

Le toxicomane substitué et l'anesthésie

Christian Dualé
CPC – CIC



Liste des problèmes posés

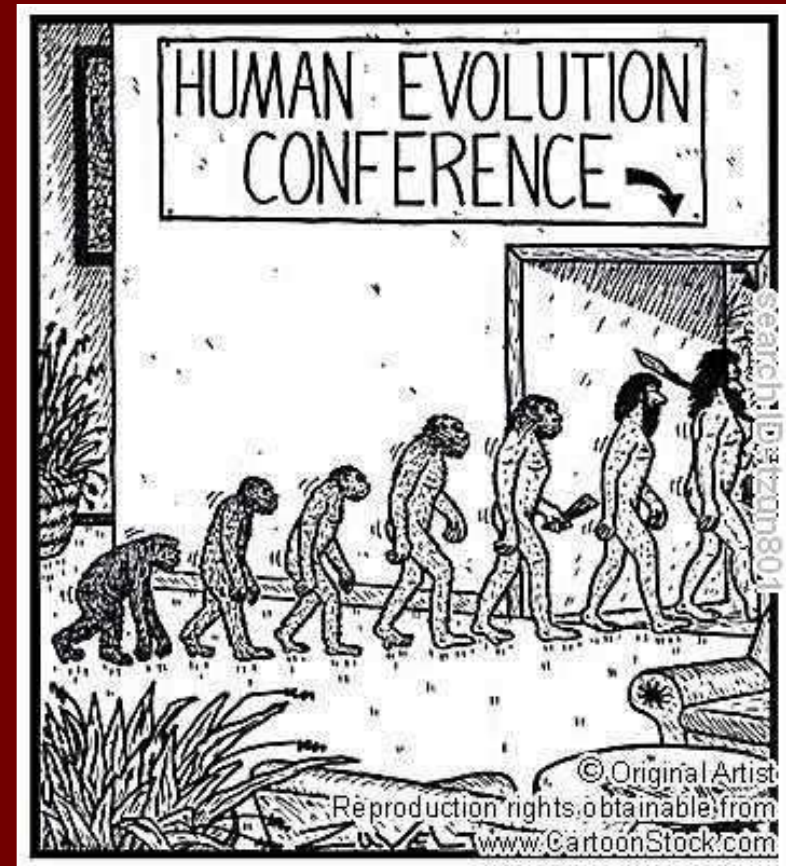
- Peu de cas dans une activité réglée classique
- Pas de centres chirurgicaux spécialisés
- Très peu d'essais contrôlés sur ce modèle
 - Hypothèses transposées
- Quel est le degré réel « d'imprègnation ? »
 - Substitution ?
 - Passé avant substitution ?
 - Grande variance des besoins
- Des obstacles persistants à la qualité de prise en charge
 - Erreurs de jugement
 - Manque de temps
 - Hiatus entre la théorie et la pratique : exemple de l'ALR

Quelques règles fondamentales

- Besoins d'analgésie nettement supérieurs à la population standard
 - + 30 à 100% selon cas....
- Différencier
 - L'analgésie pour la douleur per-postop
 - La poursuite de la substitution
- Le toxicomane : un patient égal mais différent

Les ères de l'analgésie postopératoire

- L'ère « Dolosal »
 - morphine pour les chanceux ?
- L'ère « Temgésic+Pro-Dafalgan »
- L'ère « morphine PCA »
- L'ère « des mélanges »
- Les tendances fluctuantes
 - analgésie loco-régionale
 - AINS



Bénéfices de l'analgésie postopératoire

- Théorie
 - *Stress* = glucocorticoïdes, catécholamines
 - Immunodépression, *down-regulation*
- Effets démontrés
 - Transit
[Werawatganon & Charuluxanun, Cochrane (2005)]
 - Etat psychique
[Lynch, Anesth Analg (1998) 86:781]
 - Qualité de vie globale
[Wu, Anesth Analg (2003) 97:1078]
 - Ventilation spontanée et toux
[Ballantyne, Anesth Analg (1998) 86:598]
 - Mobilisation des membres
[Morrison, Pain (2003) 103:303]
 - Ambulation
[Capdevila, Anesthesiology (2006) 105:566]
- Prévention de la chronicisation ?
 - pas encore de preuve tangible



Opiacés

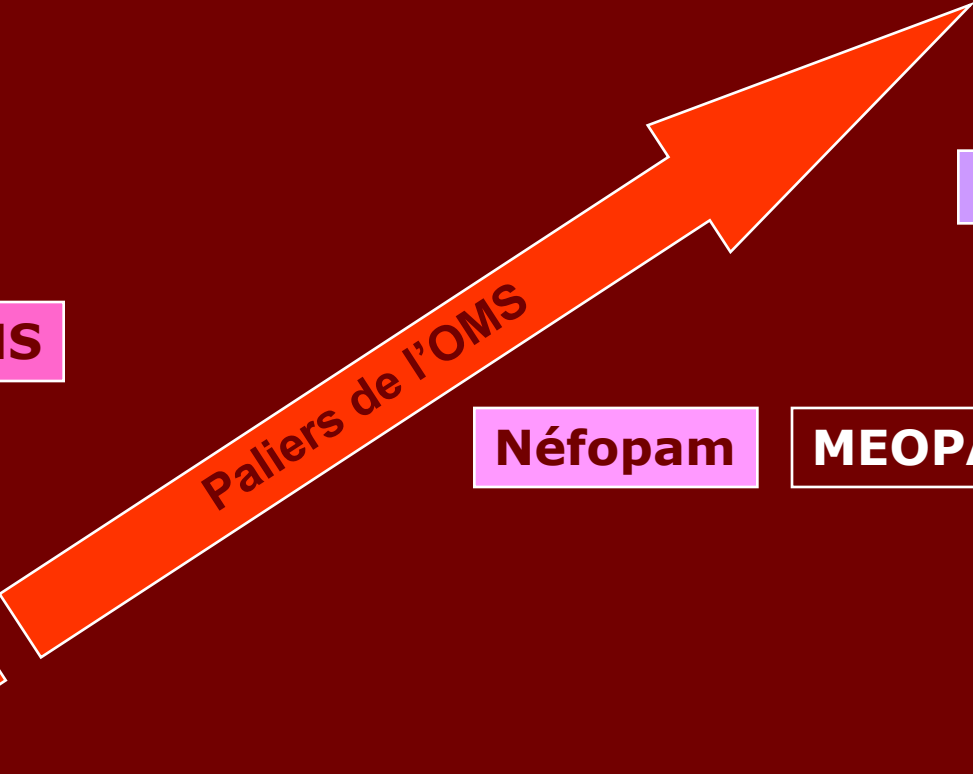
Morphine

Tramadol

Kétamine

AINS

Paracétamol



Néfopam

MEOPA

Morphine i.v. auto-administrée

- A permis la réhabilitation de la molécule
- Efficacité et acceptabilité
- Supériorité par rapport
 - à l'administration discontinue
 - à l'administration « a la demande »
- Dose de charge (titration initiale) :
 - nombreux protocoles
- Prise chronique d'opiacés : seule indication d'infusion continue
- Bolus « on-top » : 1 à 2 mg au début, adapter
+++

URGENTES^a

- Pas de données spécifiques donc prudence
 - Formation rigoureuse de l'équipe soignante
 - Moyens de surveillance adaptés : électrocardioscope, PNI (Pression artérielle non invasive), fréquence respiratoire, mesure de la SaO₂, score de sédation
 - Attention aux traitements associés
-
- Sous prescription médicale :
 - si EVA > 70 : titration par bolus de 2-3 mg/5 min
 - après 5 bolus : revalidation médicale
 - après 10 bolus : dose d'alerte (rechercher alors un problème grave, une alternative à la titration)



Sfar Conférence d'experts. Modalités de la sédation et/ou de l'analgésie en situation extrahospitalière. Ann Fr Anesth Réanim 2000;19(1):56-62.

PARAMÈTRES DE SURVEILLANCE

SURVEILLANCE ÉTAT DE CONSCIENCE

- La titration ne peut débuter que si le patient est totalement conscient (sauf au bloc opératoire)
La somnolence précède souvent l'analgésie mais aussi la dépression respiratoire Elle traduit le soulagement mais correspond surtout à un effet secondaire de la morphine^a
- Il est donc conseillé d'arrêter la titration chez un patient qui somnole et/ou a une bradypnée, quitte à la reprendre si le patient est algique à son réveil
- Évaluation par le score de Ramsay ou le score de sédation simplifié^a

SCORE DE RAMSAY

- R1 = patient anxieux, agité
- R2 = patient coopérant, orienté, tranquille
- R3 = réponse seulement à la commande
- R4 = vive réponse à la stimulation de la glabella
- R5 = faible réponse à la stimulation de la glabella
- R6 = aucune réponse à la stimulation de la glabella
- ⊕ Arrêt de la titration lorsque le patient est > R2

SCORE DE SÉDATION SIMPLIFIÉ

- So = éveillé
- S1 = somnolent par intermittence, facilement éveillable
- S2 = somnolent la plupart du temps, éveillable par stimulation verbale
- S3 = somnolent la plupart du temps, éveillable par stimulation tactile
- ⊕ Arrêt de la titration lorsque le patient est > So ou S1 selon les équipes

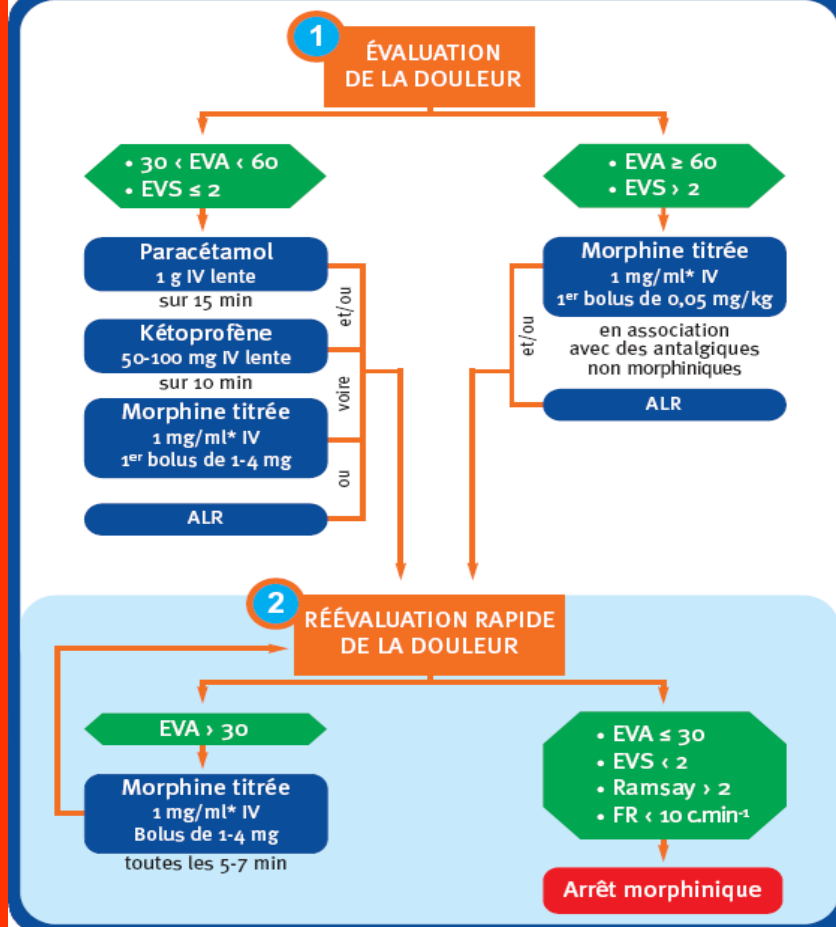
SURVEILLANCE HÉMODYNAMIQUE

- Pression artérielle et fréquence cardiaque
- Éviter la titration chez un sujet hypovolémique et hypotendu

