

**Bible du
Service d'Analgésie
Postopératoire**

PostOperative Pain Service
POPS

Pr. P.Lavand'homme
Service d'Anesthésiologie
Cliniques Universitaires St-Luc
1200 Bruxelles

Janvier 2010

Contacts du Service POPS :

Assistant en charge (jour, semaine et WE) : bip 88/2684
Assistant en charge la nuit : bip 88/2684 (ou bip 88/9555)
Infirmière aide-POPS, Mme Marie-Noëlle France : bip 88/6025
Superviseur responsable, Pr Patricia Lavand'homme : bip
88/1897
Infirmière de référence douleur aiguë, Mme Trouveroy : bip
88/1372

TABLE DES MATIERES

<u>Préambule</u>	4
<u>Organisation du service POPS</u>	6
Responsabilités de l'assistant POPS	
Responsabilités de l'infirmière aide-POPS	
<i>Cas à discuter impérativement avec un superviseur</i>	<i>p8</i>
Informatisation	
Pompes etposables	
<u>Principes de base de l'analgésie postopératoire</u>	12
Principes de prise en charge	
Facteurs prédictifs d'une douleur postopératoire sévère	
Evaluation de la douleur et de l'effet des traitements	
<u>Analgésie systémique</u>	18
Principes de base	
Titration des opiacés en salle de réveil (PACU)	
Administration PCA (morphine et piritramide)	
<i>Dépression respiratoire et PCA (sleep apnea syndrome)</i>	<i>p23</i>
Alternatives à la morphine en PCA	
Adjuvants qui peuvent être associés à la PCA	
Alternative à l'utilisation de la PCA : système PATS	
Place des opiacés oraux	
<u>Alternatives analgésiques : dérivés opiacés faibles</u>	30
Tramadol	
<i>Syndrome sérotoninergique</i>	<i>p32</i>
Tilidine-naloxone	
<u>Analgésie de relais avec des dérivés opiacés forts</u>	34
Coefficient de conversion selon la voie d'administration	
Equivalences analgésiques des différents opiacés	
Propriétés des différents dérivés et doses	
<u>Opiacés : effets secondaires</u>	41
Nausées-vomissements	
Prurit	
Dépression respiratoire, sédation excessive	
Rétention urinaire postopératoire (POUR)	
Iléus postopératoire (POI)	
Antagonistes des opiacés : naloxone, naltrexone	<i>p49</i>
<u>Adjuvants analgésiques</u>	50
Paracétamol	

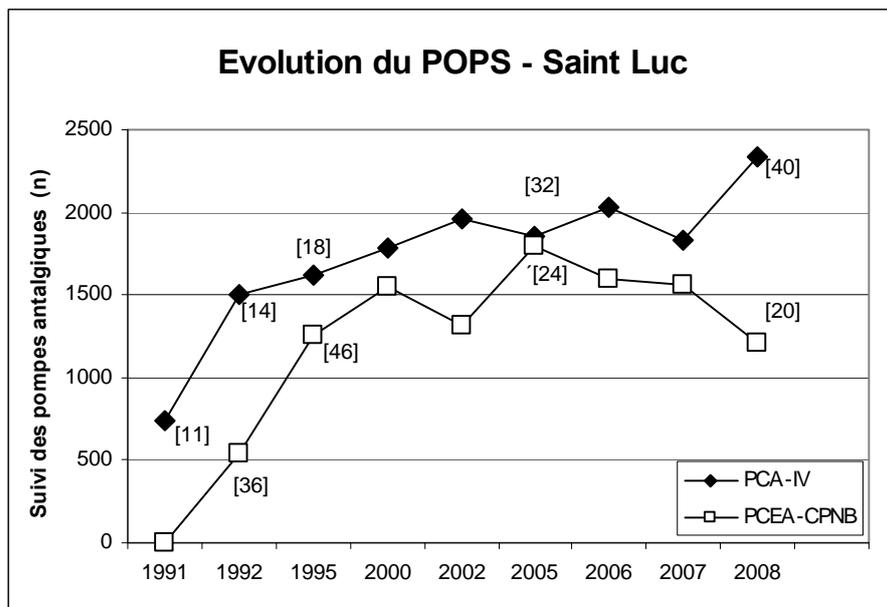
Antiinflammatoires non-stéroïdiens (et COXibs)

<u>Adjuvants antihyperalgésiques</u>	58
Kétamine	
Gabapentine, prégabaline	
Magnésium	
<u>Clonidine</u>	65
<u>Analgesie loco-régionale périmédullaire</u>	67
Principes de base	
Adjuvants analgésiques aux anesthésiques locaux	
Effets secondaires et complications	
<i>Syndrome des loges</i>	p72
<i>Problème neurologique : hématome périmédullaire</i>	p73
Patient sous anticoagulants	
Administration péri-durale ou intrathécale de morphine	
<u>Analgesie loco-régionale périnerveuse</u>	84
Principes de base	
Adjuvants analgésiques aux anesthésiques locaux	
Effets secondaires et complications	
<u>Analgesie locale par infusion continue cicatricielle</u>	88
Principes de base	
<u>Cas particuliers de prise en charge</u>	90
Patient âgé	
Patient obèse	
Patiente enceinte et patiente qui allaite	
Insuffisance rénale	
Insuffisance hépatique	
Prise préopératoire chronique (dépendance) d'opiacés	
<i>Syndrome de sevrage</i>	p97
Dépendance à l'alcool	
Douleur rebelle à composante neuropathique	p100
Patient pédiatrique : bases de la prise en charge	p102

PREAMBULE

Depuis septembre 1994, le Post-Operative Pain Service (POPS) du service d'Anesthésiologie des Cliniques Universitaires St-Luc est une réalité. Il se veut être une procédure simple mais efficace de surveillance et d'évaluation médicales, 24 h/24 - 365 jours/an, de tous les patients qui bénéficient, en période postopératoire, d'une technique d'antalgie spécifique mise en place par le service d'Anesthésiologie. C'est à la fois

- un service rendu aux patients et aux services hospitaliers
- une étape importante de la formation: prise en charge d'une douleur aiguë postopératoire ou autre, approche de la douleur chronique
- une vitrine pour le service d'Anesthésiologie : assure notre visibilité en-dehors du bloc opératoire.



