



## **ANESTHÉSIE SANS OPIACÉS**

**Hélène Beloeil**

Pôle ASUR-MIG, CHU Rennes, Inserm CIC 1414 et unité Numecan, Université Rennes 1, 35033 Rennes Cedex. E-mail : [helene.beloeil@chu-rennes.fr](mailto:helene.beloeil@chu-rennes.fr)

### **1. POURQUOI UTILISE-T-ON LES MORPHINIQUES EN PEROPÉRAtoire ?**

L'ensemble des traités de référence sur l'anesthésie publiés depuis 50 ans possède un paragraphe identique sur l'utilisation des morphiniques au cours de l'anesthésie : l'objectif est double :

- Réduire les besoins en agents hypnotiques.
- Assurer une analgésie.

L'introduction des morphiniques de synthèse dans les années 60, a révolutionné l'anesthésie en permettant une épargne en agents hypnotiques utilisés à l'époque grâce à une inhibition du système sympathique sans collapsus cardiovasculaire ou libération histaminique [1]. En ce qui concerne l'analgésie, l'objectif était de limiter la réaction aux stimulations nociceptives et en particulier d'assurer le contrôle des réactions cardiovasculaires qui en résultent [2]. Les morphiniques ont donc été largement adoptés dès leur apparition pour limiter les effets des agents hypnotiques disponibles à l'époque en réduisant leurs doses, faciliter la stabilité hémodynamique, réduire le débit cardiaque sans réduire la perfusion coronaire, bloquer la respiration spontanée et faciliter la ventilation mécanique. En bloquant les stimuli nociceptifs ascendants, les morphiniques sont effectivement très efficaces

### **2. POURQUOI VOULOIR RÉDUIRE OU ÉVITER LES MORPHINIQUES EN PÉRI-OPÉRAtoire ?**

Après des décennies de sous traitement de la douleur, les audits les plus récents ont montré un net progrès ces 20 dernières années. L'utilisation systématique des morphiniques a participé à cette avancée. Cependant, cette utilisation large et à fortes doses de la morphine, analgésique de référence en postopératoire, a fait apparaître ses limites : efficacité moindre sur les douleurs au mouvement, effets secondaires doses dépendants, pouvant être très invalidants pour le patient et retarder la réhabilitation postopératoire, hyperalgésie dose-dépendante source paradoxale de douleur aiguë et chronique, immuno-modulation pouvant avoir un impact négatif sur des pathologies infectieuses ou cancéreuses [3] et enfin, un doute sur une possible neurotoxicité [4]. C'est pourquoi, l'analgésie postopératoire moderne est basée sur la recherche d'une épargne morphinique. C'est le principe d'analgésie

balancée décrit par Kehlet en 1990 [5] qui prévaut, aujourd'hui. 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. Le problème n'est pas différent en peropératoire. Les effets secondaires délétères des dérivés de la morphine utilisés au cours d'une anesthésie générale sont identiques à ceux décrits pour la morphine en postopératoire et ils sont doses-dépendants. De plus, historiquement, l'administration de morphiniques à fortes doses en peropératoire était la méthode la plus simple et la plus efficace pour réduire les doses d'agents hypnotiques et assurer une stabilité hémodynamique. Les morphiniques sont donc devenus la troisième pierre angulaire de l'anesthésie avec les hypnotiques et les curares. Ce paradigme est-il toujours valable en 2017 ? En peropératoire, les objectifs d'hypnose, de stabilité hémodynamique, d'immobilisation et d'anticipation de l'analgésie postopératoire sont-ils réalisables sans morphiniques ? Une littérature de plus en plus abondante va dans ce sens (cf. ci dessous). En ce qui concerne l'analgésie postopératoire, l'épargne morphinique, voire l'analgésie sans aucun morphinique, est souhaitable, possible et décrite depuis plusieurs années et ne sera pas traitée dans ce texte.

### 3. COMMENT RÉALISER UNE ANESTHÉSIE SANS MORPHINIQUES ?

Si elle est souhaitable, l'anesthésie sans morphiniques est une anesthésie multimodale associant différents médicaments et/ou techniques.

Il faut citer l'ALR en premier lieu. L'anesthésie sans morphiniques est classiquement réalisée dès que l'on associe une ALR. En effet, le blocage des afférences nociceptives et du système sympathique est parfaitement assuré par une ALR.

