracique (ropi 0,2% 4-6 ml/h sans bolus)

	Opioid Based (n = 50) Remifentanyl ± ketamine	Opioid Free (n= 25) Clonidine (75-150 µg préinduction) Ketamine, Lidocaine	P
Ketamine (% patients)	34%	100%	< 0,05
Morphine SSPI (% patients)	42%	4%	< 0,05
Morphine de J0 à J2 (mg)	9 [0 – 15]	0 [0 – 0]	< 0,05
Hypertension (nb patients)	4%	64%	< 0,05
Ephedrine (mg)	27 [12–33]	12 [6–18]	< 0,05
Ropivacaine de J0 à J2 (mg)	919 ±311	693 ±270	0.002



Dexmedetomidine

- A2 agoniste
- Cinétique lente
- Initialement proposé pour la sédation en réanimation
- En anesthésie
 - Bolus unique
 - Bolus puis perfusion
 - Perfusion sans bolus
- Modèle PKPD disponible pour la sédation et l'hémodynamique

StanpumpR

Bolus seul

Examples and Help

Patient Covariates

Age

50

years

months

Weight

60

kg

lb

Height

165

cms

inches

Sex

Male

Female

Pregnant

Yes

No

CYP 2D6

Rapid

Typical

Slow

Renal Function

Normal

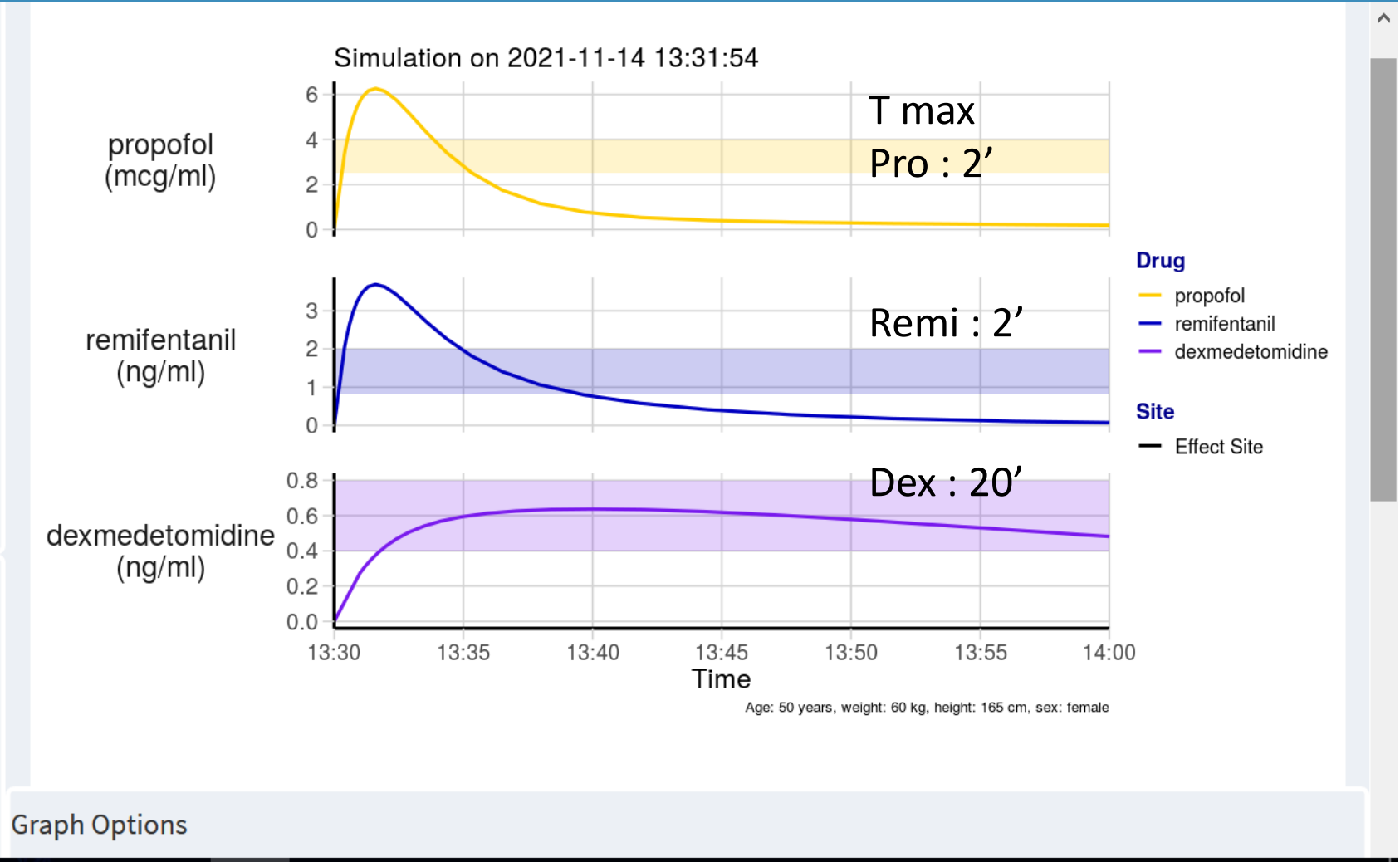
Impaired

ESRD

Dose Table

Reference Time13:30Refresh

Drug	Time	Dose	Units
propofol	0	2.5	mg/kg
remifentanil	0	1	mcg/kg
dexmedetomidi...	0	1	mcg/kg



StanpumpR

Perfusion continue sans bolus initial

[Examples and Help](#)