SURVEILLANCE RESPIRATOIRE

- Une oxygénothérapie est fortement recommandée pendant la titration
- Si FR < 10 c.min⁻¹ : arrêt de la titration
- Si FR < 8 c.min⁻¹ : titration par bolus de 0,04 mg de naloxone
- Si SaO₂ < 95 % : arrêt titration
- Prévenir rapidement le médecin responsable

ALGORITHME 1 : PRISE EN CHARGE PRÉHOSPITALIÈRE^a



Buprénorphine

- Temgésic (Amp 0,3 mg ou glossettes 0,2 mg)
- 0,3 mg buprénorphine S/C = 1 mg morphine S/C
 - Ratio : 30/1
 - liposolubilité & affinité > morphine
 - mais puissance intrinsèque (agoniste μ partiel) faible
 - Effet plafond : mauvais pour ACP
- Analgésie perop : préférer agonistes μ purs
- Risque existant de surdosage
- Reprise PO dès que possible
- Relais morphine (base ACP)
 - 8 mg Subutex® S/L /24h = (8 x 15-30%) = 1,2 à 2,4 mg buprénorphine systémique = 36 à 72 mg morphine IV / 24h

Méthadone

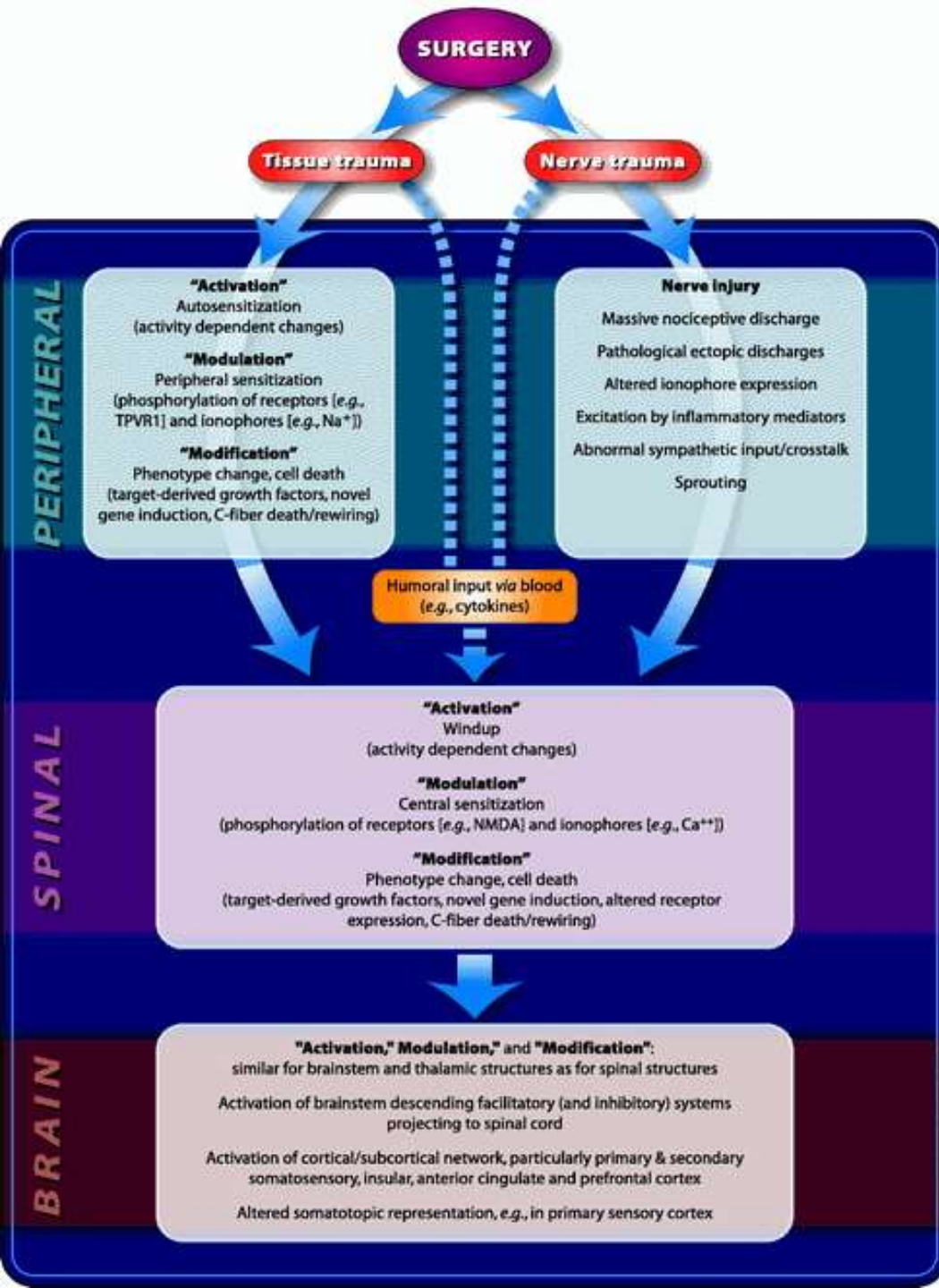
- Agoniste μ pur
- Même puissance que la morphine
- Action en prise orale 36-48 h
- Absorption moyenne →
 - relais parentéral : doses \div 2
- Reprise PO dès que possible
- Pas d'étude en ACP
- Pas disponible IV en France (cas de torsades de pointe)
- Durée d'action peu prévisible
- Relais morphine (base ACP)
 - 100 mg méthadone PO / 24h = 50 mg méthadone systémique
= 50 mg morphine IV / 24h

Les axes de la prise en charge pour l'anesthésiste

- Gérer l'environnement
 - Entretien préop renforcé
 - Contact addictionologues
 - Contrat de soins
 - Attitude d'équipe
 - Discuter l'anxiolyse
- Renforcer la surveillance
 - Analgésiométrie ?
- Appliquer le meilleur existant
 - ALR poursuivie en post-op
 - Morphine ACP sinon
 - Co-analgésie / anti-hyperalgésie

Analgesie péri-opératoire : les grandes questions du moment

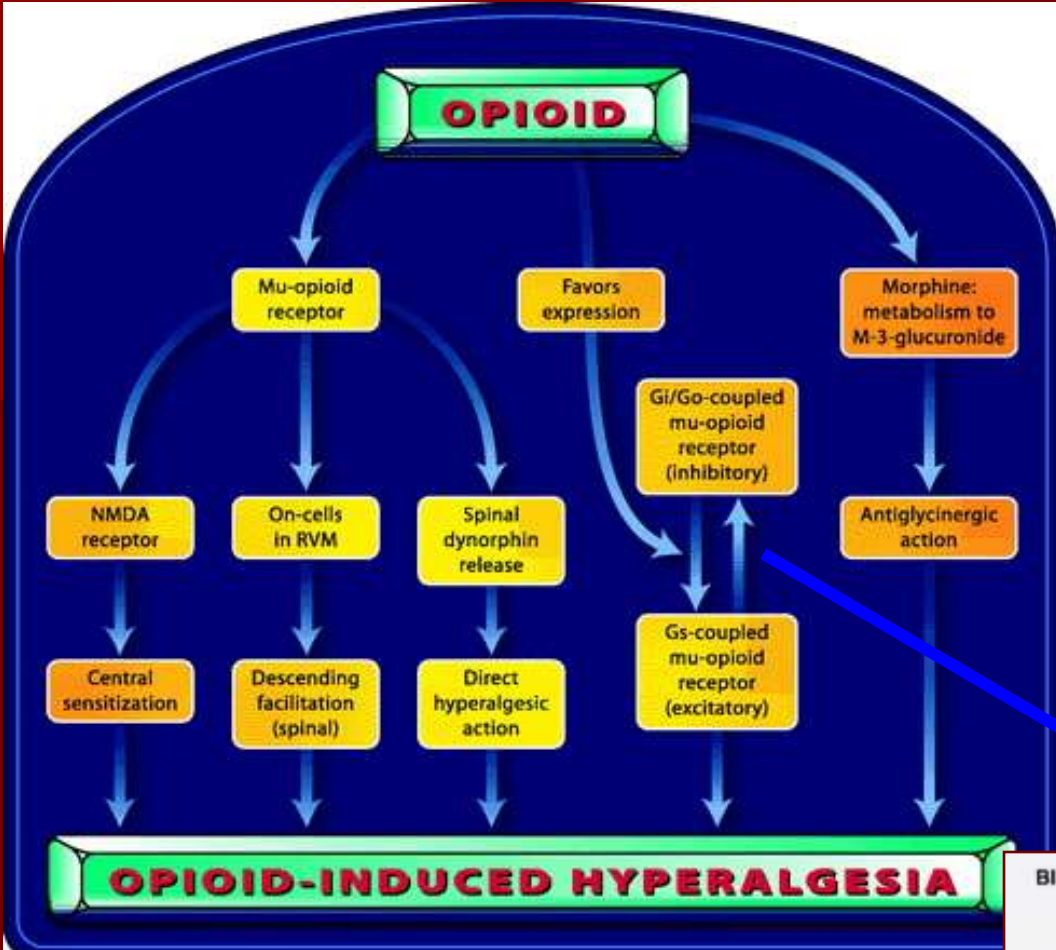
- La sensibilisation centrale et comment la prévenir
 - Concept de *preemptive analgesia*
- L'hyperalgie induite par les opiacés (tolérance aiguë)
 - Liens avec la *preemptive analgesia*
- La co-analgesie : réduire les doses et les effets secondaires
 - Place des anti-hyperalgésiques
- Le débat sur l'ALR
- La place de l'analgésiométrie ?



Hyperalgie induite par l'excès de nociception

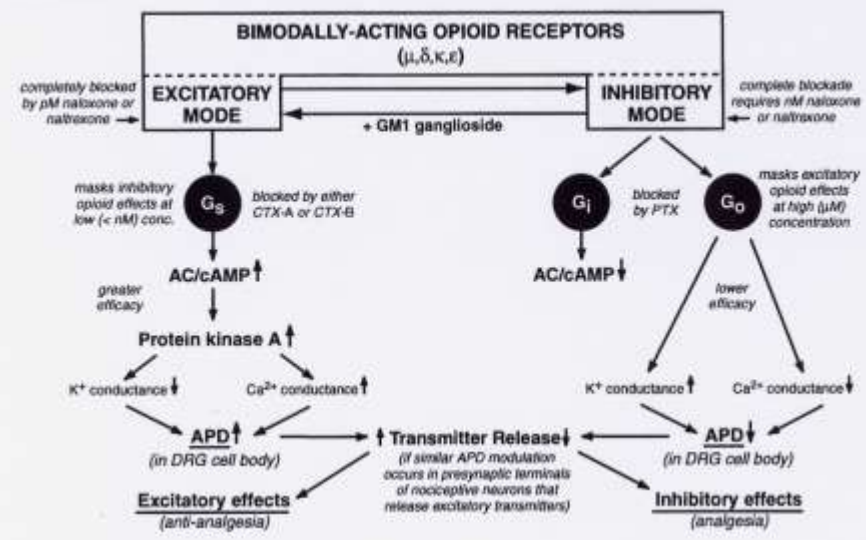
Sensibilisation Périphérique et Centrale

Wilder-Smith OH and Arendt-Nielsen L
Anesthesiology 2006;104:601



Wilder-Smith and Arendt-Nielsen Anesthesiology 2006

BIMODAL OPIOID MODULATION OF THE ACTION POTENTIAL OF SENSORY NEURONS



Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement

Guignard et al. Anesthesiology (2000) 93:409-17

X abdominale majeure / AG (25 x 2)

