

Anesthésie sans opioïdes

Pourquoi? Comment?

**Rencontres d'Anesthésie
Sanofi 2018**

Comité Scientifique :
Pr Vincent MINVILLE (Toulouse)
Dr Henri ROSSI (Bayonne)
Pr François SZTARK (Bordeaux)

Samedi 16 et dimanche 17 juin 2018

HOTEL RADISSON BIARRITZ
1, Carrefour Hélanthe
64200 BIARRITZ
Tél : 05 59 01 13 13

Votre contact SANOFI :
Monsieur Olivier Laborie
06 71 17 58 32
email : olivier.laborie@sanofi.com

SANOFI

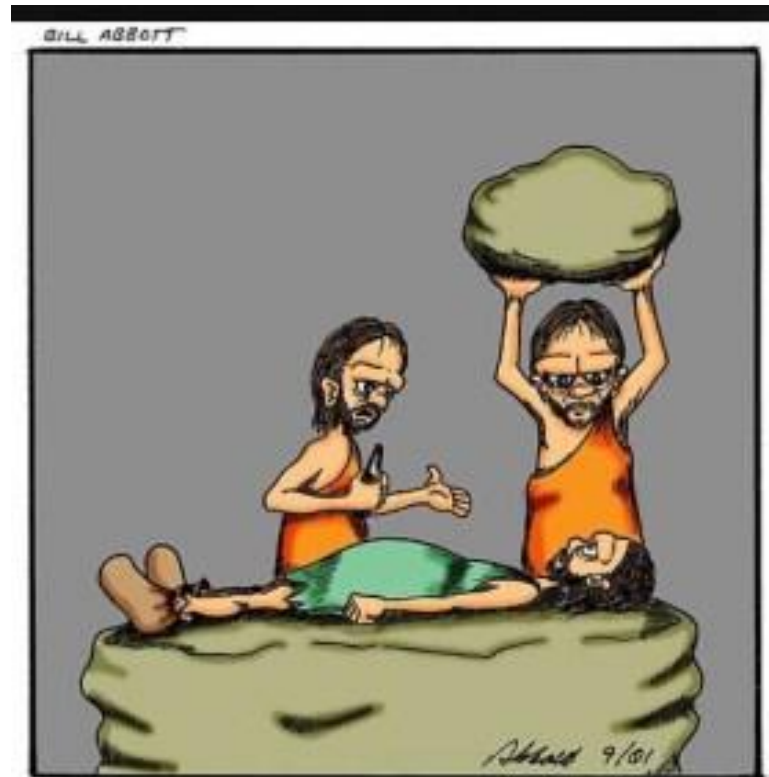
DR MARTIN CHARLOTTE
CHU TOULOUSE

Rencontres d'Anesthésie SANOFI 2018 Biarritz, 17 juin 2018

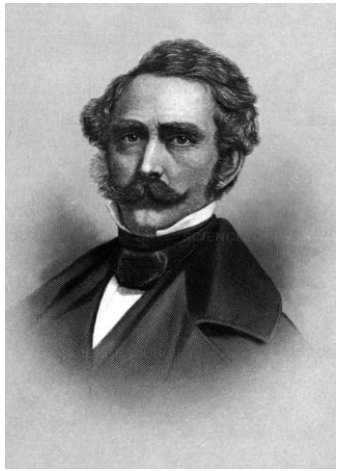
Aucun conflit d'intérêt pour cette présentation

*Sanofi ne recommande en aucun cas l'usage des produits en dehors de leurs indications approuvées.
Merci de consulter le résumé des caractéristiques du(es) produit(s) avant de le(s) prescrire.
Les informations ci-après sont fournies pour un usage médical et scientifique uniquement, et sont destinées exclusivement aux participants de cette manifestation scientifique.*

POURQUOI ?



“...and this is Ralph, your anesthesiologist.”



1846 T.G Morton
1^{ère} AG éther

1960
Opiïdes
de
synthèse



1950
Halothane



Pourquoi utiliser les opioïdes?

Analgésie:

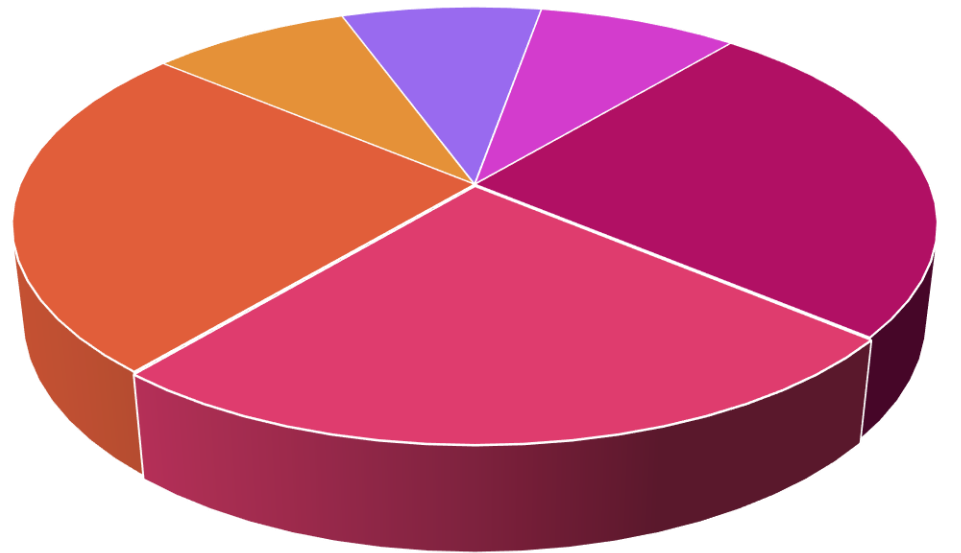
- ▶ Agonistes R mu

Sympatholyse:

- ▶ Inhibition voie noradrénergique descendante

Réduction dose hypnotiques meilleur contrôle CV

Mais.....



- NVPO
- Prurit
- Constipation
- Sédation
- RAU
- Dépression respiratoire

- Retarde la RAAC
- Allonge durée d'hospitalisation
- Coût

Adverse Events Associated With Postoperative Opioid Analgesia: A Systematic Review

Michelle Wheeler,^{*†} Gary M. Oderda,^{*} Michael A. Ashburn,^{‡§} and Arthur G. Lipman^{*‡}

Journal of Pain 2002

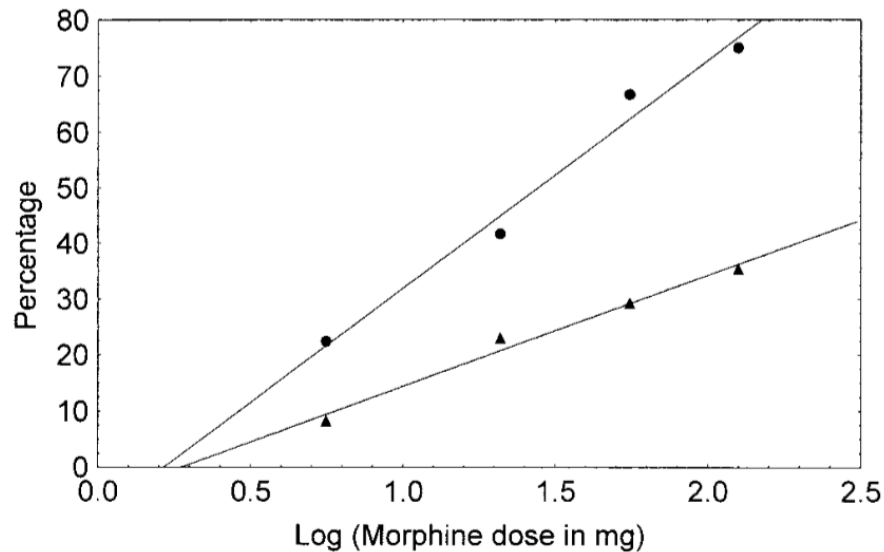
<i>ADVERSE EVENT</i>	<i>EPIDURAL (%)</i>	<i>PCA (%)</i>	<i>INTRATHECAL (%)</i>	<i>INTRAVENOUS/ INTRAMUSCULAR (%)</i>	<i>TRANSDERMAL (%)</i>	<i>ORAL (%)</i>	<i>TOTAL (%)</i>
Respiratory	12/635 (1.9)	8/442 (1.8)	3/182 (1.6)	4/164 (2.4)	17/154 (11.0)	0/19 (0)	44/1596 (2.8)
Pruritus	149/636 (23.4)	82/557 (14.7)	28/162 (17.3)	7/40 (17.5)	27/194 (13.9)	NR	291/1589 (18.3)
Gastrointestinal	158/688 (23.0)	282/761 (37.1)	29/170 (17.1)	71/252 (28.2)	88/144 (61.1)	5/19 (26.3)	630/2034 (31.0)
Urinary retention	36/138 (26.1)	36/220 (16.4)	32/90 (35.6)	4/97 (4.1)	4/95 (4.2)	NR	112/640 (17.5)
CNS effects	79/447 (17.7)	132/389 (33.9)	11/60 (18.3)	104/137 (75.9)	6/64 (9.4)	NR	332/1097 (30.3)

Abbreviation: NR, not reported.

Effets indésirables quelque soit le mode d'administration

Postoperative Nausea and Vomiting Are Strongly Influenced by Postoperative Opioid Use in a Dose-Related Manner

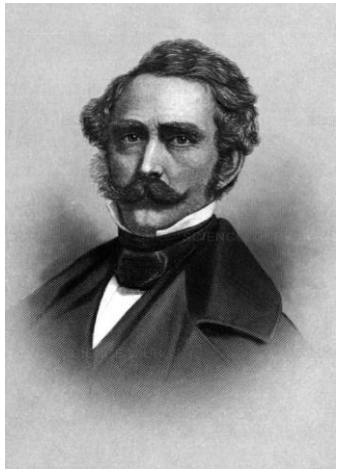
Gregory W. Roberts, B Pharm, FSHP, BCPS*, Tenna B. Bekker, MSc Pharm†, Helle H. Carlsen, MSc Pharm†, Christine H. Moffatt, MBBS, FANZCA†, Peter J. Slattery, MBBS, FANZCA, FFPMANZCA†, and Anna F. McClure, B Pharm, BCPS*



Relation dose - effets secondaires apparaît pour des doses très faibles

Figure 3. Log morphine dose (mg) in the immediate 24 h postoperatively versus vomiting (▲) and nausea (●). Vomiting: $r^2 = 0.98$, $P = 0.008$. Nausea: $r^2 = 0.98$, $P = 0.010$.

