

Anesthésie sans opiacés

Pr Hélène Beloeil

*Department of anesthesiology, Intensive care and Pain treatment,
Inserm CIC 1414, COSS 1242, University Rennes, France*

Conflits d'intérêts: aucun

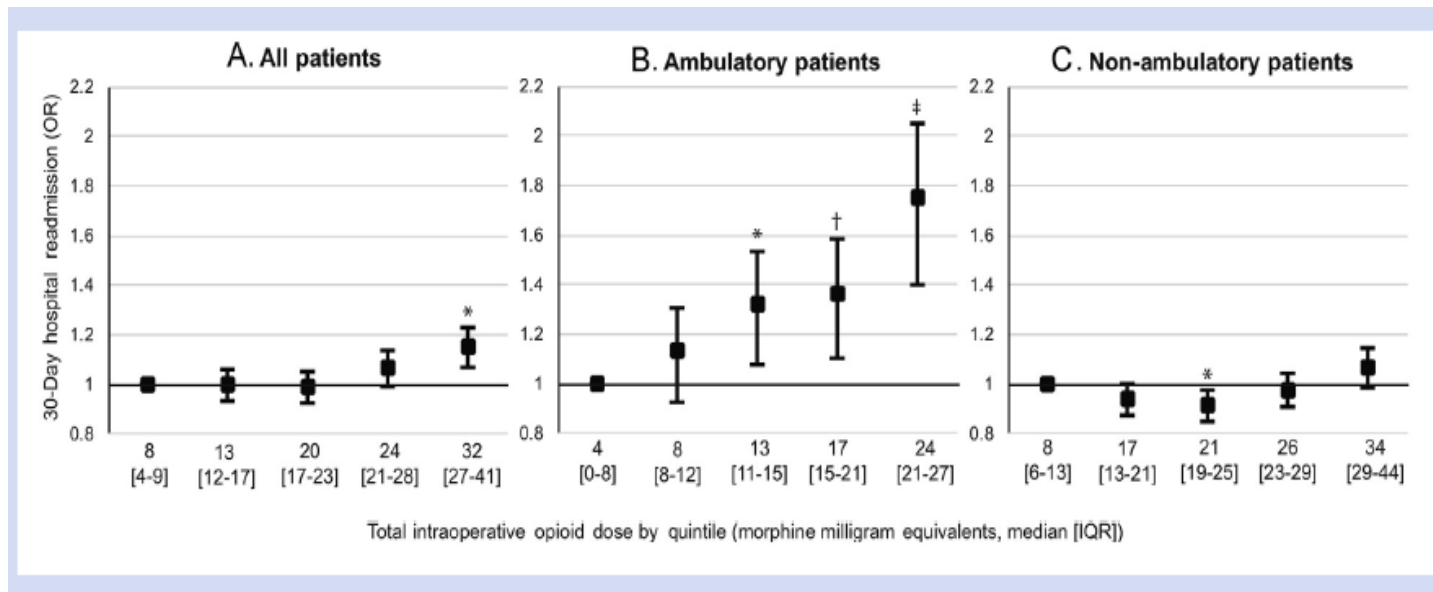
Pr Hélène Beloeil

*Department of anesthesiology, Intensive care and Pain treatment,
Inserm CIC 1414, COSS 1242, University Rennes, France*



Epargne morphinique : oui mais jusqu'où?

How much is too much?



Faut-il supprimer les opiacés en peropératoire chez ces patients?

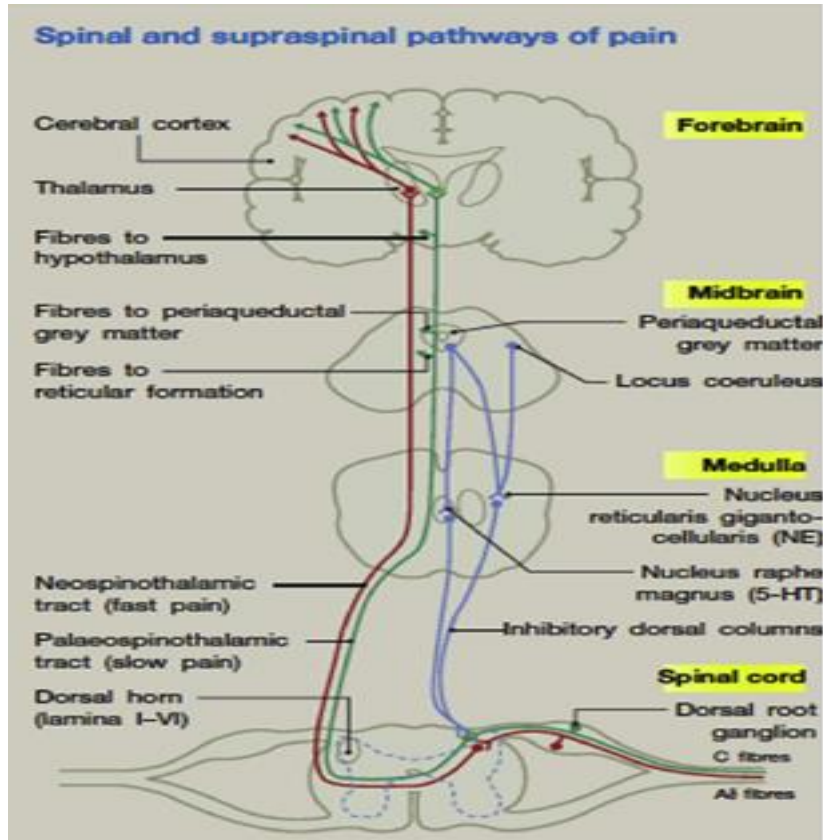
1960: Révolution Opiacés de synthèse



- Réduction des agents hypnotiques
- Inhibition du système sympathique sans collapsus cardiovasculaire
- Limitation des réponses cardiovasculaires à un stimulus douloureux
- **Stabilité hémodynamique**
- Inhibition de la respiration spontanée

Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception

Cividjian et al. Best Pract & Res Clin Anaesh 2017



Ne pas confondre douleur et nociception

il est possible d'avoir une nociception (traumatisme) sans douleur et vice versa

La douleur est une perception désagréable consciente d'un stimulus nociceptif

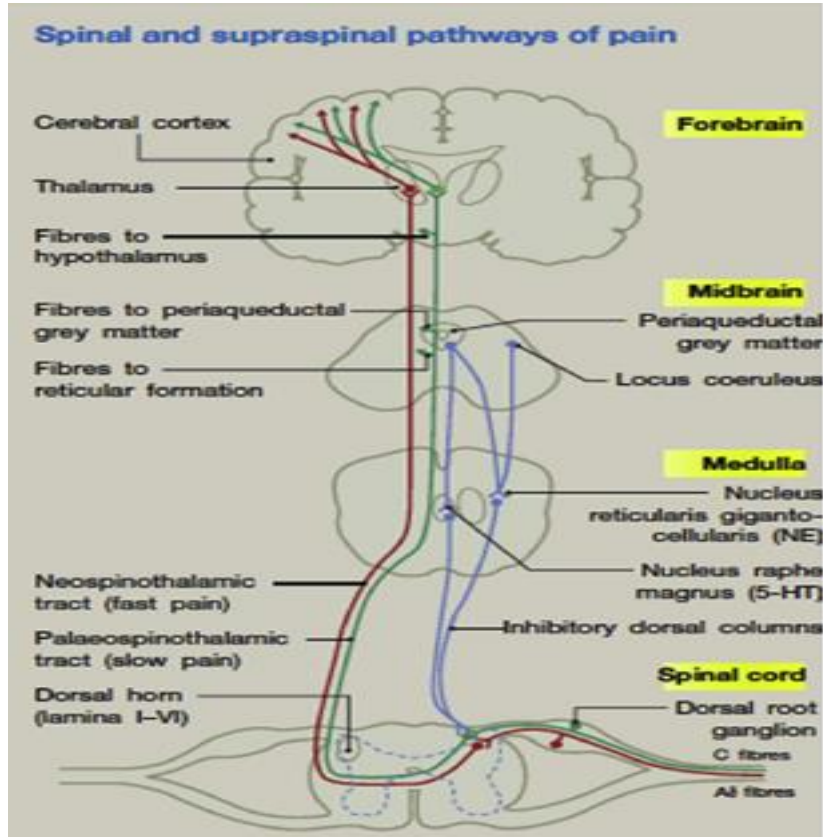
La nociception est la stimulation de récepteurs nociceptifs

L'anti-nociception est la suppression des conséquences de la stimulation des récepteurs nociceptifs

Sous AG: pas de douleur mais de la nociception!

Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception

Cividjian et al. Best Pract & Res Clin Anaesh 2017



Les voies ascendantes et descendantes de la douleur font une boucle.

Neurotransmetteurs multiples:
serotonine, noradrénaline, enképhalines, peptides

Il n'y a pas de raison pour que l'anti-nociception ne soit obtenue qu'en interférant avec les enképhalines via les opiacés.

Il est possible d'obtenir de l'anti-nociception en interférant avec les autres neurotransmetteurs

Comment éviter les opiacés en peropératoire?

ANESTHESIE MULTIMODALE

- ALR et ALs (lidocaine IV)
- Antagonistes NMDA : kétamine
- Anti-inflammatoires: AINS, dexaméthasone
- Stabilité hémodynamique: magnésium, BB, alpha 2 agonistes

Dexmédétomidine

Agoniste très sélectif (1 300 fois plus que la clonidine) des récepteurs α_2 -adrénergiques: bloc sympathique direct

Pharmacocinétique: distribution rapide ($t_{L/2\alpha} = 6$ min, clonidine 20 min), demi-vie d'élimination: 2 h (clonidine 12 à 16h), fortement lié aux protéines plasmatiques, métabolisé par le foie en un composé inactif.

Pharmacodynamie: pas d'affinité forte pour aucun autre type de récepteur.

SNC: hypnose, sédation, anxiolyse et analgésie.

Cardiovasculaire: action biphasique et prédictible: élévation initiale transitoire de la PA (stimulation de récepteurs α_2 musculaires) puis baisse modérée de la PA et de la FC qui sont la conséquence directe de ses propriétés sympatholytiques.

Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery

Feld et al, J clin Anesth 2006

Table 2 Measurements made at the end of surgery in the PACU

	Fentanyl	Dexmedetomidine
Duration of surgery (min)	229 ± 30	234 ± 28
End of surgery to extubation (min)	14.2 ± 6.6	9.4 ± 2.7*
PACU pain score (0-10, 1 h)	7 (5.25-8.75)	3.5 (0-5.0)*
PACU pain score (0-10, 2 h)	6.0 (5.0-7.0)	2.0 (2.0-3.5)*
PACU morphine (mg, 2 h)	14.6 ± 5.9	6.1 ± 3.5*
PACU mean blood pressure (mm Hg, 1 h)	89 ± 12	77 ± 9*
PACU heart rate (min ⁻¹ , 1 h)	94 ± 13	75 ± 5*

Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery

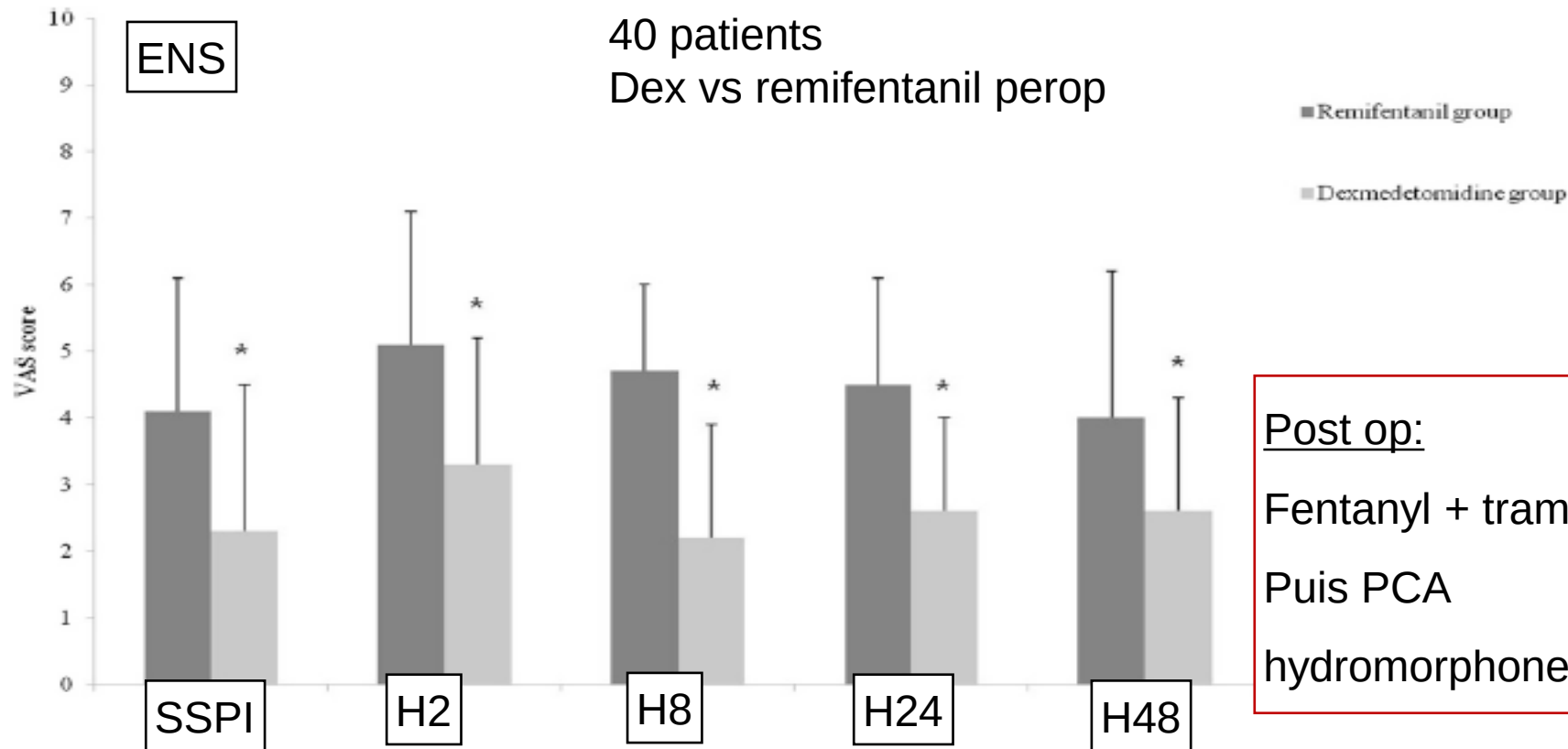
Feld et al, J clin Anesth 2006

Table 2 Measurements made at the end of surgery in the PACU

	Fentanyl	Dexmedetomidine
Duration of surgery (min)	229 ± 30	234 ± 28
End of surgery to extubation (min)	14.2 ± 6.6	9.4 ± 2.7*
PACU pain score (0-10, 1 h)	Lidocaine dans chaque groupe Pas d'autres antalgiques PCA Morphine postop	3.5 (0-5.0)*
PACU pain score (0-10, 2 h)		2.0 (2.0-3.5)*
PACU morphine (mg, 2 h)		6.1 ± 3.5*
PACU mean blood pressure (mm Hg, 1 h)	89 ± 12	77 ± 9*
PACU heart rate (min ⁻¹ , 1 h)	94 ± 13	75 ± 5*

Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study

Hwang et al, BMC Anesthesiol 2015



Post op:

Fentanyl + tramadol

Puis PCA

hydromorphone

Dexmedetomidine versus remifentanyl in postoperative pain control after spinal surgery: a randomized controlled study