* les chiffres entre parenthèses représentent le nombre de pompes disponibles

Deux progrès ont été récemment réalisés (2007) pour accroître l'efficacité du service POPS :

- engagement d'une infirmière spécialisée (Mme France)
- informatisation des données (par le Pr J-L. Scholtès)

Charge de travail

En moyenne, ce sont 300 patients par mois (200-220 PCA-IV et 90-100 PCEA-CPNB) qui reçoivent la visite de l'assistant POPS, le plus souvent durant les 2 premiers jours.

Les pages qui suivent contiennent quelques informations, recommandations et conseils qui devraient faciliter votre travail pour assurer la tâche POPS. Elles contiennent :

- des informations pratiques
- des principes de base tirés de la littérature scientifique récente
- quelques références pour vous permettre d'approfondir les différents sujets pris en compte
- pour chacun des points, les traitements principaux (médicaments qui peuvent être utilisés et doses)
- certains développements futurs de la prise en charge de l'analgésie postopératoire (la Bible POPS est destinée à être régulièrement upgradée).

MERCI D'AVANCE DE VOTRE COLLABORATION!

Prof. P. Lavand'homme
Responsable du POPS - Janvier 2010.

ORGANISATION DU POPS

Responsabilités de l'assistant POPS - bip 88/2684

Le rôle de l'assistant POPS est d'assurer la visite quotidienne de chaque patient opéré pour lequel le Service d'Anesthésiologie a initié une technique particulière d'antalgie.

1. Horaires de présence de l'assistant POPS :

- *Lundi* : de 8 h à minimum 12 h.
- *Mardi au vendredi* : de 8 h à minimum 16 h.
- *Samedi, dimanche et jours fériés* : de 9 h à la fin de la visite de tous les patients.

L'assistant POPS ne quittera **jamais** le service **sans s'être personnellement assuré que** tous les problèmes tant médicaux que techniques (remplissage de pompes,...) ayant trait à la technique d'analgésie soient résolus et sans avoir transmis un rapport circonstancié à l'assistant qui portera le bip POPS la nuit et/ou au responsable de la garde 1020.

2. Tâches de l'assistant POPS :

- a. Chaque jour, **visite de chaque patient** bénéficiant d'une technique d'antalgie spécifique. Lors de cette visite, les données concernant l'efficacité (score de douleur au repos et au mouvement, dose délivrée par la pompe, type et dose des suppléments antalgiques reçus, score de satisfaction) et les complications (N-V, rétention urinaire, sédation, complications de l'ALR telles que paresthésie, céphalées...) seront systématiquement relevées et obligatoirement colligées sur la feuille POPS actuellement informatisée. **Il débutera ses visites par les patients ayant présenté des problèmes de douleur durant la garde.**
- b. L'assistant POPS doit s'assurer que chaque pompe antalgique est accompagnée d'une **feuille de prescription médicale**. Depuis le 1^{er} juillet 2003, la mise en place et le suivi des pompes PCA IV, péridurale ou périnerveuse chez les patients opérés ou polytraumatisés donnent droit à un honoraire, i.e. un K 30 par jour d'utilisation avec un maximum de 4 jours. L'assistant POPS est responsable de la **tarification** de ces honoraires selon la procédure établie.
- c. En cas de nécessité et en accord avec le superviseur

réfèrent du secteur concerné, l'assistant POPS **adaptera** le traitement en cours. En fonction de l'évolution et des besoins du patient, il décidera la poursuite ou l'arrêt de la thérapeutique. Ces décisions doivent être colligées tant dans le dossier médical du patient (dossier informatisé général) que dans le fichier informatique POPS.

- d. A l'arrêt de la technique, l'assistant POPS doit prescrire un **traitement antalgique de relais**. Cette prescription doit être claire, signée et insérée dans le dossier informatisé du patient.
- e. En semaine : lorsqu'il termine ses visites, l'assistant POPS doit prendre personnellement **contact avec le superviseur référent** du service POPS. Ce rapport doit permettre à l'assistant d'informer le superviseur de l'évolution des patients et de discuter des éventuels problèmes rencontrés et de l'à-propos des solutions proposées. En cas de problème avec un patient, il en informera également le superviseur et l'anesthésiste qui avaient instauré la technique antalgique.
- f. Le week-end et les jours fériés : en cas de besoin, l'assistant POPS prend contact avec le superviseur de garde. **Un patient opéré ou traumatisé qui souffre doit être considéré comme une urgence !!**

Rôle de l'infirmière aide-POPS (Mme France - bip 88/6025)
--

L'engagement de Mme France a grandement facilité le travail quotidien de l'assistant POPS

- meilleure transmission du rôle de fonction (transition facilitée entre les différents assistants) : informatisation, explication des procédures de routine...
- contact facilité avec le personnel soignant des étages
- partage du travail : Mme France peut retourner voir les patients pour s'assurer de l'efficacité d'une modification du traitement, de l'analgésie de relais prescrite

L'infirmière aide-POPS **ne prépare pas les solutions** analgésiques et ne modifie pas les solutions : le médecin anesthésiste en charge du POPS est responsable des produits

administrés aux patients !

L'infirmière aide-POPS **n'injecte pas de bolus** dans un cathéter péridural ou périnerveux mais peut surveiller le patient (paramètres vitaux) après un bolus analgésique administré par le médecin POPS.

!! Pour rappel : PAS de titration d'opiacés intraveineux aux étages (seulement en salle de réveil, PACU ou USI)

CAS A DISCUTER IMPERATIVEMENT AVEC UN SUPERVISEUR notamment superviseur POPS ou superviseur d'algologie

Dans l'intérêt du patient et de l'assistant POPS (apprentissage)

1. échec d'analgésie avec la technique initiale (scores de douleur élevés, effets secondaires importants, plainte du patient ou du personnel soignant, chirurgiens/infirmières)
 - ➔ changement de technique
 - ➔ addition d'un adjuvant dans la pompe PCA IV
 - !! PAS d'addition de kétamine, clonidine, DHB ...dans la pompe sans l'aval d'un superviseur**
 - ➔ composante particulière de la douleur (neuropathique)
2. maintien de la technique analgésique > 72h (nécessite une évaluation au cas par cas)
3. demande d'une pompe PCA IV par un médecin NON-anesthésiste en dehors du contexte postopératoire (USI, urgence : trauma, crise drépanocytaire, pancréatite ...) : la demande est parfois non justifiée et le problème pourrait être solutionné autrement ; les pompes sont en principe réservées aux patients postopératoires
4. patients douloureux chroniques (cancéreux ou non) qui prenaient déjà des antalgiques préopératoires et sont plus difficiles à soulager en postop
5. relai de la technique avec un opiacé fort (choix et doses), nécessité de prescrire des médicaments particuliers (gabapentine...) qui sont coûteux et doivent être prescrits par un cadre hospitalier.

