

# GESTION DES MORPHINIQUES EN PERI-OPERATOIRE

**Marcel Chauvin**

*Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Ambroise Paré, 9 Avenue Charles de Gaulle, 2100 Boulogne-Billancourt - Tel : 01.49.09.57.62 – Fax : 01.49.09.59.09*

*Email : marcel.chauvin@apr.aphp.fr*

*INSERM U-987, Centre d'Evaluation et Traitement de la Douleur, Hôpital Ambroise Paré, 9 Avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt.*

*Université Versailles Saint Quentin en Yvelines*

## **Introduction**

---

Les morphiniques agonistes des récepteurs  $\mu$  (morphinomimétiques) sont de puissants antinociceptifs. Mais ils développent parallèlement un effet pro-hyperalgésiant dose-dépendant. Cette hyperalgésie morphinique contrebalance l'effet anti-nociceptif, le corollaire étant une réduction de l'effet analgésique à l'origine de la tolérance aiguë morphinique.

Ces caractéristiques pharmacodynamiques des morphinomimétiques ont des conséquences sur leur utilisation péri-opératoire : ne pas prescrire de morphiniques en prémédication en dehors d'une douleur intense pré-opératoire, utiliser au mieux la synergie d'interaction entre les morphiniques et les anesthésiques généraux en limitant les doses de morphinomimétiques, administrer dès le per-opératoire les analgésiques non morphiniques et notamment les anti-hyperalgésiques qui préviennent l'hyperalgésie morphinique ce qui limitera voire préviendra la titration morphinique au réveil et poursuivre en post-opératoire une analgésie multimodale continue basée sur les analgésiques non morphiniques en limitant la morphine post-opératoire à un traitement de « rescue ».

## **L'hyperalgésie péri-opératoire**

---

L'acte chirurgical provoque la prolifération locale et générale de médiateurs de l'inflammation et peut créer des lésions nerveuses. Il est apparu que cette conjonction – inflammation et lésions nerveuses – génère la composante hyperalgésique qui s'installe au bout de quelques minutes et contribue à majorer la sensation douloureuse (hyperalgésie : sensibilité accrue à un stimulus nociceptif). L'hyperalgésie s'associe à des phénomènes d'allodynie (douleur produite par un stimulus non nociceptif).

L'hyperalgésie est de deux types : primaire et secondaire. L'hyperalgésie primaire siège au niveau de la lésion, en zone inflammatoire, tandis que l'hyperalgésie secondaire siège en dehors de la zone inflammatoire. L'hyperalgésie primaire résulte des phénomènes de sensibilisation périphérique et l'hyperalgésie secondaire reflète une hyperexcitabilité du système nerveux central.

L'hyperalgésie centrale participerait à la sévérité de la douleur post-opératoire (DPO) notamment provoquée et pourrait être à l'origine de la chronicisation des douleurs chirurgicales. Les morphiniques peuvent majorer l'hyperalgésie secondaire en fonction de leur mode d'administration et des doses prescrites.

## L'hyperalgésie morphinique

---

Paradoxalement, les morphiniques administrés durant la période péri-opératoire peuvent majorer l'hyperalgésie centrale provoquée par la chirurgie. En effet, outre leur effet anti-nociceptif, les morphiniques peuvent être pro-hyperalgésiants, notamment en phosphorylant le récepteur NMDA via l'activation d'une protéine kinase C de type  $\gamma$ , le rendant ainsi plus sensible au glutamate (figure 1). Il s'agit d'un mécanisme dose-dépendant, il rend compte des phénomènes de tolérance aiguë morphinique rapportés dans différentes études (1).

L'épuisement de l'effet anti-nociceptif d'un morphinique administré à débit constant ou à une même dose en bolus itératifs et qui définit la tolérance morphinique vis-à-vis de l'effet anti-nociceptif, a été obtenu très rapidement, après quelques heures d'administration chez l'animal. Cette tolérance aiguë s'associe à un état d'hyperalgésie après l'arrêt du morphinique. Tolérance aiguë morphinique et hyperalgésie sont, en effet, deux phénomènes d'un même mécanisme. Ils sont dépendants de la dose. Ils sont d'autant plus intenses et apparaissent d'autant plus rapidement que la dose administrée est élevée. Cet état d'hyperalgésie est prolongé, il persiste chez l'animal plusieurs jours voire plusieurs mois (mémoire de la douleur) après l'arrêt du morphinique. **Une tolérance aiguë morphinique associée à une hyperalgésie a été retrouvée chez l'homme.** Plusieurs études menées chez des volontaires, recevant une perfusion continue de  $0,1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  de rémifentanil ont mis en évidence cette hyperalgésie morphinique d'origine centrale avec une diminution de l'analgésie à une stimulation nociceptive. Nous avons rapporté qu'après une anesthésie utilisant du rémifentanil pour une chirurgie abdominale avec laparotomie, le niveau de douleur post-opératoire et la consommation de morphine en PCA sur 24 heures ainsi que la surface d'hyperalgésie secondaire étaient d'autant plus importants que le débit moyen de perfusion du rémifentanil était élevé (2,3).

