Hôpitaux Universitaires Paris Est
SAINT-ANTOINE

L'épargne morphinique en per opératoire : pourquoi, comment ?

Pr Marc Beaussier

Département Anesthésie-Réanimation - CHU St-Antoine – Paris
Université Pierre et Marie-Curie. Paris 6

Pourquoi utilise t-on des opiacés en peropératoire ?

- Essor de l'anesthésie dissociée (années 50)
  perte de conscience ≠ analgésie
  anesthésie « balancée »

- Stabilité hémodynamique
  douleur → hypertension / tachycardie

- Prévention du « stress opératoire »
  réaction endocrino-métabolique → impact convalescence

- Classe pharmacologique avec peu d'effet dépresseur myocardique et peu d'effets vasculaires

- Nouvelles molécules très « maniables » avec cinétique prévisible

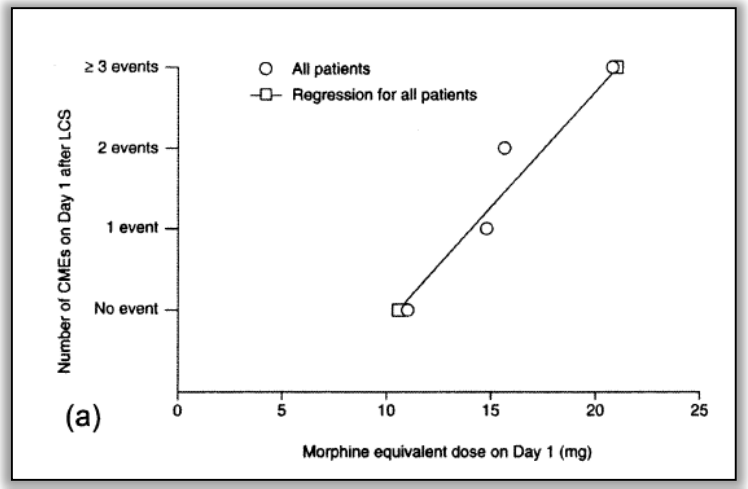
Effets secondaires des morphiniques : dose-dépendants

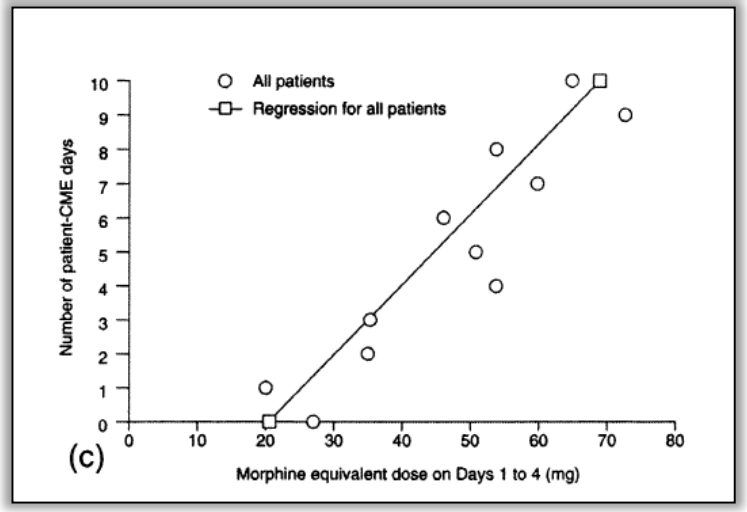
Dose-Response Relationship Between Opioid Use and Adverse Effects After Ambulatory Surgery

Sean Z. Zhao, PhD, MD, Frances Chung, MD, David B. Hanna, MS, Anna L. Raymundo, MPH, Raymond Y. Cheung, PhD, and Connie Chen, PharmD

J Pain Sympt Manag 2004

193 patients : cholécystectomies laparoscopiques





Clinically Meaningful Events

- nausée
- vomissements
- constipation
- rétention urinaire
- difficultés de concentration
- vertiges – difficultés à tenir debout
- fatigue – sédation
- prurit
- confusion
- bouche sèche
- céphalées

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*

*Pharmacy Department and †Department of Anesthesia, Intensive Care, and Pain Medicine, Repatriation General Hospital, Daw Park, Australia; and ‡Royal Danish School of Pharmacy, Copenhagen, Denmark

(Anesth Analg 2005;101:1343–8)

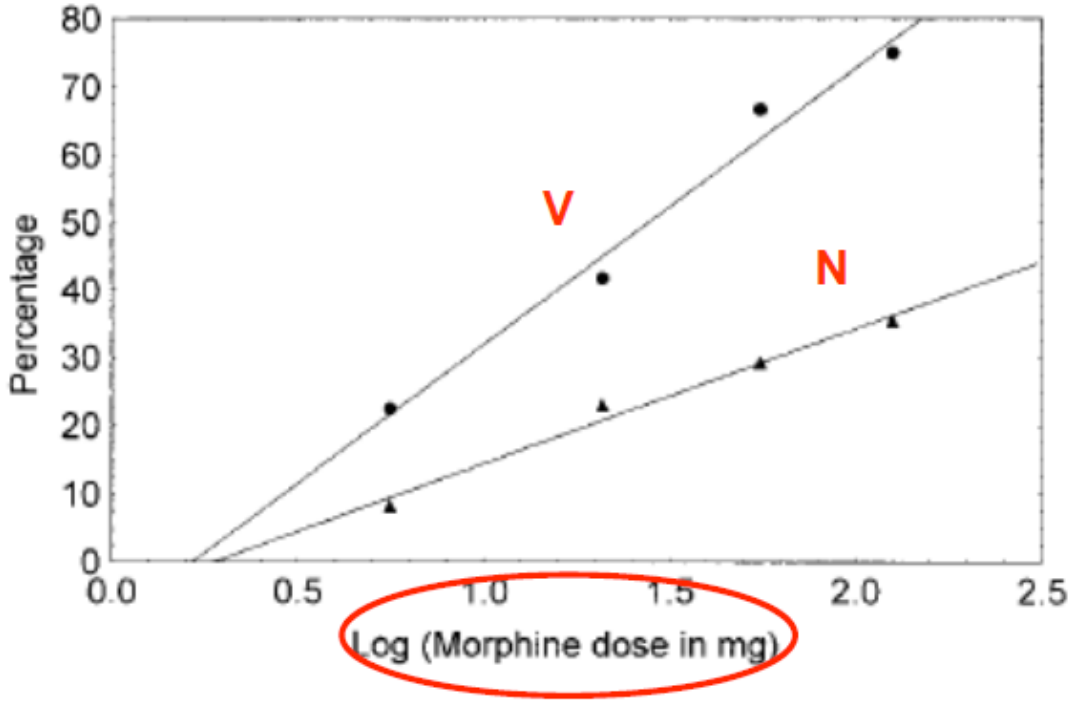


Figure 3. Log morphine dose (mg) in the immediate 24 h postoperatively versus vomiting (▲) and nausea (●). Vomiting: $r^2 = 0.98$, $P = 0.008$. Nausea: $r^2 = 0.98$, $P = 0.010$.

Effets secondaires des opiacés ; ça coute cher !!!

Oderda GM et al. J Pain Symptom Manage 2003;25:276

Linear Regression Subgroup Models for ADE Type

ADE Type[a] Clinical Manifestation	Outcome	Adverse Drug Event Effect	95% Confidence Interval	*P* value	% Increase[b]	Estimated Cost Increase ($)[c]
Gastrointestinal (nausea/vomiting)	LOS (days)	0.47	0.14–0.80	<0.005	8.6	
	log cost	0.096	0.042–0.144	<0.001	10.1	510
Cutaneous (rash/hives/itching)	LOS (days)	0.26	−0.28–0.80	0.340	4.6	
	log cost	0.041	0.021–0.061	<0.001	4.2	209
CNS (confusion/lethargy)	LOS (days)	1.97	0.39–3.55	0.015	23.6	
	log cost	0.106	0.053–0.158	<0.001	11.2	942
Respiratory (resp depression)	LOS (days)	1.35	0.69–2.63	0.039	19.8	
	log cost	0.096	0.049–0.143	<0.001	10.1	626
Urinary (urinary retention)	LOS (days)	4.41	0.57–8.24	0.025	65.2	
	log cost	0.135	0.021–0.249	0.020	14.5	777

Effets secondaires des opiacés ; ça coute cher !!!

