

# OBJECTIF ZERO MORPHINE

**Hélène Beloeil**

CHU Rennes – Pôle d'Anesthésie-SAMU-Urgences-Réanimations, 2 Rue Henri Le Guilloux – 350336 RENNES Cedex 9

## I. INTRODUCTION

---

Après des décennies de sous traitement de la douleur, les audits les plus récents ont montré un net progrès ces 20 dernières années (1). L'utilisation systématique et large de la Morphine a participé à cette avancée. Cependant, la Morphine, analgésique de référence a montré ses limites : efficacité moindre sur les douleurs au mouvement, effets secondaires pouvant être très invalidants pour le patient et retarder la réhabilitation postopératoire et enfin, l'hyperalgésie dose-dépendante induite par la Morphine source de douleur aiguë et chronique voire une immuno-modulation pouvant interférer sur les suites à long terme. C'est pourquoi, l'analgésie moderne est basée sur la recherche d'une épargne morphinique. En effet, c'est le principe d'analgésie balancée décrit par Kehlet en 1990 (2) qui prévaut, aujourd'hui, en matière d'analgésie postopératoire. Les prescriptions d'associations d'analgésiques de classes différentes et/ou de techniques d'anesthésie locorégionale (ALR) sont la règle afin d'optimiser l'analgésie, tout en limitant les effets indésirables attribuables aux différents agents antalgiques. L'ALR est, bien sûr, la technique qui permet d'assurer une meilleure qualité d'analgésie avec une consommation de Morphine la plus faible. Il est recommandé de pratiquer une ALR pour l'analgésie postopératoire (3). En ce qui concerne l'analgésie systémique, il est recommandé d'associer au moins un antalgique non morphinique (ANM) lorsque de la Morphine est utilisée en postopératoire. L'utilisation simultanée de plusieurs analgésiques vise essentiellement à améliorer les effets recherchés ou à obtenir un meilleur rapport entre les effets analgésiques et les effets indésirables potentiels. Pour être rationnelle, une association d'antalgiques doit comporter des molécules agissant en règle générale sur des cibles différentes impliquées dans des mécanismes physiopathologiques identifiés. Un exemple classique est l'association d'un AINS (réduction de la production de prostaglandines principalement en périphérie) à un opiacé (agissant sur des récepteurs centraux). L'existence d'une additivité ou d'une synergie permet de faire espérer un gain clinique sous forme d'une réduction des scores de douleur, d'une analgésie équivalente pour des doses réduites de chacun des médicaments et d'une réduction des doses de chacun des produits avec possiblement une réduction des effets secondaires. L'épargne en Morphine, tout comme les effets secondaires, sont doses-dépendants. L'épargne morphinique mesurée lors de l'administration de Morphine en mode contrôlé par le patient (PCA) est ainsi le critère principal de jugement de la très grande majorité des études sur les ANM. Il convient cependant d'être vigilant lorsque nous comparons des niveaux d'épargne morphinique produite par les différents ANM. L'existence d'une épargne morphinique ne se traduit pas toujours par une réduction des effets secondaires de la Morphine ou des scores de douleur et n'est donc pas toujours le reflet d'une association intéressante sur le plan clinique. En d'autres termes, une épargne de 10 mg de Morphine sur 24 heures peut n'avoir aucun bénéfice clinique pour le patient. En pratique, l'enquête réalisée en France par Fletcher et al. (1) a montré que le concept d'analgésie balancée et d'association d'ANM est entré dans les mœurs. En effet, dans cette enquête, 95 % des patients recevaient un ANM en postopératoire et 83 % un morphinique. Cependant, certaines stratégies d'utilisation ont montré un bénéfice supérieur et doivent être privilégiées. Le paragraphe ci-dessous détaille ces associations.

## II. STRATEGIES D'UTILISATION DES ANM EN ASSOCIATION EN POSTOPERATOIRE

---

### 1. Association Paracétamol et Morphine

Plusieurs méta-analyses portant sur les études réalisées en double-aveugle, randomisées et ayant comparé l'association Paracétamol et Morphine versus Morphine seule ont retrouvé une épargne morphinique mais sans réduction significative des effets secondaires de la Morphine ou des scores de douleur. L'épargne en Morphine des 24 premières heures variait de 6 à 9 mg soit une diminution moyenne de 20 %. La toute dernière méta-analyse sur le sujet regroupait 60 études et ne retrouvait également pas de bénéfice en terme d'effets secondaires (4). Clairement, le Paracétamol en association seul avec la Morphine n'apporte pas de bénéfice pour le patient et ne doit plus être prescrit dans les chirurgies à douleur modérée à sévère. Ceci est, de plus, très précisément non recommandé par

les RFE publiées par la SFAR en 2008 (3). D'autres associations per ou postopératoires ont montré un bénéfice nettement plus important.