Hwang et al, BMC Anesthesiol 2015

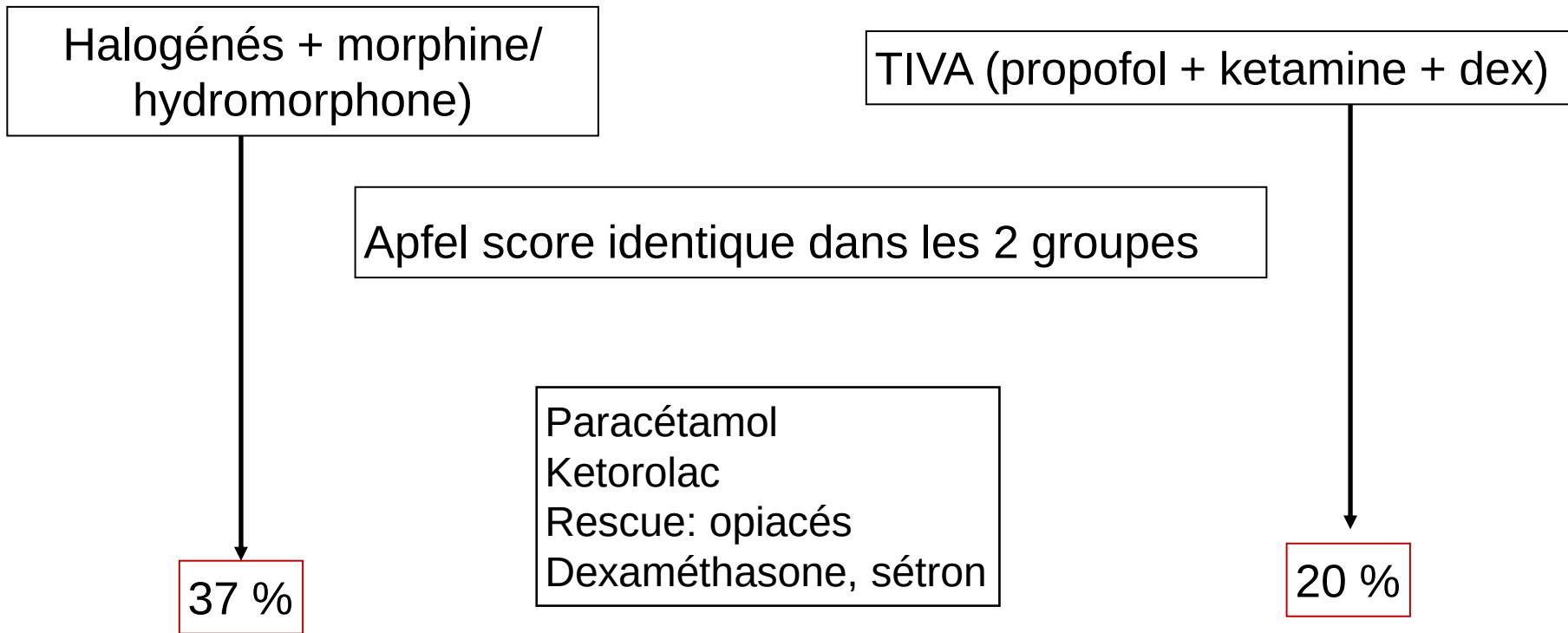
40 patients

Dex vs remifentanyl perop

	Remifentanyl group	Dexmedetomidine group	P-value
Incidence of rescue analgesics (n)			
Postoperative 2 h (%)	4 (22.2)	0 (0)	0.046
Postoperative 8 h (%)	9 (50)	3 (15.8)	0.038
Postoperative 24 h (%)	10 (55.6)	4 (21.1)	0.045
Postoperative 48 h (%)	9 (50)	3 (15.8)	0.038
Incidence of PONV (n)			
Postoperative 2 h (%)	6 (33.3)	0 (0)	0.008
Postoperative 8 h (%)	8 (44.4)	2 (10.5)	0.029
Postoperative 24 h (%)	6 (33.3)	0 (0)	0.008
Postoperative 48 h (%)	2 (11.1)	0 (0)	0.230

Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis

Ziemann-Gimmel et al, BJA 2014



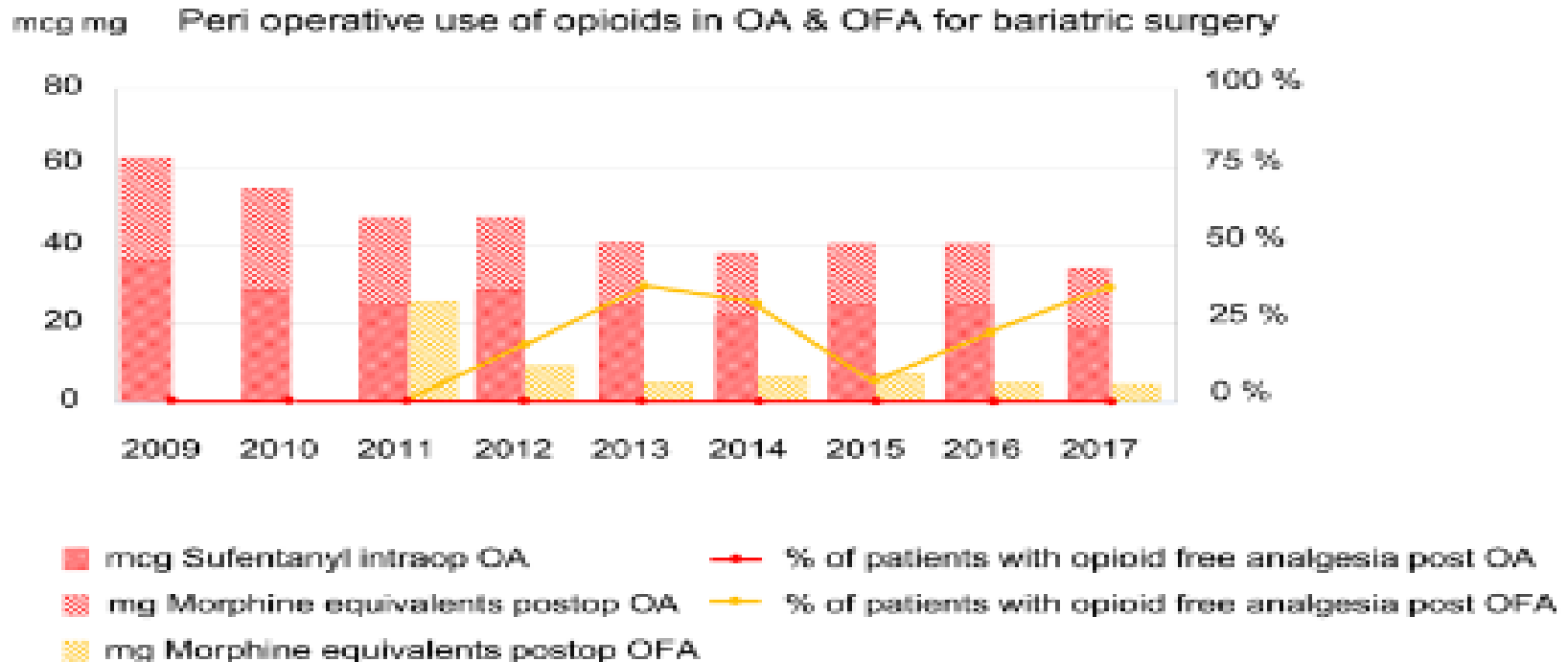
N= 50, étude randomisée, chirurgie bariatrique

OA (propofol, rocuronium, sufentanil) vs OFA (propofol, rocuronium, dex, lido, keta)

Postop: paracétamol + PCA morphine

	OA (22)	OFA (23)
SpO2 < 94 % avec oxygène	11	2 *
NVPO	14	3*
ENS	4,9 (0,8)	1,7 (0,9) *
Morphine (mg) en SSPI	15,3 (7,1)	4,9(2,1)*
Morphine (mg) J1	18,2 (5,6)	14,7(4,7)
Qo40 score %	74(6)	89(3)*

9246 patients, chirurgie bariatrique coelioscopique, étude rétrospective
=> Complications et coût: OFA vs OA et curarisation profonde vs non profonde



ANESTHESIOLOGY

Balanced Opioid-free Anesthesia with Dexmedetomidine *versus* Balanced Anesthesia with Remifentanyl for Major or Intermediate Noncardiac Surgery

The Postoperative and Opioid-free
Anesthesia (POFA) Randomized
Clinical Trial

- Propofol puis desflurane
- Lidocaine : 1.5 mg/kg IV bolus puis 1.5 mg/kg/h IVSE
- Ketamine : 0.5 mg/kg IV bolus puis 0.25 mg/kg IVSE
- Dexamethasone : 8 mg IV bolus
- **Groupe contrôle** : rémifentanyl + bolus IV de morphine (0.05 mg/kg)
- **Groupe Dex** : dexmédétomidine (OFA)
- Post op: paracétamol, néfopam, morphine