Par voie systémique, de nombreux médicaments utilisés en anesthésie inhibent le système sympathique et réduisent les consommations de morphiniques en péri-opératoire :

- La kétamine : en antagonisant les récepteurs NMDA, la kétamine permet de prévenir les phénomènes d'hyperalgésie postopératoire. Plusieurs méta-analyses ont rapporté un effet bénéfique de la kétamine sur l'intensité des douleurs postopératoires et la réduction des consommations de morphiniques en per et postopératoire [6]. La kétamine permet de réduire l'allodynie péri cicatricielle, la douleur provoquée et les douleurs 6 mois après une laparotomie.
- La lidocaïne administrée par voie intraveineuse bloque les canaux sodiques et les décharges de neurones périphériques excités par des stimuli nociceptifs, inhibe les récepteurs NMDA, a des propriétés anti-inflammatoires. L'ensemble de ces effets se traduit en clinique par une épargne en agents hypnotiques, un bénéfice analgésique, une épargne morphinique, une diminution de la durée de séjour, une reprise du transit plus précoce, une réduction de l'incidence des nausées-vomissements et une réhabilitation postopératoire plus rapide [7]. Ceci a été montré dans différents types de chirurgie (abdominale mais aussi rachidienne).
- Le magnésium est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA par inhibition du flux calcique intracellulaire. Les preuves manquent mais certaines études ont montré une épargne morphinique lors de l'administration de magnésium en peropératoire [8].
- Les médicaments anti-inflammatoires : dexaméthasone et AINS. Les AINS permettent une épargne en morphine d'environ 50 % qui se traduit par la diminution

des 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. Cette épargne morphinique est la plus intéressante si l'on compare aux autres antalgiques non morphiniques utilisés en pratique courante (néfopam, paracétamol) [9]. Les dernières recommandations de la SFAR sur la prise en charge de la douleur postopératoire recommandent très clairement l'utilisation des AINS [10]. En ce qui concerne la dexaméthasone, il existe aujourd'hui de nombreuses études ayant montré une épargne morphinique associée à une réduction des NVPO et de la fatigue et une meilleure réhabilitation postopératoire avec les doses recommandées dans la prévention des nausées vomissements, c'est-à-dire 8 mg. La dose unique administrée en début d'intervention (0,1 mg.kg<sup>-1</sup>) permet donc à la fois une prévention des NVPO et un bénéfice analgésique [11]

- Les médicaments agonistes alpha 2 : clonidine, dexmedetomidine (Dex). Ils permettent un bloc sympathique direct. De par leurs caractéristiques pharmacologiques (sédation, hypnose, anxiolyse, sympatholyse et analgésie), ce sont des adjuvants potentiels à l'analgésie/anesthésie multimodale. Leurs effets antinociceptifs sont attribués à la stimulation des récepteurs adrénergiques alpha 2 situés dans le système nerveux central. Les propriétés analgésiques, anti émétiques et anxiolytiques de la clonidine sont bien connues [12] mais son utilisation est limitée en raison des effets secondaires notamment hypotenseurs [13]. La dexmedetomidine a une sélectivité différente pour les récepteurs alpha 2. Son efficacité analgésique est identique à la clonidine mais son profil « risque-bénéfice » pourrait être différent. La méta analyse la plus récente sur le sujet a mis en évidence que la clonidine et la Dex assurent une épargne morphinique et une analgésie avec réduction des NVPO [14]. L'épargne morphinique de la Dex était 3 fois plus importante que celle de la clonidine. Ceci n'était pas associé à des effets sédatifs retardant la réhabilitation postopératoire. Cependant, l'utilisation de Dex était associée à un risque de bradycardie postopératoire plus important. Plus récemment, la méta analyse de Schnabel et al. [15] ne portant que sur la Dex confirme les résultats précédents, une épargne morphinique importante associée à une réduction des scores de douleur en postopératoire et une réduction des NVPO lorsque la Dex est administrée en peropératoire. Là encore, la Dex entraînait un risque de bradycardie. La relevance clinique et les conséquences de cet effet secondaire sont difficilement appréciables car aucune des études incluses dans les méta analyses ne reportait d'événements majeurs. De plus, la définition de la bradycardie n'est pas claire dans toutes les études. Lorsque l'on compare une anesthésie intraveineuse associant propofol-dex-lidocaïne vs propofol-rémifentanil au cours de cholécystectomies par voie laparoscopique, les patients recevant du rémifentanil sont plus bradycardes que ceux du groupe Dex [16]. Cependant, l'administration péri-opératoire de bêta bloquants, qui ont un profil hémodynamique proche, augmente le risque d'accident vasculaire cérébral et de décès [17]. Cette limite à l'utilisation systématique de la Dex nécessite d'autres études ayant pour objectif principal l'évaluation des effets secondaires et leurs conséquences cliniques.