INFORMATISATION DU SERVICE POPS

En cas de problème : contacter le Pr J-L Scholtès (88/1890)
ou le Pr Lavand'homme (88/1897)

Importance **d'introduire correctement TOUTES les données du suivi postop** de chaque patient (leur traitement permet l'évaluation et par conséquent l'amélioration du service POPS !)

Prendre soin du PC portable et penser à sauvegarder le fichier sur la clé USB

PC POPS

Mot de passe : SPOP (POPS en majuscule à l'envers)

Ouverture : Icône « pops »

Nouveau patient : pour créer une nouvelle feuille : cliquer dans la barre en bas sur 
Compléter les données du patient, type intervention, type de pompe, date de début, volume (/jour), VAS, effets sec,...
Commentaires : mettre la date du jour avant le commentaire
Pour sauver : cliquer dans la barre en bas sur 

Retrouver un patient : mettre le curseur dans la zone du « nom » et faire  + 
Compléter le nom du patient (le début peut suffire)
Dans la zone « match » il faut cliquer sur  et choisir « start of field »
Cliquer sur « find next » jusque quand l'on trouve le bon patient

Après compléter le patient
Pour sauver : cliquer dans la barre en bas sur 

Fermer : Cliquer sur « sauver et quitter » (= « auver et quitt »)

Sauver en PDF : pour transférer les données lorsqu'un patient est terminé (cfr Procédure Mr. Scholtes)

QQ astuces : C'est plus facile de tjs écrire en majuscule
Si par hasard, erreur,... le dossier se ferme : tout est tjs sauvé
Le - (trait d'union) : 6 minuscule
Le + : - minuscule

LES POMPES ET LES DISPOSABLES

LOCALISATION : toutes les pompes (PMP et Gemstar) ainsi que leurs disposables respectifs sont localisés dans le local du POPS (tél :2684) au niveau de la salle de réveil.

COMMANDE ET PREPARATION DES POMPES :

1) Pompes mises en place en journée : lors de sa visite préopératoire, la veille de l'opération, l'assistant d'anesthésie doit discuter avec le patient des différentes techniques d'antalgie postopératoire possibles. Il consigne sur sa feuille d'évaluation préopératoire le choix du patient. Le superviseur de la salle confirme ou non, le lendemain matin, ce choix.

Une fois la technique d'antalgie confirmée et **le plus tôt possible, l'assistant de la salle commande la pompe ad hoc auprès de la coordinatrice technique** (tél :2684).

2) Pompes mises en place la nuit et les weekends/jours fériés :

Ils devront donc veiller à localiser avec précision les pompes mises en place en urgence (cahier) et les tarififier. L'assistant de salle est responsable de la rédaction de la prescription médicale qui DOIT accompagner toute pompe antalgique. Il doit également remplir clairement et précisément la feuille POPS.

3) Préparation des pompes PCA IV :

La coordinatrice technique ou sa remplaçante transmet les prescriptions médicales pour pompe PCA IV à l'infirmière responsable de leur préparation. **Une et une seule infirmière** (afin d'éviter les distractions, transfert de responsabilité,...) est affectée, chaque matin, à cette tâche. Les ampoules de morphine nécessaires à la préparation des solutions sont fournies par l'assistant du POPS ou de la salle concernée (local à stupéfiants). Les solutions et seringues de morphine sont préparées dans le local d'antalgie par cette infirmière. Celle-ci programme les pompes PCA IV selon la prescription établie et joint à la pompe la ou les ampoules de morphine vides, la prescription médicale et la feuille de tarification. A la fin de l'opération, l'anesthésiste conduit son patient en salle de réveil. Après le rapport à l'infirmière, il se rend dans le local antalgie où il ne reçoit la pompe

préparée pour son patient **qu'après** avoir signé la feuille de tarification et la feuille de prescription médicale (cette procédure est valable pour les pompes PCA IV et les pompes pour ALR). Il en profite pour **vérifier le libellé des ampoules vides, la programmation de la pompe** et la présence dans le cardex du patient de la prescription médicale concernant la pompe. Il confie ensuite cette pompe à l'infirmière qui a le patient en charge, en salle de réveil, pour qu'elle l'installe.

4) Préparation des pompes pour analgésie péridurale ou périnerveuse ou cicatricielle :

Les solutions antalgiques administrées **par voie péridurale, périnerveuse ou cicatricielle sont toujours préparées par un médecin**. Les solutions pour les pompes d'ALR sont préparées par l'anesthésiste en charge du patient en salle d'opération. Ces pompes sont également programmées par l'anesthésiste de la salle.

RECUPERATION DES POMPES : chaque matin, Madame Coppens est détachée de son travail au bloc opératoire pour récupérer les pompes dans les étages.

EN CAS DE PROBLEME avec une pompe (déficiência technique) ou sa localisation : en parler avec Mme Edith Levêque (ou en cas d'absence avec Mme Evelyne Jonnart, chef infirmière du réveil) qui assure la gestion du pool des pompes antalgiques.

PRINCIPES DE BASE DE L'ANALGESIE POSTOPERATOIRE

Malgré les médicaments et les techniques dont nous disposons, la prise en charge de la douleur postopératoire reste insatisfaisante pour une partie des patients. Comparant les données de 2003 avec celles de 2008, il s'avère que le pourcentage de patients qui rapportent une douleur postopératoire sévère (VAS \geq 7/10) est demeuré inchangé c à d. 30-35%. (Apfelbaum et al. *Anesth Analg* 2003 ; Fletcher et al. *Pain* 2008). On constate un problème de même envergure (25-30% douleur sévère) chez les patients ambulatoires, et ce, pour des chirurgies moins invasives. (Pavlin et al. *Anesth Analg* 2002 ; Gramke et al. *Clin J Pain* 2007).

Bruno Riou, M.D., Ph.D., Editor

Improving Postoperative Pain Management

What Are the Unresolved Issues?

Paul F. White, Ph.D., M.D., F.A.N.Z.C.A.,* Henrik Kehlet, Ph.D., M.D.†

White & Kehlet. *Anesthesiology* 2010 ; 112 :220-5

La douleur postopératoire mal soulagée a un effet négatif

- sur la satisfaction du patient
- sur sa récupération fonctionnelle et sa future qualité de vie (Myles et al. *Anesthesiology* 2001)
- ↑ risque de développer des douleurs persistentes (Chronic post-surgical pain) : **30% des patients qui ont souffert de douleurs postopératoires sévères vont développer des douleurs chroniques !** (Macrae. *BJA* 2009).