## 2. Association AINS et Morphine

Cette association est la plus intéressante en termes d'épargne morphinique. Les AINS permettent une épargne en Morphine d'environ 50 % qui se traduit par diminution des nausées vomissements postopératoire (NVPO), de la sédation et de la durée de l'iléus postopératoire, mais aussi, une amélioration des scores de douleur par rapport à la Morphine seule (5). La méta-analyse la plus récente a mis en évidence que l'épargne morphinique obtenue avec un AINS était statistiquement supérieure à celle obtenue avec le Paracétamol (4). La réduction des effets secondaires et notamment des nausées vomissements était supérieure au placebo. Dans toutes ces études, le bénéfice à l'utilisation des AINS se fait au prix d'une augmentation significative du saignement par rapport au traitement par placebo (0 vs 1.7 %, 0.4 vs 2.4 %). Cette complication reste très faible et l'utilisation des AINS dans certaines chirurgies reste un sujet de controverse. Ainsi, dans certaines chirurgies (comme l'amygdalectomie) ce risque hémorragique a pu être considéré comme supérieur au bénéfice rendu par les AINS. Cependant, la méta-analyse la plus récente regroupant 36 études, ne retrouvait pas de risque hémorragique augmenté après amygdalectomie (6). Sur le plan mécanistique, des études animales ont montré une synergie de l'association AINS-Morphine. Les RFE (3) précisent qu'il est recommandé d'associer un AINS à la Morphine en l'absence de contre-indication à l'usage de l'AINS.

Qu'en est-il des inhibiteurs sélectifs de la COX2 (ISCOX2) ? En association avec la Morphine, ils permettent une épargne morphinique significative équivalente aux AINS traditionnels. Le nombre d'études disponibles étant moins important qu'avec les AINS traditionnels, dans les méta-analyses, l'association ISCOX2-Morphine ne permettait pas de bénéfice en termes d'effets secondaires de la Morphine.

## 3. Association Néfopam et Morphine

Les résultats sur cette association restent contradictoires. La seule méta-analyse disponible a été publiée en 2008 : elle comprenait 9 études mais seulement 3 études mesuraient la consommation de Morphine à 24 h. Cette méta-analyse rapportait une épargne morphinique moyenne (sur 3 études) de 13 mg, une diminution des niveaux de douleur, une incidence de la tachycardie, des sueurs augmentées et pas de différence sur l'incidence des effets secondaires liés à la Morphine (7). La seule étude pharmacologique de l'association Morphine-Néfopam retrouvait une infra-additivité du mélange, ce qui semble limiter son intérêt. Le Néfopam aurait, par ailleurs, des propriétés anti-hyperalgésiques et pourrait ainsi réduire l'incidence des douleurs chroniques postopératoires. Les RFE (3) précisent que le Néfopam est probablement recommandé après chirurgie provoquant des douleurs modérées à sévères en association avec les morphiniques. Toutefois, Il faut probablement utiliser avec prudence le Néfopam chez le patient coronarien en raison du risque de tachycardie.

## 4. Association corticoïdes et Morphine

L'intérêt de l'effet analgésique des corticoïdes en péri-opératoire a été initialement surtout étudié en chirurgie maxillo-faciale, puis laparoscopique, avec des résultats parfois discordants sur l'efficacité elle-même ainsi que sur les doses. Il existe aujourd'hui de nombreuses études ayant montré le bénéfice de l'association corticoïdes Morphine en postopératoire de chirurgie laparoscopique et mammaire. Les auteurs de ces études rapportent une épargne morphinique associée à une réduction des NVPO, de la fatigue (8) et une meilleure réhabilitation postopératoire avec les doses recommandées dans la prévention des nausées vomissements, c'est-à-dire 8 mg. Le point commun de ces études positives semble être le moment de l'administration des corticoïdes : 1 à 2 heures avant l'incision chirurgicale. Des études portant sur des doses plus élevées (jusqu'à 125 mg) ont également mis en évidence un bénéfice notamment en chirurgie orthopédique et mammaire. L'innocuité de ces fortes doses reste, cependant, à démontrer. En effet, à l'image des AINS, l'innocuité des corticoïdes administrés en péri-opératoire reste un sujet de controverse. Sur le plan du risque infectieux, la relation de cause à effet n'est pas clairement établie ; la prise de corticoïdes pouvant apparaître comme étant plus un « marqueur » associé qu'un facteur favorisant une infection grave. Un risque hémorragique dose-dépendant soupçonné lors des amygdalectomies mérite une confirmation.