**Desflurane 0,5 CAM +
Rémifentanil ***

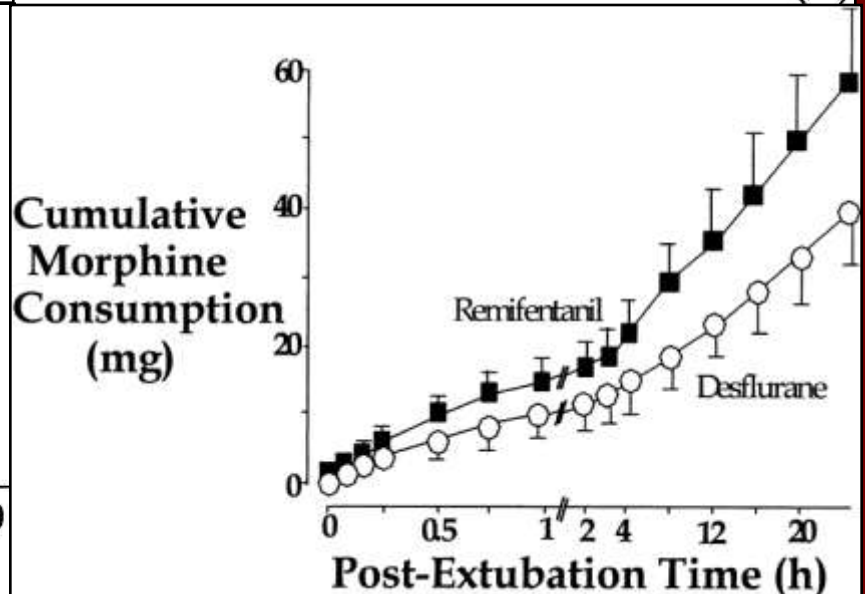
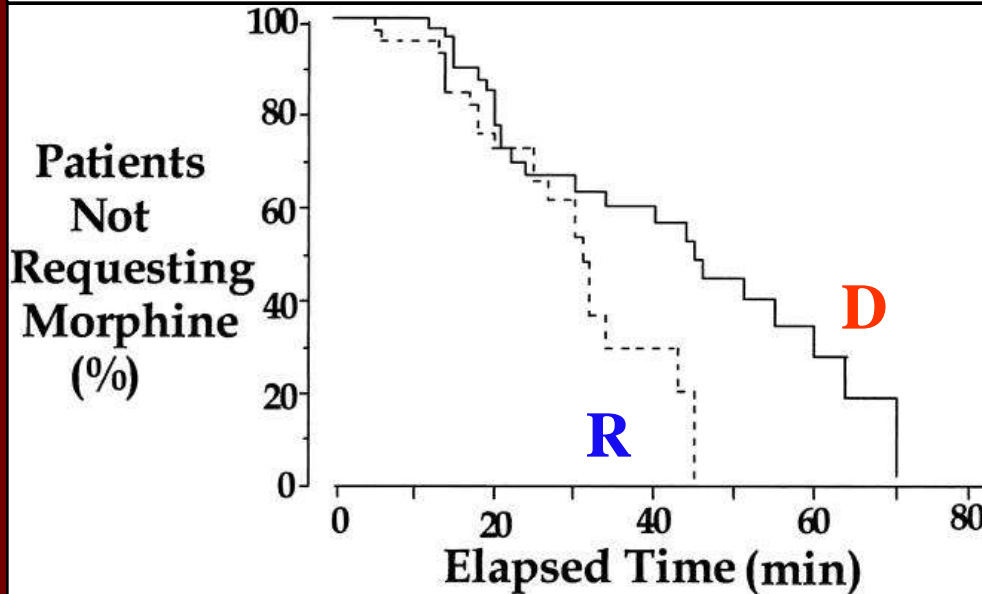
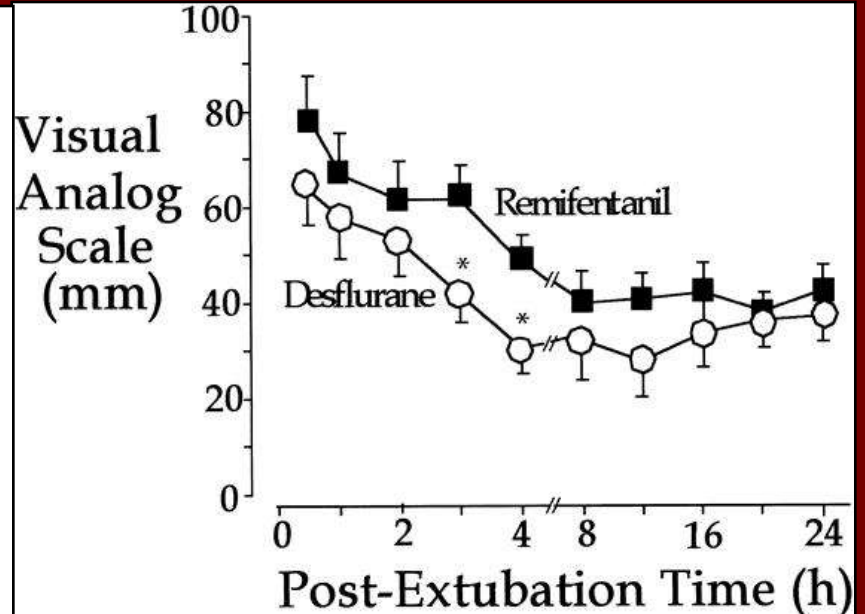
**Rémifentanil 0,1 µg/kg/min
+ Desflurane ***

* qsp suppression des réponses neurovégétatives à la douleur

Morphine 0,15 mg/kg en fin d'AG

Guignard et al. Anesthesiology 2000

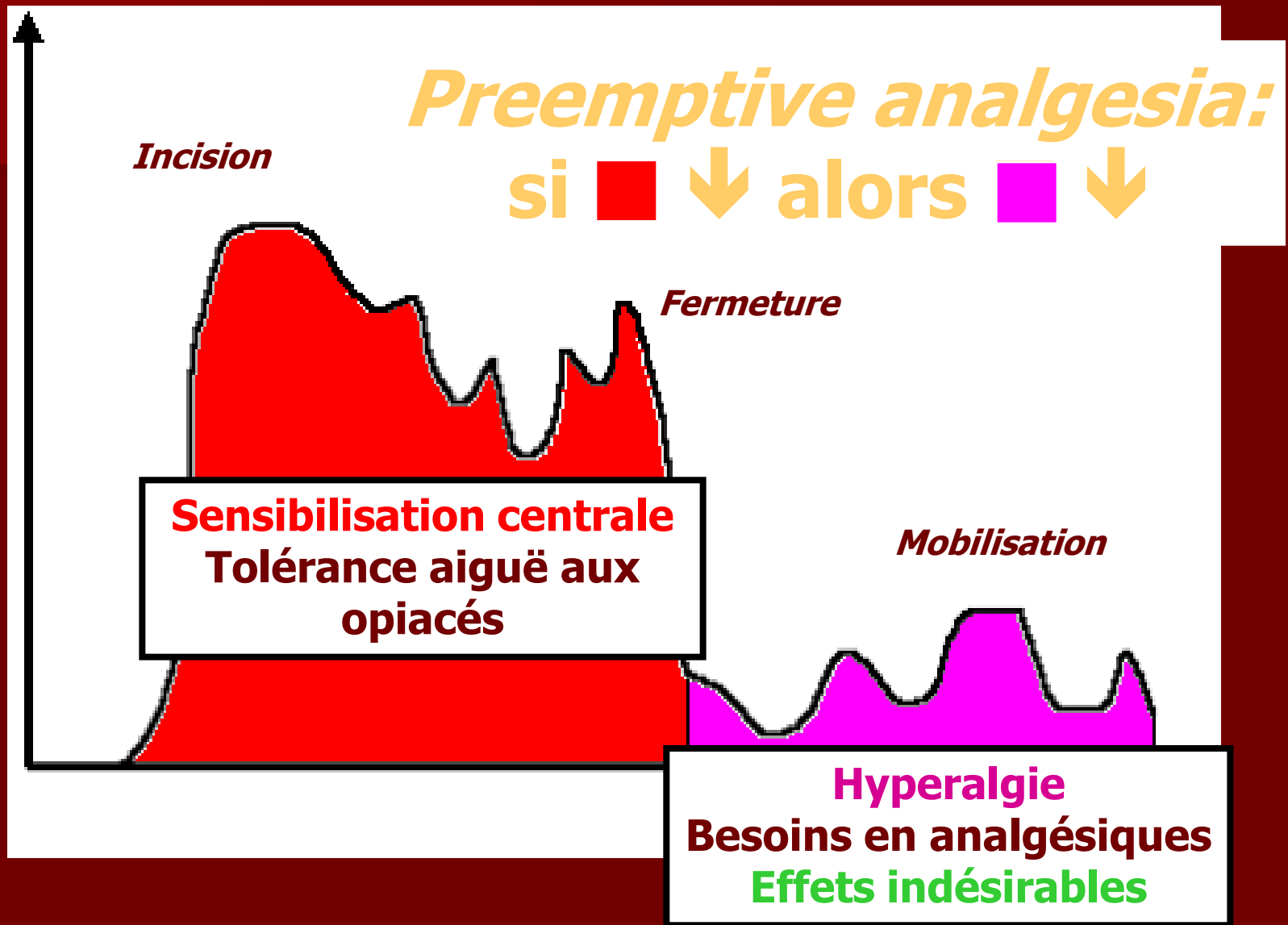
Groupe « Rémifentanil » : doses triples de rémifentanil

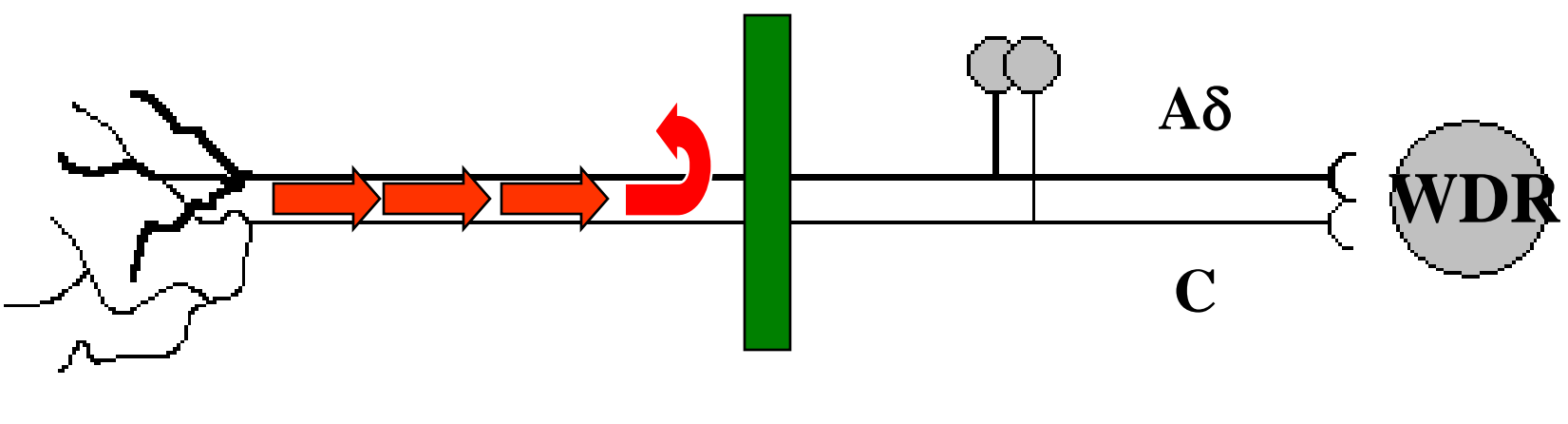


Quels sont les faits ?