Oderda GM et al. J Pain Symptom Manage 2003;25:276

	Patients with ADE	Matched non ADE patients
	1 586	7 696
LOS, days		
Mean (standard deviation)	6.7 (6.8)	5.8 (6.8)
Median (interquartile range)	4 (5–7)	3 (4–7)
Hospital costs ($)		
Mean (standard deviation)	10558 (14064)	9287 (14065)
Median (interquartile range)	6558 (4,429–11,436)	5253 (3,354–10,197)
Mortality, *n* (%)	11 (0.7)	78 (1)

ADE = adverse event
Matched non ADE: patients appariés sans effets secondaires

Opiacés et Hémodynamique peropératoire

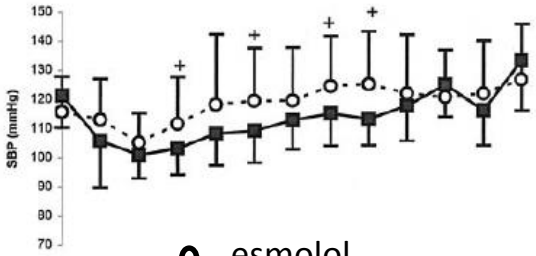
Esmolol aussi efficace et moins d'effets secondaire que Rémifentanil

The Use of Esmolol as an Alternative to Remifentanil During Desflurane Anesthesia for Fast-Track Outpatient Gynecologic Laparoscopic Surgery

Margarita Coloma, MD, Jen W. Chiu, MB, MMed, DEAA, Paul F. White, PhD, MD, FANZCA, and Steven C. Armbruster, MD

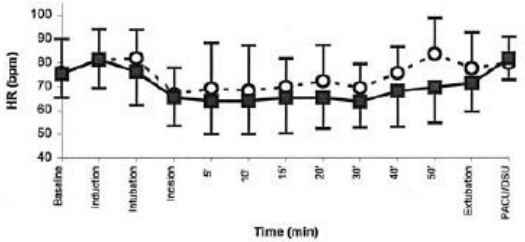
Étude RCT
Propofol + mivacurium
remifentanil perfusion continue adaptée
esmolol perfusion continue adaptée
BIS équivalent

Anesth Analg 2001



o esmolol

■ remifentanil



	Esmolol (n = 27)	Remifentanil (n = 26)
Nausea	1 (4)	9 (35)*
Vomiting	0 (0)	2 (8)
Rescue antiemetic medication	1 (4)	1 (4)
Pain on arrival in recovery		
None	14 (52)	15 (57)
Mild	10 (37)	7 (27)
Moderate	2 (7)	2 (8)
Severe	1 (4)	2 (8)

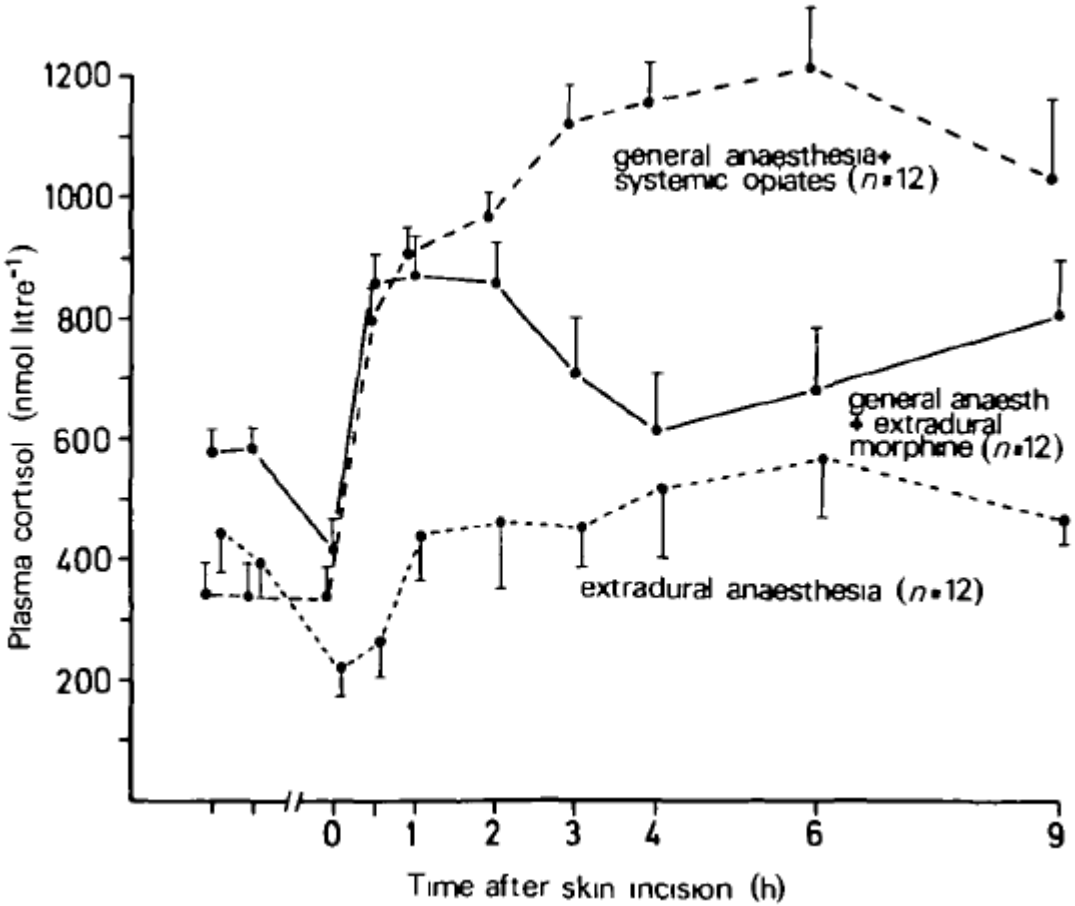
moins de NVPO / douleur postopératoire identique

Période postopératoire identique

	Esmolol (n = 27)	Remifentanil (n = 26)
Awakening time (min)	3 ± 2	3 ± 2
Orientation time (min)	7 ± 3	8 ± 3
Fast-track criteria (min)[a]	11 ± 6	10 ± 8
Bypassed PACU (n, %)	21 (78)	21 (81)
Reasons admitted to PACU (n, %)		
Residual sedation	1 (4)	3 (11)
Anesthesiologist's decision[b]	5 (18)	2 (8)
Oral intake (min)	39 ± 29	43 ± 35
Home readiness (min)	120 ± 47	119 ± 51
Hospital discharge (min)	162 ± 49	176 ± 76
Resume normal activity (days)	3.2 ± 0.9	2.6 ± 1.1

Analgésie peropératoire et réaction endocrino-métabolique postopératoire

Les opiacés ne protègent pas du stress opératoire



Christensen *et al*. Br J Anaesth 1982

Beaussier 2015

Tolérance aigue à la morphine : 4h

ACUTE TOLERANCE TO NARCOTIC ANALGESIC DRUGS IN RATS

BY

B. M. COX, M. GINSBURG AND O. H. OSMAN

Br. J. Pharmac. Chemother. (1968), 33, 245–256.