La **variabilité interindividuelle** de la douleur postopératoire est importante. Elle justifie :

1. la nécessité d'une auto-évaluation par le patient (scores de douleur, échelles EVA...)
2. la titration morphinique postopératoire en salle de réveil
3. l'utilisation autant que possible d'une analgésie auto-contrôlée (PCIA, PCEA...).

Etant donné la courte durée de la prise en charge de la douleur postopératoire, il convient **d'anticiper lors de la consultation pré-anesthésique**

- prévoir le traitement le plus adapté au type de douleur postopératoire
- repérer les patients qui sont à risque de douleur postopératoire sévère
- repérer les patients qui vont utiliser de hautes doses d'opiacés (tolérance, dépendance)
- repérer les patients les plus à risque de présenter des effets secondaires liés à la technique analgésique qui sera utilisée.

Prédiction d'une douleur postopératoire sévère

Il est important dès la consultation pré-anesthésique de cibler les patients à risque de présenter des douleurs postopératoires sévères (VAS > 6-7/10), en salle de réveil et à l'étage. **Des facteurs de risque** ont été mis en évidence par plusieurs études. Parmi les plus importants :

- patients jeunes
- sexe féminin
- douleur préopératoire au site chirurgical (durée, sévérité)
- patients douloureux chroniques
- prise préopératoire régulière d'analgésiques (surtout si dérivés morphiniques → risque de tolérance aux traitements postopératoires)
- anxiété, dépression, catastrophisation.

Kalkman CJ et al. Pain 2003 ; 105 : 415-23. Aubrun F et al. Anesth Analg 2008 ; 106 : 1535-41. Lautenbacher et al. Clin J Pain 2009 ; 25 :92-100.

Ces différents facteurs sont repris dans le **score EPI qui DOIT être noté sur la feuille associée à la commande d'une pompe** antalgique postopératoire.

Noter le score EPI sert à **attirer l'attention** de l'anesthésiste et du POPS sur les patients à risque (soulagement moindre malgré une consommation postop plus importante, nécessité d'optimiser le traitement avec des anxiolytiques, des antihyperalgésiques, plus d'effets secondaires).

SCORE EPI

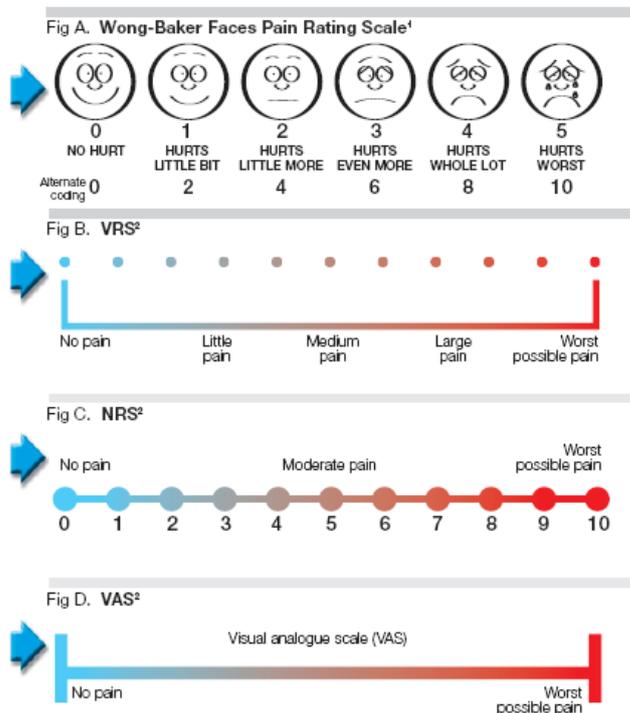
	Facteurs de risque	OUI = 1 NON = 0	Points
1	Sexe féminin	0 - 1	
2	Age [< 30 ans: 2; entre 31-65 ans: 1; > 65 ans: 0]	0 - 1 - 2	
3	Douleur préopératoire au site chirurgical [aucune :0 ; légère : 1 ; modérée : 2 ; sévère : 3]	0 1 - 2 - 3	
4	Usage régulier d'analgésiques opiacés (pour douleur préopératoire, cancer, douleur chronique, toxico)	0 - 1	
5	Usage régulier d'antidépresseurs / d'anxiolytiques	0 - 1	
6	Chirurgie par voie NON laparoscopique → Tomie	0 - 1	
7	Type de chirurgie [thoracique: 3; abdominale: 2; orthopédique: 1 ; autre chirurgie: 0]	0 1 - 2 - 3	
8	Chirurgie de longue durée (> 120 min)	0 - 1	
9	Patient avec obésité importante (BMI > 30)	0 - 1	
10	Patient très anxieux lors de la visite préopératoire, pose beaucoup de questions (chirurgie, anesthésie)	0 - 1	
	TOTAL (score maximal = 15 points)		

Evaluation de la douleur postopératoire et de l'effet des traitements analgésiques administrés

La mesure de la douleur (postopératoire ou non) reste difficile. Actuellement, l'évaluation de la douleur postop repose sur son intensité, rapportée par le patient lui-même à l'aide d'échelles unidimensionnelles : échelles verbales ou visuelles analogiques (scores VAS, EVA).

Bien que la douleur soit un processus multi-dimensionnel (physiologique, affectif, cognitif...), l'utilisation d'une échelle unidimensionnelle repose sur sa facilité d'application.

Les échelles multidimensionnelles (ex. QDSA, questionnaire de la douleur de St Antoine) permettent d'accéder aux composantes sensorielles et affectives de la douleur.



Il semble que les échelles catégoriques verbales simples (douleur nulle, légère, modérée, intense et très intense) et les échelles numériques (verbales ou visuelles, 0-10 ou 0-100) soient équivalentes.

Il faut néanmoins veiller à toujours utiliser le même type d'échelle chez un patient donné.

Il ne semble pas y avoir de différence homme-femme, jeune-vieux, dans l'évaluation de l'intensité de la douleur.

	Douleur modérée	Douleur sévère
VAS moyen (médian)	49/100	75/100
Pour 90% des patients, VAS	> 30/100	> 50/100

Collins et al. Pain 1997.

L'effet analgésique d'un traitement est également difficile à apprécier. Plusieurs études ont essayé de quantifier la différence minimale en intensité douloureuse que les patients pouvaient discerner : « quelle réduction du score VAS s'avère significative pour le patient ? »

- si la douleur de départ est modérée, une réduction de 1.3 unité (ou 13/100) = 20% réduction de la douleur de départ
- si la douleur de départ est sévère, la réduction doit être plus importante càd 1.7-1.9 unités (17-19/100). Cépéda et al. Pain 2003.