- Des faisceaux d'arguments convaincants
 - Une évidence au regard de la recherche fondamentale
 - [Richebé et al. *Anesthesiology* (2005) 102:421]
 - Des preuves cliniques avec le remifentanil
 - [Guignard et al. *Anesthesiology* (2000) 93:409]
 - Des faits émergents avec les autres opiacés
 - Fentanyl [Collard et al. (2007) *Anesth Analg* 105:1255]
 - Morphine [Petersen et al. (2008) *Pain* 137:395]
 - Des doutes lorsqu'il s'agit de chirurgie mineure
 - [Valjus et al. *Acta Anaesthesiol Scand* (2006) 50:32]
- Une source d'arguments pour suggérer / imposer certaines pratiques
 - Anesthésie locorégionale peropératoire [Lavand'homme et al. *Anesthesiology* 2005 103:813]
 - Kétamine périopératoire [Joly et al. *Anesthesiology* (2005) 103:147]
 - Renouveau du protoxyde d'azote [Richebé et al. *Anesthesiology* (2005) 103:845]
 - Clonidine, gabapentine,
- Des champs entiers restant à explorer
 - Jusqu'où va la pertinence clinique du phénomène ?
 - Est-ce réellement un facteur de risque de chronicisation ?
 - Quelles sont les bonnes doses d'utilisation des opiacés peropératoires ?

Activation des nocicepteurs médullaires



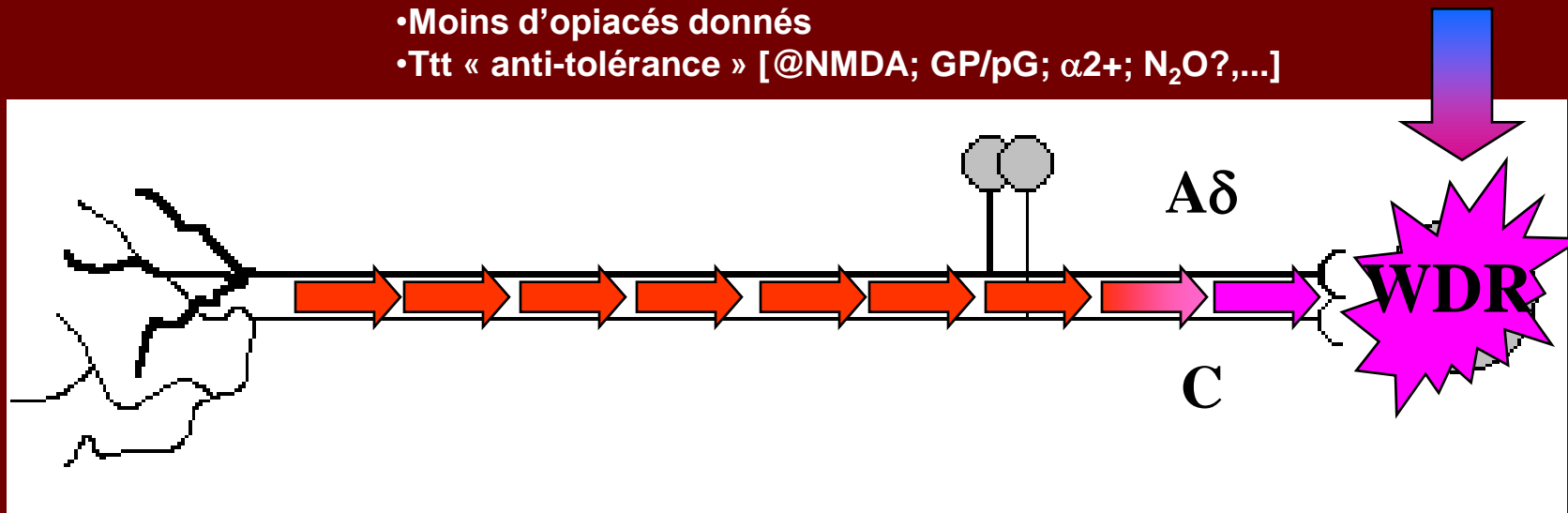


Bloquage de la volée afferente :

- peu ou pas de sensibilisation
- pas besoin d'opiacés perop

Action centrale directe :

- moins de sensibilisation [$@NMDA$; GP/pG ;...]
- moins de tolérance aiguë en opiacés
 - Moins d'opiacés donnés
 - Ttt « anti-tolérance » [$@NMDA$; GP/pG ; $\alpha 2+$; $N_2O?$,...]



Blockade of peripheral neuronal barrage reduces postoperative pain

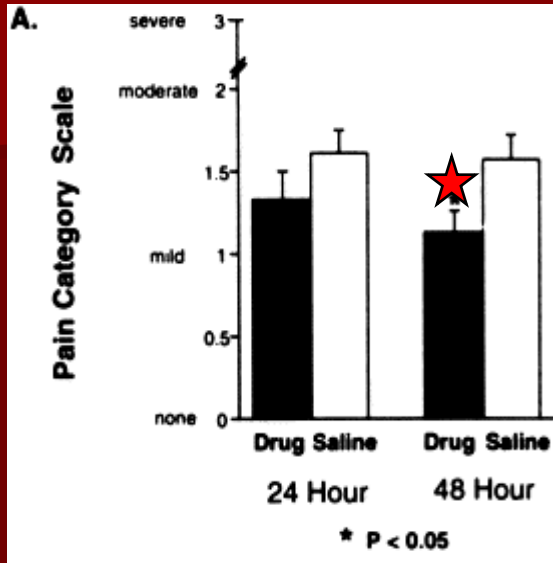
Gordon et al., Pain (1997);70:209.

- **N= 48 extraction de DDS/AG (*homogène*)**
- **AG propofol + N₂O (*pas d'opiacés*)**
- **Bloc n.alvéolaire inférieur Bupi 0.5% a/a vs. salin a/a (*randomisé, ± double-insu*)**
- **Bloc bupi testé pré-AG (*efficace, couvrant le peropératoire*)**
- **Consommation de codéine (*protocolé*) et douleur postopératoire 48h.**