Réaction à une pression
(index par rapport à Cont)

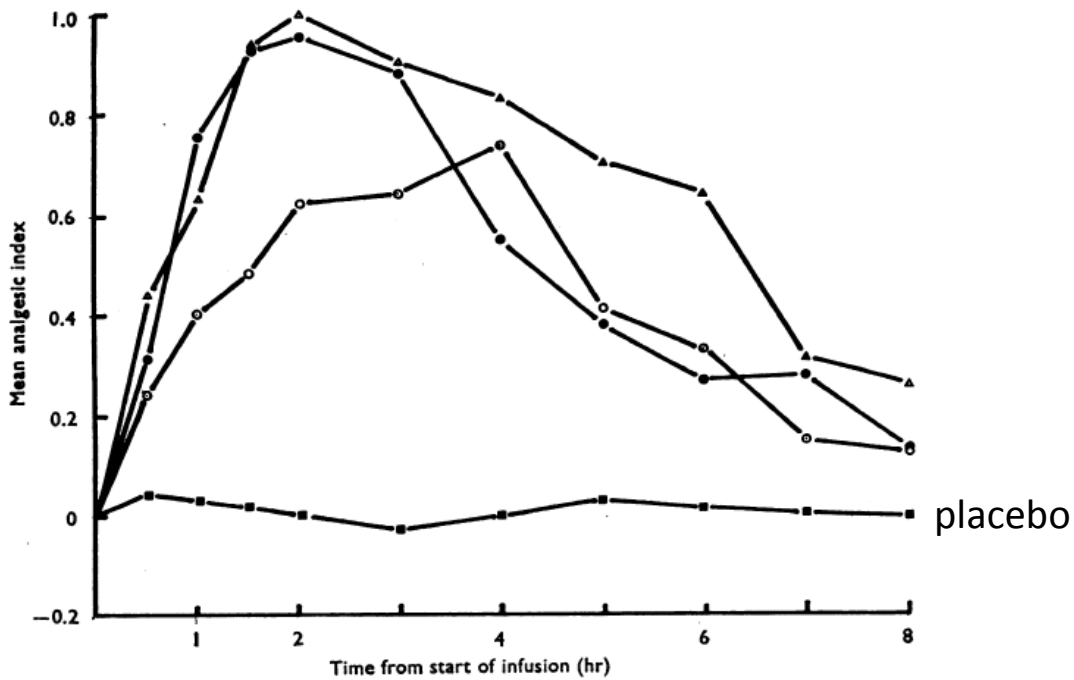


Fig. 1. Mean analgesic indices during intravenous infusions of morphine. ○, Morphine 5 mg/kg/hr (n=4); ●, morphine 7.5 mg/kg/hr (n=7); △, morphine 10 mg/kg/hr (n=5); ■, 0.9% sodium chloride solution (n=4).

Les opiacés induisent une hyperalgésie

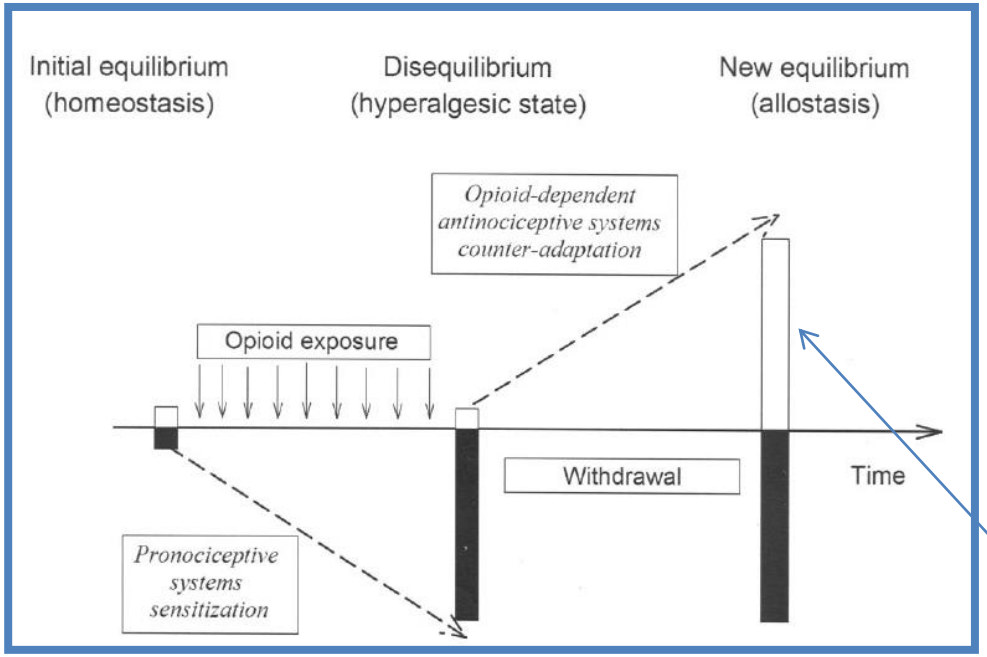
Anesthesiology 2006; 104:570–87

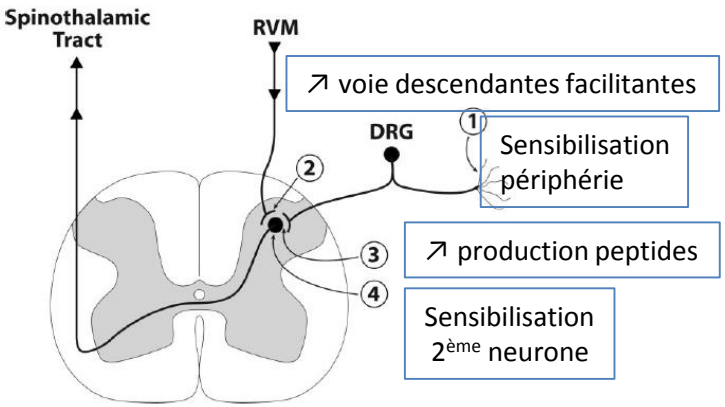
Opioid-induced Hyperalgesia

A Qualitative Systematic Review

Martin S. Angst, M.D.,* J. David Clark, M.D., Ph.D.†

Différent de la tolérance
Effet dose-dépendant (mais apparaît à très faibles doses)
Différents selon le type de stimulation (tact > température)
Différent selon la classe
phenantrene (morphine) et pipéridine (fentanyl…)
Prévention : Anti NMDA – alpha2 agonistes +++





Nouvel équilibre : rôle des endorphine

Morphiniques peropératoires et Sensibilisation

Les fortes doses d'opiacés sont associés à une douleur sévère en SSPI

Table 5. Independent Predictive Factors of Severe Postoperative Pain in the Postanesthesia Care Unit

	Odds ratio	95% Confidence interval	*P*
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.

F Aubrun *et al*. Anesth Analg 2008

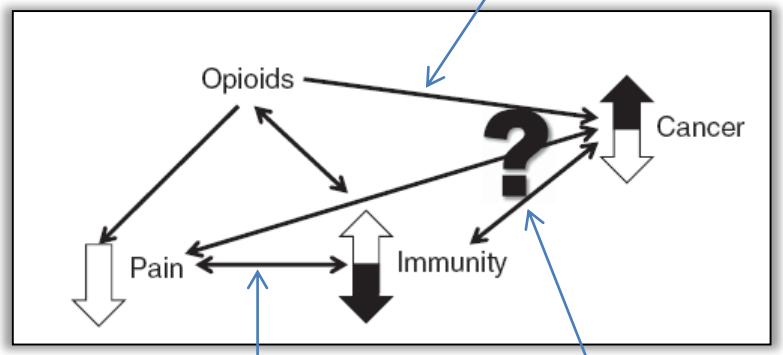
Effets immunosuppresseurs des opioïdes

Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review

J W Boland[*,1], K McWilliams[2], S H Ahmedzai[3] and A G Pockley[4]