L'administration isolée de ces médicaments ne permet pas de réaliser une anesthésie sans morphinique. Leur association, avec des techniques modernes d'anesthésie et de chirurgie peut être une alternative à l'utilisation des morphiniques en peropératoire. Hanci et al. [18], ont comparé les conditions d'intubation au cours d'une anesthésie associant lidocaïne et propofol associé à de la Dex ou du

fentanyl. Les conditions d'intubation étaient meilleures dans le groupe Dex. Sur le plan hémodynamique, il existait plus de bradycardies (limite inférieure basse : 60 bpm) dans le groupe Dex et d'hypotension dans le groupe fentanyl, sans qu'aucun événement majeur ne soit rapporté. Une étude plus ancienne avait comparé Dex et fentanyl au cours d'une anesthésie inhalée au desflurane pour de la chirurgie bariatrique [19]. La Dex permettait une épargne en desflurane pour une profondeur d'anesthésie identique mesurée par le BIS, une épargne morphine et une meilleure analgésie. L'épargne morphinique se traduit en une réduction importante des NVPO : Ziemann-Gimmel et al. [20] ont mis en évidence une réduction de 17 % du risque de NVPO en comparant une anesthésie intraveineuse associant propofol-Dex-kétamine à une anesthésie inhalée avec morphiniques. Un bénéfice important de l'anesthésie sans morphiniques semble bien se dessiner dans la littérature même si celle-ci est encore peu abondante.

#### **4. Y A-T-IL DES INDICATIONS SPÉCIFIQUES À L'ANESTHÉSIE SANS MORPHINIQUES ?**

Les patients pouvant bénéficier de ce type d'anesthésie sont ceux qui sont le plus sensibles aux effets secondaires délétères des morphiniques. L'administration de morphine est associée à un cycle respiratoire anormal (dépression respiratoire alternant avec obstruction des voies aériennes) [21]. Ceci est accentué et aggravé chez les patients obèses porteurs d'un syndrome d'apnée du sommeil [21]. Ainsi, une partie des études ayant montré l'intérêt de la Dex en péri-opératoire ont été faites chez des patients obèses. Plusieurs cas cliniques et études ont décrit le bénéfice d'une anesthésie sans morphiniques avec de la Dex chez des patients super-obèses (BMI > 50 kg/m<sup>2</sup>) [22, 23]. D'autres études sont évidemment nécessaires pour évaluer le bénéfice réel de l'anesthésie sans morphiniques chez ces patients.

On peut également supposer que ce type d'anesthésie serait extrêmement bénéfique chez les patients insuffisants respiratoires ou souffrant de broncho-pneumopathie obstructive, chez les patients consommant de fortes doses de morphiniques en préopératoire et/ou souffrant de douleur chronique. Les données manquent à ce jour pour valider ces indications.

La question se pose aussi pour la chirurgie oncologique. Les morphiniques altèrent la prolifération cellulaire, l'inflammation, l'angiogenèse et la réponse immunitaire. Ceci pourrait participer à l'évolution de la tumeur. Cependant, les interactions et les mécanismes cellulaires impliqués dans le rôle joué par les morphiniques dans la récurrence des cancers sont complexes et loin d'être totalement compris, la douleur étant elle-même immunosuppressive [24].

### **CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

Certains auteurs présentent l'anesthésie sans morphiniques (« opioid free anesthesia ») comme un nouveau paradigme qui va révolutionner et changer nos pratiques dans les années à venir. S'il est vrai que l'anesthésie multimodale à l'image de l'analgésie multimodale a montré des bénéfices, les études et les données manquent. En termes de bénéfices, l'anesthésie sans morphiniques n'a jamais été étudiée avec un monitoring moderne de l'analgésie peropératoire. Les seuls paramètres rapportés dans les études sont les caractéristiques hémodynamiques. Le bénéfice de la non-utilisation des morphiniques sur la réduction de l'hyperalgésie et de la chronicisation de la douleur postopératoire n'a pas non plus été montré.