Effets secondaires dose dépendant



1846 T.G Morton
1^{ère} AG éther

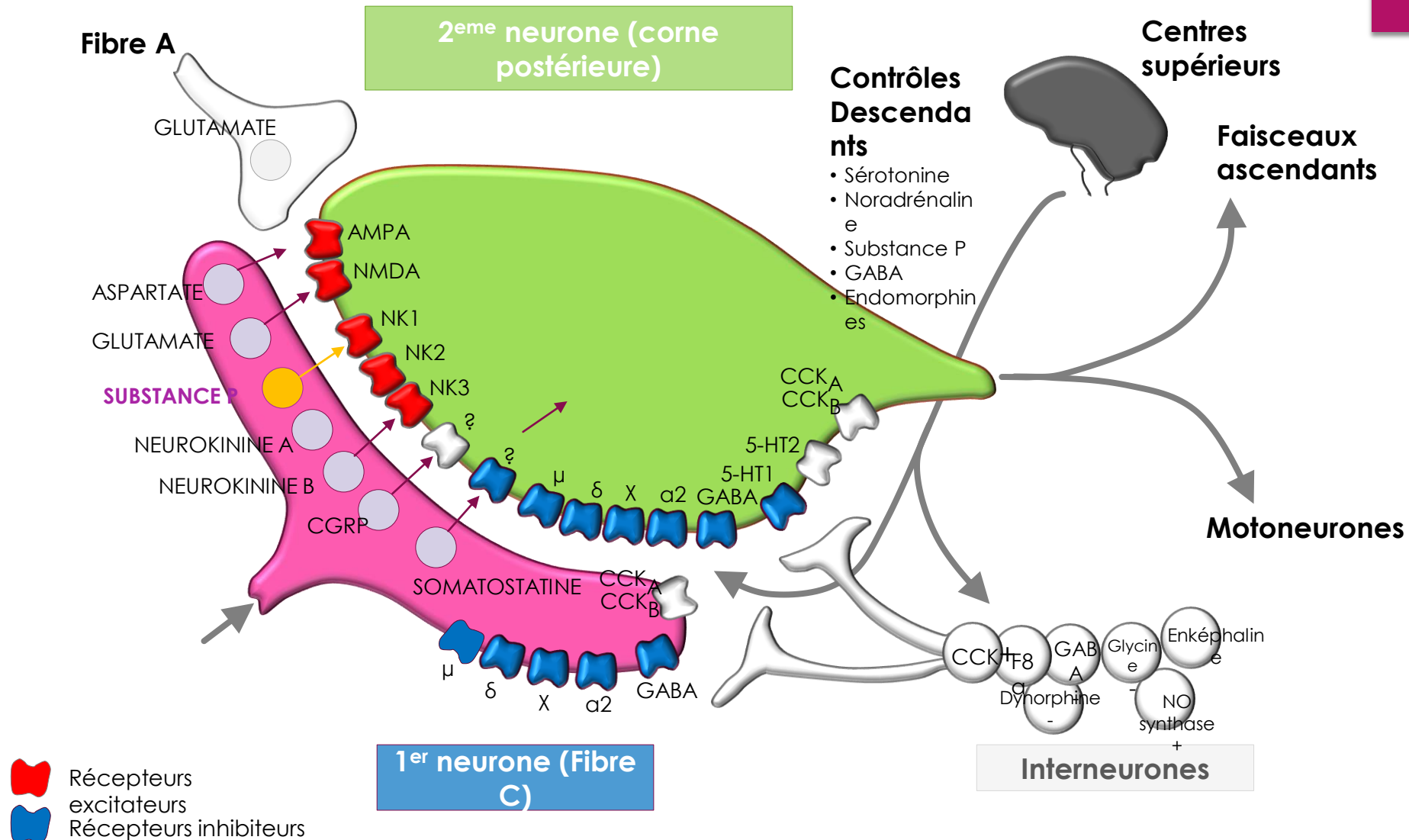
1960
Opiïdes
de
synthèse

1990
Anesthésie balancée
Kehlet



1950
Halothane



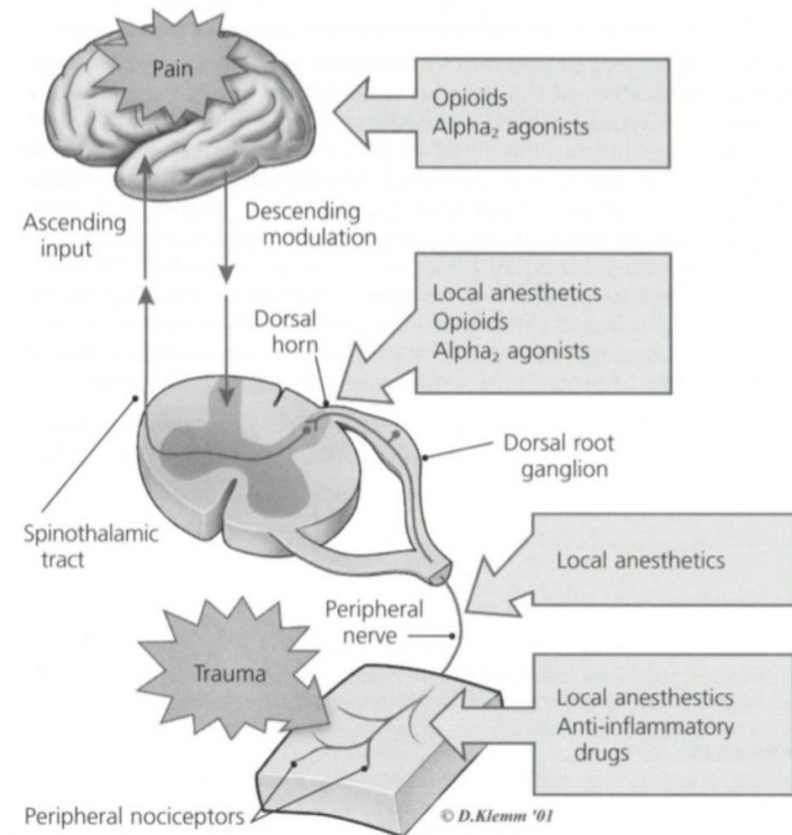


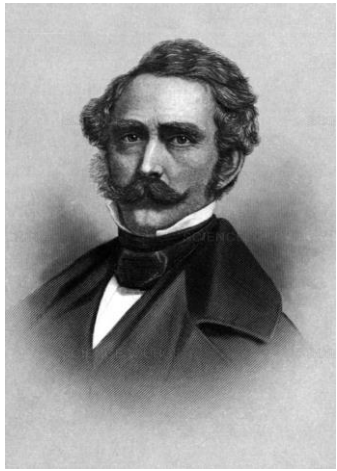
D'après Guirimand D, Le Bars D. Ann Fr Anesth Réanim 1996
Le Bars D, Willer JC. Physiologie de la douleur. Anesthésie Réanimation 2004

Kehlet : Anesthésie balancée

« Association de plusieurs agents ou techniques analgésiques dans le but d'augmenter leur efficacité et/ou de diminuer leurs effets secondaires »

- **Analgésie multi modale**
- **Epargne morphinique**





1846 T.G Morton
1^{ère} AG éther

1960
Opiïdes
de
synthèse

1990
Anesthésie balancée
Kehlet

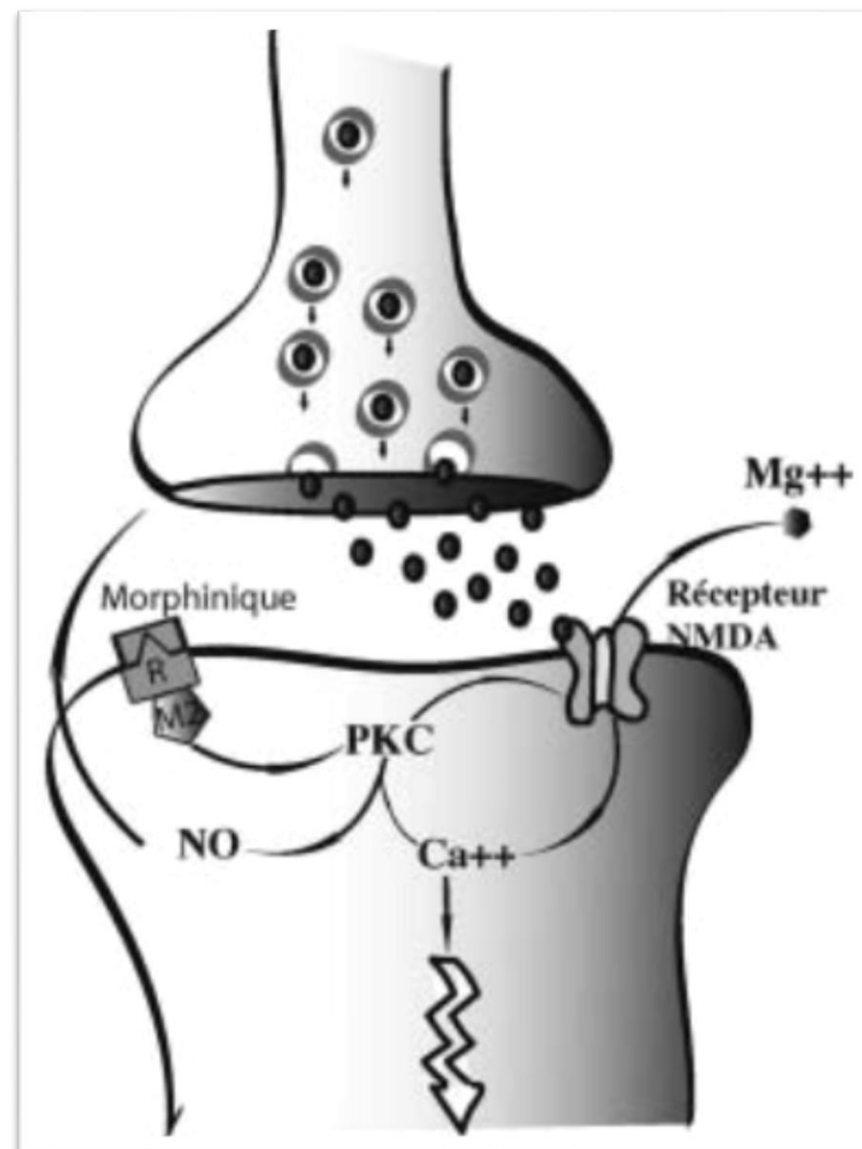
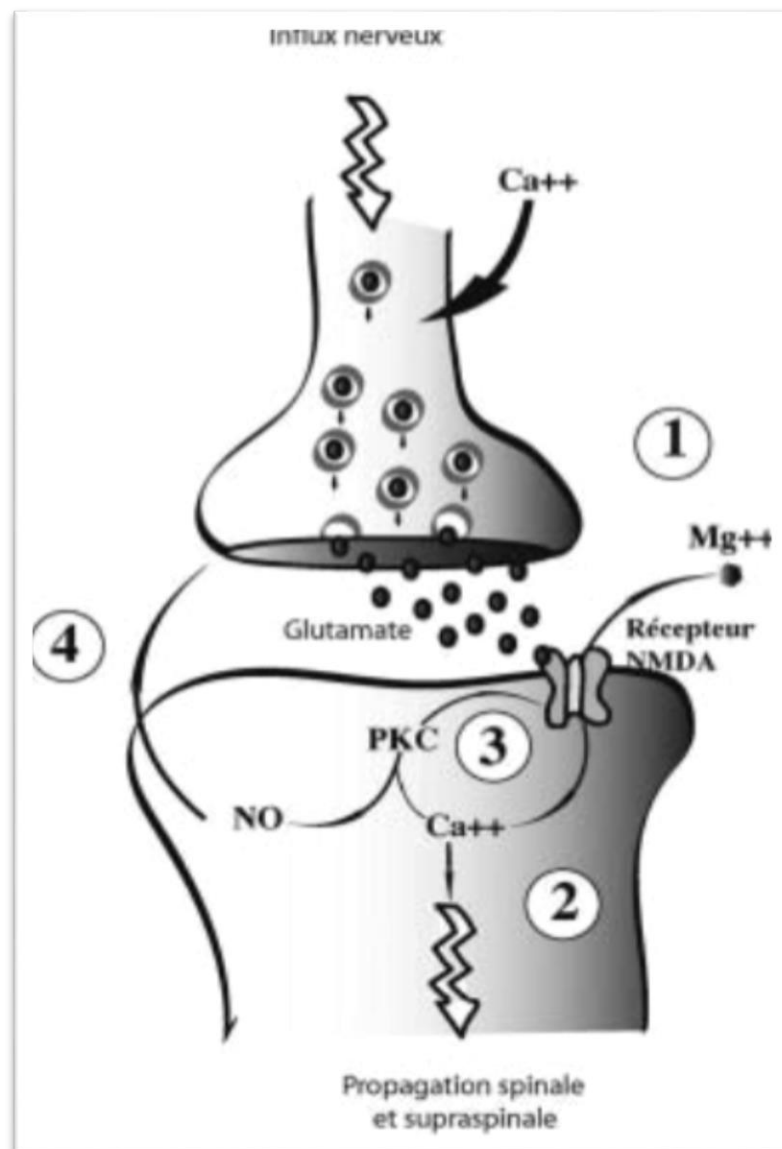
2000
Hyperalgésie