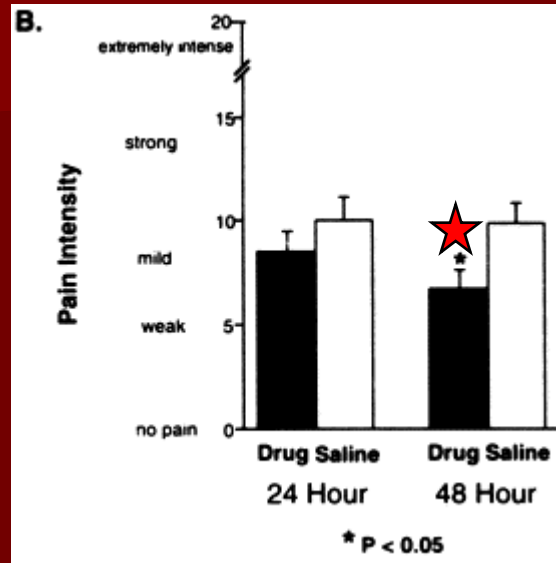
4 points

Verbale descriptive

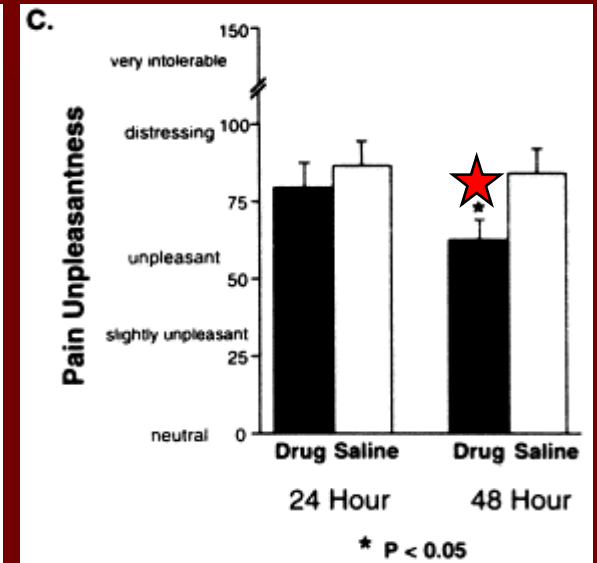
Graphique analogique



H24 H48



H24 H48



H24 H48



p < 0.05



Bupivacaine a/a



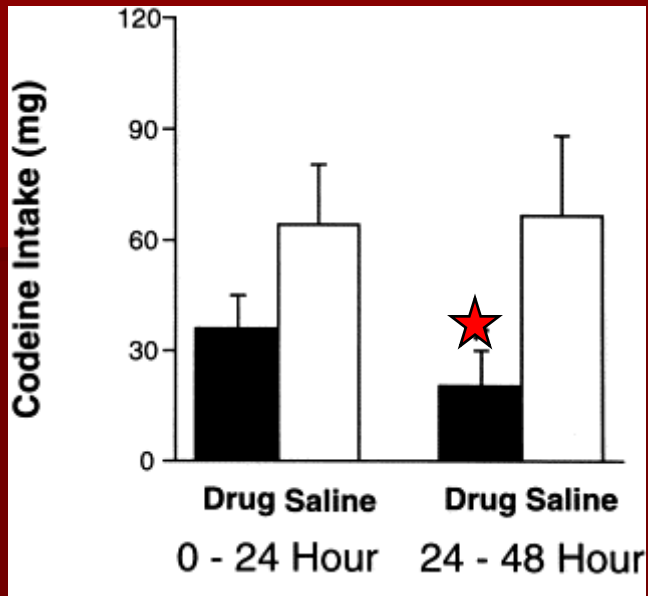
Salin a/a

Douleur postopératoire

➤ Réduite par l'ALR

➤ p < 0,05 à H+48

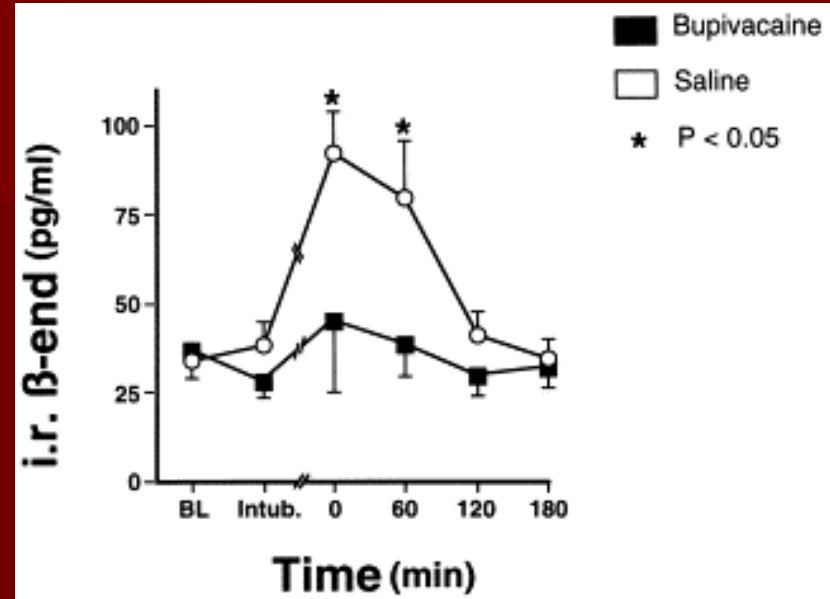
Besoins en Codéine



H24

H48

Sécrétion β -endorphine



p<0.05



Bupivacaine a/a



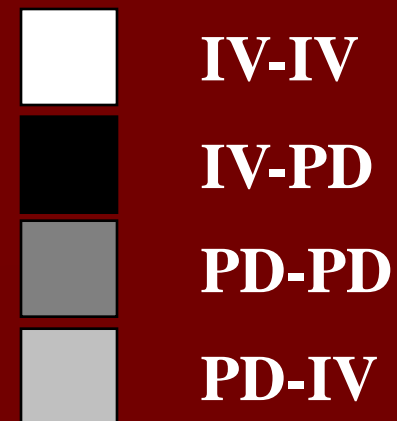
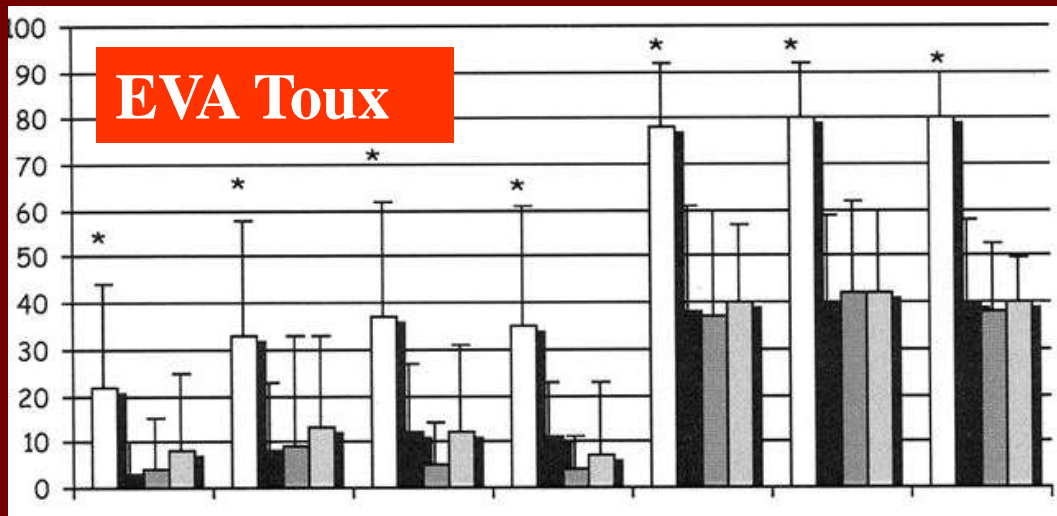
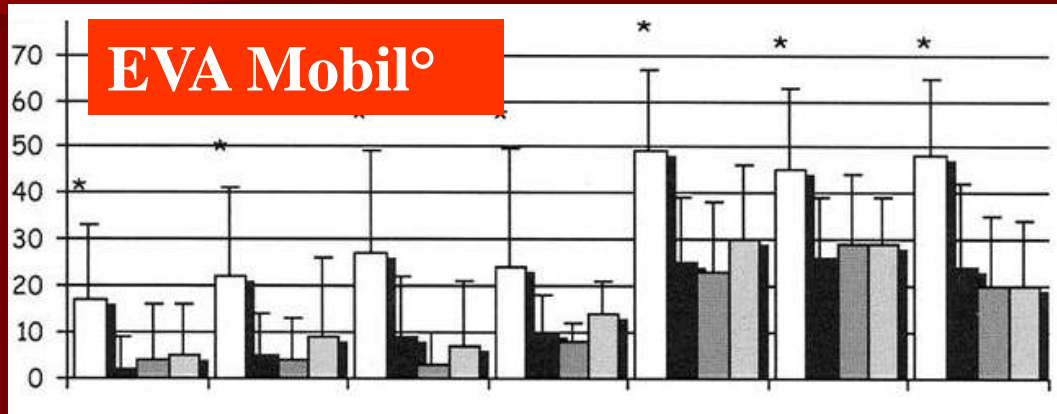
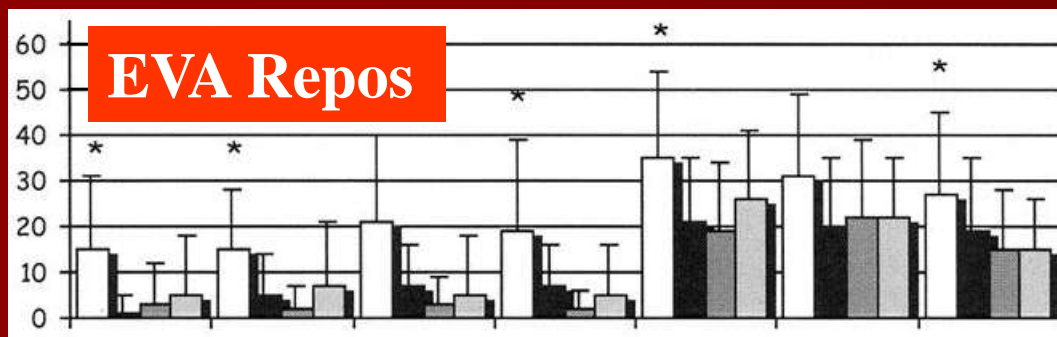
Salin a/a

1. Preuve du bloc !
2. « Tolérance endogène ? »

Lavand'homme et al. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery.
Anesthesiology (2005) 103:813

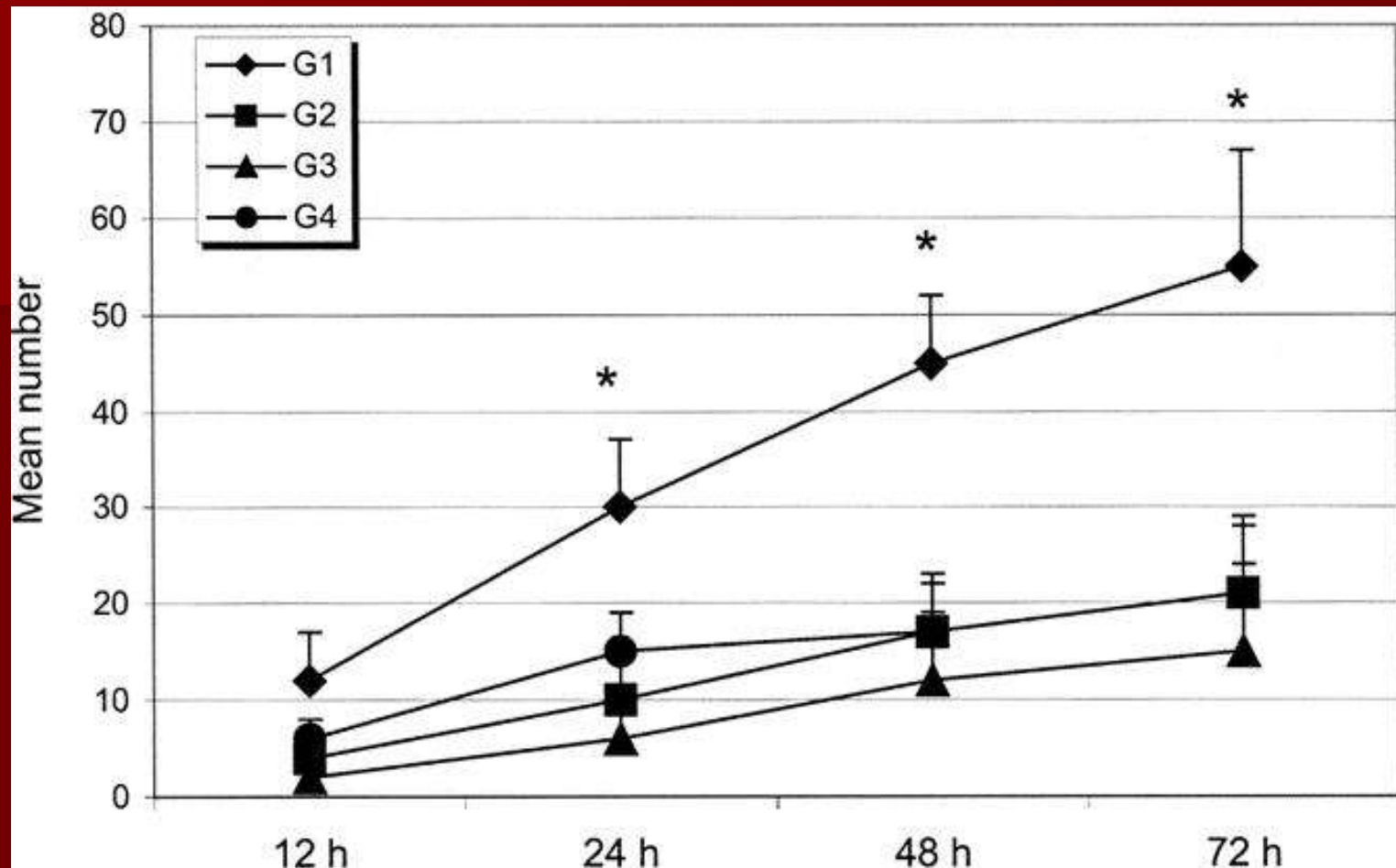
Groupe	1	2	3	4
Peropératoire	IV	IV	PD	PD
72 heures postopératoires	IV	PD	PD	IV

- N=85 laparotomies pour κ colique, AG propofol + Kt péridural systématique (vérifié postop)
- Plan factoriel contre placebo (salin isotonique par l'autre voie)
 - Facteur période : per ou postopératoire
 - Facteur voie : IV ou PD
- Analgésiques : [Lido IV ou Bupi PD] + clonidine (4x+ en IV) + opiacé (sufentanil perop, sufentanil PD ou morphine IV postop)
- Kétamine pour tous : 0,5 mg/kg induction puis 0,25 mg/kg/h perop