Variable	OBA (N=156)	OFA (N=156)	p
Critère composite	105 (67%)	122 (78%)	0,03
Hypoxémie postop	94 (61%)	110 (72%)	0,03
Iléus postop	28 (18%)	33 (22%)	NS
Dysfonction cognitive postop	0 (0%)	2 (1,4%)	NS

Variable	OBA (N=156)	OFA (N=156)	p
Nbre d'épisodes ENS ≥ 3	$2 \pm 1,4$	$2 \pm 1,3$	NS
Morphine H48 (mg)	11,2 (5-21)	6,5 (0-17)	0,002
NVPO	58 (37%)	37 (24%)	0,001
Score Aldrete ≥ 9 (h)	$1,53 \pm 1,48$	$2,29 \pm 2,11$	0,001
Délai extubation (min)	24 ± 77	65 ± 88	0,001
Durée séjour (j)	$5,1 \pm 4,5$	$5,4 \pm 5,6$	NS

OBA: 3 chocs hémorragiques
OFA : 1 choc hémorragique + 4 asystolies

Variable	OBA (N=156)	OFA (N=156)	p
Bradycardie (atropine +)	14 (9%)	30 (19%)	0,001
< 45 bpm	9 (6%)	25 (16%)	
> 45 bpm	5 (3%)	6 (4%)	
Hypotension (PAM < 65 mmHg)	94 (60%)	97 (62%)	NS

Que retenir de POFA?

- Première étude de cette ampleur sur le sujet
- Effet bradycardisant de la dexmedetomidine
- Dexmedetomidine et insufflation de coelio: attention
- Bénéfice de l'OFA lorsque le protocole d'anesthésie est déjà très épargneur en opiacés?
- OFA ne veut pas dire analgésie postopératoire sans opiacés

Perioperative adverse events attributed to alpha-2 agonist in patients not at risk of cardiovascular events: systematic review and meta-analysis

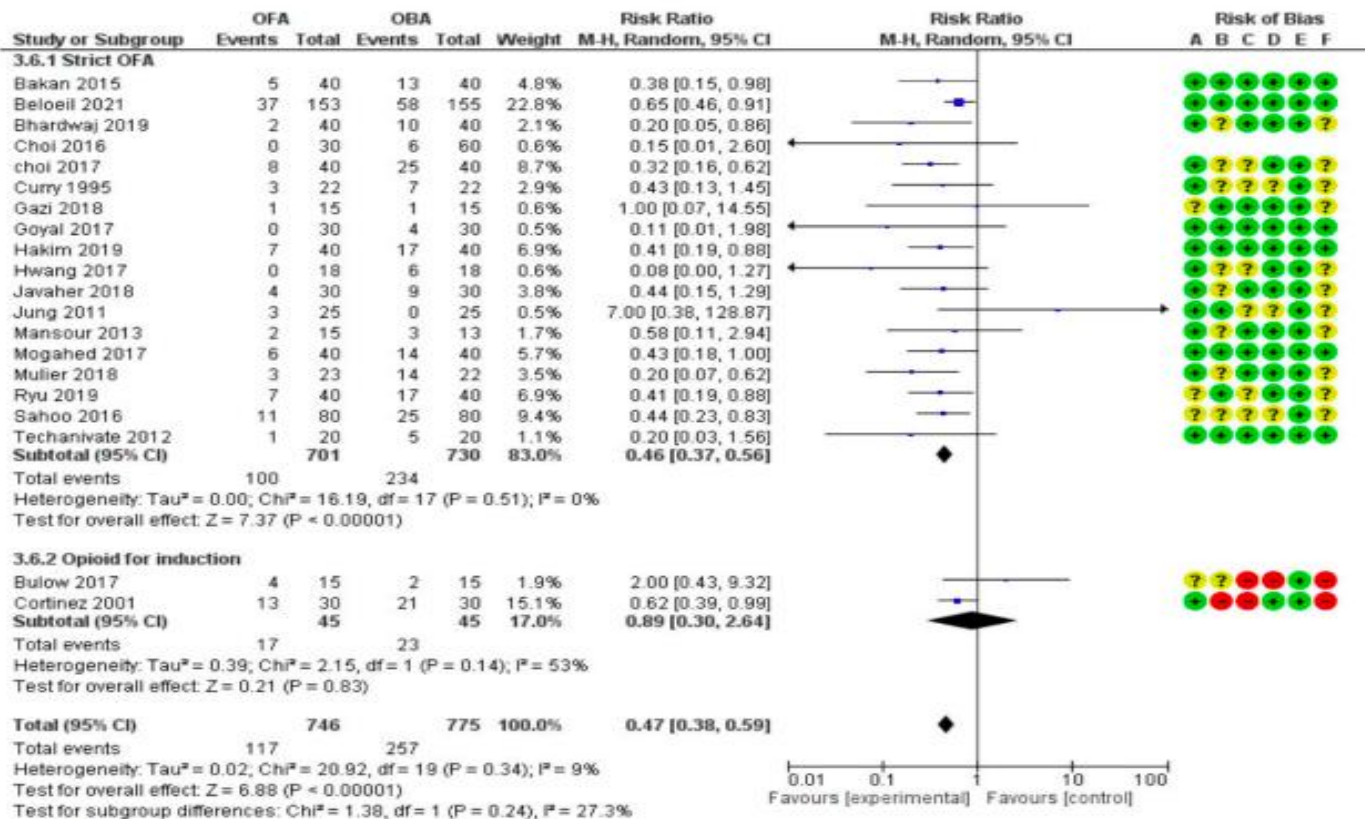
Demiri & Martinez, BJA 2019

56 études, 4868 patients

- Clonidine et Dex => Hypotension
- Dex (> 0,5 microg/kg en bolus) = > bradycardie
- Bradycardie et hypotension persistent après
- Dex protège de la tachycardie et hypertension peropératoire

Opioid-Free Anesthesia Benefit–Risk Balance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Salomé et al, J Clin Med 2021