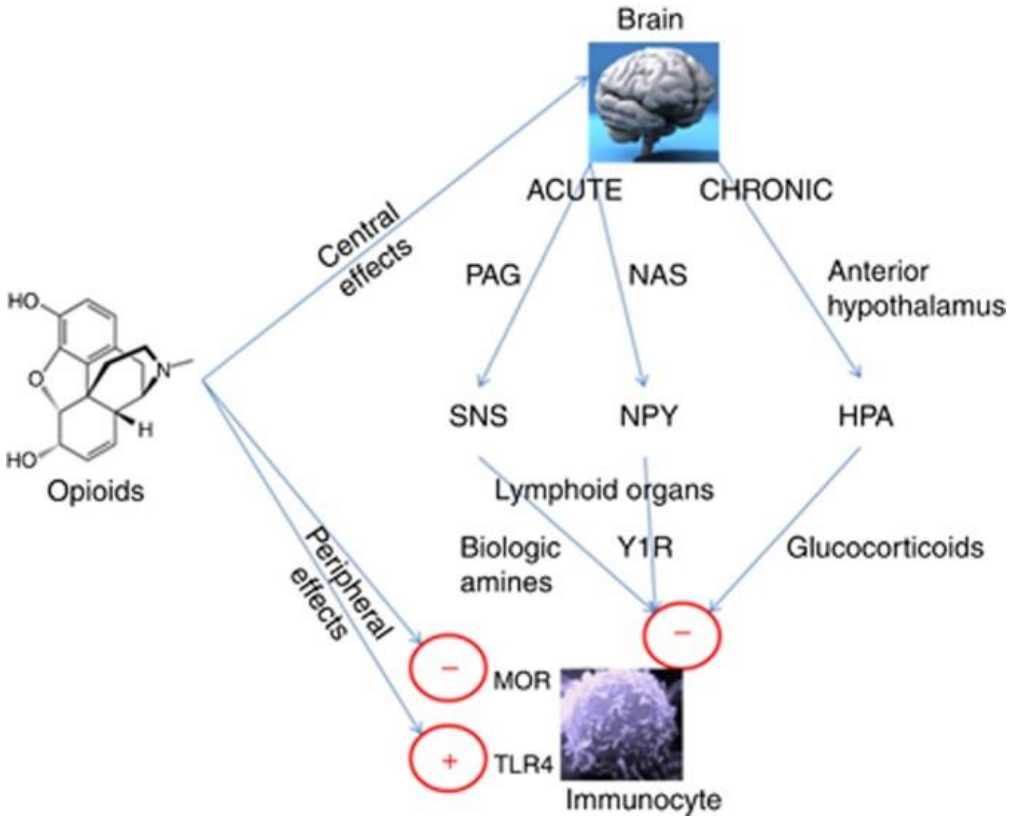
British Journal of Cancer (2014) 111, 866–873

Effet direct des opiacés



cytokines

Rôle des opioïdes endogènes



Technique anesthésique / analgésiques et progression tumorale

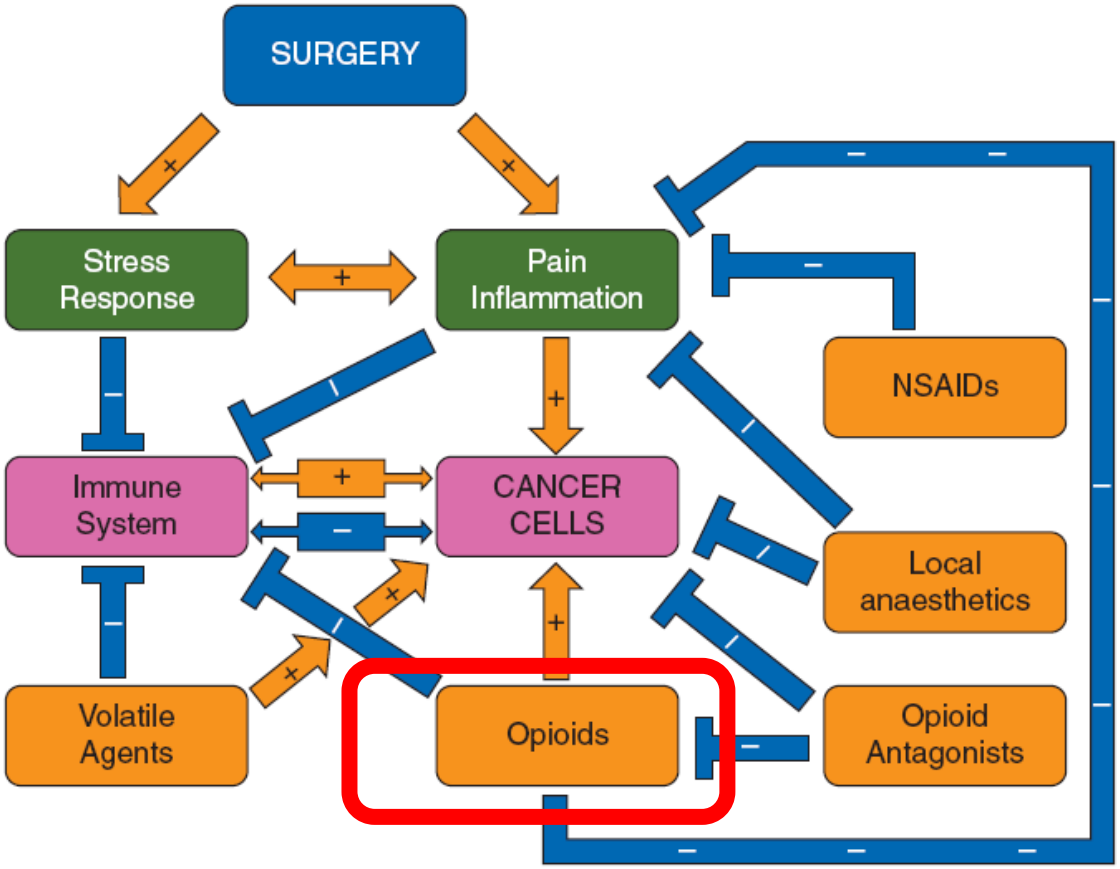
Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival

T. Tedore*

British Journal of Anaesthesia, 115 (S2): ii34–ii45 (2015)

Opiacés favorisent la progression

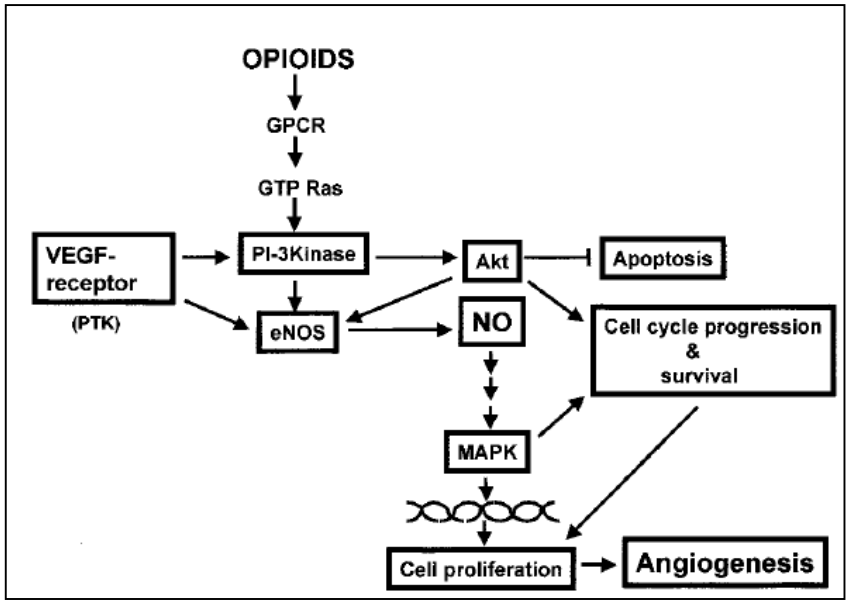
AINS et Anesth locaux préviennent la progression