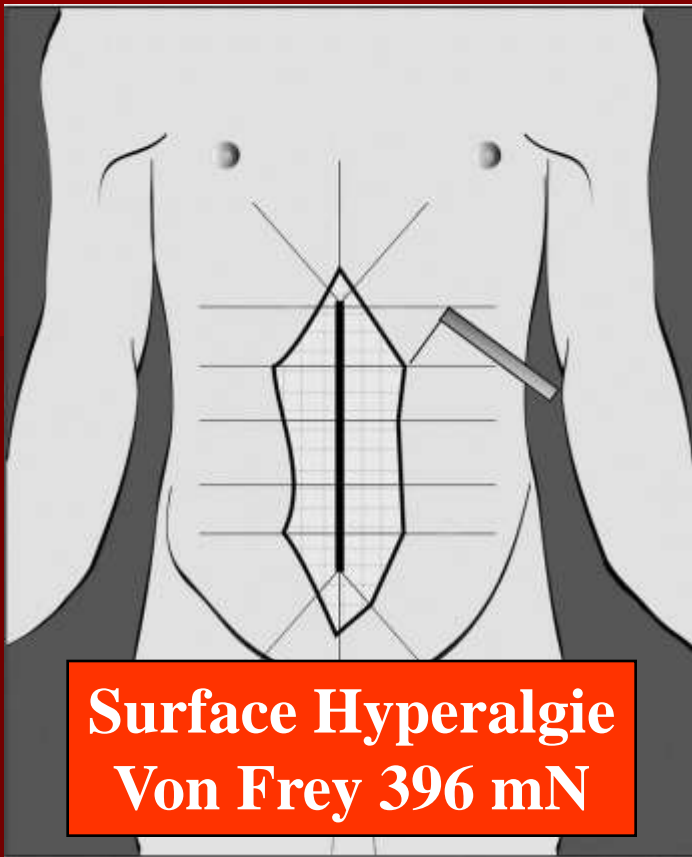


IV-IV :
seul groupe plus
algique en
postopératoire

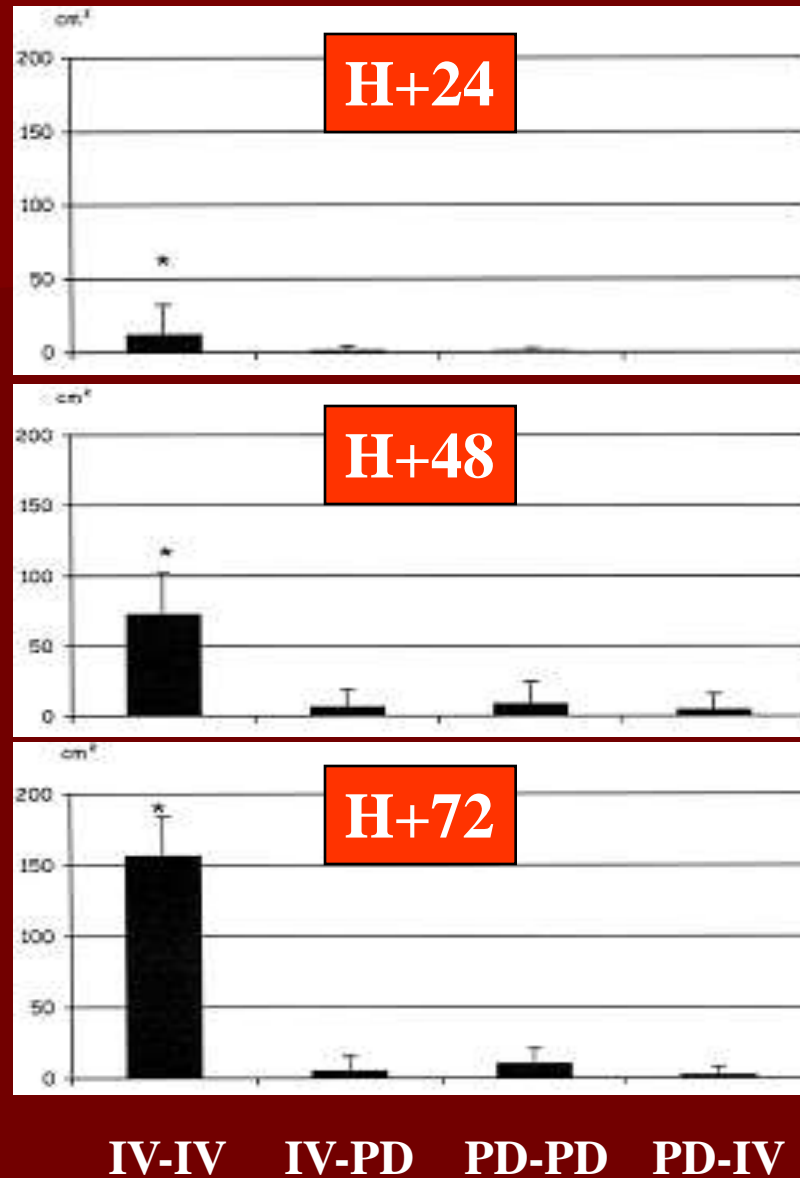
30' 60' 90' 120' J1 J2 J3



IV-IV (G1) :
seul groupe demandant plus de boli
analgésiques en postopératoire

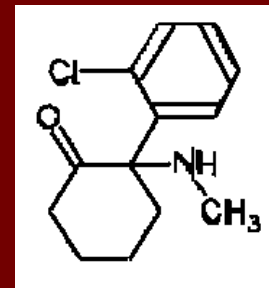


**IV-IV : seul groupe
plus hyperalgique**





Kétamine : du neuf avec du vieux ?



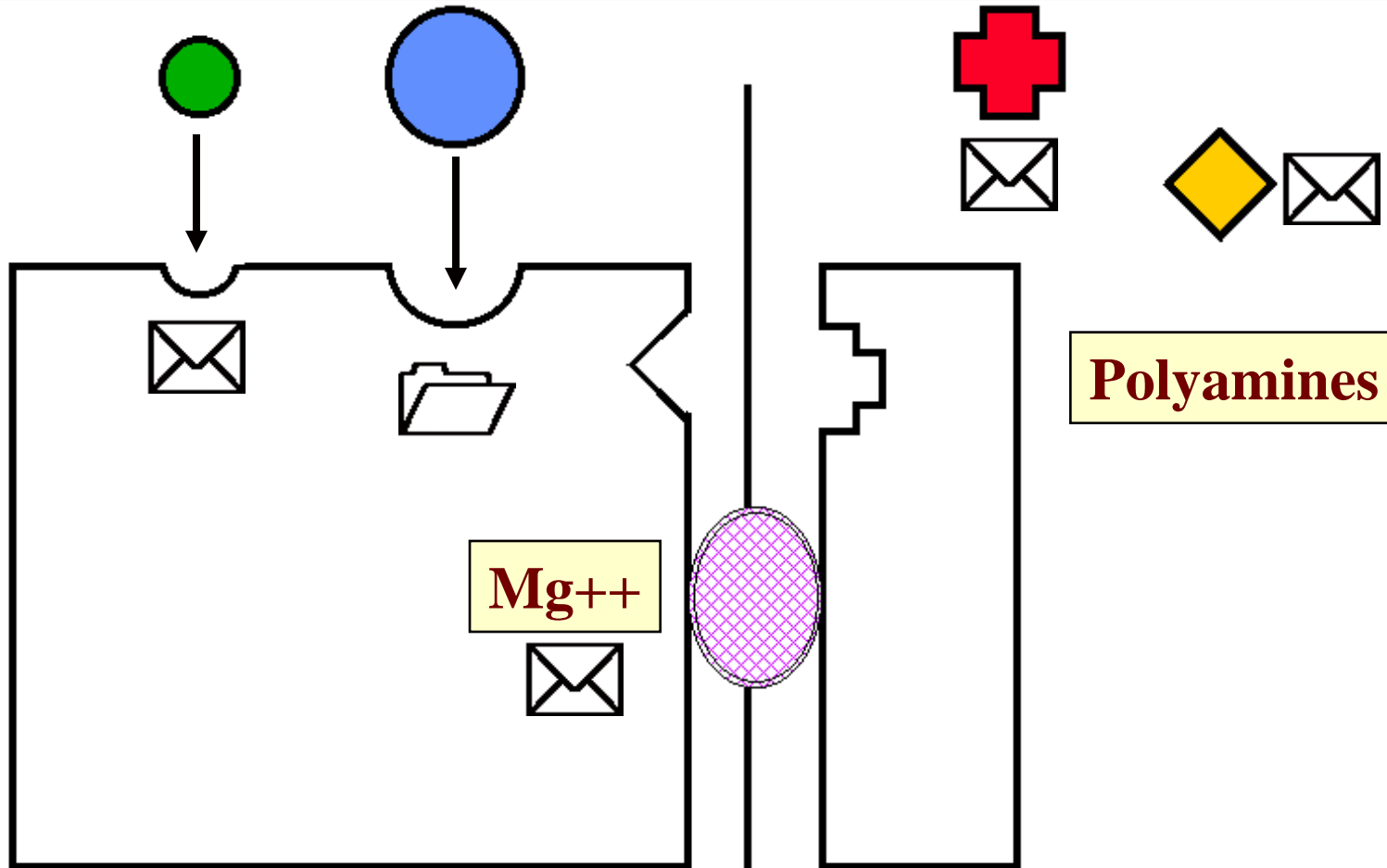
- Stevens 1962
 - Kétamine et phencyclidine
 - Analgésie « dissociative » et anesthésie générale
 - Anesthésique « de guerre »
 - Effets dysphoriques
 - Toxicomanie émergente



Glycine

Glu, Asp

PCP, kétamine, ...