33 études, 2209 patients

Seul bénéfice: NVPO



Timing and Dosing of Multimodal Analgesia for Bariatric Surgery

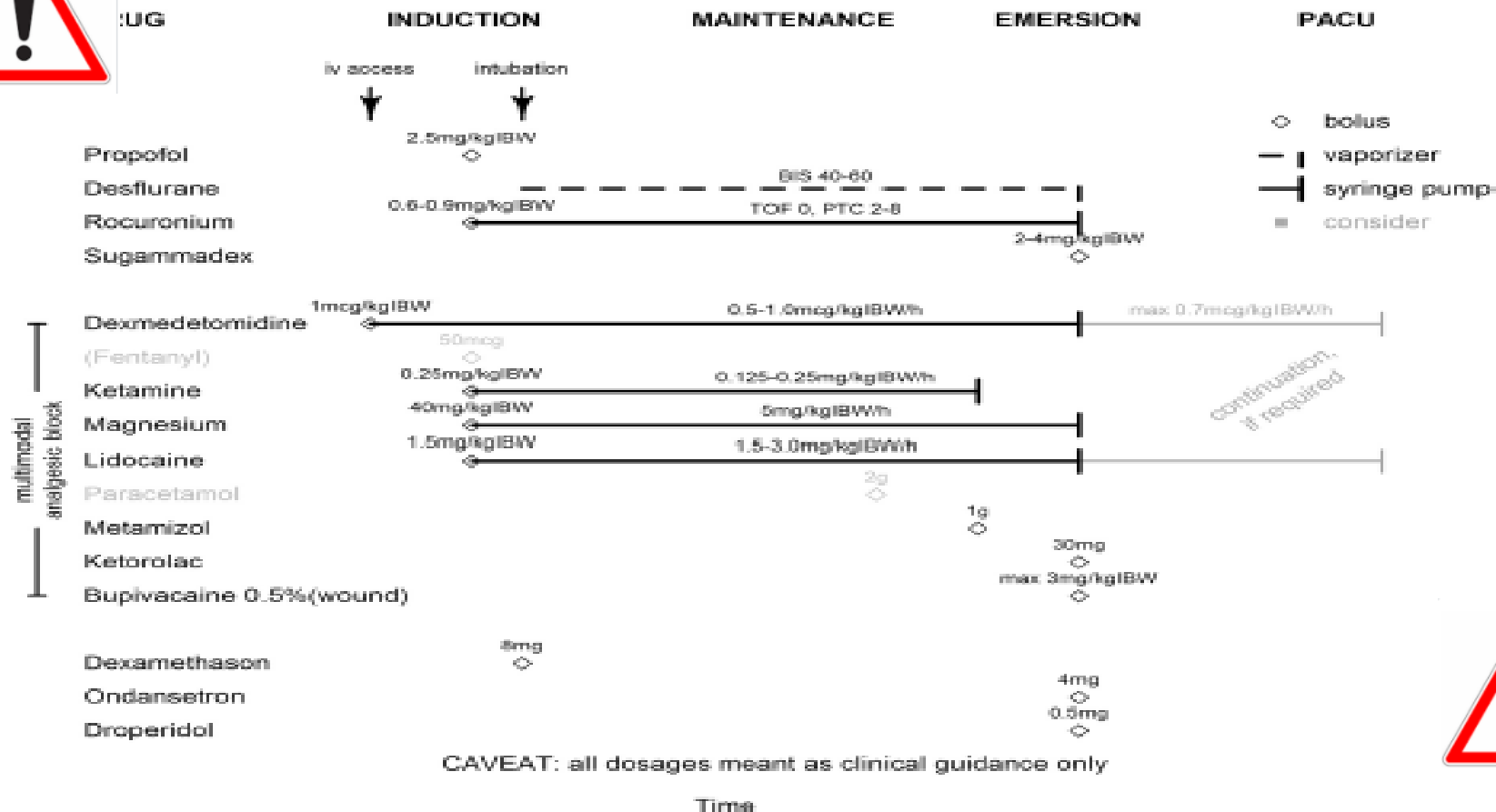


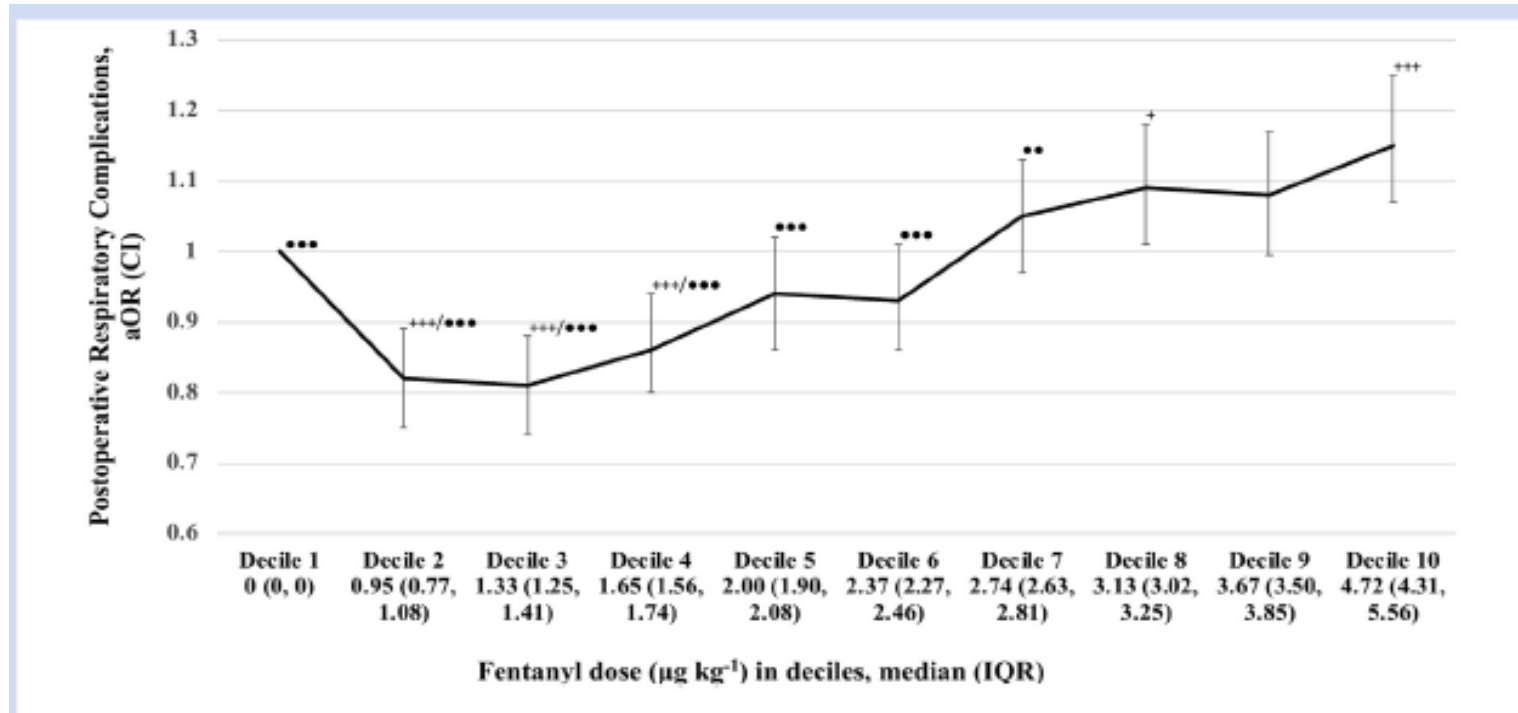
Fig. 1. Timing and dosing of multimodal analgesia