**Cet état d'hyperalgésie postopératoire n'est pas spécifique du rémifentanil, il est commun à tous les morphino-mimétiques agonistes des récepteurs  $\mu$ ,** comme le fentanyl et ses dérivés. Avec la morphine, il peut être révélé par l'antagonisation avec la naloxone.

**Un élément important doit être pris en considération. Il s'agit de la vitesse d'arrêt du morphinique.** En effet, il semble que la sensibilisation centrale morphinique apparaisse d'autant plus facilement que l'arrêt du morphinique est brutal. Autrement dit, l'hyperalgésie morphinique doit être considérée comme un constituant du syndrome de sevrage morphinique brutal. Par exemple, le phénomène de « long-term potentiation » qui apparaît après des boli de rémifentanil ou l'arrêt brutal d'une perfusion continue du même morphinique, est prévenu par l'arrêt progressif de cette perfusion de morphinique sur 30 min (4). Enfin, l'hyperalgésie morphinique n'est liée ni à la dose totale de morphinique administrée, ni à la durée d'exposition. Elle dépend, par contre, des plus hauts débits de morphiniques et des durées passées à ces plus hauts niveaux (5). **Ainsi, il est essentiel de prendre en compte le mode d'administration des morphiniques pour prévenir ces états d'hyperalgésie.** Dans le contexte du péri-opératoire, les variations fréquentes des débits de perfusion, notamment en per-opératoire (comme il est possible de le réaliser avec le rémifentanil) et le passage rapide de hauts niveaux à des niveaux plus faibles ainsi que l'arrêt brutal du morphinique, sont des conditions qui conduisent particulièrement à l'hyperalgésie morphinique.

Aussi, comme l'indique Eisenach dans un éditorial (6), le fait de ne pas pouvoir obtenir de « pre-emptive analgesia » avec les morphiniques peut être expliqué en partie par l'hyperalgésie qu'ils sont susceptibles de provoquer. La tolérance vis à vis de l'effet analgésique serait dissociée de la tolérance vis à vis des effets indésirables morphiniques comme la sédation ou la dépression respiratoire.

Les antagonistes de récepteurs NMDA pourraient être utiles en clinique pour prévenir ces phénomènes de tolérance aiguë et d'hyperalgésie des morphiniques (7). En effet, l'allodynie

expérimentale après arrêt d'une perfusion d'héroïne ou de fentanyl peut être prévenue par la pré-administration d'un antagoniste des récepteurs NMDA, comme le MK 801 ou la kétamine, qui bloque le canal des récepteurs NMDA en se fixant sur le site de reconnaissance phencyclidine. D'autres antagonistes (1) se sont montrés efficaces pour prévenir l'hyperalgésie morphinique comme les antagonistes des canaux calciques voltages dépendants, les inhibiteurs de NOS, les inhibiteurs des récepteurs NK-1 et les inhibiteurs de COX2. Par ailleurs, tout comme la kétamine, le néfopam et la gabapentine préviennent l'hyperalgésie morphinique dans le modèle expérimental des doses fortes de fentanyl (8).

## **Conséquences sur le péri-opératoire : prévention de l'hyperalgésie morphinique**

---

### ***Eviter l'administration de morphine en anticipation, que ce soit en pré ou per-opératoire***

En effet, ceci ne se traduirait que par une augmentation de la consommation globale de morphiniques et une réduction de l'efficacité du traitement morphinique mais avec une incidence accrue d'effets indésirables morphiniques (sommolence et dépression respiratoire) au réveil (9).

### ***Utiliser en per-opératoire l'anesthésie équilibrée entre la composante morphinique et la composante anesthésique***

- Définition et objectifs de l'anesthésie

L'anesthésie est comme une « boîte noire » qui comprend plusieurs composantes : perte de conscience, amnésie explicite (absence de mémorisation consciente) et implicite (absence de mémorisation inconsciente), blocage des réactions nociceptives : réponse somatique (mouvement) et réponses du système nerveux autonome (hémodynamiques, hormonales, sudoripares et respiratoires).

Les stimulations nociceptives induisent le mouvement par la mise en jeu d'un réflexe médullaire et des signes de réveil en cas d'anesthésie insuffisante par la transmission supra-spinale vers le cortex de ces stimulations.