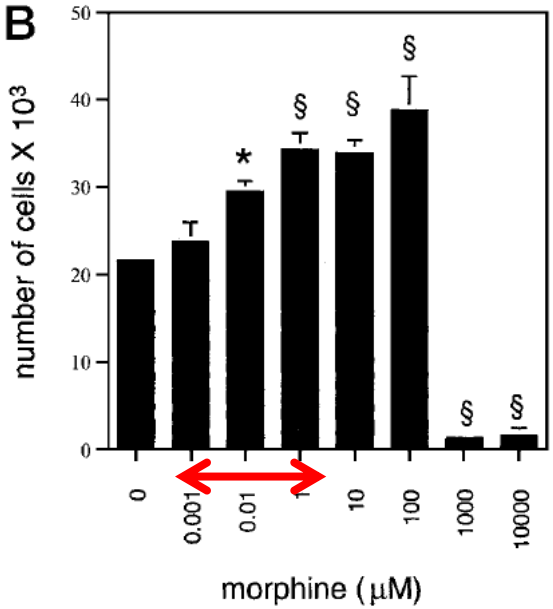


Effet pro-angiogénique de la morphine

Morphine Stimulates Angiogenesis by Activating Proangiogenic and Survival-promoting Signaling and Promotes Breast Tumor Growth[1]

Kalpna Gupta,[2] Smita Kshirsagar, Liming Chang, Robert Schwartz, Ping-Y. Law, Doug Yee, and Robert P. Hebbel





Consistent with these effects, morphine in clinically relevant doses promotes tumor neovascularization in a human breast tumor xenograft model in mice leading to increased tumor progression. These results indicate that clinical use of morphine could potentially be harmful in patients with angiogenesis-dependent cancers.

Opiacés et récurrences tumorale – effets chez l'homme

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

D. P. Maher[1*], W. Wong[1], P. F. White[1,2], R. McKenna Jr[1], H. Rosner[1], B. Shamloo[1], C. Louy[1], R. Wender[1], R. Yumul[1,3] and V. Zhang[1]

	NSCLC Free	NSCLC recurrence	*P*-value
Total postoperative opioid consumption (mg)	124 (101)	232 (355)	0.020*
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	4 (2)	4 (2)	0.341
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

ce n'est pas la douleur

autres paramètres

Conclusions. This retrospective analysis suggests an association between increased doses of opioids during the initial 96 h postoperative period with a higher recurrence rate of NSCLC within 5 yr.

Analgésie Péri-opératoire : Principes généraux

principes généraux

- analgésie multimodale
- éviter recours aux morphiniques
- adaptation à la chirurgie
  (« analgésie mini-invasive »)
- analgésie loco-régionale +++
- médicaments anti-hyperalgésiques
- anticipation
  informations / relais analgésiques / suivi à domicile…

L'analgésie multimodale pour réduire le recours aux opiacés

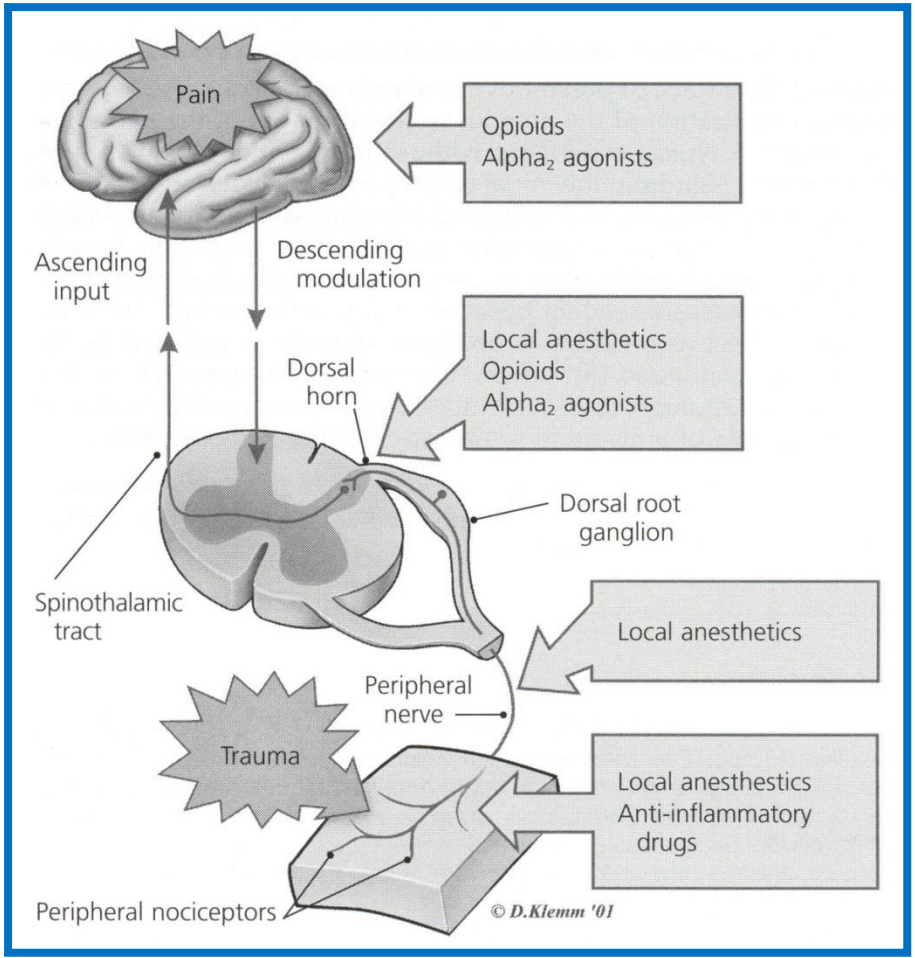
The Value of "Multimodal" or "Balanced Analgesia" in Postoperative Pain Treatment

Henrik Kehlet, MD, PhD, and Jørgen B. Dahl, MD
Department of Surgical Gastroenterology and Anesthesiology, Hvidovre University Hospital, Hvidovre, Denmark

Anesth Analg 1993

- Traiter la douleur à plusieurs niveaux avec plusieurs molécules / techniques (potentialisation)

- Éviter le recours aux morphiniques associés à la survenue de :
  - nausées/vomissements
  - sédation
  - vertige
  - prurit…