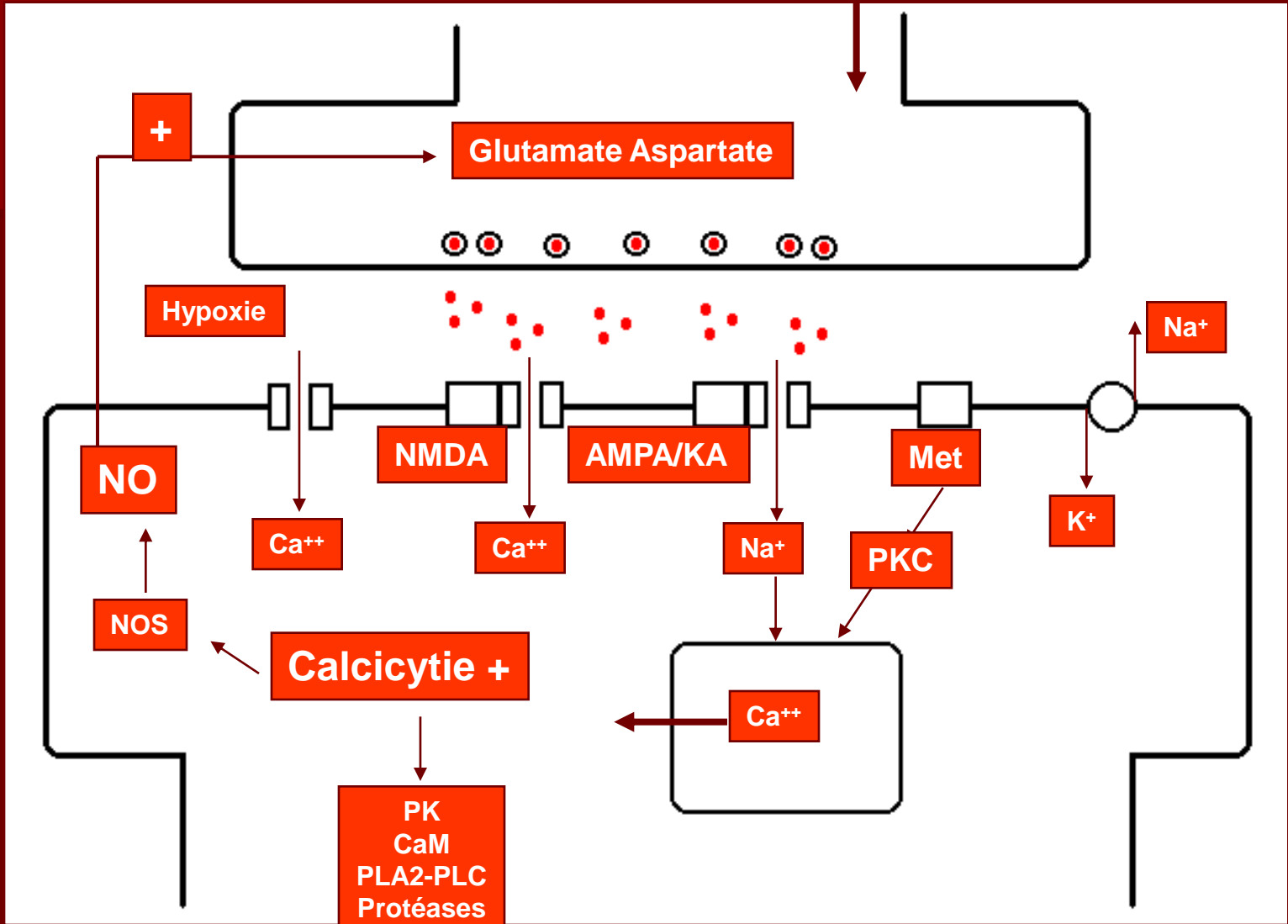


Polyamines

Mg⁺⁺

Récepteur NMDA

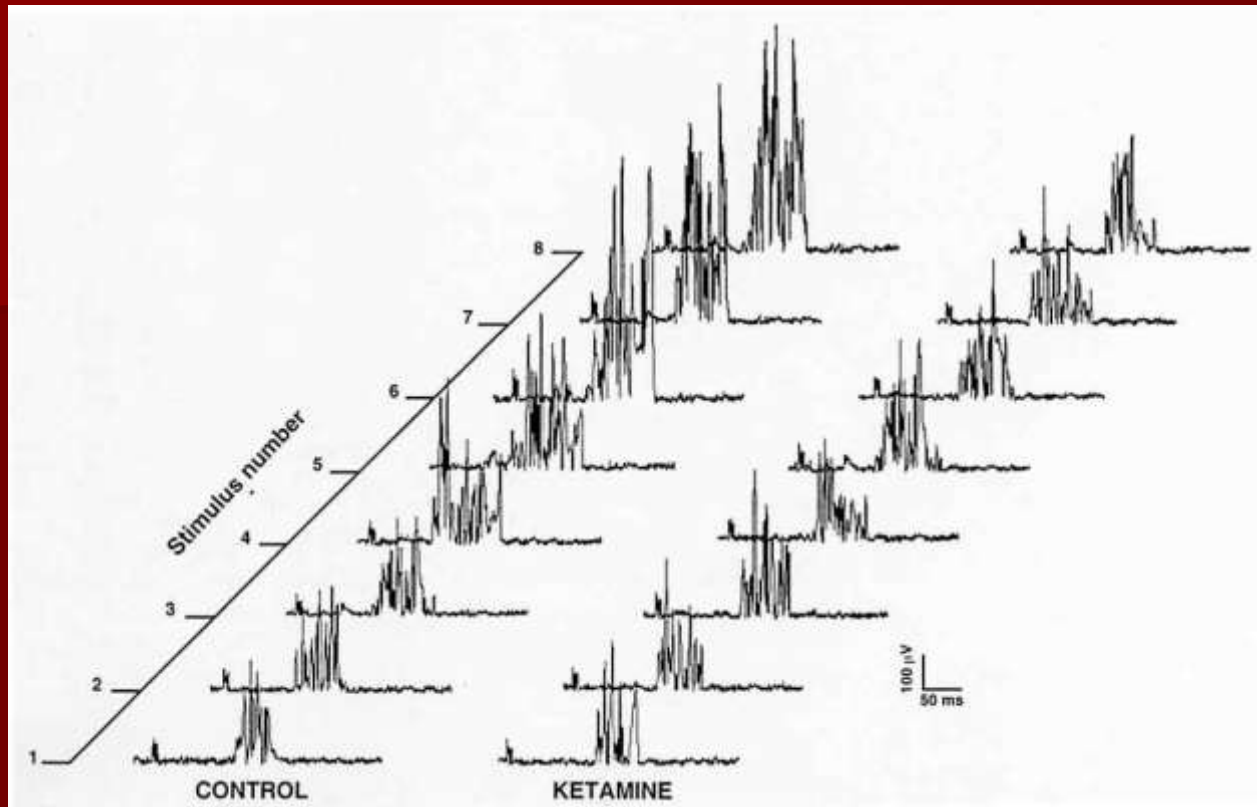
Ca⁺⁺, Na⁺



PK
CaM
PLA2-PLC
Protéases
XanthOx

Autres antagonistes NMDA

- Dizolcipine = MK 801
- Amantadine, Mémantine
- Eliprodil, ifemprodil (site polyamine)
- Régimes pauvres en polyamines
- Butorphanol, dextrométhorphan
- Compétitifs (APV, AP5...)
- Sulfate de magnésium ?
- Tramadol ?
- Kétamine : plus maniable, moins chère, utilisable en anesthésie...
- N₂O ?



Sommation temporelle du réflexe R_{III}
(Volontaire sain, témoins vs. kétamine 0.15 mg/kg)
Guirimand et al. Anesth Analg (2000) 90;408



Perioperative ketamine for acute postoperative pain (Review)

Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E



- ✓ La kétamine à doses subanesthésiques réduit la consommation de morphine des 24 heures postopératoires (- 40%) et ses effets indésirables
- ✓ Pas ou peu d'effets indésirables propres
- ✓ A étudier :
 - Dose optimale et temps d'administration
 - Effets bénéfiques à long terme



La kétamine diminue la tolérance aux opiacés



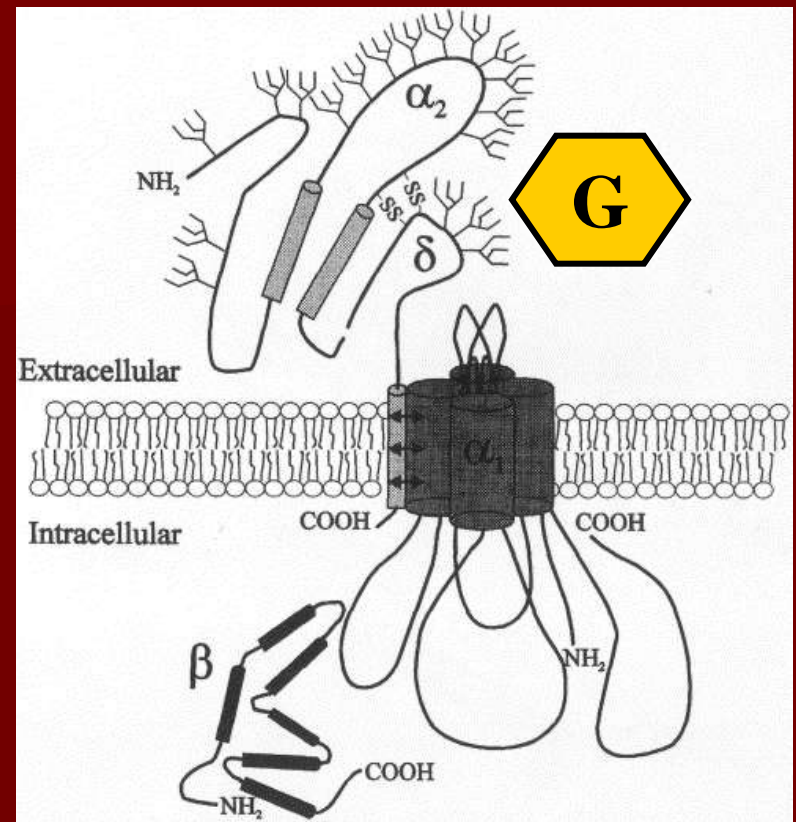
- **Echec du dextrométorphan dans la douleur chronique**
- **Joly et al. Anesthesiology (2005) 103;147**
 - **N = 75 X abdominale majeure**
 - **Rémifentanil**
 - **faible,**
 - **fort,**
 - **ou fort + kétamine (0,5 mg/kg induction - 5 µg/kg/min perop, 2 µg/kg/min postop 48h.)**
 - **Kétamine : baisse de l'hyperalgie induite par le rémifentanil à fortes doses**

Clonidine

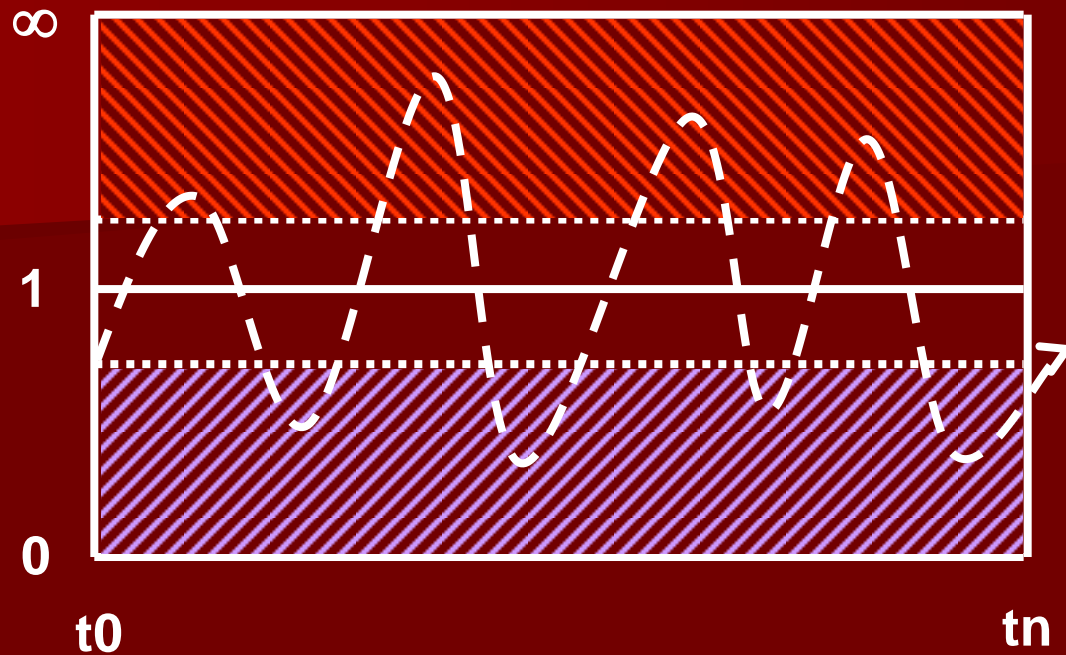
- Agoniste des récepteurs noradrénergiques cérébraux et médullaires α_2
 - Réduit la tolérance chronique aux opiacés
 - Dose unique (PO, IV) 4 à 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$: toléré
 - Idem par voie péridurale (De Kock 1995)
 - Epargne morphinique après arthroplastie de genou (Park et al. Can J Anaesth 1996)
- Manque de données

Gabapentine

- Transport compétitif avec Leu, Ile, Val, Phe
 - Augmente la concentration cérébrale de GABA
 - Réduit la libération de monoamines
 - Augmente la sérotoninémie
 - Protège de l'apoptose
 - Inhibe courants Na V-dep ?
 - **Fixation aux canaux calciques V-dep (s/u $\alpha 2\delta$)**
- Nombre croissant d'études de co-analgésie ou d'anti-hyperalgésie
 - Dose unique orale 1200 mg ou moins
 - Somnolence



Nociception / analgésie opiacée

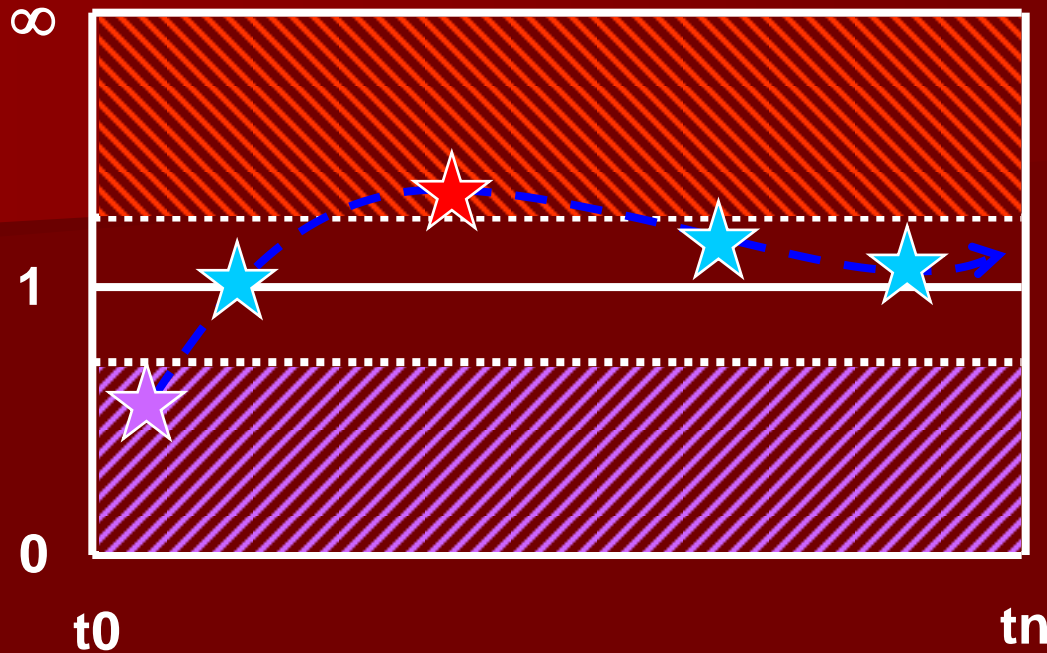


Analgésie insuffisante
= sensibilisation centrale

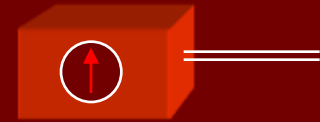
Excès d'opiacés =
Tolérance aiguë

En pratique courante, nous ne sommes sans doute jamais en zone médiane

Nociception / analgésie opiacée



Analgésiométrie



Peut prévenir la douleur postopératoire ?