Les halogénés agissent sur ces différentes composantes de l'anesthésie et les effets varient selon la dose administrée : aux plus faibles concentrations alvéolaires (CA) définies par la « MAC awake » (CA pour laquelle 50 % des patients ouvrent les yeux sur commande à l'émergence de l'anesthésie, elle est comprise entre 0,3 et 0,6 de la valeur de la MAC), les halogénés induisent hypnose et amnésie. A des CA plus élevées définies par la MAC (CA pour laquelle 50 % des patients ne présentent aucune réponse motrice à l'incision chirurgicale), les halogénés bloquent le mouvement aux stimulations chirurgicales. Ces valeurs de CA dépendent de l'intensité de la stimulation nociceptive. Ainsi, elles sont égales à 1,3 fois la valeur de la MAC pour un stimulus qui correspond à l'intubation oro-trachéale. Pour des concentrations encore plus élevées définies par la « MAC-BAR » (CA nécessaire pour bloquer les réponses adrénergiques à un stimulus nociceptif chez 50 % des patients), les halogénés bloquent la réponse tachycardisante et hypertensive à un stimulus nociceptif. Elle est 1,5 fois plus élevée que la MAC.

Les objectifs ainsi définis de l'anesthésie : patient inconscient qui n'a pas le souvenir de la période per-opératoire, qui ne bouge pas et pour lequel la fréquence cardiaque et la pression artérielle sont contrôlées afin d'éviter les pics, sont contrebalancées par des contraintes toutes aussi importantes.

Contraintes de l'anesthésie :

- réveil rapide et prédictif. En effet, la majorité des malades anesthésiés sont réveillés immédiatement après la fin de la chirurgie, le plus souvent sur table.
- absence de retentissement hémodynamique majeur type bradycardie ou hypotension artérielle. En particulier, il est important de préserver les débits régionaux comme le débit

coronarien dont la pression de perfusion est dépendante de la pression artérielle diastolique.

Il existe différentes possibilités pour arriver à ces objectifs, selon la balance respective entre hypnotique et morphinique. L'anesthésie balancée, qui doit répondre aux objectifs de l'anesthésie, se définit par l'association de techniques et de substances de classes différentes à actions complémentaires, additives ou synergiques. Cette association doit être optimale afin d'obtenir les effets bénéfiques de chaque médicament sans les effets indésirables. Selon la concentration alvéolaire de l'halogéné, le morphinique est administré à dose plus ou moins importante, à l'origine de balances qui penchent en faveur soit de l'halogéné, soit du morphinique.

Dans tous les cas, la dose de l'hypnotique doit être suffisante pour assurer la perte de conscience et l'amnésie. Ainsi, l'administration de CA très inférieures à la « MAC awake » correspondrait à une anesthésie insuffisante et ne doit pas être utilisée en dehors d'un monitoring EEG de la profondeur d'anesthésie (BIS ou entropie).

En fait, deux possibilités sont à considérer. Soit une balance équilibrée avec une dose d'hypnotique qui procure uniquement l'hypnose et une dose de morphinique qui assure un blocage exclusif de la nociception, soit une balance dont le curseur penche en faveur de l'anesthésique avec des doses minimales de morphiniques.

- Première situation : l'hypnotique pour l'hypnose et le morphinique pour le blocage de la nociception

Dans cette première situation, l'halogéné est titré sur le BIS en dehors de stimulation chirurgicale afin de déterminer la CA optimale et le morphinique est titré sur les paramètres hémodynamiques et éventuellement sur d'autres paramètres (ANI PhysioDoloris<sup>TM</sup>) durant l'acte chirurgical.

Les avantages développés pour un tel protocole anesthésique sont de procurer un excellent contrôle des stimulations nociceptives à l'origine d'une bonne stabilité hémodynamique et de pouvoir réduire les doses d'hypnotiques.

Il existe, par contre, trois inconvénients majeurs à une telle approche de l'anesthésie :

- risque de mémorisation si l'anesthésie n'est pas monitorée avec le BIS ou l'entropie. En effet, les réponses hémodynamiques (fréquence cardiaque, pression artérielle) aux stimulations nociceptives sont totalement bloquées par le morphinique et ne peuvent donc plus être des indicateurs de profondeur d'anesthésie ;
- le patient est exposé à des retards d'extubation et des risques d'apnée secondaire avec le fentanyl, l'alfentanil et le sufentanil quand ils sont prescrits à des doses nécessaires pour assurer, seuls, le blocage de la nociception ;
- enfin, apparaît en per-opératoire, une tolérance aiguë morphinique qui est suivie en post-opératoire d'une hyperalgésie retardée et prolongée, particulièrement évidente avec le rémifentanil (2).

- Deuxième situation : l'halogéné assure non seulement l'hypnose mais participe également à bloquer le message nociceptif tandis que le morphinique est prescrit à doses optimales

Un protocole anesthésique utilisant des CA d'halogéné plus élevées entre 0,5 et 1,5 MAC et des doses moindres de morphiniques, constitue une alternative intéressante à la situation précédente. Le morphinique est administré à dose optimale correspondant aux concentrations cible suivantes : 2-6 ng/ml pour le fentanyl ( $2-6 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) et le rémifentanil ( $6-20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ), 0,2-0,6 ng/ml pour le sufentanil ( $0,3-0,9 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ), 150-400 ng/ml pour l'alfentanil ( $25-60 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ). Ces concentrations sont situées dans le genou de l'interaction de réduction de la MAC des halogénés par les morphiniques, si bien qu'à ces doses,

l'interaction morphinique-halogénée est synergique. Elles permettent une épargne de l'ordre de 50 % de l'anesthésique. A ces doses, l'halogéné est également utilisé pour contrôler les réactions somatiques et neurovégétatives de la chirurgie.