Patient Covariates

Age

☒ years
☐ months

Weight

☒ kg ☐ lb

Height

☒ cms ☐ inches

Sex
☐ Male ☒ Female

Pregnant
☐ Yes ☒ No

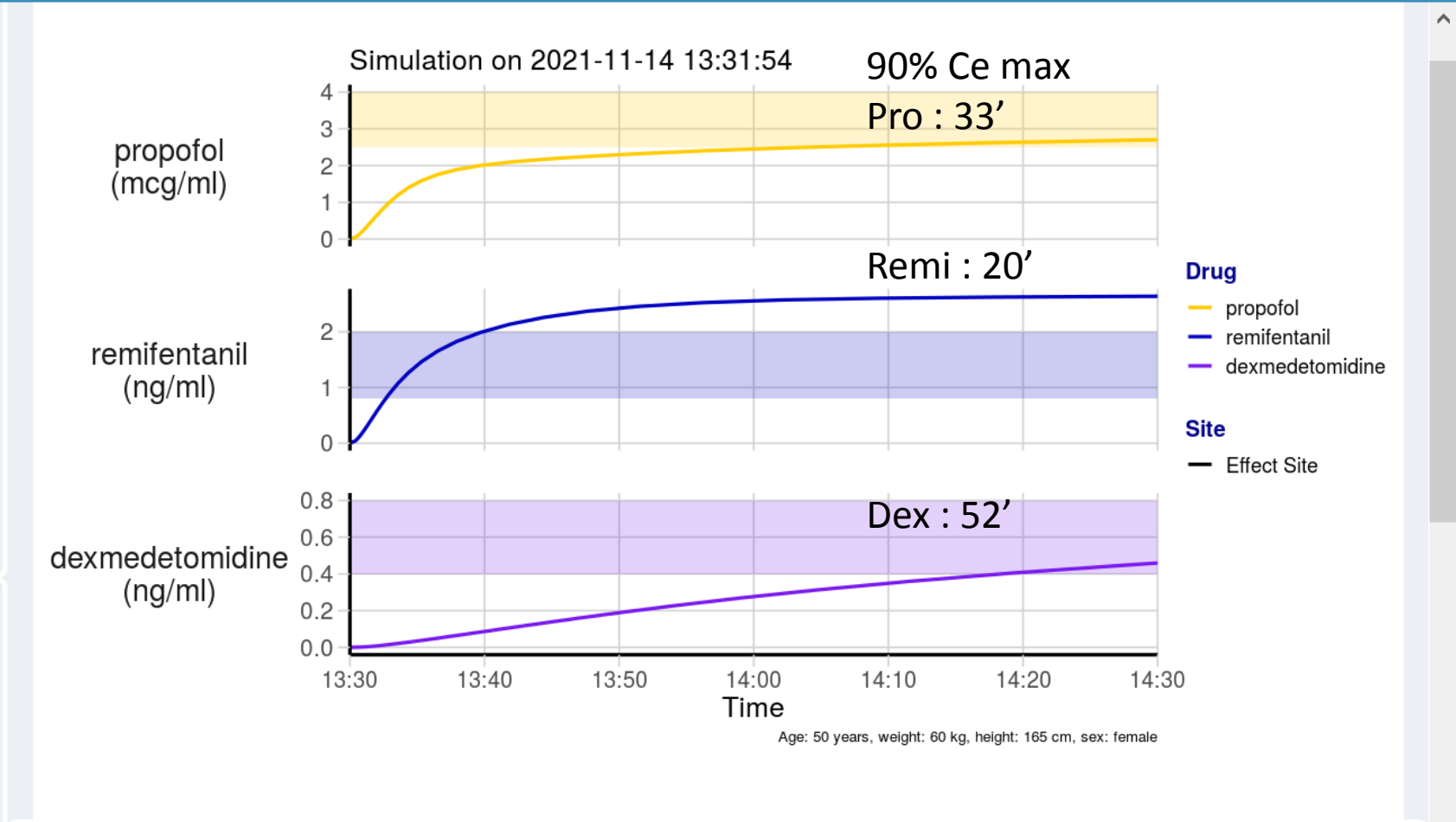
CYP 2D6
☐ Rapid ☒ Typical ☐ Slow

Renal Function