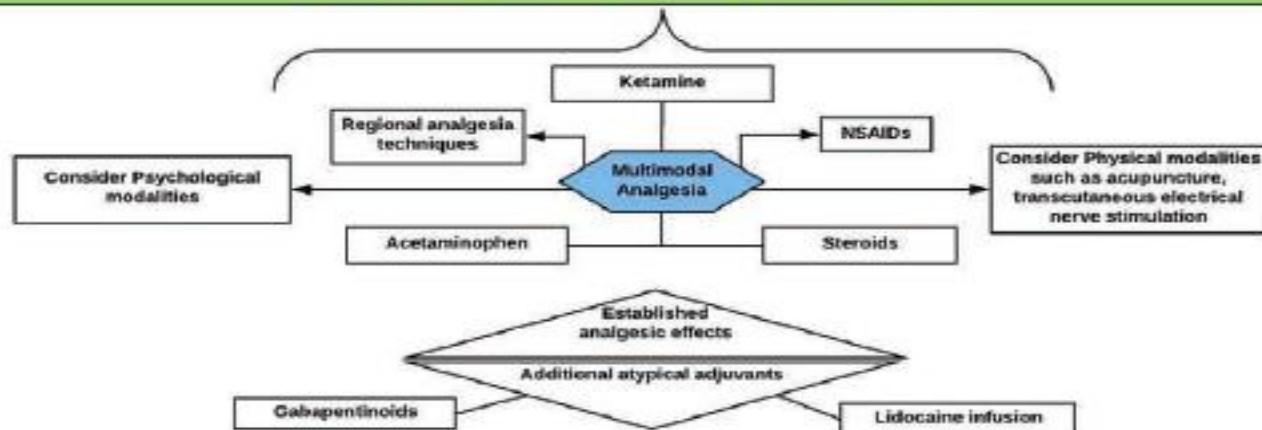
Effects of low-dose intraoperative fentanyl on postoperative respiratory complication rate: a prespecified, retrospective analysis

Friedrich S et al, BJA 2019

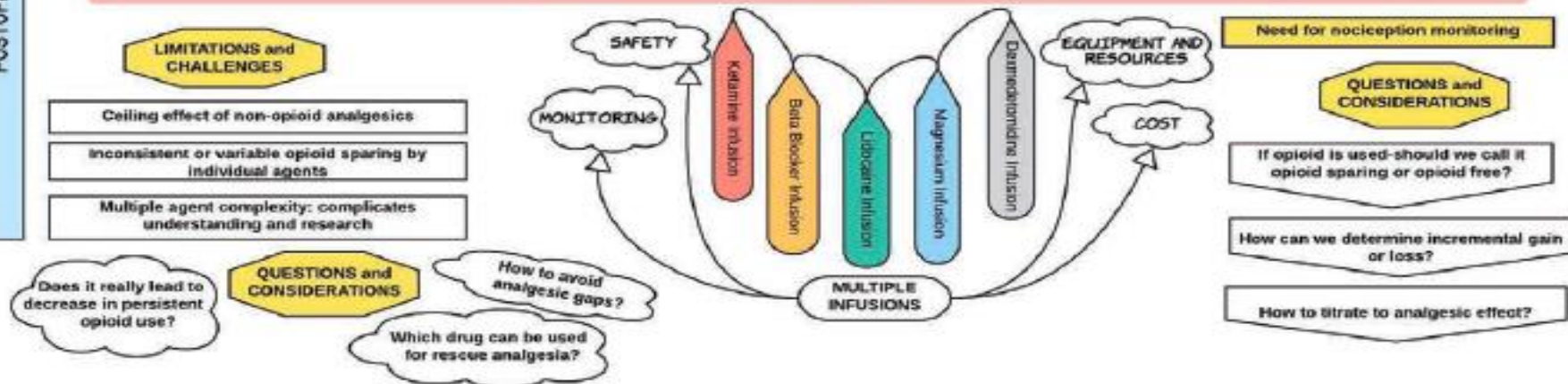
143 735 adultes, retrospectif



Opioid Sparing Anesthesia-Analgesia Strategies



Opioid Free Anesthesia-Analgesia Paradigms



OFA = anesthésie 3.0 ?

Preuves:

Réduction des consommations de morphine, des NVPO

Effets secondaires:

Bradycardie dose dépendante

Retard extubation

Hypoxémie, sédation

Questions?

- Réhabilitation améliorée?
 - Réduction de l'hyperalgésie et de la chronicisation de la douleur postop ?
 - Sécurité?: Effets hémodynamiques de la Dex
 - Comment?: Monitoring de la profondeur de l'anesthésie, de l'analgésie...
 - Quels patients?: Obèses, insuffisant respiratoires ? Chirurgie carcinologique?
- Patients traités au long cours par opiacés?