1950
Halothane

1996
Sevoflurane

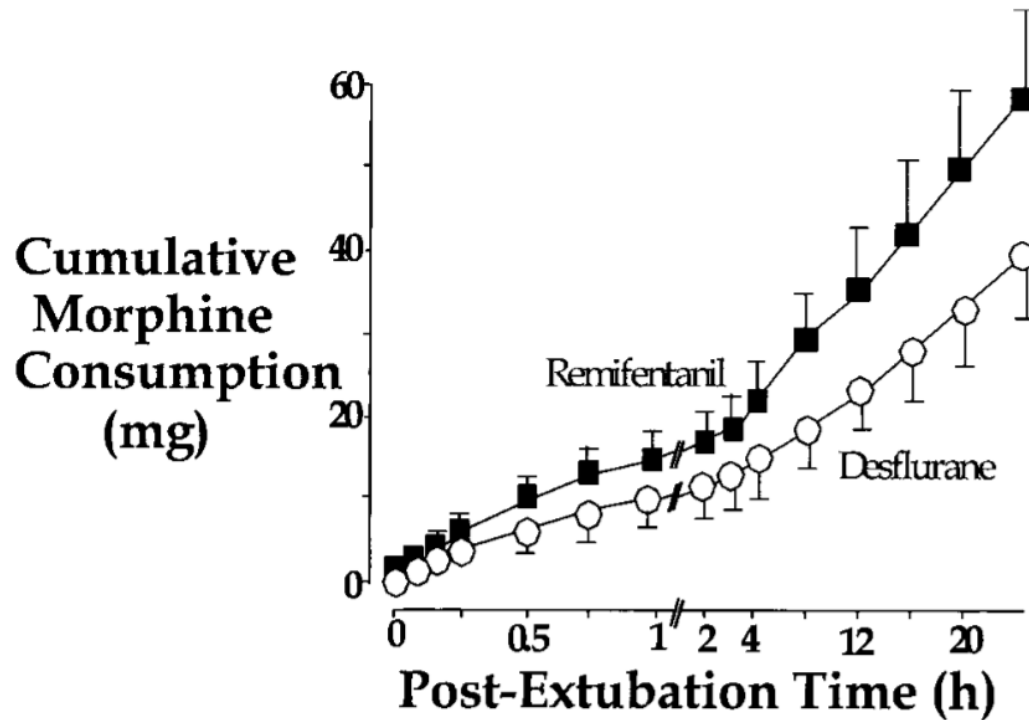




Acute Opioid Tolerance

Intraoperative Remifentanyl Increases Postoperative Pain and Morphine Requirement

Bruno Guignard, M.D.,* Anne Elisabeth Bossard, M.D.,† Carole Coste, M.D.,‡ Daniel I. Sessler, M.D.,§ Claude Lebrault, M.D.,* Pascal Alfonsi, M.D.,* Dominique Fletcher, M.D.,* Marcel Chauvin, M.D.||



Hyperalgésie induite par le rémifentanyl

Predictive Factors of Severe Postoperative Pain in the Postanesthesia Care Unit

	Odds ratio	95% Confidence interval	<i>P</i>
High sufentanil dose ^a	2.68	[1.68–4.29]	<0.001
General anesthesia (vs regional)	3.96	[1.14–13.81]	0.03
Preoperative analgesics	1.91	[1.15–3.18]	0.01

^a High dose sufentanil = dose >0.6 µg/kg.

Autres effets indésirables

► Immunosuppression

Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression.

Sacerdote P et al. Current pharmaceutical design

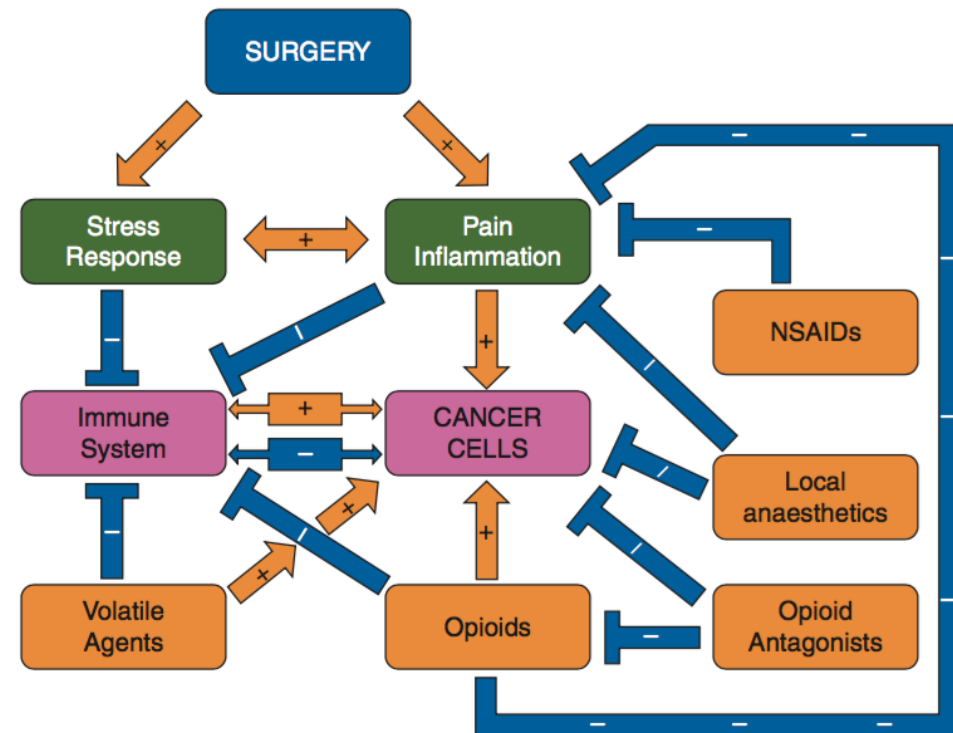
► Neurotoxicité

The neuropathologic effects in rats and neurometabolic effects in humans of large-dose remifentanyl.

Kofke WA et al. Anesth Analg 2002

OPIOIDES ET TUMEUR

- Inhibition cellules NK
- Activation angiogénèse
- Inhibition de l'apoptose



	NSCLC Free	NSCLC recurrence	P-value
Intra-operative anaesthesia data	n=73	n=26	
Sevoflurane MAC-hours	1.6 (0.6)	1.7 (0.8)	0.39
Propofol (mg)	172 (99)	163 (58)	0.67
Intra-operative opioid (mg)	45 (21)	46 (20)	0.84
Intra-operative ketorolac	50 (68%)	13 (50%)	0.12
Intra-operative vasopressors	15 (20.5%)	4 (15.4%)	0.71
Blood loss (ml)	229 (292)	175 (179)	0.39
Blood transfusion	12 (16.4%)	3 (11.5%)	0.5
I.V. lidocaine (mg)	80 (32)	62 (25)	0.38
Intercostal block bupivacaine dose (mg)	106 (37)	100 (42)	0.57
PACU initial mean arterial pressure	83 (32)	88 (22)	0.43
PACU initial heart rate	75 (15)	71 (11)	0.24
Operative data			
ASA*			0.12
I	0	0	
II	20 (27%)	11 (44%)	
III	54 (73%)	14 (56%)	
Duration of surgery (min)	126 (44)	122 (45)	0.64
Duration of hospitalization (h)	106 (106)	72 (32.9)	0.17
Clinical pathology data			
Stage*			0.94
Ia	52 (70.3%)	18 (72%)	
Ib	17 (23%)	5 (20%)	
IIa	5 (15%)	2 (8%)	
Perioperative data			
NRS at 0–2 h	7 (3)	5 (3)	0.642
NRS at 2–8 h	5 (2)	5.0 (2)	0.822
NRS at 8–24 h	5 (2)	5 (2)	0.998
NRS at 24–48 h	5 (2)	5 (2)	0.752
NRS at 48–72 h			
Opioid consumption at 0–2 h			
Opioid consumption at 2–24 h			
Opioid consumption at 24–48 h			
Opioid consumption at 48–72 h			
Opioid consumption at 72–96 h			
Total postoperative opioid consumption (mg)			
Paracetamol consumption at 0–24 h			
Paracetamol consumption at 24–48 h			
Paracetamol consumption at 48–72 h			
Paracetamol consumption at 72–96 h			
Total postoperative paracetamol consumption (mg)			
Paracetamol consumption at 24–48 h (mg)	747 (919)	871 (937)	0.57
Paracetamol consumption at 48–72 h (mg)	463 (787)	478 (596)	0.93
Paracetamol consumption at 72–96 h (mg)	213 (554)	170 (415)	0.69
Total postoperative paracetamol consumption (mg)	1910 (2180)	1810 (1580)	0.83

Association of increased postoperative opioid administration with non-small-cell lung cancer recurrence: a retrospective analysis

D. P. Maher^{1*}, W. Wong¹, P. F. White^{1,2}, R. McKenna Jr¹, H. Rosner¹, B. Shamloo¹, C. Louy¹, R. Wender¹, R. Yumul^{1,3} and V. Zhang¹

BJA 2014

	NSCLC Free	NSCLC recurrence	P-value
Total postoperative opioid consumption (mg)	124 (101)	232 (355)	0.020*

Anesthésie sans opioïdes

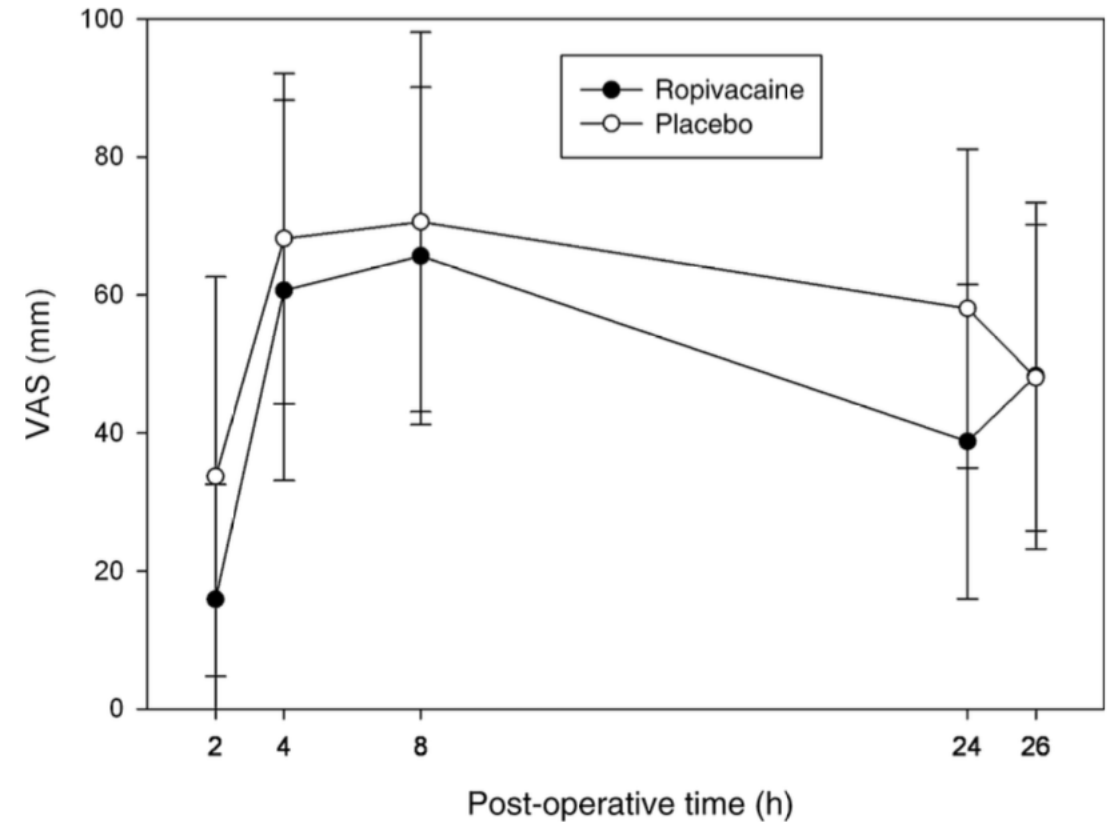
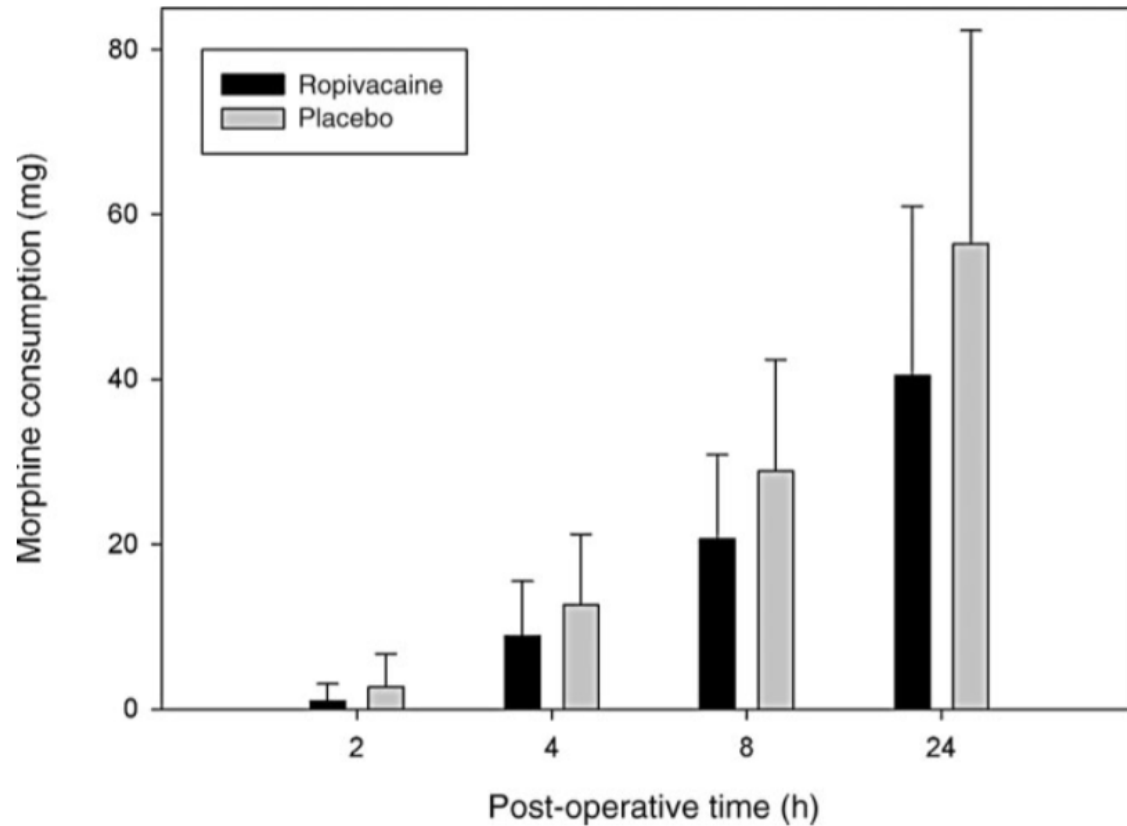
Comment ?