Les autres avantages d'un tel protocole anesthésique sont les suivants : absence de risque de mémorisation — l'utilisation d'un halogéné à partir d'une MAC est une garantie quasi absolue contre ce risque et par ailleurs la CA des halogénés est le meilleur critère prédictif de l'absence de réponse aux ordres simples (10) ; les doses de morphiniques sont pour le fentanyl, le sufentanil et l'alfentanil compatibles avec une extubation immédiate post-opératoire des malades, ce qui n'est pas le cas dans le schéma précédent. La réduction des doses de morphiniques diminuent aussi le risque d'apnée secondaire au réveil ; la tolérance aiguë et l'hyperalgésie induites par les morphiniques étant dose-dépendantes, la diminution des doses de morphiniques per-opératoires réduisent les douleurs post-opératoires et les demandes en morphine post-opératoires. Par ailleurs, les halogénés comme le N<sub>2</sub>O et le xénon, protégeraient du risque de sensibilisation centrale par un blocage des récepteurs NMDA.

- Blocage des réactions nociceptives par les halogénés

Il a été montré dans de nombreuses études chez l'animal que les halogénés exercent des effets anti-nociceptifs, matérialisés par la MAC et la MAC BAR, par une action sous corticale et principalement médullaire (11). La MAC des halogénés n'est pas modifiée chez l'animal décérébré ou ayant une section médullaire haute, en comparaison à des animaux contrôles. Par contre, une perfusion d'halogénés limitée au territoire cérébral multiplie la MAC par un facteur de 2,5 (12). Par ailleurs, les réactions d'éveil per-opératoires provoquées par des stimulations nociceptives peuvent être bloquées par l'approfondissement de l'anesthésie en agissant de manière indirecte au niveau spinal (13,14). En effet, dans une première étude, Antognini et al ont trouvé que l'isoflurane bloquait les réponses enregistrées sur l'EEG et dans les formations réticulées et thalamiques, aux stimulations nociceptives pour des concentrations alvéolaires à partir de 1 MAC (13). Dans une autre étude (14), en isolant la circulation cérébrale et en appliquant des concentrations d'isoflurane différentes aux niveaux encéphalique et médullaire, ils ont démontré qu'à 1 MAC, l'halogéné bloque les réactions d'éveil par un effet médullaire et que ce n'est qu'à des concentrations plus élevées que l'halogéné peut prévenir ces réactions en agissant au niveau cortical.

Les réactions motrices et neurovégétatives à la douleur sont la résultante de la mise en jeu d'un réflexe avec une voie afférente et une voie efférente. Les halogénés agissent aux deux niveaux. Ainsi, dès la valeur de 0,6 MAC, il a été montré que l'isoflurane déprime de 48 % le réflexe H, ce qui traduit une diminution de l'excitabilité du motoneurone par une action sur la corne antérieure de la moelle (15). Mais les halogénés dépriment aussi la voie afférente par une action cordonale postérieure avec un effet plus marqué sur les fibres thermo-algiques C que A $\delta$  comme le réalisent les opiacés (16).

Par ailleurs, l'interaction synergique entre les morphiniques et les halogénés pour la réduction de la MAC s'explique par une action médullaire et vraisemblablement au niveau de la corne postérieure. En effet, l'interaction entre le sévoflurane et le fentanyl est fortement synergique sur les réflexes somato-sympathiques provoqués par des stimulation des fibres A $\delta$  et C. Des résultats identiques ont été retrouvés entre le sévoflurane et le fentanyl intrathécal. Il s'agit d'une action sur les voies afférentes car le sévoflurane n'avait pas d'action sur l'activité sympathique spontanée. Ainsi, bien que le bloc sensitif des halogénés ait pu être évalué minimal par rapport à l'effet moteur, il est augmenté de manière synergique par les morphiniques.

Au niveau cellulaire, les systèmes GABAergique et glycinergique ne sont pas les seuls concernés dans le mécanisme d'action des halogénés. En effet, il a été montré que

l'administration intra-thécale de bicuculline (antagoniste non compétitif des récepteurs GABA<sub>A</sub>) ou de strychnine (antagoniste compétitif des récepteurs glycine) ou encore de l'association des deux avait un effet plafond sur l'augmentation de la MAC de l'isoflurane. Le système NMDA semble aussi y jouer un rôle et tout particulièrement pour expliquer l'action anti-nociceptive des halogénés. Des preuves indirectes existaient par la possibilité de diminuer la MAC des halogénés par l'administration intra-thécale d'antagonistes des récepteurs NMDA (17).