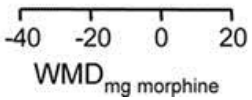


Co-antalgiques et consommation opiacés

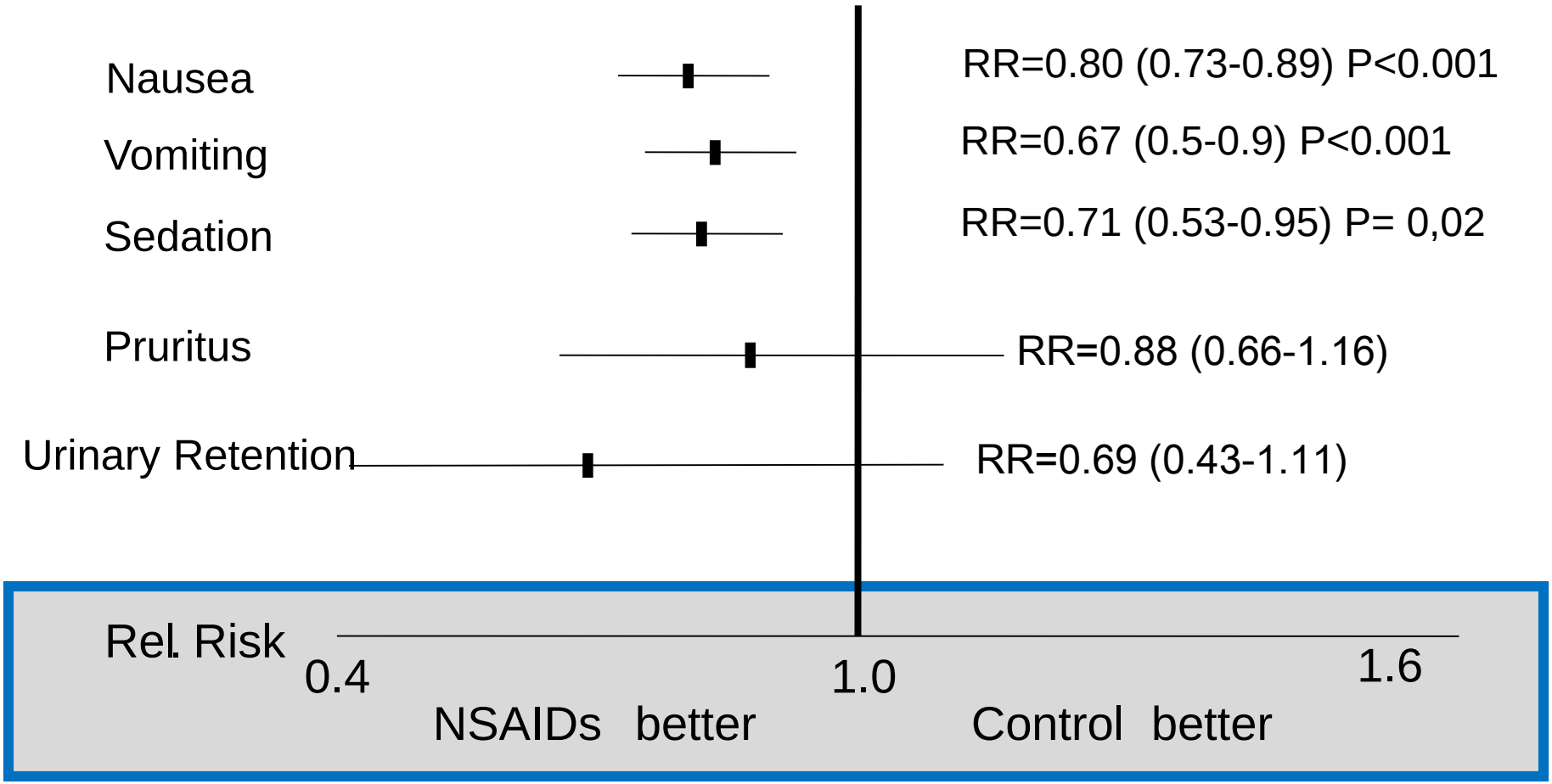
N Elia et al. Anesthesiology 2005

morphine
24h

Regimens	# patients with active	# patients with control	WMD [95% CI]
Acetaminophen			
multiple dose[16-25]	379	334	-8.31 [-10.9 to -5.72]
NSAIDs			
single dose[26;32-34;36;40;42;46;50;52;53]	533	496	-10.3 [-18.3 to -2.34]
multiple dose[16;18;24;27;28;30;31;38;39;41;43;44;48;49;51]	495	398	-19.7 [-26.3 to -13.0]
continuous[14;29;30;35;45;48;54]	276	253	-18.3 [-26.8 to -9.74]
COX-2 inhibitors			
[a]single dose[60;63;64]	70	69	-7.22 [-10.6 to -3.82]
[b]single dose[32;60;63;65;66]	91	91	-27.8 [-44.3 to -11.4]
multiple low dose[55-57;61;62]	272	273	-9.99 [-13.4 to -6.58]
multiple high dose[38;55-57;59;61;62]	535	411	-13.3 [-17.8 to -8.81]



AINS et effets secondaires des morphiniques



Marret & Bonnet Anesthesiology 2003

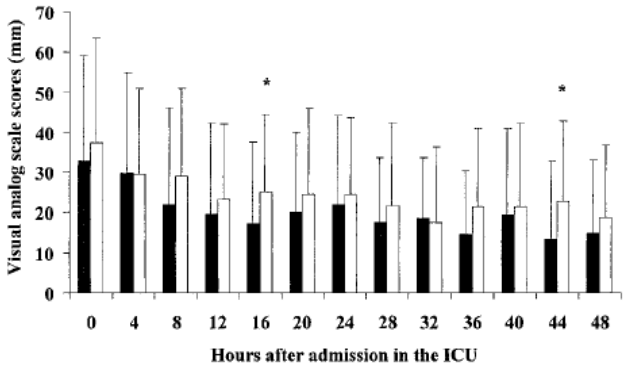
Kétamine : effet d'épargne morphinique

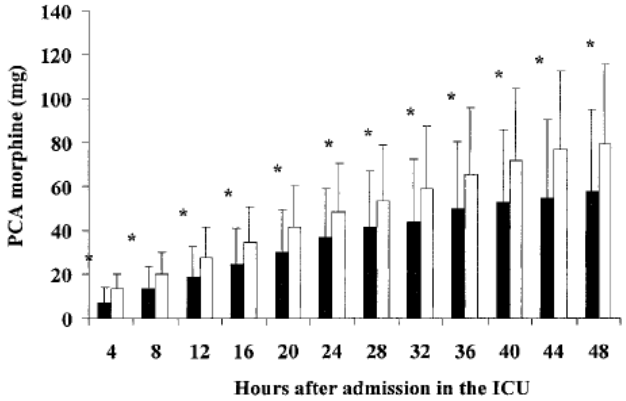
The Effects of Small-Dose Ketamine on Morphine Consumption in Surgical Intensive Care Unit Patients After Major Abdominal Surgery

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

Anesth Analg 2003

Kétamine 0,5 mg/kg puis 2 µg/kg/min vs placebo





Variable	Ketamine group (n = 41)	Morphine group (n = 52)
Nausea	2	4
Confusion	2	2
Hallucinations	1	1
Hypoventilation	1	3
Pruritus	1	1

α2 agonistes et épargne morphiniques

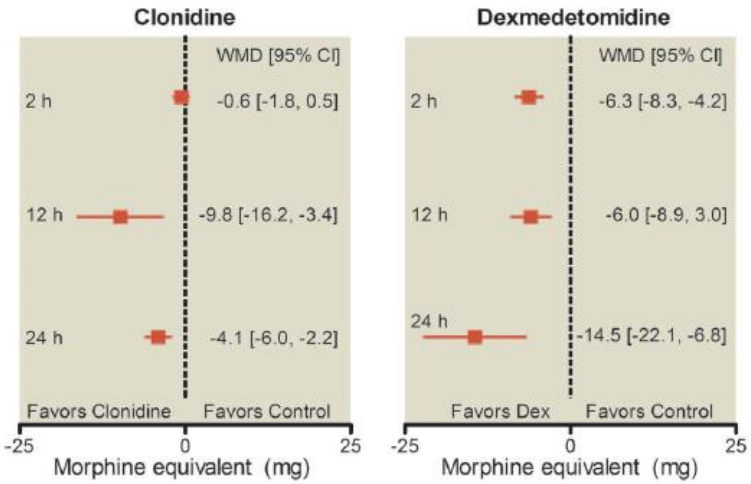
Effect of Perioperative Systemic α2 Agonists on Postoperative Morphine Consumption and Pain Intensity

Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

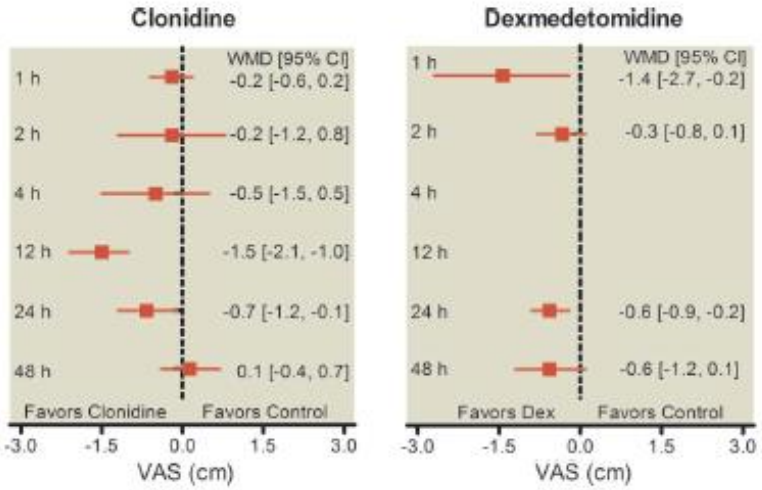
Grégoire Blaudszun, M.D.,* Christopher Lysakowski, M.D.,† Nadia Elia, M.D., M.Sc.,‡
Martin R. Tramèr, M.D., D.Phil.§

Anesthesiology 2012

Conclusions: Perioperative systemic α2 agonists decrease postoperative opioid consumption, pain intensity, and nausea. Recovery times are not prolonged. Common adverse effects are bradycardia and arterial hypotension. The impact of α2 agonists on chronic pain or hyperalgesia remains unclear because valid data are lacking.