Enfin, la sécurité d'utilisation des médicaments alpha 2 agonistes et notamment la dexmedetomidine, doit être précisée par des études centrées sur les effets secondaires et leurs conséquences cliniques.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Moffitt EA, Sethna DH. The coronary circulation and myocardial oxygenation in coronary artery disease: effects of anesthesia. *Anesthesia and analgesia* 1986;65:395-410.
- [2] Van Aken H, Meinshausen E, Prien T, Brussel T, Heinecke A, Lawin P. The influence of fentanyl and tracheal intubation on the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol/N<sub>2</sub>O in humans. *Anesthesiology* 1988;68:157-63.
- [3] Sacerdote P, Franchi S, Panerai AE. Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Current pharmaceutical design* 2012;18:6034-42.
- [4] Kofke WA, Attaallah AF, Kuwabara H, Garman RH, Sinz EH, Barbaccia J, Gupta N, Hogg JP. The neuropathologic effects in rats and neurometabolic effects in humans of large-dose remifentanyl. *Anesthesia and analgesia* 2002;94:1229-36, table of contents.
- [5] Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 1990;64:518-20.
- [6] Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004603.
- [7] Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2012;55:1183-94.
- [8] Murphy JD, Paskaradevan J, Eisler LL, Ouanes JP, Tomas VA, Freck EA, Wu CL. Analgesic efficacy of continuous intravenous magnesium infusion as an adjuvant to morphine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Middle East journal of anaesthesiology* 2013;22:11-20.
- [9] Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *British journal of anaesthesia* 2017;118:22-31.
- [10] 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.
- [11] De Oliveira GS, Jr., Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 2012;115:575-88.
- [12] De Kock M, Lavandhomme P, Scholtes JL. Intraoperative and postoperative analgesia using intravenous opioid, clonidine and lignocaine. *Anaesthesia and intensive care* 1994;22:15-21.
- [13] Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, Kurz A, Mrkobra M, Alonso-Coello P, Villar JC, Sigamani A, Biccari BM, Meyhoff CS, Parlow JL, Guyatt G, Robinson A, Garg AX, Rodseth RN, Botto F, Lurati Buse G, Xavier D, Chan MT, Tiboni M, Cook D, Kumar PA, Forget P, Malaga G, Fleischmann E, Amir M, Eikelboom J, Mizera R, Torres D, Wang CY, Vanhelder T, Paniagua P, Berwanger O, Srinathan S, Graham M, Pasin L, Le Manach Y, Gao P, Pogue J, Whitlock R, Lamy A, Kearon C, Chow C, Pettit S, Chrolavicius S, Yusuf S, Investigators P-. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *The New England journal of medicine* 2014;370:1504-13.
- [14] Blanduszyn G, Lysakowski C, Elia N, Tramer MR. Effect of perioperative systemic alpha2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2012;116:1312-22.
- [15] Schnabel A, Meyer-Friessem CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* 2013;154:1140-9.
- [16] Bakan M, T. U, Topuz U, Ulysal H, Bayram M, Kadioglu H, Salihoglu Z. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blind study. *Rev Bras Anestesiol* 2014; In Press.

- [17] Group PS, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Malaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1839-47.
- [18] Hanci V, Erdogan G, Okyay RD, Yurtlu BS, Ayoglu H, Baydilek Y, Turan IO. Effects of fentanyl-lidocaine-propofol and dexmedetomidine-lidocaine-propofol on tracheal intubation without use of muscle relaxants. *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2010;26:244-50.
- [19] Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, Hoffman IW, Ananda RC. Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *Journal of clinical anesthesia* 2006;18:24-8.
- [20] Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *British journal of anaesthesia* 2014;112:906-11.
- [21] Drummond GB, Bates A, Mann J, Arvind DK. Characterization of breathing patterns during patient-controlled opioid analgesia. *British journal of anaesthesia* 2013;111:971-8.
- [22] Gaszynski T, Gaszynska E, Szewczyk T. Dexmedetomidine for awake intubation and an opioid-free general anesthesia in a superobese patient with suspected difficult intubation. *Drug design, development and therapy* 2014;8:909-12.
- [23] Mansour MA, Mahmoud AA, Gedday M. Nonopioid versus opioid based general anesthesia technique for bariatric surgery: A randomized double-blind study. *Saudi journal of anaesthesia* 2013;7:387-91.
- [24] Afsharimani B, Cabot PJ, Parat MO. Morphine use in cancer surgery. *Frontiers in pharmacology* 2011;2:46.