Anesthésie loco-régionale

- ▶ Adjuvants
- ▶ Infiltrations
- ▶ Bloc distaux

« Il est recommandé, chaque fois que possible, de proposer une technique d'analgésie utilisant les anesthésiques locaux et de préférer les blocs périphériques aux blocs centraux dès que possible, car ils sont associés à un meilleur rapport bénéfice/ risque. »

BLOC CANAL DES ADDUCTEURS VS PLACEBO



Anti inflammatoires

- ▶ Epargne morphinique 30 à 50% même pour une injection

Elia et al. Anesthesiology 2005

- ▶ Réduction des effets secondaires
 - ❖ NVPO - 30% (-0,9% de nausées a chaque mg de morphine épargnés)
 - ❖ Sédation - 29%

Marret et al. Anesthesiology 2005

CORTICOIDES

- ▶ Epargne morphinique
- ▶ Réduction score douleur post op
- ▶ Réduction des NVPO
- ▶ Réduction durée d'hospitalisation

Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain

A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Gildásio S. De Oliveira, Jr., M.D.,* Marcela D. Almeida, M.D.,† Honorio T. Benzon, M.D.,‡
Robert J. McCarthy, Pharm.D.§

Pain 2011

Dexaméthasone bolus 8 mg

SULFATE DE MAGNESIUM

- ▶ Inhibition R NMDA
- ▶ Littérature pauvre et résultats contradictoires
- ▶ Méta analyse en faveur: Réduction consommation morphine post op, pas d'effet sur NVPO, EVA réduite à H6 NS à H24

Murphy et al.

Middle East J Anesthesiol 2013

- ▶ Potentialisation si association avec Kétamine

Jabbour HJ et al.

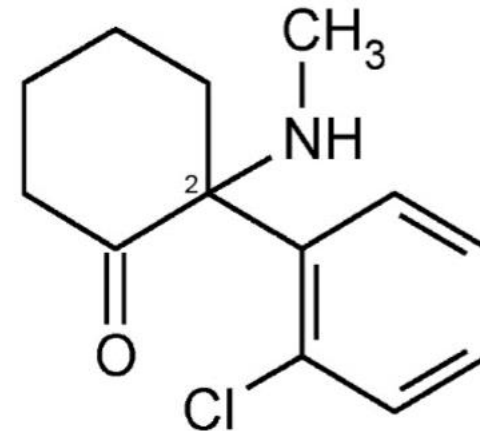
Acta Anaesthesiol Scand. 2014

KETAMINE

Inhibiteur non compétitif du glutamate sur les récepteurs NMDA

Actions:

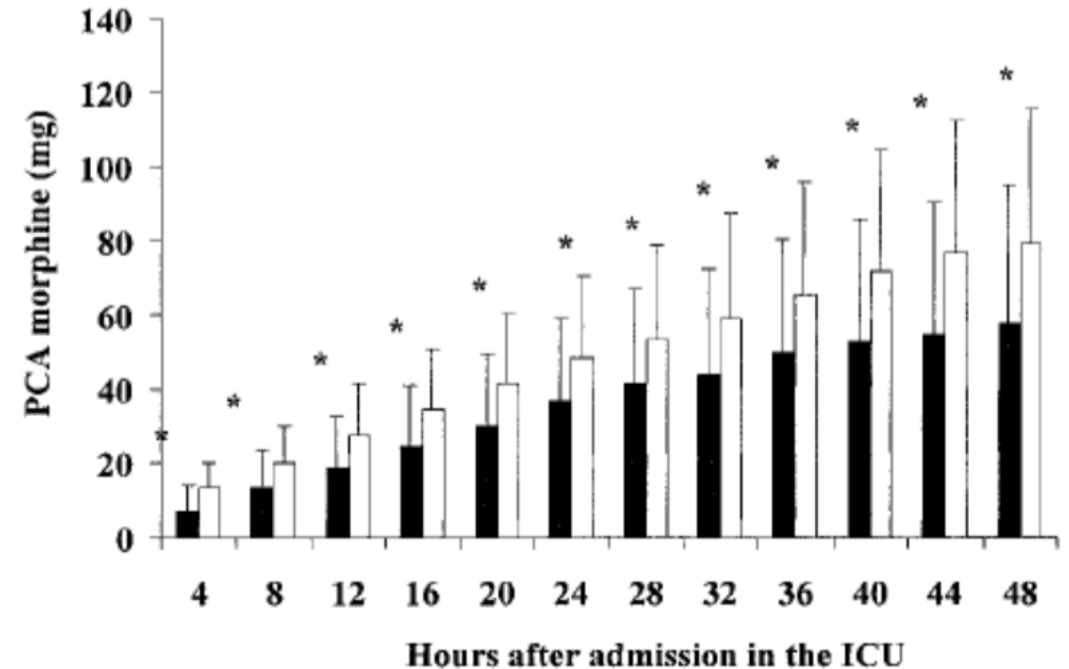
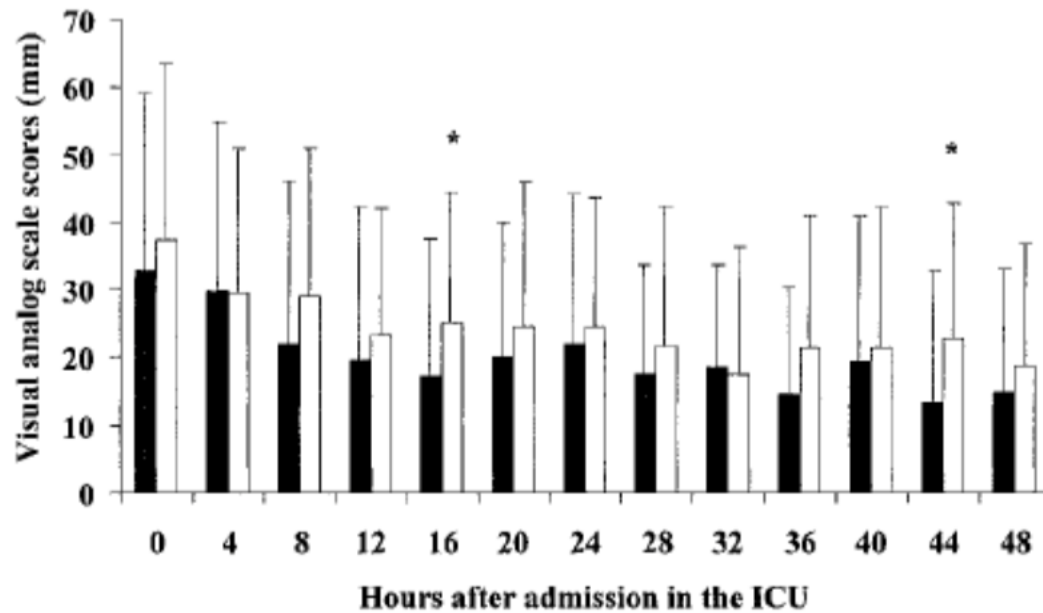
- ▶ Hypnotique
- ▶ Analgésie
- ▶ Anti dépresseur
- ▶ Anti hyperalgésique



The Effects of Small-Dose Ketamine on Morphine Consumption in Surgical Intensive Care Unit Patients After Major Abdominal Surgery

Nicolas Guillou, MD*, Michèle Tanguy, MD*, Philippe Seguin, MD*, Bernard Branger, MD†, Jean-Pierre Campion, MD‡, and Yannick Mallédant, MD*

Kétamine bolus 0,5mg/kg
puis IVSE 2µg/kg/min



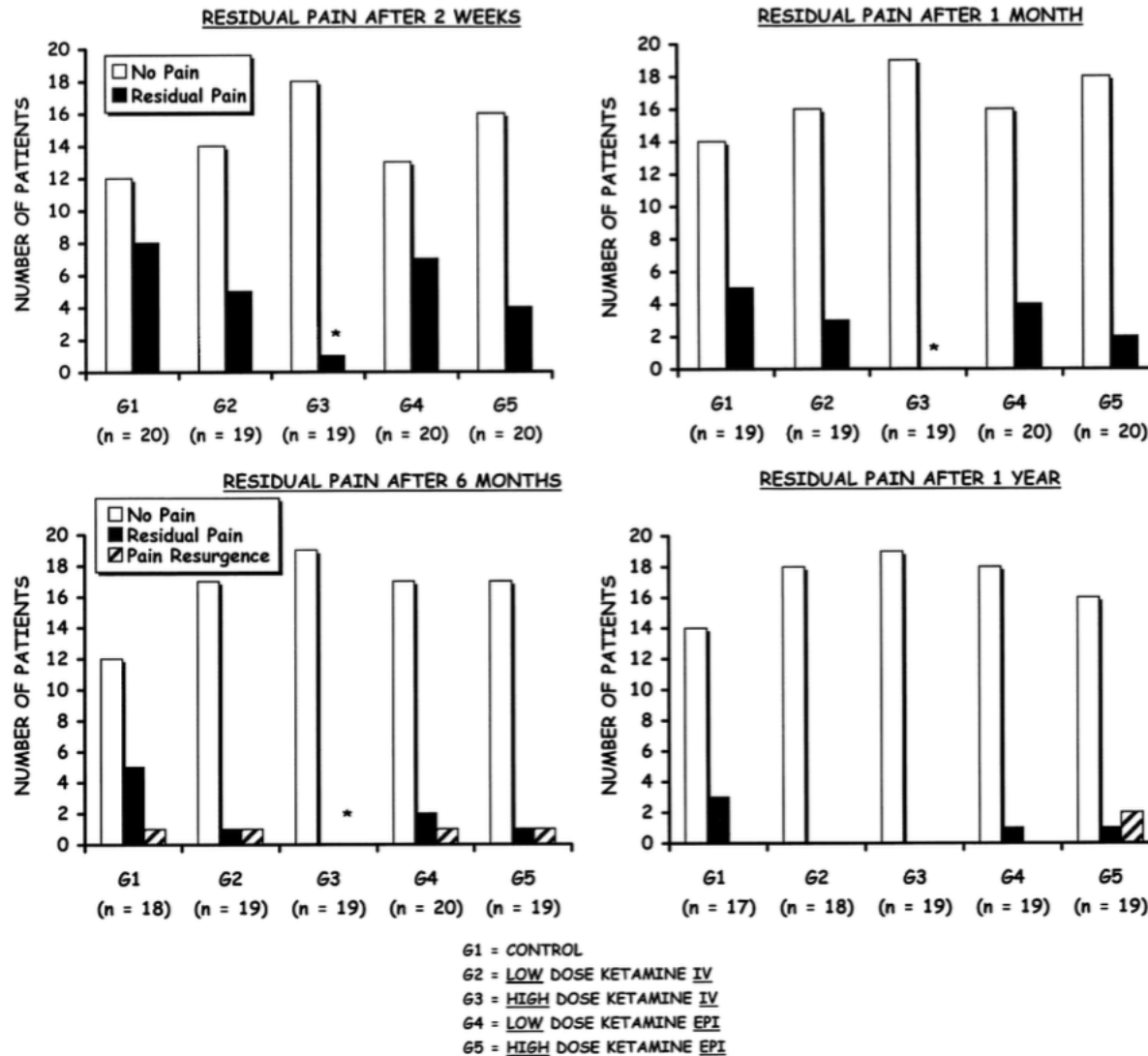
Perioperative ketamine for acute postoperative pain (Review)

Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso EA

Utilisation de la Kétamine en per opératoire

- Réduction conso morphinique post opératoire H24
- Réduction NVPO

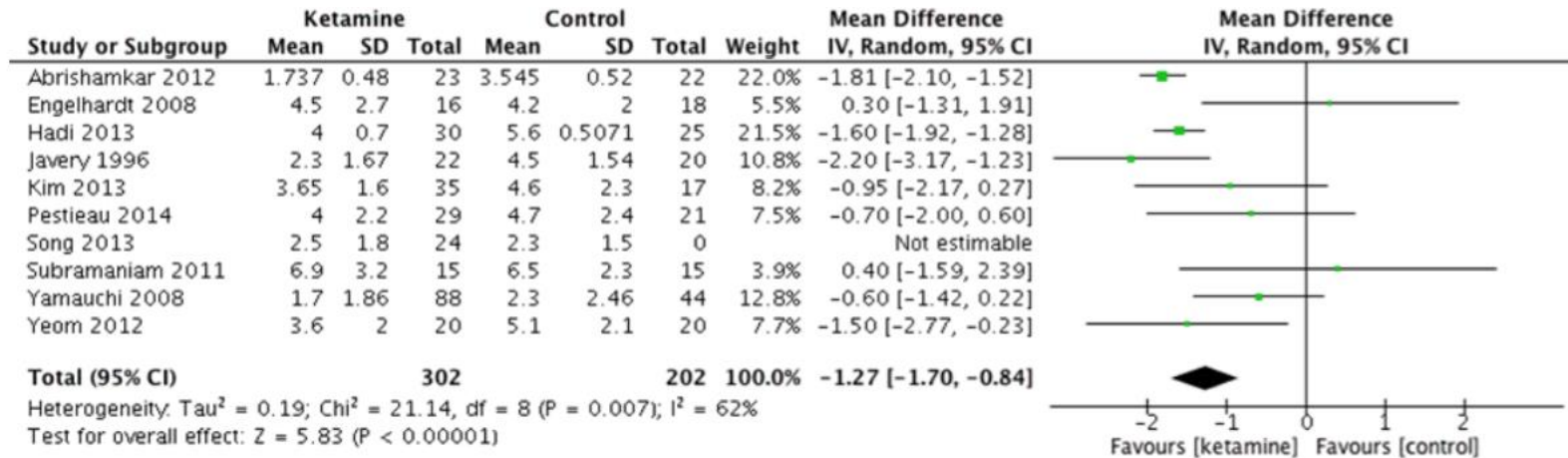




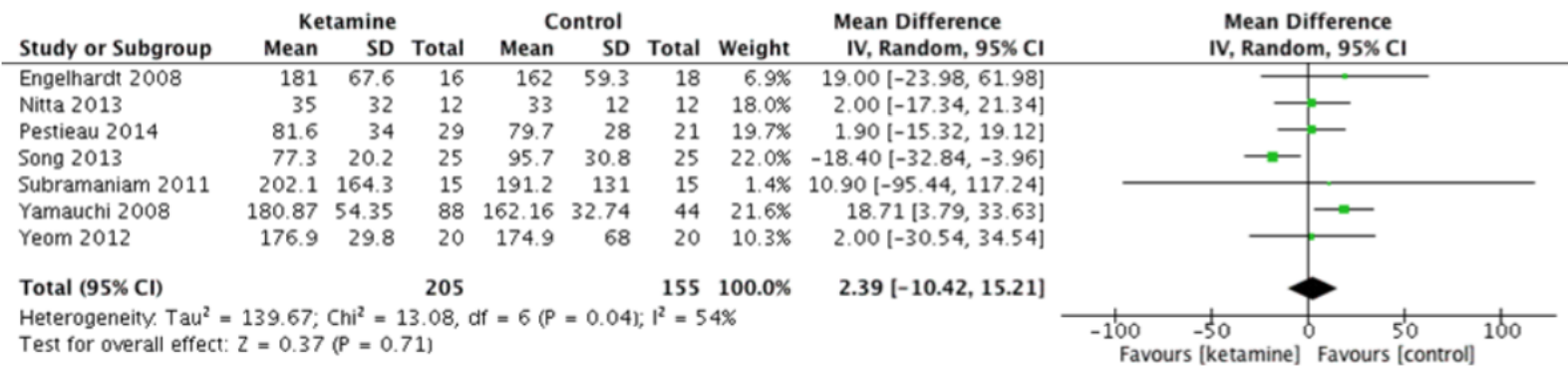
Kétamine réduit l'incidence de la douleur chronique

- Utilisation IV et fortes doses
- Bolus 0,5 mg/kg relais IVSE 0,25 mg/kg/h

CHIRURGIE RACHIS



Score de douleur à H 24



Consommation morphine H 24

Intraoperative Ketamine Reduces Perioperative Opiate Consumption in Opiate-dependent Patients with Chronic Back Pain Undergoing Back Surgery

Randy W. Loftus, M.D.,* Mark P. Yeager, M.D.,† Jeffrey A. Clark, M.D.,*
Jeremiah R. Brown, M.S., Ph.D.,‡ William A. Abdu, M.S., M.D.,§ Dilip K. Sengupta, M.D., Ph.D.,||
Michael L. Beach, M.D., Ph.D.†

	Placebo	Ketamine	<i>P</i> Value
Bolus 0,5 mg/kg entretien 0,1 mg/kg/h			
24 hr ME, total mg/24 hr	202 (176)	142 (82)	0.032
48 hr ME, total mg/48 hr	309 (341)	195 (111)	0.029
Réduction consommation morphinique			
48 hr ME Adjusted, mg*	323 (347)	203 (109)	0.045

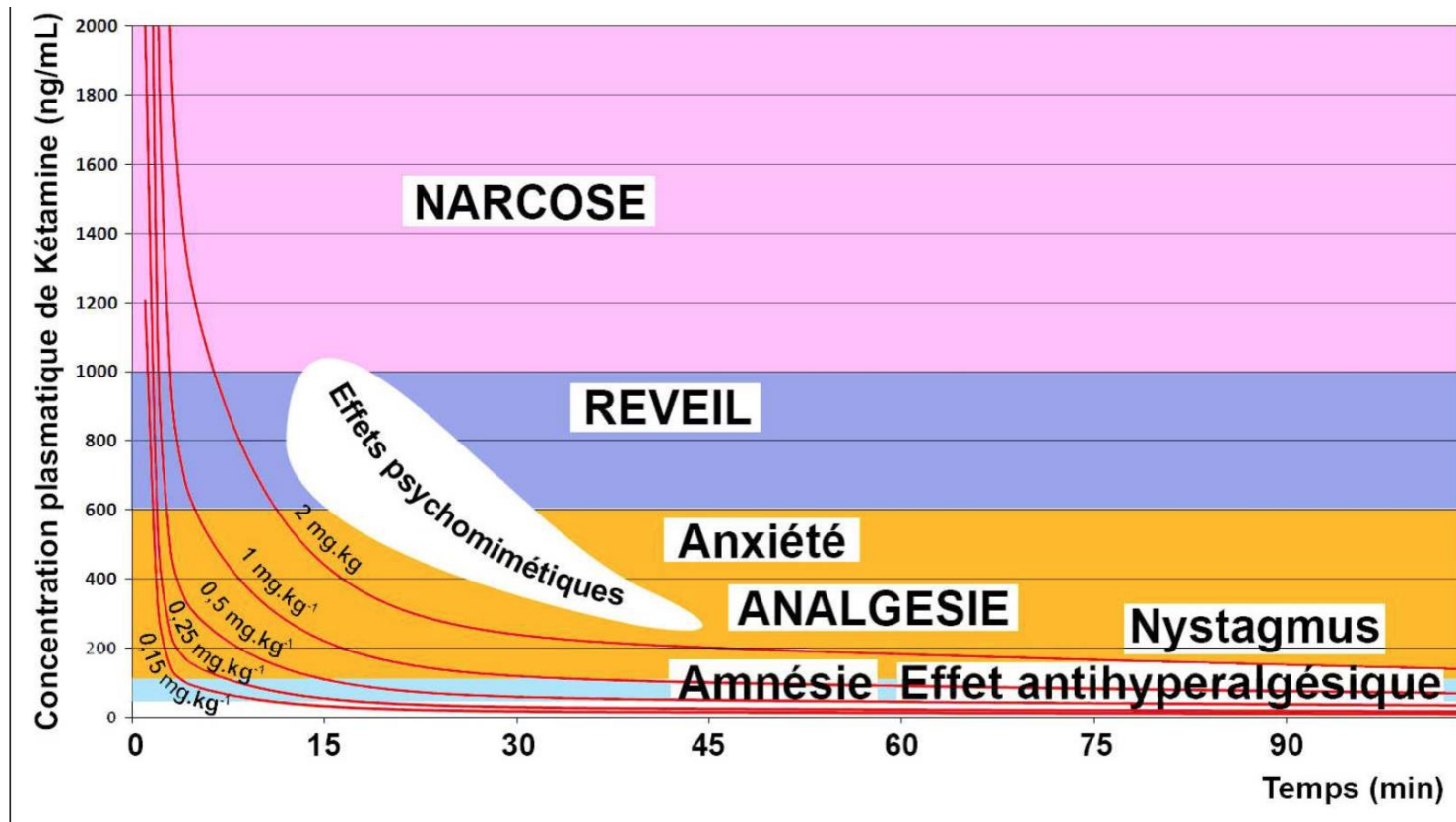
	Ketamine		Placebo		<i>P</i>
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	
≥36 mg/24 h OR*					
24-h PCA IV morphine	51	74 (37)	48	118 (50)	<0.001
<36 mg/24 h OR*					
24-h PCA IV morphine	21	29 (16)	25	34 (15)	0.272

* Preoperative opioid consumption is stratified by $\geq$ or $<$ 36 mg/24 hours OR morphine equivalents.
PCA, patient-controlled analgesia.

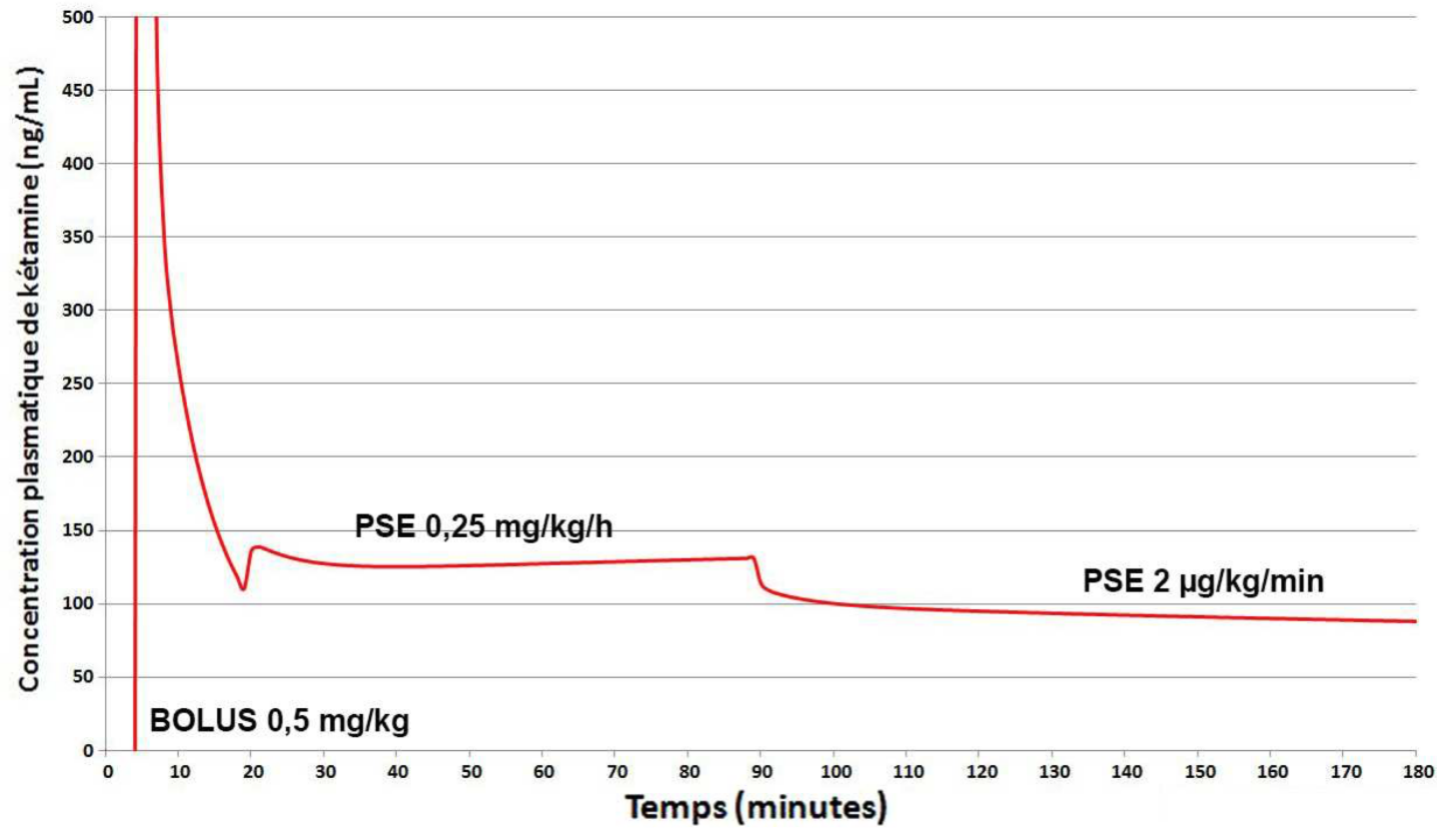
Réduction consommation morphinique patient sous traitement opioïdes au long cours

- Sédation, retard de réveil
- Effet psycho-mimétiques (sévère 1,4%)

Green SM et al. Ann Emerg Med. 2011.