Généralement, on considère qu'une réduction de 30-33% de la douleur de départ est appréciable par le patient. Il est important de **considérer le % de réduction de la douleur de base et pas seulement les scores VAS !!**

Jensen et al. J Pain 2003.

Pour être satisfaits de la prise en charge de leur douleur postop, les patients ne demandent pas une douleur = zéro ! Le but « douleur légère » (VAS < 30-40/100) est souvent adéquat. *Jensen et al. J Pain 2005.*

Grands principes de la prise en charge analgésique postopératoire

Ces principes doivent être appliqués autant que possible pour tout patient (adulte ou enfant) pris en charge.

- analgésie balancée ou multimodale (adjuvants)
- analgésie auto-contrôlée par le patient
- techniques loco-régionales si possibles

Acute Post-Surgical Pain Management: A Critical Appraisal of Current Practice

James P. Rathmell, M.D., Christopher L. Wu, M.D.,
Raymond S. Sinatra, M.D., Ph.D., Jane C. Ballantyne, M.D., F.R.C.P.,
Brian Ginsberg, M.D., Debra B. Gordon, R.N., Spencer S. Liu, M.D.,
Frederick M. Perkins, M.D., Scott S. Reuben, M.D., Richard W. Rosenquist, M.D.,
and Eugene R. Viscusi, M.D.

(Reg Anesth Pain Med 2006).

PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management

(Kehlet et al. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology 2007).

Improving Postoperative Pain Management

What Are the Unresolved Issues?

Paul F. White, Ph.D., M.D., F.A.N.Z.C.A.,* Henrik Kehlet, Ph.D., M.D.†

(White & Kehlet, Anesthesiology 2010)

*** A titre indicatif :**

Comparaison de l'efficacité et de la puissance de différents analgésiques couramment utilisés en analgésie postopératoire (à titre informatif car l'utilisation des NNT reste sujet à controverse)

60 Bandolier. *Oxford league table of analgesics*. <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/Leagtab.html> (accessed 1 December 2007).

Table 1 An abridged version of the 2007 Oxford league table of analgesic efficacy. Numbers needed to treat (NNT) are for 50% pain relief over 4–6 h compared with placebo in randomised, double-blind, single-dose studies in patients with moderate to severe pain. Drugs were administered orally unless stated [60].

Analgesic and dose (mg)	Number of patients in comparison	Percentage with at least 50% pain relief	NNT
Etoricoxib 180/240	248	77	1.5
Diclofenac 100	545	69	1.8
Paracetamol 1000 + codeine 60	197	57	2.2
Ibuprofen 400	5456	55	2.5
Ketorolac 10	790	50	2.6
Naproxen 400/440	197	51	2.7
Diclofenac 50	1296	57	2.7
Morphine 10 (IM)	946	50	2.9
Paracetamol 1000	2759	46	3.8
Tramadol 100	882	30	4.8

Remarque : le tramadol est très utilisé mais sa puissance est loin d'être remarquable et ses effets secondaires sont non négligeables

ANALGESIE SYSTEMIQUE

Technique d'analgésie auto-contrôlée par le patient (PCA)

L'analgésie systémique procurée par l'administration d'opiacés est la plus utilisée (simple et peu coûteuse). Donc malgré sa « simplicité », elle ne s'improvise pas et son succès repose sur plusieurs facteurs !

1. Une des caractéristiques les plus marquantes de l'administration clinique des morphiniques réside dans la très large variabilité interindividuelle des doses utilisées par les patients pour soulager leur douleur. Au vu de la courte durée de la prise en charge de la douleur postopératoire, il convient **d'anticiper lors de la consultation pré-anesthésique**

- opiacés en PCA = le traitement le plus adapté au type de douleur postopératoire ? les douleurs au mouvement répondent moins bien aux opiacés → nécessité des adjuvants si la PCA aux opiacés est la technique choisie
- repérer les patients qui vont utiliser de hautes doses d'opiacés (tolérance, dépendance) → utilisation des adjuvants analgésiques et/ou antihyperalgésiques
- repérer les patients les plus à risque de présenter des effets secondaires liés à la technique. **Lors de la visite préopératoire, dans le questionnaire EPI, il y a une question sur l'utilisation préalable d'un opiacé par le patient → efficacité antalgique ? tolérance ?**

2. la technique PCA s'inscrit dans la cadre d'une analgésie balancée → **utilisation impérative des adjuvants** analgésiques/ antihyperalgésiques

3. l'utilisation de la pompe PCA doit **absolument être précédée d'une titration de l'opiacé** lors du passage en salle de réveil !

4. l'analgésie de relais doit être adaptée au cas par cas

TITRATION DES OPIACES EN SALLE DE REVEIL

F. Aubrun. « Recommandation formalisée d'experts. » *Annales Fr Anesthésie Réanimation* 2009 ; 28

Buts de la titration (concept de « dose de charge »):

- adapter la dose d'opiacé aux besoins du patient
- soulagement rapide et efficace
- tout patient devrait être confortable **AVANT** d'être connecté au système d'analgésie auto-contrôlée (PCA)
- la titration s'intègre dans le cadre d'une analgésie balancée (utilisation combinée d'adjuvants tels que paracétamol, AINS)

Quel patient ?

- patient bien orienté, non somnolent
- Score de douleur VAS \geq 4-5/10 ou douleur \geq modérée (M - I- TI) évaluée endéans les premières 30 minutes de l'arrivée en salle de réveil
- Patient connecté à une PCA morphine / dipidolor

* autre patient (sans pompe PCA, avec cathéter péridural ou périnerveux) : seulement à la demande du superviseur responsable

Technique de titration :

- patient adulte
administration de bolus de morphine (2 mg/bolus) si PCA Morphine ou de bolus de piritratmide (Dipidolor 2 mg/bolus) si PCA Dipidolor, toutes les 5 minutes
- patient de petit poids (< 50 kg) ou âgé (> 75 ans) :
réduction des bolus à 1 mg de morphine/ piritramide par 5 minutes
- enfant : discussion avec le superviseur responsable

Dose limite de morphine ou de dipidolor ?