☒ Normal ☐ Impaired ☐ ESRD

Dose Table

Reference Time

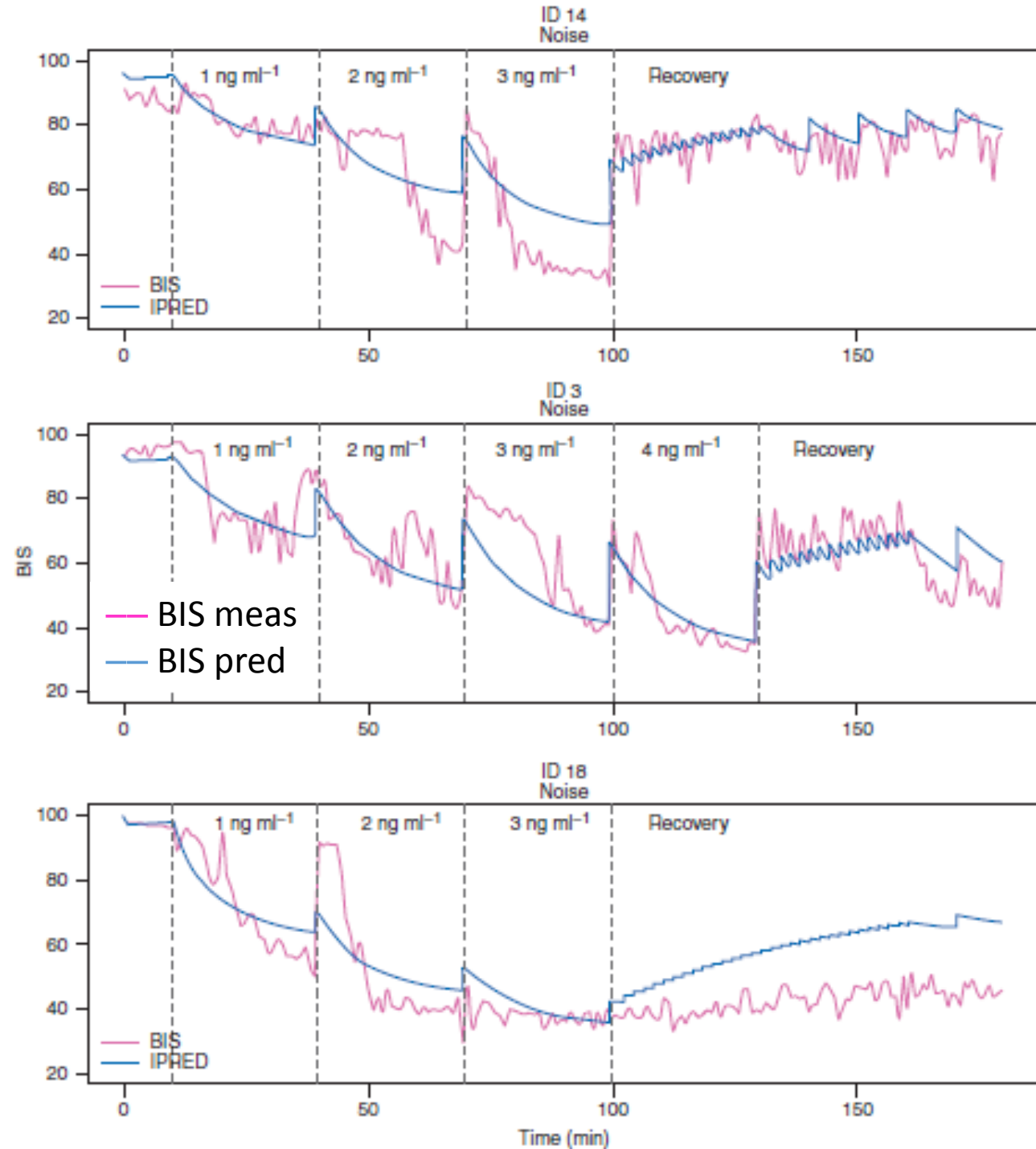
Drug	Time	Dose	Units
propofol	0	10	mg/kg/hr
remifentanil	0	0.1	mcg/kg/min
dexmedetomidine	0	1	mcg/kg/hr