Consommation morphine



Intensité douloureuse

Dexmedetomidine et épargne morphinique

General Anesthesia

Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduces perioperative analgesic requirements

[Une perfusion peropératoire de dexmédétomidine réduit les besoins analgésiques périopératoires]

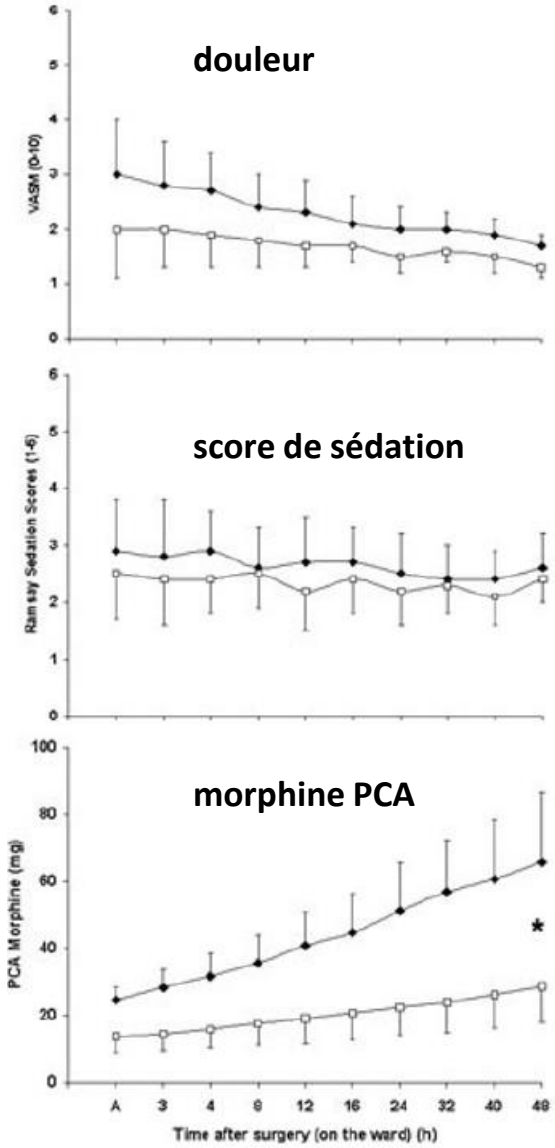
Alp Gurbet MD, Elif Basagan-Mogol MD, Gurkan Turker MD, Fatih Ugun MD, F. Nur Kaya MD, Berin Ozcan MD

Hystérectomie par voie abdominale

Dex 1 µg/kg puis 0,5 µg/kg/hr

Réduction besoin fentanyl peropératoire

	Group P (*n* = 25)	*Group D* (*n* = 25)
End-tidal sevoflurane (%)	1.4 ± 0.2	1.3 ± 0.3
Intraoperative fentanyl (µg)	325 ± 17	255 ± 16 *



Lidocaïne intraveineuse et épargne morphinique

Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy

[Une perfusion peropératoire de lidocaïne réduit les besoins postopératoires en fentanyl chez les patients subissant une cholécystectomie par laparoscopie]

Severine Lauwick MD,* Do Jun Kim MSc,* Giuliano Michelagnoli MD,* Giovanni Mistraletti MD,* Liane Feldman MD,† Gerald Fried MD,† Franco Carli MD MPHIL*

Can J Anaesth 2008

		Control $n = 25$	*Lidocaine* $n = 25$	*P*
Peropératoire	Amount of intraoperative fentanyl (µg)	207.9 ± 44.0 (200)	102.8 ± 26.9 (100)	< 0.0001
	End-tidal desflurane (%)	5.8 ± 0.4 (5.8)	5.4 ± 0.5 (5.4)	0.012
	Bispectral index	39.5 ± 4.2 (39.5)	39.4 ± 4.4 (39.0)	0.935
Postopératoire	Amount of fentanyl used (µg)	153.5 ± 99.5 (162.5)	98.0 ± 54.4 (100)	0.018
	Persistent nausea in recovery room: *n* (%)	8 (33)	4 (16)	0.087
	Use of ondansetron: *n* (%)	8 (33)	4 (16)	0.087

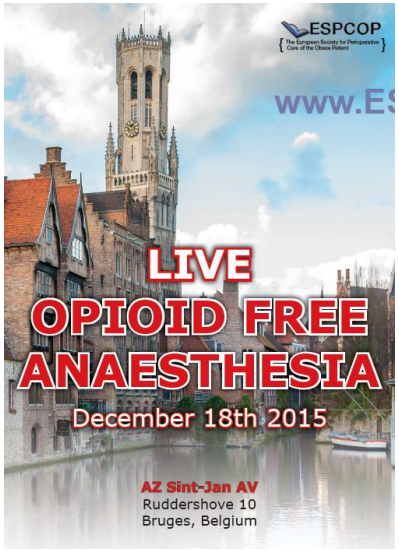
Douleur analg. (2014) 27:145-148
DOI 10.1007/s11724-014-0391-y

ARTICLE DE SYNTHÈSE / *REVIEW ARTICLE* DOSSIER

L'anesthésie sans opiacés : anecdote ou nécessité ?

Opiate-Free Anaesthesia: Anecdotal or a Necessity?