Différentes techniques émergentes

Dérivées de EEG – PE

Critères cliniques composites

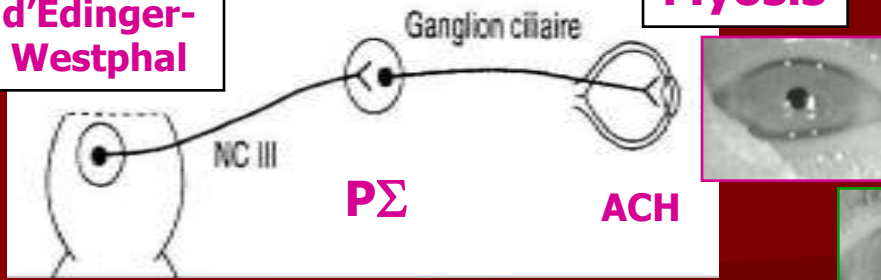
Dérivées du monitoring cardiovasculaire

Vidéo-pupillométrie

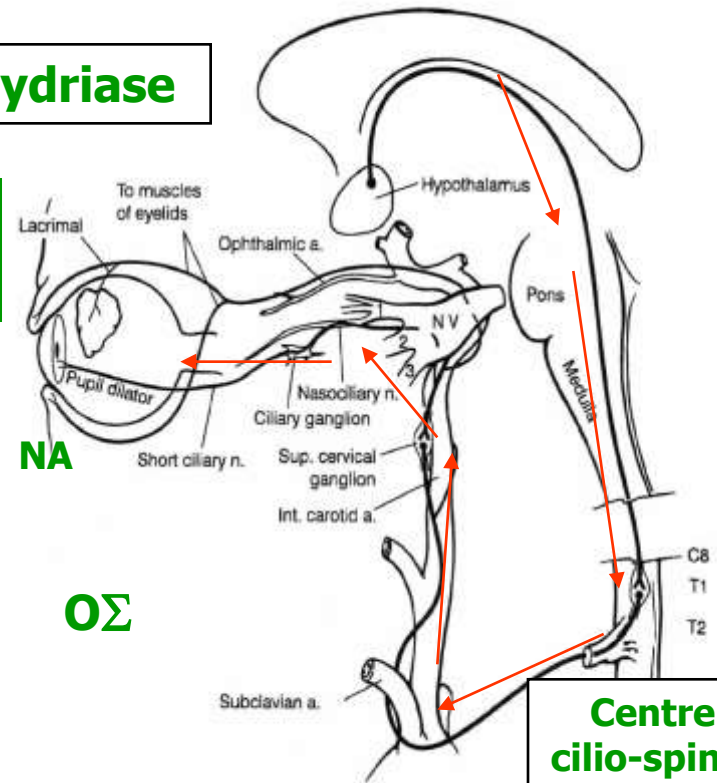


Noyau d'Edinger-Westphal

Myosis



Mydriase



NA

OΣ

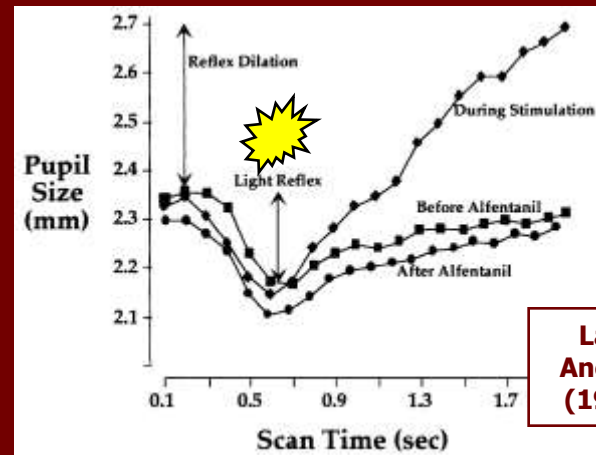
Centre cilio-spinal de Budge

■ **Réflexe de dilatation pupillaire (RDF)**

- Médié par le système OΣ en situation d'éveil
- AG (DF) : perte de cette médiation OΣ
 - Altération de la voie réflexe ?
 - Mais **reste actif sous nociception**
 - Blocage du tonus PΣ ?
- Interactions médicamenteuses
 - Curares, βB, lidocaïne : NON
 - **Neuroleptiques** et apparentés : OUI
- **Opiacés**
 - Pupilloconstriction dose-dépendante
 - Renversent le RDF algo-induit
- Effet sexe
 - **Femmes** plus sensibles

■ **Réflexe photomoteur (RΦM)**

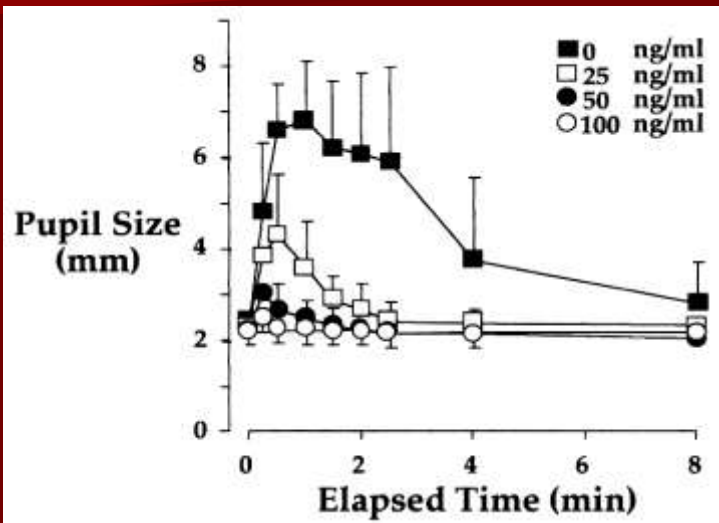
- **Non** altéré par la nociception et les opiacés



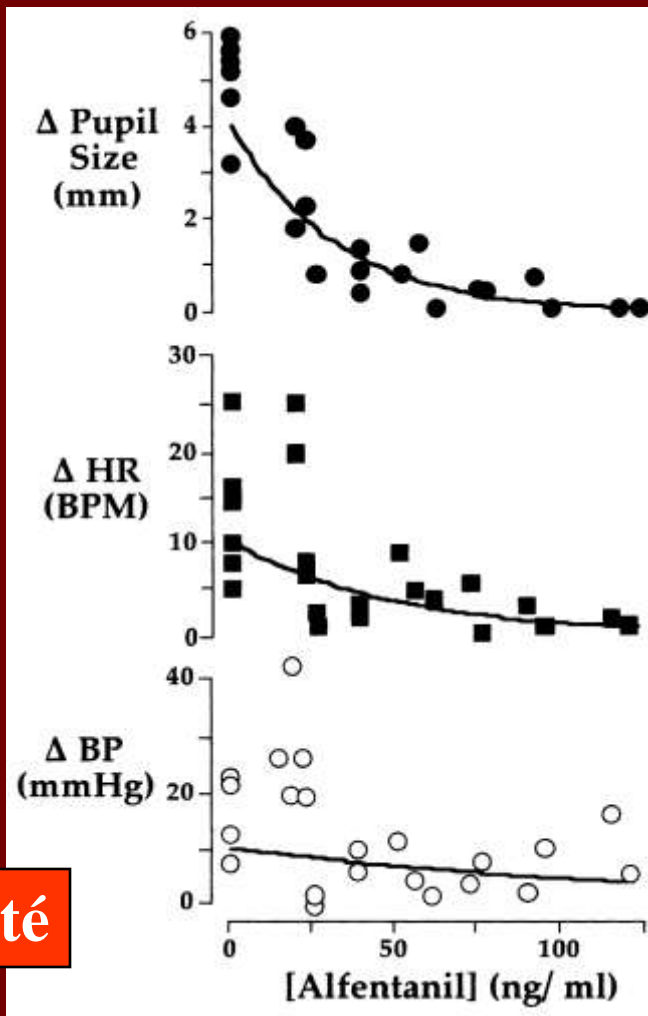
Larson et al. Anesthesiology (1997) 87:849

Alfentanil blocks reflex pupillary dilation in response to noxious stimulation but does not diminish the light reflex.
Larson et al. Anesthesiology (1997) 87:849

Alfentanil

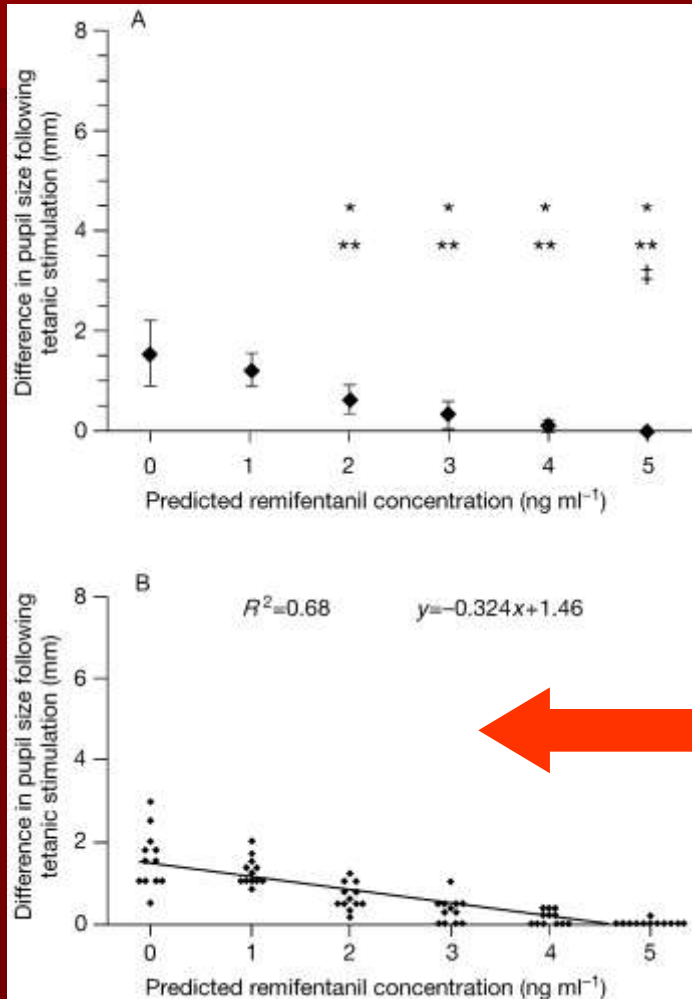


Corrélation



Sensibilité

Barvais et al. Effect site concentrations of remifentanil and pupil response to noxious stimulation. Br J Anaesth (2003) 91:347



- 12 patients induction AG
- PF AIVOC qsp perte de conscience
- Incrémentation AIVOC avec Remifentanil
- Stimulations électriques répétées (tétanos 100 Hz)
- Mesure RDP + BIS + hémodynamique
- Corrélation RDP (avant – après) et concentration de Remifentanil
- Vers une prédiction « pré-chirurgie » des besoins en opiacés ?



Merci de votre attention