Enfin, en association avec un AINS de type ISCOX-2, la Dexaméthasone semble améliorer les scores de douleur postopératoire sans effet sur la consommation de Morphine. L'innocuité de cette association mérite également d'être étudiée.

### **5. Association de Gabapentine et Morphine**

Plusieurs études et méta-analyses ont mis en évidence l'intérêt de cette association (9). La Gabapentine réduit significativement les scores de douleur postopératoire, la consommation de Morphine et l'apparition de douleur chronique en postopératoire. Le bénéfice sur la réduction des effets secondaires de la Morphine est moins constant. Son administration en dose unique en prémédication est actuellement recommandée (3) en tenant compte de son effet sédatif dose-dépendant.

### **6. Association Tramadol et Morphine**

La littérature reste très controversée sur l'intérêt de cette association et donne parfois lieu à des échanges épistolaires intéressants. Il faut, tout d'abord, considérer que l'association de deux médicaments ayant partiellement le même mécanisme d'action n'a pas de sens au niveau pharmacologique. Il existe un risque de majoration des effets secondaires sans bénéfice analgésique. Enfin, une étude isoblographique de l'association Tramadol-Morphine a montré une relation d'infra-additivité minimisant l'intérêt de ce mélange en postopératoire. Cependant, il existe des études ayant mis en évidence un bénéfice en terme d'épargne morphinique. Ce bénéfice semble modeste car il n'est que rarement associé à une réduction des effets secondaires de la Morphine dans les études. Les recommandations des sociétés savantes sur le sujet sont, à l'image de la littérature, contrastées. Au final, à l'instar des RFE françaises (3) qui précisent simplement que l'association n'est pas contre-indiquée, il est raisonnable d'affirmer que nous avons à notre disposition dans l'arsenal thérapeutique, d'autres associations d'antalgiques ayant montré un bénéfice nettement supérieur.

### **7. Association Tramadol et Paracétamol**

Cette association est synergique chez l'animal. Une méta-analyse des essais cliniques randomisés menés dans les douleurs dentaires, orthopédiques et gynécologiques postopératoires montrait une supériorité analgésique de l'association Tramadol-Paracétamol par rapport à chacun des médicaments utilisés seuls (10). L'association de ces deux médicaments à dose fixe est disponible par voie orale (Zaldiar®, Ixprim®). Son efficacité pour la prise en charge des douleurs après chirurgie peu douloureuse a été bien montrée.

## **III. CONCLUSION**

---

Enfin, est-il réaliste d'envisager une analgésie postopératoire ne comportant pas de Morphine ? Oui, dans certaines situations cliniques, l'association d'une ALR et d'ANM assure une analgésie de qualité sans morphinique et donc sans leurs effets secondaires (11). Les stratégies d'association des antalgiques en péri-opératoire sont basées sur la recherche du bénéfice le plus favorable avec le risque le plus faible pour le patient. L'objectif, aujourd'hui, est de réduire la consommation de morphiniques en per et postopératoire. Pour cela, il faut anticiper dès le préopératoire et savoir proposer au patient une stratégie d'analgésie péri-opératoire adaptée.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain* 2008;137:441-51.
2. Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 1990;64:518-20.
3. Fletcher D, Aubrun F. [Long texts for the formalized recommendation of experts on management of postoperative pain]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:1-2.
4. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in Morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2011;106:292-7.
5. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia Morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005;102:1249-60.
6. Riggin L, Ramakrishna J, Sommer DD, Koren G. A 2013 updated systematic review & meta-analysis of 36 randomized controlled trials; no apparent effects of non steroidal anti-inflammatory agents on the risk of bleeding after tonsillectomy. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery* 2013;38:115-29.
7. Evans MS, Lysakowski C, Tramer MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth* 2008;101:610-7.
8. Murphy GS, Szokol JW, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M, Vaughn J. Preoperative Dexamethasone Enhances Quality of Recovery after Laparoscopic Cholecystectomy: Effect on In-hospital and Postdischarge Recovery Outcomes. *Anesthesiology* 2011;114:882-90.
9. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007;104:1545-56.
10. McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2003;28:19-22.
11. Bugada D, Guardia Nicola F, Carboni V, Allegri M. TAP block for opioid-free postoperative analgesia in obese surgery. *Minerva anesthesiologica* 2013. Epub ahead of print.