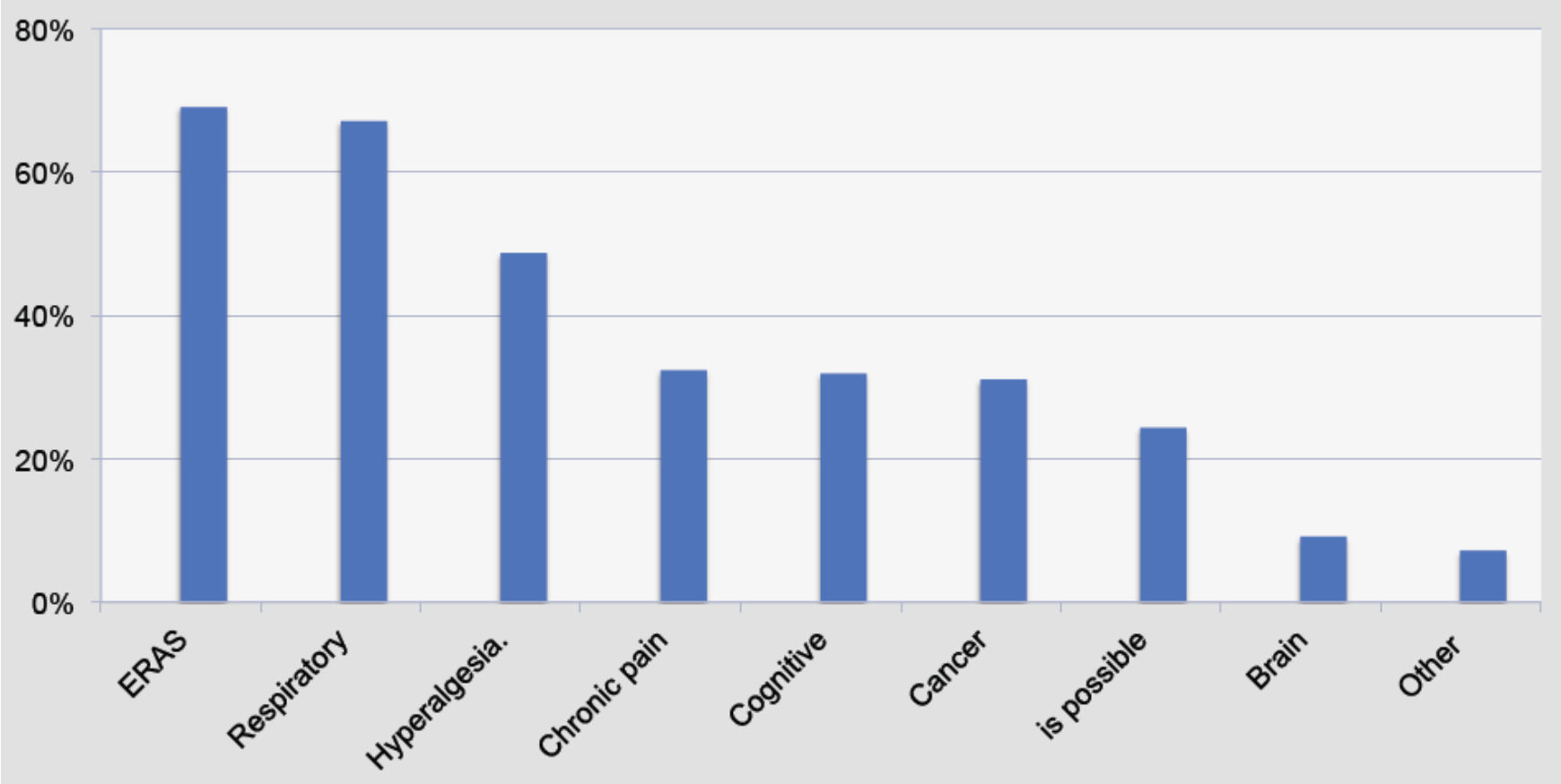
M. De Kock



Une remise en question de l'administration de hautes doses d'opiacés synthétiques pendant l'anesthésie se justifie par les arguments suivants :

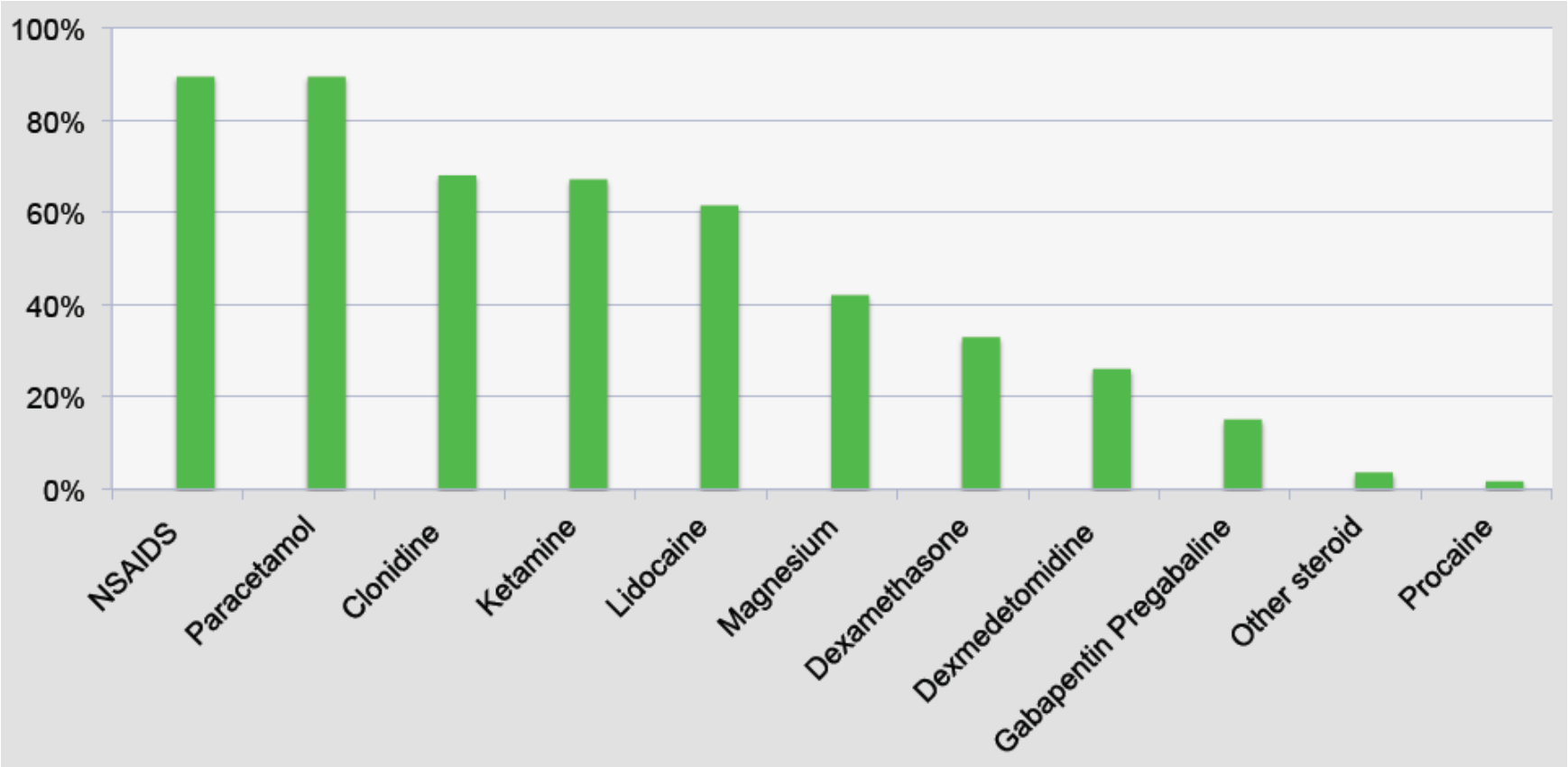
- les raisons « historiques » qui ont conduit à leur utilisation n'existent plus. La stabilité hémodynamique peropératoire peut facilement être procurée par d'autres techniques ou médications. La prise en charge préopératoire des pathologies associées présentées par les patients soumis à la chirurgie s'est fortement améliorée ;
- l'hyperalgésie est une propriété physiologique des opiacés. Pour cette raison, leur administration comme antalgiques dans la période périopératoire ne peut se faire que dans le contexte d'une titration en réponse aux symptômes douloureux éprouvés par le patient. Il n'existe aucune évidence expérimentale ou en clinique qui démontre que l'administration préventive de ce type de substances pendant l'anesthésie s'accompagne d'une diminution du perçu douloureux postopératoire, au contraire ;
- les résultats obtenus par les études rétrospectives doivent, en attendant leur confirmation éventuelle, inciter le praticien en anesthésie-réanimation à privilégier les techniques d'anesthésie d'épargne en opiacés pour les patients oncologiques.

OFA : Pour quelles raisons ?



Mulier ESPCOP Brugge 2015

OFA : Quelles produits ?



Mulier ESPCOP Brugge 2015

OFA : Quelles stratégies ?

L'anesthésie/analgésie loco-régionale

- Analgésie parfaite (permet mobilisation)
- Moindre morbidité (cœur / poumon / cerveau)
  patients exposés (obèses / sujets âgés….)
- Moins de dysfonctions cognitives postopératoires
- Réveil plus rapide
- Épargne morphinique
- Moins de NVPO
- Période postopératoire plus rapide
- Prévention progression tumorale ?

En 2016, tous les patients doivent bénéficier d'une technique d'ALR

Conclusions

Effets secondaires ralentissant la convalescences

Tolérance + Effets hyperalgésiques

Nouvelles données (et axes de recherches)
prolifération tumorale
dépression immunitaire

→ **Épargne morphinique**
↓
Analgésie multimodale
Co-antalgiques
ALR +++
Béta-bloquants ?

Place des morphiniques à redéfinir
types de produits / doses individualisées

Dans l'avenir : Monitorage de la nociception / Opiate Free Anesthesia ???