Graph Options

Dexmedetomidine

- Durée d'équilibration
 - Longue
 - Variable
- Récupération partielle



OFA cliniquement : efficace mais risqué?

RCT. 93% chirurgie abdominale. Desflurane (titré sur BIS & ANI), Lidocaine iv, ketamine, pour tous. Dex, remi titré sur FC.

Variable	Remifentanil Group (N = 157)	Dexmedetomidine Group (N = 157)	Risk Difference (95% CI)	P Value
Composite primary endpoint	105 (67%)	122 (78%)	11 (1 to 20)	0.031
Postoperative hypoxemia	94 (61%)	110 (72%)	12 (1 to 22)	0.030
Postoperative ileus	28 (18%)	33 (22%)	4 (−6 to 13)	0.473
Cognitive dysfunction	0 (0%)	2 (1%)	1 (−1 to 3)	0.498
Morphine consumption, mg*	11(5 to 21)	6 (0 to 17)	−3.3 (−5.7 to −0.8)†	0.002
Number of episodes with numerical rate scale ≥ 3‡	2 (1 to 3)	2 (1 to 3)	0 (0 to 0)†	0.618
Time for extubation, h§	0:40 ± 1:28	1:09 ± 1:45	0:29 (0:07 to 0:51)	0.009
Duration of PACU stay, h#	1:53 ± 1:47	2:28 ± 2:11	0:35 (0:09 to 1:02)	0.010
Unplanned admission‡	0 (0)	1 (0)	0 (0 to 0)**	1.000
Postoperative nausea and vomiting‡	58 (37)	37 (24)	−13 (−23 to −3)**	0.010
Use of rescue antiemetic drugs‡	41 (26)	21 (13)	−13 (−21 to −4)**	0.005
Duration of hospital stay, days‡	5.1 ± 4.5	5.4 ± 5.6	0.2 (−0.9 to 1.4)	0.664
Adverse events	n = 157	n = 157		
Hypertension	117 (75)	125 (80)	5 (−4 to 14)**	0.283
Hypotension	94 (60)	97 (62)	2 (−9 to 13)**	0.728
Bradycardia	14 (9)	30 (19)	10 (3 to 18)**	0.009
Bradycardia with heart rate < 45 beats/min	9 (6)	25 (16)	10 (3 to 17)**	0.004
Other severe unexpected events	5 (3)	5 (3)	0 (−4 to 4)**	1.000

Opioid-free Anesthesia: Time to Regain Our Balance

Opioid Free Anesthesia

- ☺ ↘ Douleur postop
- ☺ ↘ NVPO
- ± ↘ addiction?
- ± ↘ douleur chronique?

- ☹ Bradycardie
- ☹ Hypotension
- ☹ Multiples contre-indications
 - Interactions pharmacologiques
 - Chirurgie

Opioid Rational Anesthesia

- ☺ Délai d'action court
- ☺ Réversibilité
- ☺ Titration
- ☺ Monitoring
- ☺ Réveil rapide
- ☺ ↘ Hypoxémie postop
- ☺ ↘ Douleur postop ⇒ ↘ douleurs chroniques

Traitement spécifique ➔ ☹ Effets secondaires (NVPO, RU...)

Anti NMDA ➔ ☹ Hyperalgésie ⇒ ↗ douleur postop

Dose minimum nécessaire ➔ ☹ Addiction

Analgésie multimodale prolongée ➔ ☹ ± Récidive K

Conclusion :

Opioid Rational Anesthesia : Oui!

Opioid Free Anesthesia : non !

- Limiter les morphiniques au minimum nécessaire
 - En s'adaptant aux temps chirurgicaux
 - Monitoring de l'analgésie : peut-etre
- Analgésie multimodale : oui
- ALR oui
- AL iv : parfois
- Alpha agonistes : rarement
- Problème en suspens
 - Comment monitorer?
 - Comment titrer ?
 - Modéliser les interactions ?