Cette action des halogénés sur les récepteurs NMDA médullaires est particulièrement importante car l'activation de ces récepteurs a été démontrée responsable des phénomènes d'hyperalgésie provoqués par la chirurgie. Par ailleurs, elle est aussi en partie responsable de la tolérance aiguë et de l'hyperalgésie induites par les morphiniques, comme nous l'avons précédemment indiqué.

En conclusion, une complémentarité très intéressante existe entre morphiniques et halogénés. Les morphiniques à doses minimales, mais optimales, augmentent de manière synergique le bloc sensitif médullaire des halogénés et les halogénés, notamment par leur action inhibitrice non compétitive NMDA, préviendraient l'hyperalgésie et la tolérance aiguë morphiniques qui sont des phénomènes qui contribuent à majorer l'hyperalgésie de la chirurgie.

Ainsi, différentes possibilités existent selon la balance respective entre l'halogéné et le morphinique, pour atteindre les objectifs d'une anesthésie. De toutes les situations, une anesthésie dont la balance penche en faveur de l'halogéné, qui est prescrit à doses non seulement hypnotiques mais également anti-nociceptives, paraît optimale. Des preuves de même nature ont été montrées pour l'interaction morphiniques-propofol avec peut-être la possibilité de prévenir l'hyperalgésie morphinique avec le propofol.

## **Utiliser l'analgésie multimodale dès le per, voire le pré-opératoire en privilégiant les substances anti-hyperalgésiques**

---

### *L'anesthésie locorégionale*

L'anesthésie locorégionale (ALR), par le blocage des influx nociceptifs périphériques, permet d'atténuer la sensibilisation centrale péri-opératoire. Lavand'homme et al (18) ont démontré qu'une anesthésie péridurale péri-opératoire avec des anesthésiques locaux permet de prévenir le développement d'une hyperalgésie péri-cicatricielle dans une chirurgie avec laparotomie et la survenue de douleurs résiduelles jusqu'à 1 an après la chirurgie. Il est intéressant de noter, dans cette étude (18), qu'une anesthésie péridurale limitée à la période opératoire était aussi efficace qu'une anesthésie péridurale per et post-opératoire. Gottschalk et Frank (19) ont rapporté le cas d'une patiente ayant eu une anesthésie péridurale unilatérale per-opératoire pour une hystérectomie par voie abdominale sous anesthésie générale. Le seuil douloureux était plus élevé en post-opératoire du côté bloqué en per-opératoire. Par ailleurs, d'autres auteurs ont retrouvé une incidence de douleurs chroniques post-chirurgicales moins fréquente chez des patients opérés de chirurgie thoracique et bénéficiant d'une anesthésie péridurale avec des anesthésiques locaux en péri-opératoire (20-22). Cependant, ceci n'a pas été confirmé pour la prévention des douleurs de membre fantôme après amputation. En effet, l'ALR peut être insuffisante pour prévenir et/ou traiter la sensibilisation centrale et par la suite éviter la constitution de douleurs chroniques post-chirurgicales : probablement une ALR sur quelques heures voire jours ne permet pas, dans certains cas, de traiter la neuroplasticité centrale constituée à la suite de douleurs préexistantes anciennes qui évoluent depuis plusieurs mois, voire années — l'ALR peut créer un blocage incomplet des afférences nociceptives notamment vis-à-vis des stimulations à hautes fréquences — enfin, les afférences nociceptives peuvent se propager indépendamment de la moelle épinière via les nerfs phréniques et vagues dans la chirurgie tronculaire.

D'ailleurs, l'association d'une substance anti-hyperalgésique, comme la kétamine ou la gabapentine, à une ALR améliore la prise en charge de la douleur post-opératoire.

Un travail très récent montre que l'utilisation de doses fortes de rémifentanyl ou d'une analgésie péridurale durant la période per-opératoire modifie la composante hyperalgésique secondaire post-opératoire et que celle-ci influence la survenue de douleurs neuropathiques post-opératoires dans la chirurgie thoracique (23) comme l'avait rapporté l'équipe de Marc De Koch dans la chirurgie digestive.

### *La kétamine*

La kétamine à faible dose ( $\leq 0,5$  mg/kg) est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Elle bloque le canal du récepteur NMDA en se fixant sur le site de reconnaissance phencyclidine du récepteur. Le magnésium crée un blocage physiologique voltage-dépendant du canal du récepteur. Le magnésium se défixe du canal du récepteur en cas de dépolarisation membranaire partielle à la suite de stimulations nociceptives fortes ou fréquentes, ce qui permet l'entrée intracellulaire de  $Ca^{++}$ . La kétamine, par sa fixation dans le canal, prévient ce phénomène. Ainsi, la kétamine, comme d'autres antagonistes NMDA, diminue la sommation temporelle des stimulations à haute fréquence appelée aussi wind-up.

La kétamine à dose faible par voie IV diminue de manière importante l'hyperalgésie péri-cicatricielle. Cet effet est très prolongé puisqu'il s'observe encore 4 jours après son arrêt. Il s'associe à une réduction de la consommation postopératoire de morphine. Dans certaines études, les niveaux de douleur sont également diminués. A cet effet immédiat post-opératoire, la kétamine semble également capable de prévenir la survenue de douleurs chroniques post-chirurgicales.