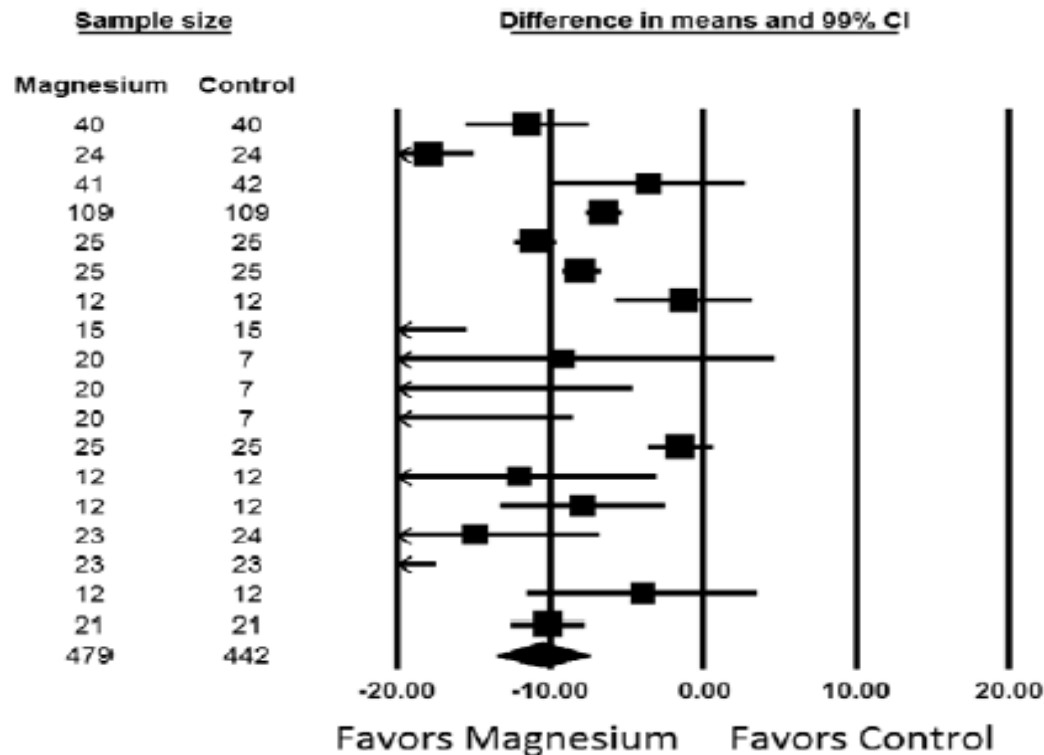
Perioperative systemic magnesium to minimize postoperative pain

De Oliveira et al, Anesthesiology 2013

20 études, 1257 patients

Consommation de morphine H24

Saadawy (2010)³²
 Amor (2008)³³
 Mentis (2008)³⁴
 Ferasatkish (2008)³⁴
 Oguzhan (2008)³⁶
 Ryu (2008)³⁷
 Ozcan (2007)³⁸
 Tauzin-Fin (2006)⁴¹
 (1) Seyhan (2006)⁴²
 (2) Seyhan (2006)⁴²
 (3) Seyhan (2006)⁴²
 Bhatia (2003)⁴³
 Levaux (2003)⁴⁶
 Kara (2002)⁴⁵
 Zarauza (2000)⁴⁸
 Koinig (1998)⁴⁷
 Wilder-Smith (1997)⁴⁸
 Tramer (1996)⁴⁹



Stable anesthesia with alternative to opioids: Are ketamine and magnesium helpful in stabilizing hemodynamics during surgery? A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials

Forget P et al, Best Pract & Res Clin Anaesth 2017

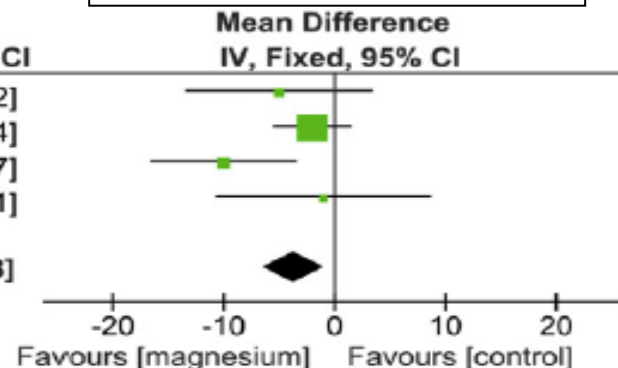
Variabilité de la fréquence cardiaque

6 études, 292 patients

Study or Subgroup	Magnesium			Control			Weight	Mean Difference IV, Fixed, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Altan 2005	5	12	20	10	15	20	11.1%	-5.00 [-13.42, 3.42]
Elsharnouby 2006	22	7	30	24	7	30	62.7%	-2.00 [-5.54, 1.54]
Jee 2009	2	9	17	12	10	15	17.9%	-10.00 [-16.63, -3.37]
Ryu 2008	18	17	25	19	18	25	8.3%	-1.00 [-10.71, 8.71]
Total (95% CI)			92			90	100.0%	-3.68 [-6.49, -0.88]

Heterogeneity: $\chi^2 = 4.75$, $df = 3$ ($P = 0.19$); $I^2 = 37\%$

Test for overall effect: $Z = 2.57$ ($P = 0.01$)



Variabilité de la pression artérielle

Study or Subgroup	Magnesium			Control			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Altan 2005	22	10	20	15	15	20	15.7%	7.00 [-0.90, 14.90]
Cizmeci 2007	19	13	30	17	12	30	16.7%	2.00 [-4.33, 8.33]
Elsharnouby 2006	37	9	30	18	9	30	17.6%	19.00 [14.45, 23.55]
Jee 2009	9	12	17	19	11	15	15.6%	-10.00 [-17.97, -2.03]
Mahmoud 2016	6	11	25	2	9	25	17.1%	4.00 [-1.57, 9.57]
Ryu 2008	29	8	25	27	10	25	17.4%	2.00 [-3.02, 7.02]
Total (95% CI)			147			145	100.0%	4.24 [-3.55, 12.03]

Heterogeneity: $\tau^2 = 84.39$; $\chi^2 = 51.21$, $df = 5$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 90\%$

Test for overall effect: $Z = 1.07$ ($P = 0.29$)