- en principe, il n'y a pas de dose limite sauf si convenue avec l'anesthésiste responsable (patient à risque, patient ambulatoire...)
- néanmoins, il est rare de devoir dépasser une dose de 0.17 ± 0.1 mg/kg ($\pm 12-15$ mg) ou de devoir administrer plus de 4 bolus de l'opiacé

Aubrun et al. *Anesthesiology* 2003 ; 98 : 1415-21

Principes à respecter impérativement :

- **PAS** de titration en-dehors de la salle de réveil ou des soins intensifs
- **Monitoring** complet : saturation, respiration, tension artérielle, fréquence cardiaque, score de sédation
- Surveillance **OBLIGATOIRE** en salle de réveil du patient pendant **60 minutes après** l'arrêt de toute titration (à fortiori si patient somnolent ou sédaté)

Quand faut-il arrêter la titration ?

- patient confortable (score de douleur VAS < 3/10 ou douleur légère)

OU EFFET SECONDAIRE

- **apparition d'une somnolence (S2 ou S3) = signal d'alerte (précède la dépression respiratoire)**
- **en cas de bradypnée (FR < 8/ min), apnée, pause respiratoire, désaturation ou syndrome obstructif (R1 ou R2)**
- apparition d'un autre effet secondaire lié à l'administration d'un dérivé morphinique (nausées, prurit, hypotension, agitation ...)

OU MANQUE D'EFFET MALGRE LA DOSE ADMINISTREE

- au-delà d'une dose de 12-15 mg de morphine ou de piritramide ! appeler le superviseur (envisager l'addition d'une substance antihyperalgésique, d'un anxiolytique ou envisager un problème lié à chirurgie responsable de la douleur sévère persistente)

Echelle de Sédation	
S0	Patient éveillé
S1	Patient somnolent mais répondant aux stimulations verbales
S2	Patient somnolent pouvant être éveillé par une stimulation verbale dirigée ou tactile légère
S3	Patient très somnolent, répondant uniquement à des stimulations tactiles
Fréquence Respiratoire	
R0	FR > 10 cycles/min, respiration régulière
R1	8 cycles/min < FR < 10 cycles/min, respiration irrégulière, ronflement obstructif, tirage
R2	FR < 8 cycles/min, pauses, apnées

A l'arrêt de la titration :

1. noter la dose totale de morphine ou de piritramide administrée
2. noter l'heure d'administration de la dernière dose d'opiacé
3. surveillance obligatoire du patient en salle de réveil pendant 60 minutes après la dernière dose administrée

En cas de problème rencontré lors de la titration :

- appel de l'anesthésiste superviseur responsable du patient
- signaler le problème au personnel de relai de l'étage et à l'assistant POPS qui retournera voir le patient endéans les 2-4 heures

PATIENT-CONTROLLED ANALGESIA (PCA) INTRAVEINEUSE :
OPIACE FORT : morphine ou piritramide

Le système d'analgésie à la demande (PCA) existe depuis plus de 25 ans (introduction à St Luc depuis 1989).

Son succès est lié à

- une individualisation de l'analgésie : choix de l'opiacé et de la programmation de la pompe
- la « titration » de l'analgésique (administration à la demande de petites doses)
- au contrôle exercé par le patient lui-même (autonomie → satisfaction)

PREPARATION DE LA POMPE

!!! mise en place d'une trousse avec valve anti-reflux

Médicament : MORPHINE (ou PIRITRAMIDE).

Concentration : 2 mg/ml.

Dose : 1 mg/dose chez la femme, 1.5 mg/dose chez l'homme.

Lockout : 5 - 7 minutes.

Dose maximale par 4 heures : 25 à 30 mg.

PAS D'UTILISATION D'UN DEBIT CONTINU EN PLUS DES BOLUS

Sauf accord du superviseur (= cas particuliers)

- **N'AMELIORE PAS L'ANALGESIE**
- **AUGMENTE +++ LE RISQUE DE DEPRESSION RESPIRATOIRE ET LES EFFETS SECONDAIRES (↑ DOSES DE MEDICAMENT ADMINISTREES)**

DUREE D'UTILISATION

Entre 24 et 48h après la chirurgie (si chirurgie très lourde et douleur importante persistante, utilisation au-delà de 48h possible **après** discussion avec superviseur)

SUPPLEMENTS ANTALGIQUES

Protocole d'analgésie multimodale :

1. AINS si permis et/ou paracetamol
2. autre substance = antihyperalgésique (uniquement **avec accord** du superviseur pour discussion du choix et des doses)

EFFETS SECONDAIRES

Douleur mal soulagée :

1. Utilisation systématique de co-analgésiques ? lesquels ? doses reçues ?
2. Adapter les paramètres de la pompe (dose, lockout, dose

max. en 4 heures)

3. Envisager l'utilisation d'antihyperalgésiques (en accord avec superviseur)

EN PRINCIPE : PAS D'AUTRE DERIVE MORPHINIQUE PAR AUCUNE AUTRE VOIE ! sauf accord du superviseur (cas particuliers)

***Inocuité des pompes PCA aux opiacés ?**

Point-Counterpoint on PCA Pump Safety

In My Opinion:

Human Factors Researcher Alarmed by Deaths During PCA

APSF - American Society of Anesthesiologists - 2006 Meeting

Patients à risque?

- patients très obèses (BMI >30)
- patients avec syndrome d'apnées du sommeil*
- patients âgés

Administration systématique d'oxygène chez ces patients?
Monitoring ! (nous voyons de plus en plus de patients obèses donc à risque plus élevé de dépression respiratoire → ce problème n'est plus localisé aux USA)

* Diagnostic des patients avec syndrome d'apnées du sommeil

Utilisation du STOP questionnaire :

- (S) snoring
- (T) tiredness during day time
- (O) observed apnea
- (P) high blood pressure

(Chung F et al. Anesthesiology 2008; 108:812-21)

Ce questionnaire est repris sur la feuille EPI car évalué lors de la consultation d'anesthésie préopératoire. En cas de risque, l'anesthésiste qui a endormi le patient est tenu de le signaler sur la feuille de commande de la technique d'analgésie postopératoire (tout comme le score de risque de douleur sévère postopératoire doit être mentionné)

Appendix 2: STOP-Bang Scoring Model

1. Snoring
Do you snore loudly (louder than talking or loud enough to be heard through closed doors)?
Yes No
2. Tired
Do you often feel tired, fatigued, or sleepy during daytime?
Yes No
3. Observed
Has anyone observed you stop breathing during your sleep?
Yes No
4. Blood pressure
Do you have or are you being treated for high blood pressure?
Yes No
5. BMI
BMI more than 35 kg/m²?
Yes No
6. Age
Age over 50 yr old?
Yes No
7. Neck circumference
Neck circumference greater than 40 cm?
Yes No
8. Gender
Gender male?
Yes No

High risk of OSA: answering yes to three or more items

Low risk of OSA: answering yes to less than three items

Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain 2007.