La kétamine a un effet analgésique très prolongé qui dépasse son effet pharmacologique (supérieur à 5 demi-vies d'élimination), par l'analgésie préventive qu'elle procure en limitant la sensibilisation péri-opératoire du système nerveux. Cette action de la kétamine est particulièrement présente en cas d'administration de morphiniques.

Expérimentalement, il a été montré que la kétamine potentialise l'effet anti-nociceptif de la morphine et atténue les phénomènes de tolérance aiguë morphinique. De faibles doses de morphine et de bloqueurs NMDA qui n'ont pas d'effet sur le wind-up ou sur l'expression C Fos de l'inflammation à la carragénine, produisent une action marquée quand elles sont associées (24). Une supra-additivité marquée a également été retrouvée entre la kétamine et la morphine dans un test oro-facial à la capsaïcine chez le rat, par la méthodologie des isobologrammes (25). Nous avons mis en évidence, sur un réflexe des fibres C chez le rat, qu'une faible dose de kétamine ne modifie pas le réflexe quand elle est administrée isolément mais, diminue les doses efficaces de sufentanyl (26). Chez le volontaire sain, la kétamine et la morphine en association, abolissent le phénomène de « wind-up », tandis qu'elles n'ont pas d'effet quand elles sont administrées isolément. Nous avons observé les mêmes types de résultats sur les courbes de recrutement du réflexe RIII (27).

Les bloqueurs NMDA ont également l'intérêt de prévenir et/ou de retarder l'hyperalgésie morphinique et par suite la tolérance morphinique (cf. supra).

Il est recommandé de débiter la kétamine durant l'anesthésie générale par un bolus de 0,15 à 0,30 mg/kg après l'induction anesthésique, de poursuivre cette administration en per-opératoire pour des durées d'intervention de plus de 2 heures à la dose de 2 à 3 mg/70 kg/h et éventuellement de poursuivre en post-opératoire à ce même débit en cas de chirurgie majeure.

Des résultats intéressants ont également été obtenus avec d'autres antagonistes NMDA comme la mémantine PO (28).

## ***La gabapentine et la prégabaline***

La gabapentine et la prégabaline sont des analogues structuraux de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), mais elles n'ont pas d'action sur les récepteurs GABA<sub>B</sub> ou d'autres récepteurs de neurotransmetteurs comme les récepteurs NMDA. Leur mécanisme d'action principal est une fixation à la sous-unité  $\alpha_2\delta$  des canaux calciques voltages dépendants. Ces canaux calciques sont surexprimés dans les processus douloureux inflammatoires comme dans les douleurs neuropathiques et participent au développement et au maintien de l'hyperalgésie. Ces récepteurs sont en effet présents en pré-synaptique dans les couches superficielles de la moelle épinière et leur blocage par la gabapentine est à l'origine d'une réduction de la libération des neuromédiateurs, neuropeptides et acides aminés excitateurs.

Chez le volontaire sain, la gabapentine réduit l'hyperalgésie cutanée produite par l'application locale de chaleur et de capsaïcine. Dans des chirurgies variées (mastectomie, hystérectomie par voie abdominale, cholécystectomie par coelioscopie, chirurgie du rachis, chirurgie arthroscopique), une prémédication avec 1 200 mg de gabapentine per os 2 heures avant la chirurgie, réduit la consommation de morphine de 30 à 60 %, la douleur spontanée et dans certains travaux la douleur provoquée.

Expérimentalement, l'interaction médicamenteuse entre la gabapentine et les morphiniques est positive. La gabapentine augmente l'effet analgésique de la morphine chez le volontaire et une interaction synergique a été retrouvée chez l'animal. Cette interaction synergique peut s'expliquer par un blocage des phénomènes de tolérance aiguë morphinique.

L'ensemble de ces études montre la place de la gabapentine dans une approche pharmacologique multimodale de l'analgésie post-opératoire. La prévention de l'hyperalgésie post-opératoire permettrait de réduire l'incidence des douleurs chroniques post-chirurgicales.

Pour la prégabaline, une méta-analyse faite en 2009 (30), montrait qu'il n'y avait pas d'évidence nette pour des effets bénéfiques de cette substance dans le DPO. Cependant, depuis, des études positives ont été publiées dans le péri-opératoire si bien qu'une méta-analyse très récente (31) montre un intérêt de la prégabaline dans le péri-opératoire pour réduire la consommation morphinique post-opératoire et les effets indésirables liés aux morphiniques.

Dans tous les cas, des incertitudes persistent aussi bien pour la gabapentine que la prégabaline dans la dose, la durée d'administration optimale ainsi que la balance bénéfices-risques chez les sujets âgés et/ou insuffisants rénaux. Néanmoins, la dose préconisée de gabapentine chez l'adulte pourrait être de 400 à 800 mg PO 2 heures avant la chirurgie, éventuellement renouvelée en post-opératoire à la dose de 400 mg toutes les 8 heures.