Effets psychomimétiques apparaissent dès 50 ng/mL et majeurs > 500 ng/mL



Action hyperalgésique > 20 ng/mL

Analgésique > 100-200 ng/mL

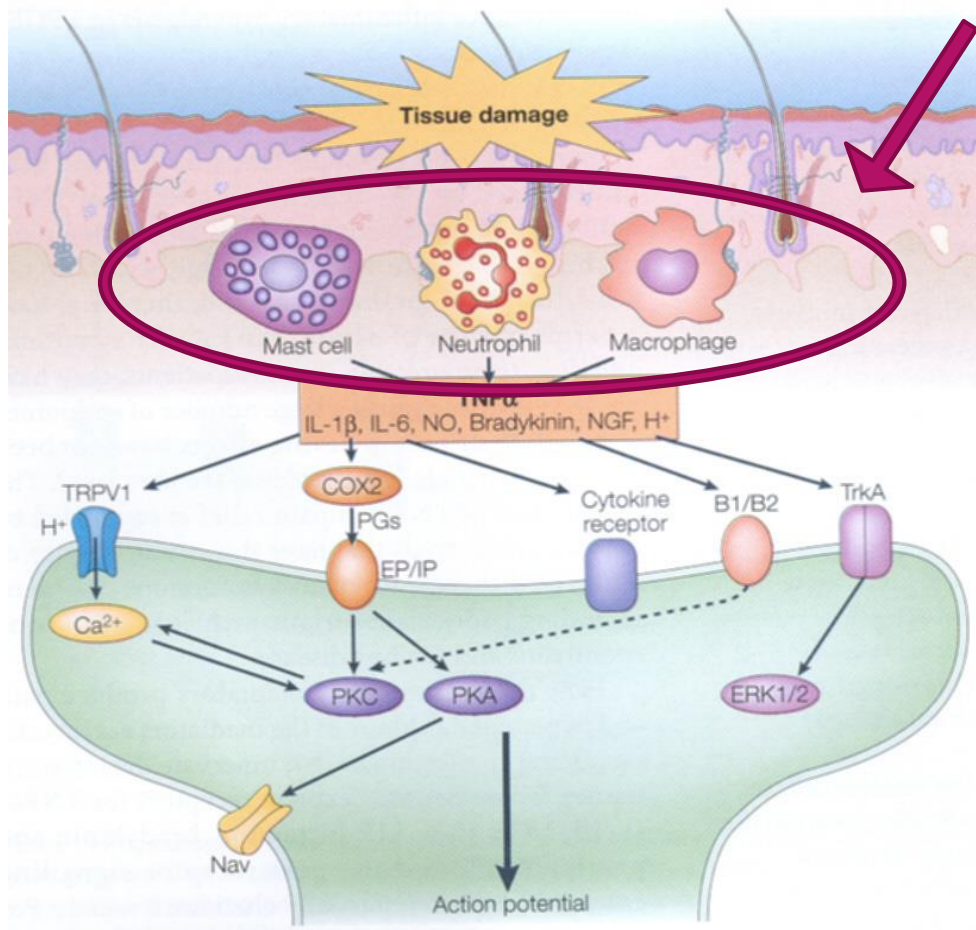
SCHEMA UTILISATION

- ▶ Bolus induction : **0,5 mg/kg**
- ▶ Entretien IVSE : **0,15 à 0,25 mg/kg/H**

LIDOCAINE

Analgésique

- ▶ Augmentation du seuil d'excitabilité des fibres A δ et C
- ▶ Inhibition corne dorsale postérieure inhibition R NMDA et R neurokines.
- ▶ Atténuation phénomène de **wind-up** (emballement, hypersensibilité) responsables de l'hyperalgie.



Action anti inflammatoire

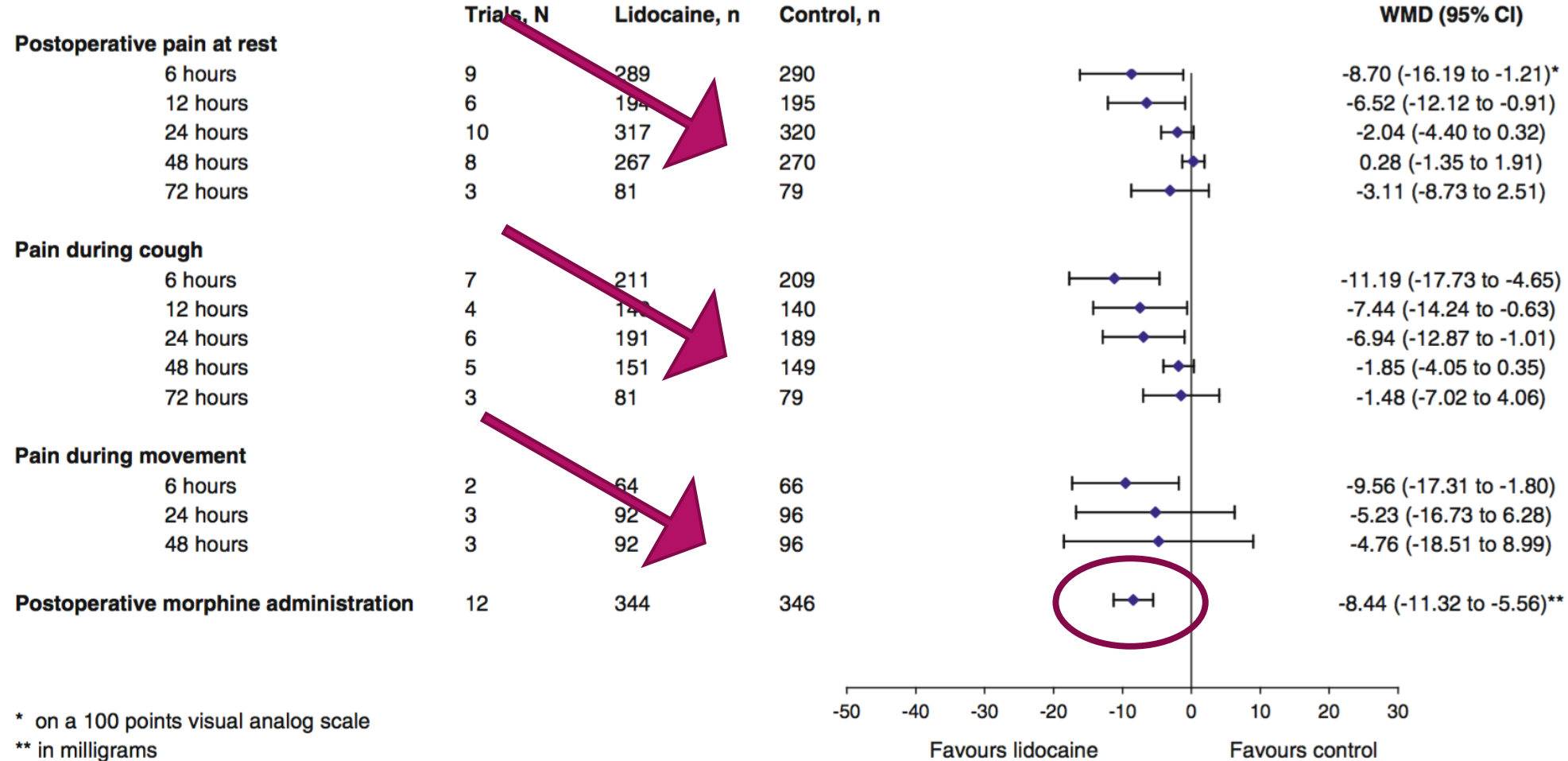


Fig. 2 Postoperative pain and opioid requirement

Intravenous Lidocaine Infusion Facilitates Acute Rehabilitation after Laparoscopic Colectomy

Abdourahamane Kaba, M.D.,* Stanislas R. Laurent, M.D.,† Bernard J. Detroz, M.D.,† Daniel I. Sessler, M.D.,‡ Marcel E. Durieux, M.D., Ph.D.,§ Maurice L. Lamy, M.D.,|| Jean L. Joris, M.D., Ph.D.#

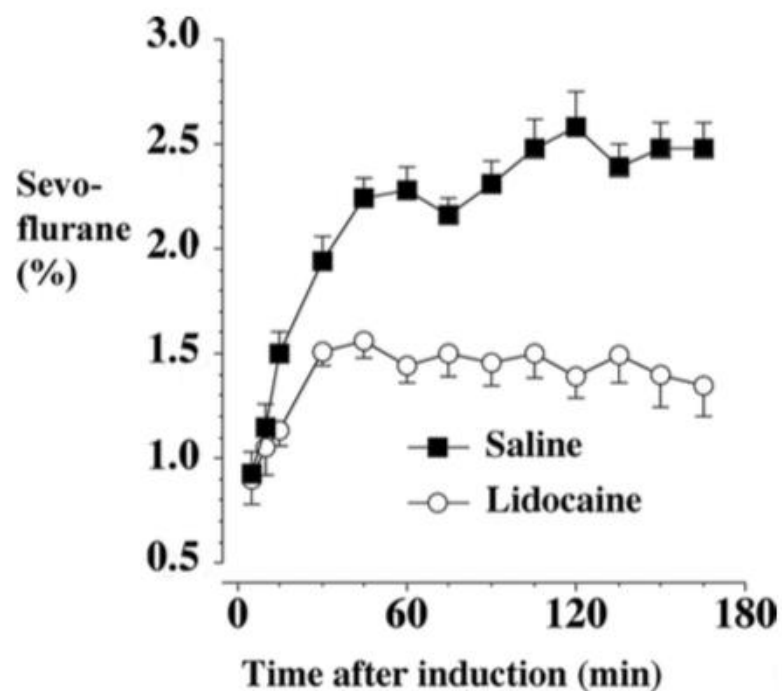


Table 3. Bowel Function and Duration of Hospitalization

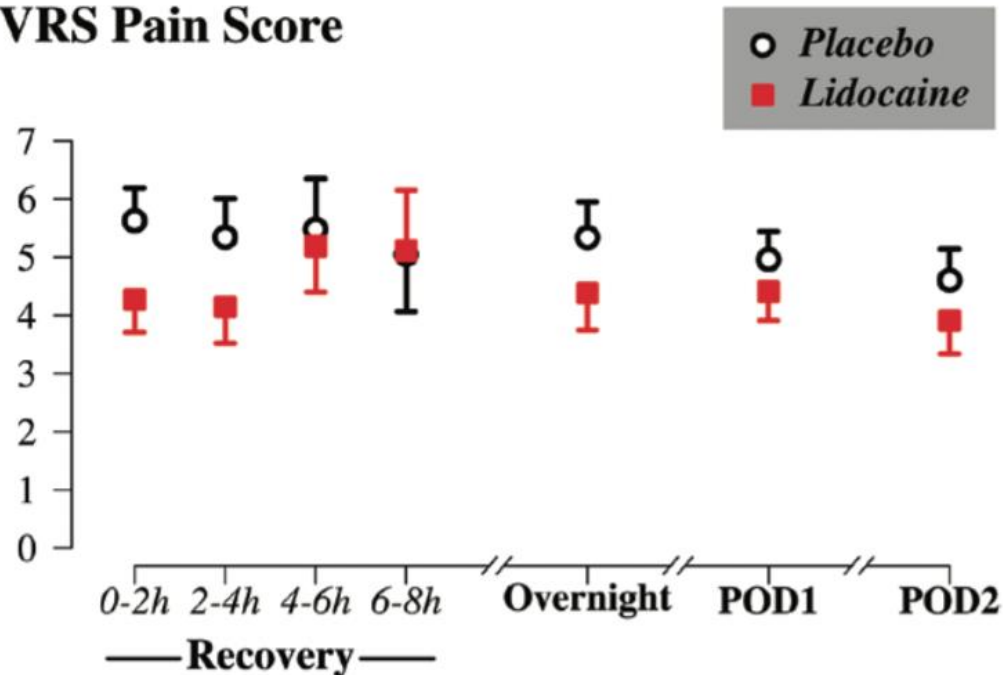
	Saline	Lidocaine	P Value
First Flatus (hours)	28 [25–33]	17 [11–24]	< 0.001
Defecation (hours)	51 [41–70]	28 [24–37]	0.001
Hospital stay (days)	3 [3–4]	2 [2–3]	0.001

Data are presented as median [25–75% interquartile range].