Postoperative analgesia for patients with obstructive sleep apnea syndrome

Alexander Wolfson, MD, Robert P. Wong, MD, Patricia M. Veloso, MD, and Christopher L. Wu, MD

Anesthesiology 2006; 104:1081-93

© 2006 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Practice Guidelines for the Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea

A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea

IV. Postoperative Management

Postoperative concerns in the management of patients with OSA include (1) analgesia, (2) oxygenation, (3) patient positioning, and (4) monitoring. Risk factors for respiratory depression include the systemic and neuraxial administration of opioids, administration of sedatives, site and invasiveness of surgical procedure, and the underlying severity of the sleep apnea. In addition, exacerbation of respiratory depression may occur on the third or fourth postoperative day as sleep patterns are reestablished and "REM rebound" occurs.

<p>Alternatives à l'utilisation de la morphine dans la pompe PCA</p>

Raison d'une programmation de la pompe avec d'autres opiacés :

avantages potentiels liés à leur utilisation
 ex. chez les patients en insuffisance rénale, l'utilisation d'opiacés sans métabolites actifs éliminés par le rein (ex. sufentanil ou piritramide (Dipidolor®)) réduit les risques d'accumulation et d'apparition d'effets secondaires potentiellement dangereux

Analgésiques	Dose par bolus[*]	Période d'interdiction	Dose permise par 4 heures	Remarques
Morphine	1.5 mg (0.5 – 2)	7 min	30 mg	« <i>Analgésique de référence</i> »
Sufentanil	5 µg (2.5 – 7.5)	7 min	50 – 80 µg	Indiqué en cas d'insuffisance rénale
Alfentanil	100 – 250 µg	5 min	6 mg	Durée d'action courte
Rémifentanil	25 µg	3 - 5 min	–	Durée d'action ultra-courte
Piritramide	2 mg (1 – 2)	5 – 10 min	30 mg	Provoque moins de nausées [**]
Tramadol	10 – 20 mg	5 - 7 min	300 mg	Effets secondaires importants

P. Lavand'homme. Prise en charge de la Douleur. Dans : Guide des Plaies. Du pansement à la chirurgie. John-Libbey Eurotext, Paris: 2003.

Adjuvants combinés à la morphine / au piritramide dans la pompe PCA - UNIQUEMENT AVEC ACCORD D'UN SUPERVISEUR !

Raisons de l'addition d'un adjuvant dans la pompe PCA

1. analgésie insuffisante, douleur sévère malgré l'utilisation d'une analgésie multimodale (paracetamol, AINS...)
2. effets secondaires importants et invalidants liés à l'utilisation de la pompe PCA alors que celle-ci est nécessaire pour l'analgésie postopératoire

1. KETAMINE

Association à visée analgésique/antihyperalgésique
- douleur sévère malgré consommation importante d'opiacé
- patients déjà sous traitement antalgique opiacé avant l'opération (douleur chronique, cancer, toxicomane).
La kétamine a pour but de parvenir au contrôle de la douleur, de réduire la consommation d'opiacé et par conséquent de réduire les effets secondaires des opiacés.

Ratio kétamine/morphine : le ratio 1/1 décrit dans plusieurs études est probablement insuffisant (échecs publiés) → **ratio utilisé à St Luc 2-2.5 mg kétamine/1 mg morphine. C'est la seule façon d'obtenir l'administration de 6-10 mg/h de kétamine (doses efficaces) via le système PCA.**

! ratio élevé d'où, il faut impérativement l'accord d'un superviseur et ce n'est pas une procédure de routine !

Sveticic et al. Acta Anaesthesiol Scand 2005 ; 49 :870-5.

Mion et al. Lettre à l'éditeur. Eur J Anaesthesiol 2008 ; 25 : 1040-1.

Contre-indications :

âge < 18 ans ou > 75 ans
patient avec insuffisance rénale
patient insuffisant respiratoire

Surveillance des effets secondaires : la littérature rapporte un degré accru de sédation quand la kétamine est ajoutée à la PCA alors que l'incidence des autres effets secondaires des opiacés est semblable ou diminuée (épargne en opiacé).

Le tableau suivant compare les effets secondaires liés l'utilisation d'une PCA morphine avec ou sans kétamine :

	Morphine	Morphine/Ketamine (ration : 1/1)
Dépression respiratoire	1.8%	1.2%
Nausées	37%	23.5%
Hallucinations	2-3%	6.2%
Sédation	24%	21.4%
Prurit	15%	10.3%
Rétention urinaire	16%	2.1%

Sveticic et al. Acta Anesth Scand 2005. Wheeler et al. J Pain 2002.

*** Infusion continue postopératoire de kétamine :** surtout recommandée par la SFAR (groupe d'experts) car permettrait de réduire les effets secondaires liés à la kétamine ex. hallucinations... mais nécessite l'emploi d'un pousse-seringue supplémentaire.

Dose : 1-2 µg/kg/min → 6-10 mg/h en moyenne pour un patient adulte.

2. DHB (DROPERIDOL)

Association à visée de réduction/de contrôle des nausées-vomissements postopératoires. L'association posséderait également des effets analgésiques accrus et permettrait de réduire la consommation de morphine (d'où réduction des effets secondaires ? la relation cause-effet n'est pas claire).

La réduction des PONV semble uniquement observée durant les premières 24h postop (10-16% au lieu de 22-30%).

Lo et al. J Clin Anesth 2005 ; 17 : 271-5.

Ratio DHB/morphine : 25 µg/1 mg → 2.5 mg DHB dans 100 mg de **morphine ou piritramide** (max 75µg DHB/1 mg morphine sinon les risques liés à l'utilisation du DHB augmentent ex. cardiotoxicité... Voir traitement des effets secondaires des opiacés et anti-émétiques). La littérature rapporte l'utilisation de 17-170 µg DHB/1 mg morphine donc jusqu'à 11 mg de DHB/jour avec apparition des effets secondaires des neuroleptiques!!

3. NALOXONE

Association à visée de réduction des effets secondaires opiacés tels que prurit et nausées. La potentialisation de l'analgésie n'a pas pu être démontrée même avec les très petites doses utilisées ! peut-être à cause du mode PCA (administration intermittente de naloxone).