Mais, des études bien menées, prospectives sur une période d'au moins 1 an, prenant en compte de manière exhaustive les données pré, per et post-opératoires, évaluant les différentes composantes psychologiques (anxiété, dépression, catastrophisme...) à l'aide de questionnaires et le développement de zones d'allodynie avec les QST (« Quantitative Sensory Tests ») sont nécessaires avant de pouvoir définitivement impliquer l'hyperalgésie péri-opératoire dans la genèse des douleurs chroniques post-chirurgicales neuropathiques et par suite, la possibilité de les prévenir avec un traitement anti-hyperalgésique bien mené.

## ***Autres analgésiques***

La clonidine a été montrée capable de réduire la surface d'hyperalgésie péri-cicatricielle et l'incidence des chroniques post-chirurgicales après laparotomie. Mais, les doses utilisées étaient élevées (300  $\mu$ g) et peuvent exposer à des effets indésirables.

Des propriétés anti-hyperalgésiques ont été également retrouvées dans des conditions expérimentales pour des analgésiques connus pour être anti-nociceptifs (comme le paracétamol, les inhibiteurs de COX-2 et le néfopam). L'hyperalgésie créée par une incision



plantaire ou l'injection de carragénine chez le rat est prévenue et antagonisée par le néfopam. Par ailleurs, des études cliniques suggèrent que le néfopam permettrait de prévenir l'hyperalgésie morphinique consécutive à une anesthésie utilisant des doses fortes de rémifentanyl ou à une titration morphinique. Ces propriétés anti-hyperalgésiques du néfopam pourraient s'expliquer par ses actions antagonistes des canaux sodiques et calciques voltages-dépendants.

## **Conclusion,**

---

Les morphiniques peuvent être à l'origine d'une sensibilisation centrale dose-dépendante. Un certain nombre de principes développés dans cette mise à jour permettent d'optimiser leur administration afin de limiter la survenue de ce phénomène.