Effect of Perioperative Intravenous Lidocaine Administration on Pain, Opioid Consumption, and Quality of Life after Complex Spine Surgery

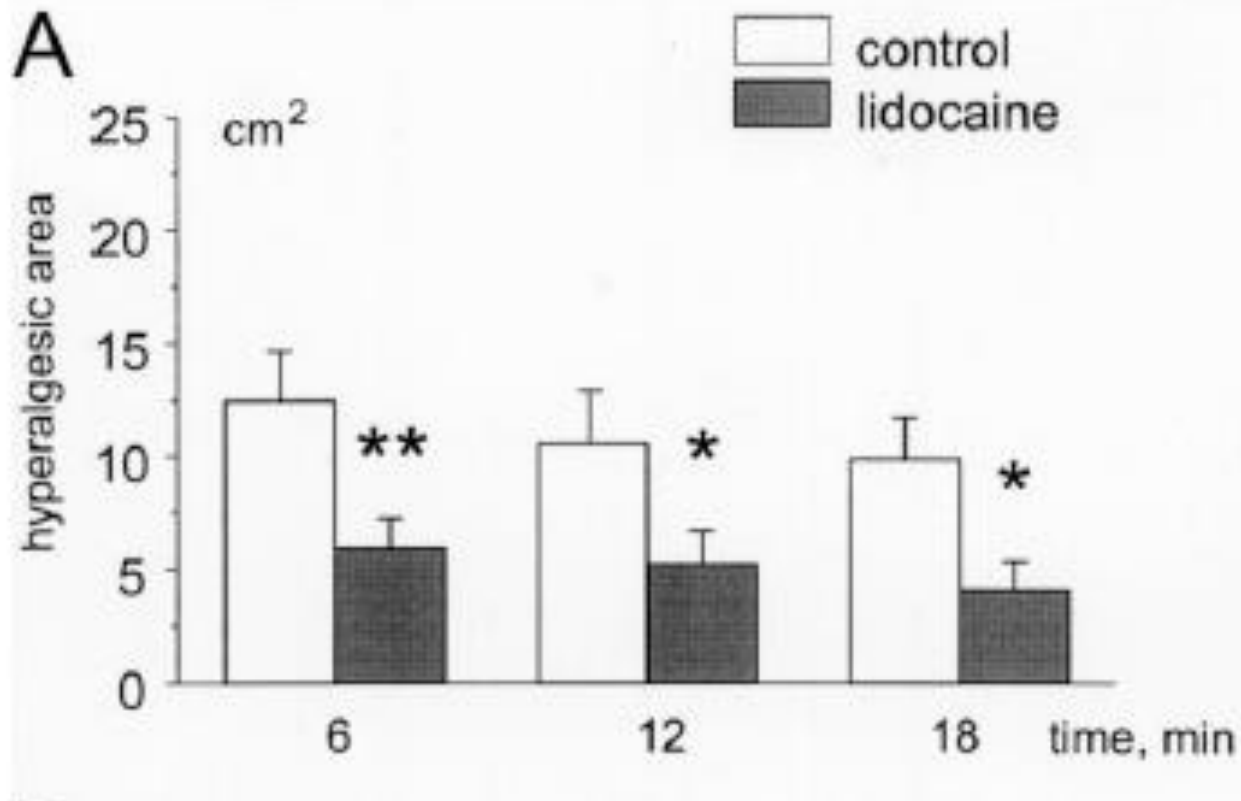
Ehab Farag, M.D., F.R.C.A.,* Michael Ghobrial, M.D.,† Daniel I. Sessler, M.D.,‡
Jarrod E. Dalton, Ph.D.,§ Jinbo Liu, M.D.,|| Jae H. Lee, B.A.,# Sherif Zaky, M.D.,**
Edward Benzel, M.D.,†† William Bingaman, M.D.,‡‡ Andrea Kurz, M.D.§§

A VRS Pain Score

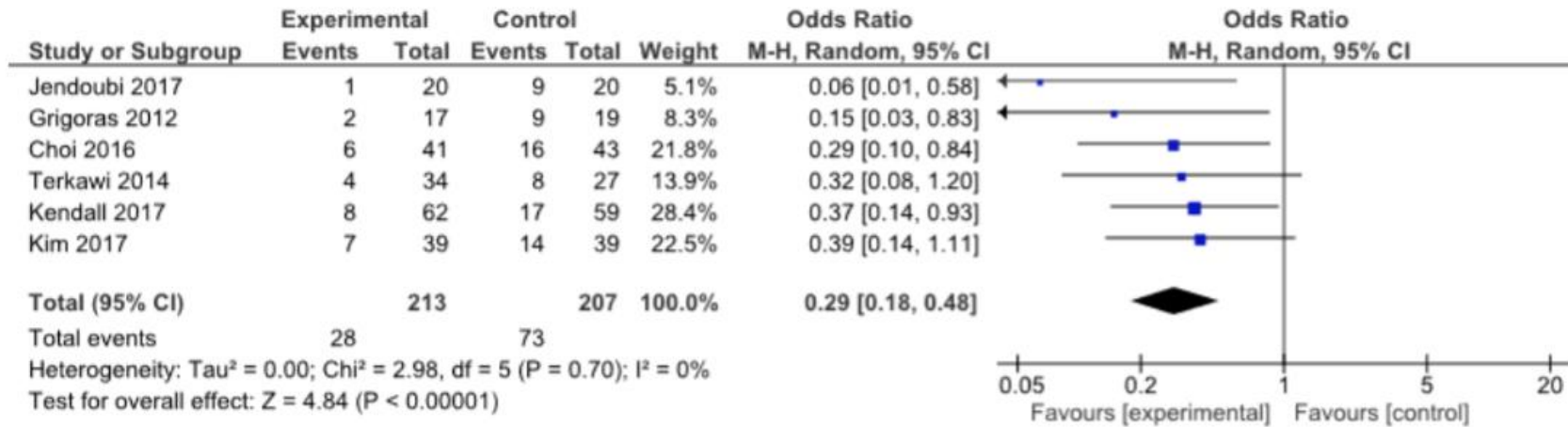


Lido IVSE 2 mg/kg/h vs placebo
chirurgie rachis

- Réduction des scores de douleur
- Réduction consommation morphine



- Volontaires sains
- Stimuli nociceptif répétés

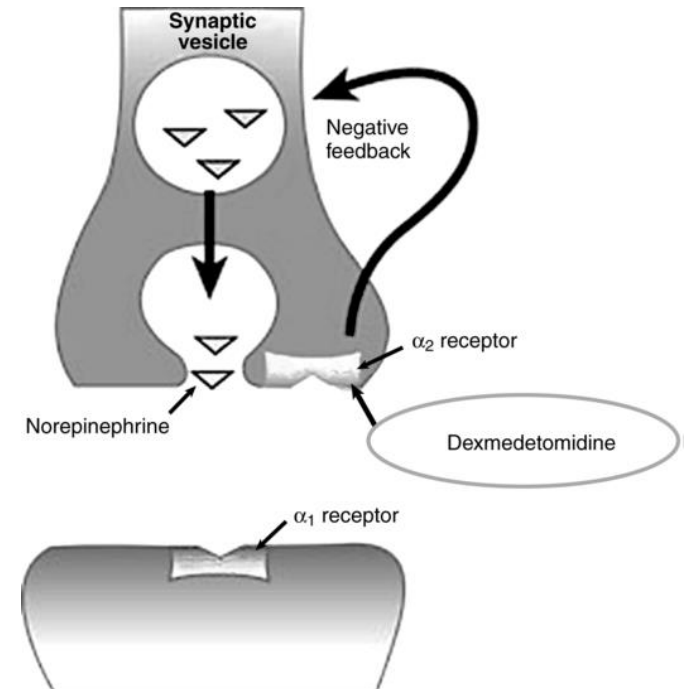


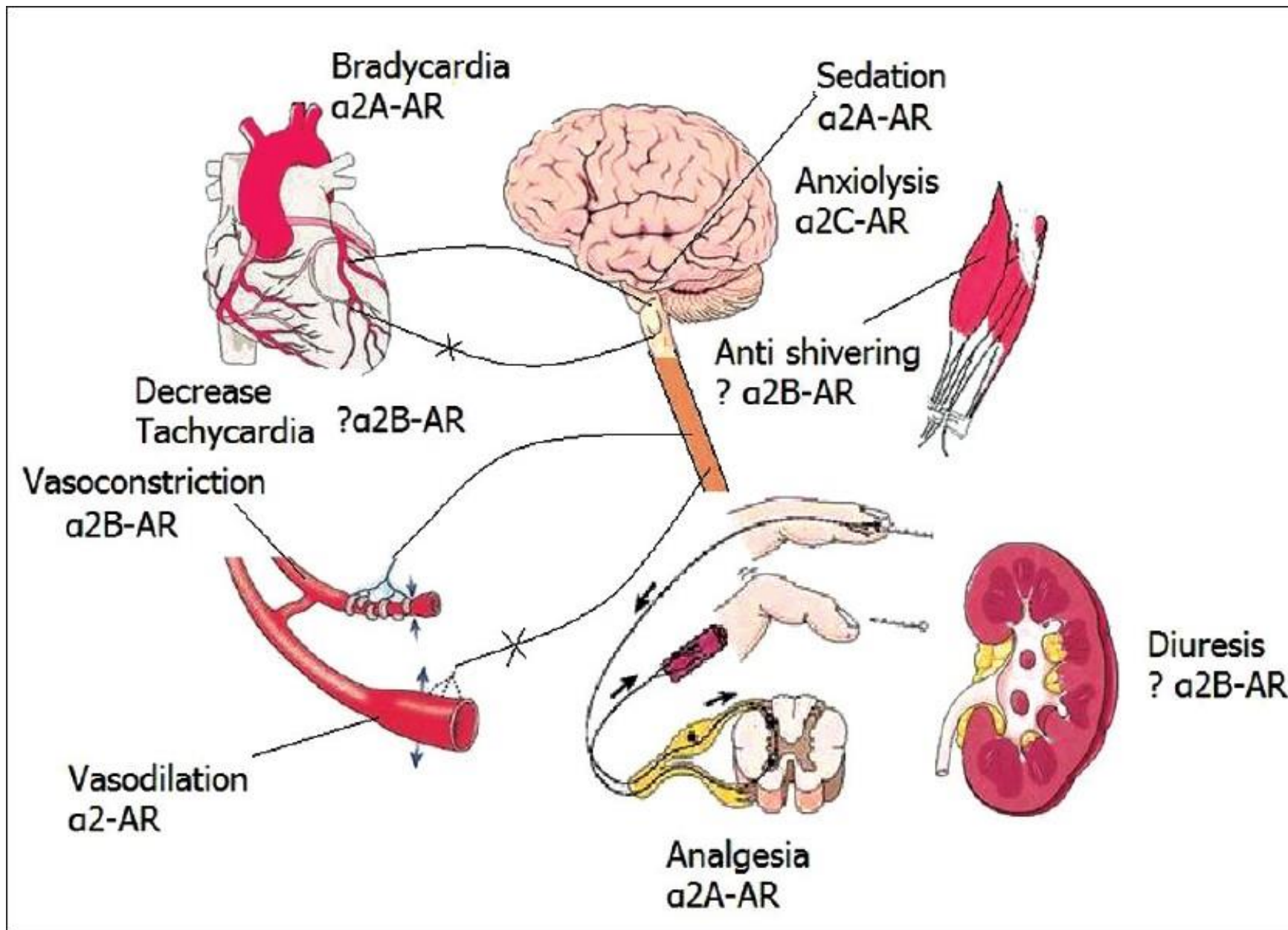
- ❖ 6 études
- ❖ Chirurgie carcinologique
- ❖ Réduction douleurs chroniques à 3 et 6 mois