## Références

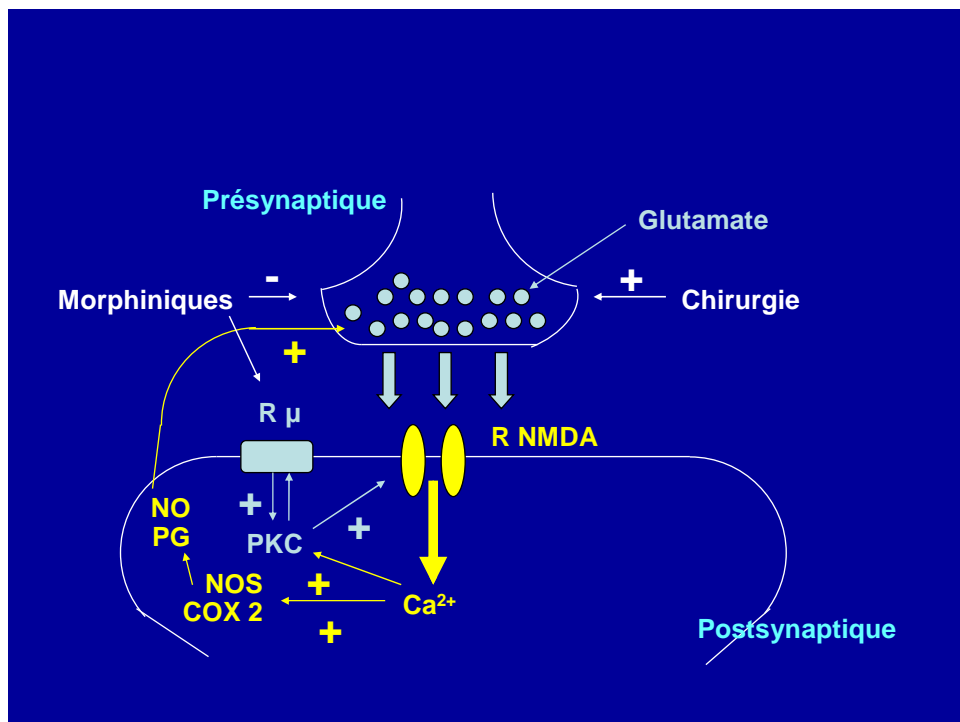
---

1. **Konopka KH, Van Wijhe M.** Opioid-induced hyperalgesia: pain hurts ? *Br J Anaesth* 2010 ; 105 : 555-7.
2. **Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al.** Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 147-55.
3. **Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler D, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M.** Acute opioid tolerance : intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 409-17.
4. **Drdla R, Grassner M, Gingl E and Sandkühler J.** Induction of synaptic long-term potentiation after opioid withdrawal. *Science* 2009 ; 325 : 207-10.
5. **Cabanero D, Campillo A, Célérier E, Romero A and Puig MM.** Pronociceptive effects of remifentanyl in a mouse model of postsurgical pain. *Anesthesiology* 2009 ; 111 : 1334-45.
6. **Eisenach JC.** Preemptive hyperalgesia, not analgesia ? *Anesthesiology* 2000 ; 92 : 308-9.
7. **Bell RF.** Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain* 1999 ; 83 : 101-3.
8. **Van Elstraete AC, Sitbon P, Mazoit JX and Benhamou D.** Gabapentin prevents delayed and long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats. *Anesthesiology* 2008 ; 108 : 484-94.
9. **Aubrun F, Amour J, Rosenthal D, Coriat P, Riou B.** Effects of a loading dose of morphine before i.v. morphine titration for postoperative pain relief : a randomized, double-blind, placebo-control study. *Br. J. Anaesth* 2007 ; 98 : 124-130.
10. **Katoh T, Bito H, Sato S.** Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by sevoflurane. *Anesthesiology* 2000 ; 92 : 55-61.
11. **Rampil IJ.** Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology* 1994 ; 80 : 606-10.
12. **Antognini JF, Schwartz K.** Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology* 1993 ; 79 : 1244-9.
13. **Antognini JF and Carstens E.** Isoflurane blunts electrocardiographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : 1770-9.
14. **Antognini JF et al.** Isoflurane depresses electroencephalographic and medial thalamic responses to noxious stimulation via an indirect spinal action. *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 1282-8.
15. **Zhou et al.** Spinal cord motoneuron excitability during isoflurane and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1997 ; 86 : 302-7.
16. **Ma et al.** Synergistic antinociceptive interaction between sevoflurane and intrathecal fentanyl in dogs. *Br J Anaesth* 1998 ; 80 : 800-6.
17. **Ishizaki et al.** Intrathecal administration of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist reduces the minimum alveolar concentration of isoflurane in rats. *Br J Anaesth* 1995 ; 75 : 636-8.

18. **Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H.** Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 813-20.
19. **Gottschalk A, Frank SM.** Prolonged differential wound hyperalgesia after an interval of unilateral epidural blockade during lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2005 ; 141:1-3.
20. **Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J, Carson KA, Kent L, Malayaman NBA, Kaiser LR, Aukburg SJ.** Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology* 2002 ; 97 : 1234-44.
21. **Sentürk M, Özcan PE, Talu GK, Kiyani E, Çamci E, Özyalçın S, Dilege S, Pembeci K.** The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 11-5.
22. **Tippana E, Nilsson E, Kalso E.** Post-thoracotomy pain after thoracic epidural analgesia : a prospective follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 ; 47 : 433-8.
23. **Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, Faraoni D, Marsala C, Barvais L, Cappello M, Engelman E.** Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain : low-dose remifentanyl plus présurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanyl with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2010, in press.
24. **Chapman V, Dickenson AH.** The combination of NMDA antagonism and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain Res* 1992 ; 573 : 321-3.
25. **Alvarez P, Saavedra G, Hernandez A, et al.** Synergistic antinociceptive effects of ketamine and morphine in the orofacial capsaicin test in the rat. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 969-75.
26. **Adam F, Gairard AC, Chauvin M, Le Bars D, Guirimand F.** Effect of sufentanil and NMDA antagonists on a C-bibere reflex in the rat. *Br J Pharmacol* 2001 ; 133 : 1013-22.
27. **Bossard AE, Guirimand F, Fletcher D, Gaudé-Joindreau V, Chauvin M, Bouhassira D.** Interaction of a combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers. *Pain* 2002 ; 98 : 47-57.
28. **Schley M, Topfner S, Wiech K, Schaller HE, Konrad CJ, Schmelz M, Birbaumer N.** Continuous brachial plexus blockade in combination with the NMDA receptor antagonist memantine prevents phantom pain in acute traumatic upper limb amputees. *Eur J Pain* 2007 ; 11 : 299-308.
29. **Gilron I, Biederman J, Jhamandas K, Hong M.** Gabapentin blocks and reverses antinociceptive morphine tolerance in the rat paw-pressure and tail-flick tests. *Anesthesiology* 2003 ; 98 : 1288-92.
30. **Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ.** Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8 ; (3) : CD007076.
31. **Zhang J, Ho KY, Wang Y.** Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain : a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2111 (in press).

## Annexe

Figure 1 : Mécanisme de l'hyperalgésie morphinique



Les morphiniques diminuent la libération présynaptique de glutamate et de neuropeptides. A doses fortes, ils activent la protéine kinases C de type  $\gamma$  qui phosphoryle le récepteur NMDA, le rendant ainsi plus sensible au glutamate. L'entrée massive de calcium active la NO synthase et la COX2 qui produisent respectivement du NO et des prostaglandines qui diffusent en pré-synaptique et créent une libération pré-synaptique de glutamate, contre-carrant l'effet initial du morphinique. En bloquant le récepteur NMDA, la kétamine prévient l'entrée intracellulaire de calcium.