DEXMEDETOMIDINE

Agonistes spécifique récepteurs alpha 2 adrénergiques

- ▶ Clonidine, Dexmédétomidine
- ▶ Affinité 6 fois plus forte
- ▶ Durée action plus courte (demie vie 2h)
- ▶ Métabolisme hépatique





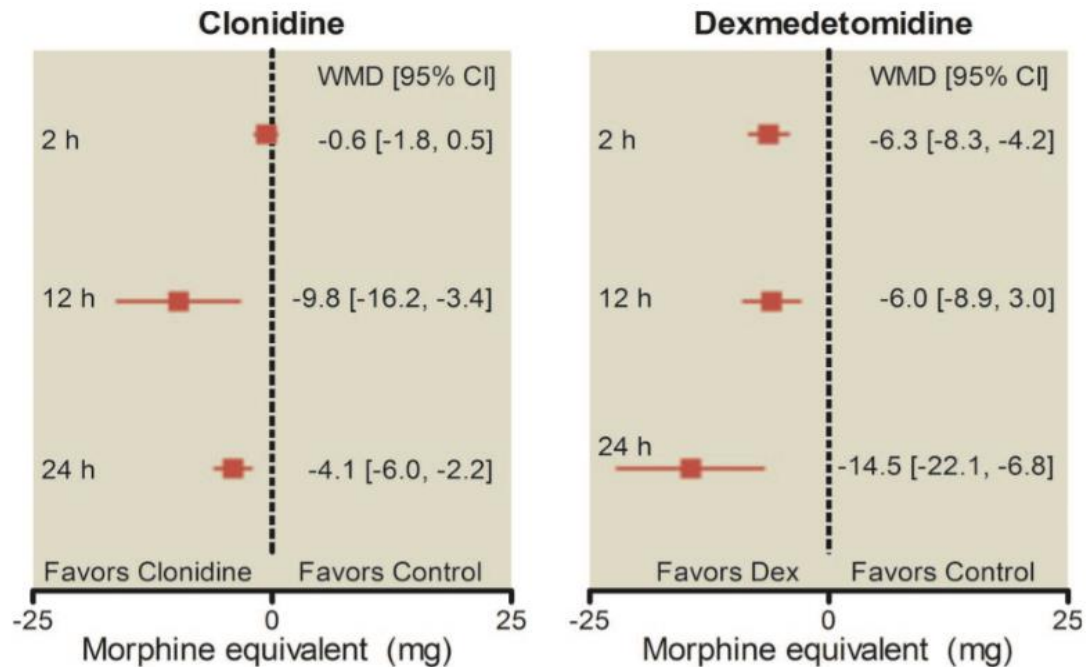
EN REANIMATION

- ▶ Niveau de sédation légère
- ▶ Contact avec le patient, calme mais capable de faire des activités
- ▶ Moins de délirium
- ▶ Réduction de la durée de ventilation, durée de séjour en USI
- ▶ Bradycardie

Shehabi et al. CCM 2013

Riker RR et al. JAMA 2009

EN ANESTHESIE

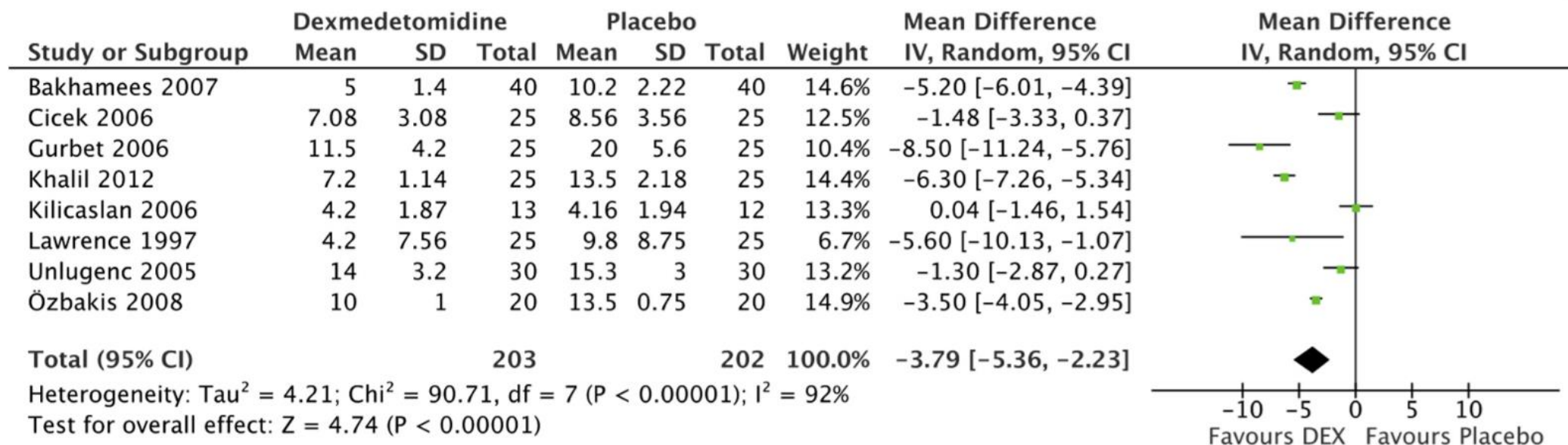


Effect of Perioperative Systemic α_2 Agonists on Postoperative Morphine Consumption and Pain Intensity

Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Grégoire Blaudszun, M.D.,* Christopher Lysakowski, M.D.,† Nadia Elia, M.D., M.Sc.,‡
Martin R. Tramèr, M.D., D.Phil.§

Consommation morphinique à H2 post opératoire



➤ H24 -17 mg d'équivalent morphine

➤ H48 - 39 mg

- Réduction score de douleur jusqu'à H48
- Réduction des NVPO
- Augmentation bradycardie

OBESE

Dexmedetomidine réduction conso morphine post op chez obèse après laparotomie

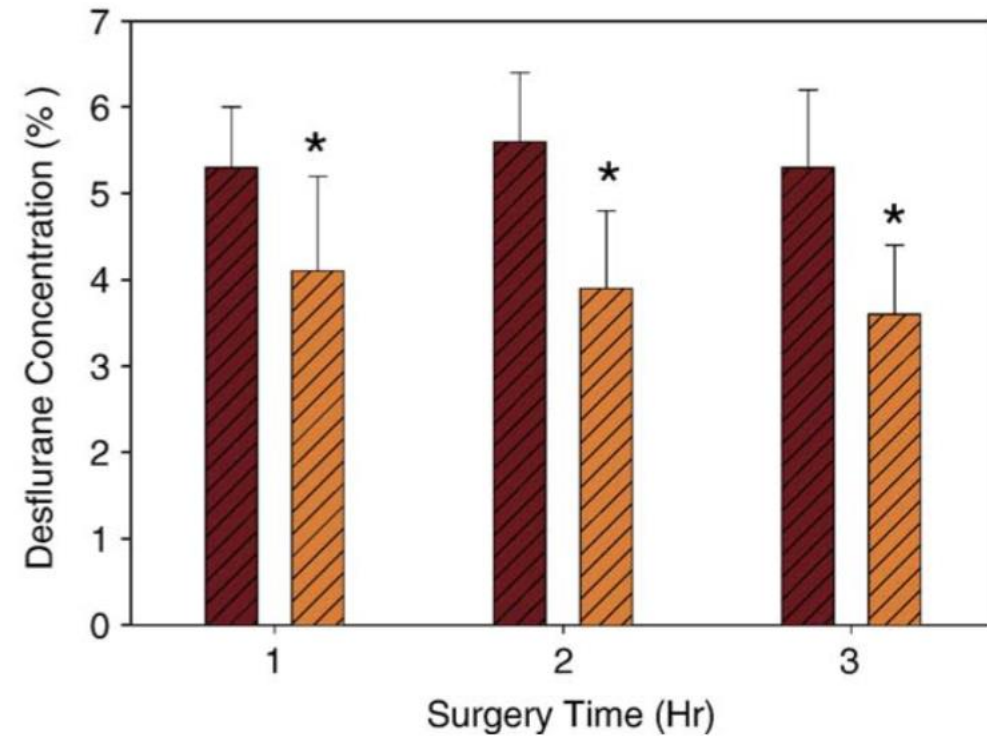
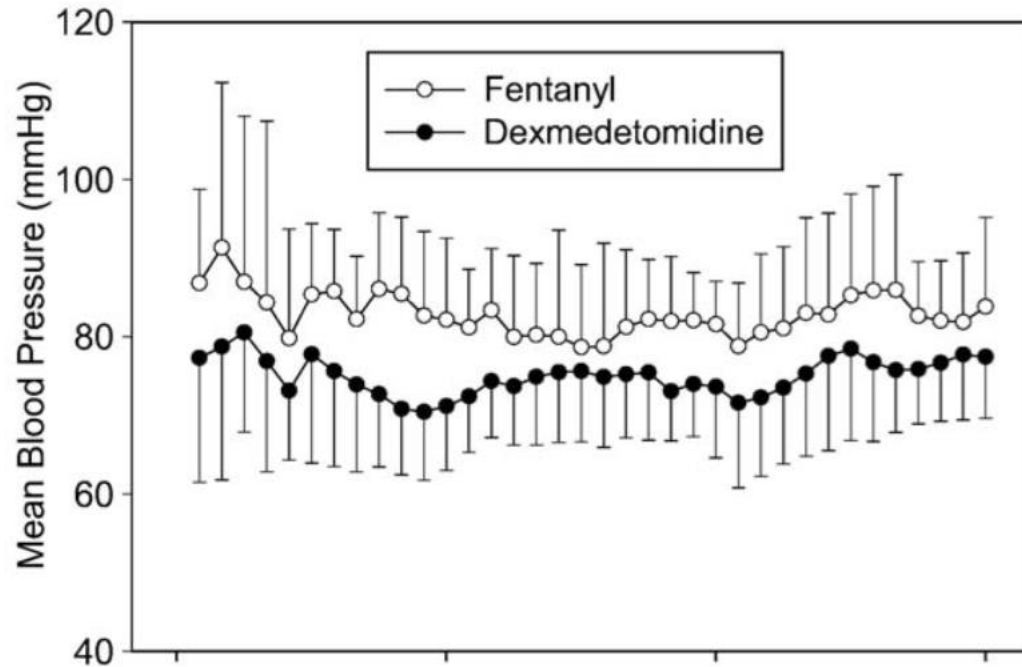
*The impact of dexmedetomidine or xylocaine continuous infusion on
opioid consumption and recovery after laparoscopic sleeve
gastrectomy.*

Sherif AA et al. Minerva Anesthesiol 2017



Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery[☆]

James M. Feld MD, William E. Hoffman PhD*, Martin M. Stechert MD,
Ian W. Hoffman BA, Ranga C. Ananda MD



**Meilleure stabilité HD et réduction conso hypnotique dans le groupe
Dexmedetomidine**

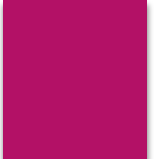
Table 2 Measurements made at the end of surgery in the PACU

	Fentanyl	Dexmedetomidine
Duration of surgery (min)	229 ± 30	234 ± 28
End of surgery (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*

Parametric data are reported as mean ± SD; nonparametric data are reported as median (25%-75% range). SaO₂ indicates arterial oxygen saturation.

* $P < 0.05$ compared with fentanyl.

Réduction score de douleur post op et délai d'extubation plus court



Dexmedetomidine Infusion During Laparoscopic Bariatric Surgery: The Effect on Recovery Outcome Variables

- Réduction conso morphine en SSPI mais idem J1,J2,J3
- Réduction des NVPO
- Durée séjour SSPI et hôpital idem

Dex bolus 1 $\mu\text{g/kg}$ relais 0,5 à 1 $\mu\text{g/kg/h}$

Anesthésie sans opioïdes

Analgésie multimodale: AL / Kétamine / alpha 2 agonistes

Population cible:

- Obèse
- DCPC
- Carcinologie
- Eviction effets 2nd morphiniques