Par conséquent, cette association ne peut PAS être recommandée actuellement car trop peu de données.

Ratio Naloxone/morphine : 0.6 µg/1 mg ?? Ne pas dépasser une dose de naloxone de 0.25 µg/kg/h sous peine d'antagoniser l'effet analgésique de l'opiacé !
Cepeda et al. Pain 2004 ; 107 : 41-6.

4. AUTRES COMBINAISONS : clonidine, lidocaine, magnésium, kétorolac ou AINS...

Ne sont PAS actuellement recommandées !

Alternative au système de pompe PCA : patch système PATS
Différent du patch fentanyl TTS (Durogesic®, Matrifen®) !!

Fentanyl patient activated transdermal system for analgesia (**système PATS, Ionsys®**). Grâce à un courant électrique de faible intensité, transfert transcutané d'un opiacé fort lipophile et délivrance de bolus de fentanyl à la demande → dose max de 40 µg fentanyl en 24h

- Efficacité similaire à celle de la PCA morphine mais sans nécessité d'une voie intraveineuse (liberté de mouvement)
- NON recommandé actuellement en chirurgie ambulatoire, en obstétrique...
- **Actuellement retiré du marché** (depuis la fin 2008 jusqu'à ???) par la firme pour problème technique
- Très très cher car le système ne fonctionne que 24h quelque soit la consommation du patient (**coût très élevé actuellement et remboursement par la mutuelle ? selon la mutuelle**)

Place des morphiniques ORAUX dans l'analgésie post-opératoire

Les morphiniques donnés par voie orale sont réabsorbés par le duodenum et le jejunum puis passent dans le sang portal pour être métabolisés par le foie (premier passage hépatique → faible biodisponibilité plasmatique : 30%). Tous les facteurs qui ralentissent le transit (iléus réflexe post-chirurgie abdominale, douleur, iléus dû aux morphiniques administrés pendant l'opération et au réveil...) vont aboutir à un stockage des comprimés dans l'estomac. La reprise du transit peut occasionner un relarguage secondaire avec survenue d'un surdosage en opiacés (d'où effets secondaires et risques accrus !!).

La morphine orale peut être considérée comme une alternative à une administration parentérale à condition de

- s'assurer de la **présence d'un transit ou de la reprise du transit** après une intervention chirurgicale (surtout en chirurgie digestive).
DANS LE DOUTE, ATTENDRE !
- préférer des **morphiniques à libération immédiate** et non des formes retard ou à libération lente qui pourraient s'accumuler → risque de surdosage
- préférer les formes à résorption sublinguale (pas d'effet de premier passage hépatique) - rares sur le marché, opiacés « différents » de la morphine

Nom	Forme	Remarques d'utilisation	Prix par unité
Morphine MS Direct®	CO 10 mg	Effet direct	
Morphine Oramorph®	Gttes et Sol orale	16 gttes = 20mg 10-30 mg/5 mL	
Tramadol Tradonal Odis®	CO Odis 50 mg	Libération immédiate	
Tilidine/Naloxone Valtran®, Tinalox®	Gttes	20 gttes = 50 mg	(**)
Buprénorphine Temgésic®	CO SL 0.2 mg		**

** formes non recommandées en postopératoire immédiat (car il ne s'agit pas d'opiacés agonistes μ purs) seules ou en association avec un autre dérivé agoniste μ

ALTERNATIVES ANALGESIQUES : DERIVES OPIACES FAIBLES D'USAGE COURANT (Pallier II): tramadol, tilidine + naloxone

Ces dérivés sont très utilisés avec un **succès aléatoire** !

- efficacité analgésique modérée (notamment dépendante de facteurs génétiques pour le tramadol - métabolisation hépatique avec métabolite actif M1 plus puissant que la substance-mère)
- effets secondaires importants !! à ne pas négliger !

Ils sont souvent prescrits parce que considérés comme « peu dangereux » !

Principales indications :

- douleurs postopératoires modérées (patients hospitalisés ou ambulants)
- relai à la PCA opiacé fort en cas de douleur modérée
- intolérance aux opiacés forts (?)
- bénéfice de leur mécanisme d'action (notamment pour le tramadol : effet adrénérgique + sérotoninergique) chez certains patients et pour des douleurs de type neuropathique (?)
- l'administration **combinée de tramadol avec une PCA morphine/dipidolor** est souvent observée mais est rarement justifiée !! **accord d'un superviseur !**

TRAMADOL

Analgésique synthétique à action centrale, opiacé faible de pallier II

- action analgésique complexe :

- 1) effet opiacé faible car agoniste μ partiel (1/10^e effet de la morphine)
 - 2) effet monoaminérgique avec augmentation de la libération de sérotonine et réduction de la recapture de la noradrénaline
- biodisponibilité élevée = 70-90%
 - métabolisme hépatique -cyt P450 ! facteur génétique- avec production d'un **métabolite actif M1** (O-demethyl-tramadol) qui est 3x plus puissant que le tramadol et possède une affinité 100x supérieure pour les récepteurs opiacés μ que le tramadol
 - durée d'action du tramadol et du métabolite M1 : 5-7 h

- élimination rénale du métabolite actif (→ ½ dose qd insuffisance rénale)
- dose : 2mg /kg avec dose maximale de 7 mg/kg (400 mg/j)
- avantage = multiples voies d'administration (facilité)

MAIS

1. **efficacité analgésique discutable** en postopératoire aux doses habituellement administrées (c à d. 100 mg IV)
 - NNT = 4.8 (*Oxford league*) donc < paracetamol 1g et AINS
 - dose efficace pour confort postop en cas de douleur modérée : ED80 = 260 mg !

Thévenin et al. A&A 2008 ; 106 :622-7.

The Limited Efficacy of Tramadol in Postoperative Patients: A Study of ED₈₀ Using the Continual Reassessment Method

2. **effets secondaires non négligeables** : réduction des risques de dépression respiratoire et de constipation mais
 - **problèmes de nausées et vomissements très fréquents (30-40% des patients)** surtout quand administration IV rapide !!
 - réduction du seuil épiléptogène → CI : épilepsie non traitée et stable, traumatisme crânien, hyperactivité...)
 - ! administration IV rapide : myoclonies, convulsions

NB. risque accru de réveil per-anesthésique ?

3. **interactions médicamenteuses** :
 - **réduction de l'effet analgésique** quand administration simultanée d'anti-émétiques de classe « sétrons » (anti-sérotoninergiques 5HT3)
 - **risque de syndrome sérotoninergique** en cas d'administration concomittante de : zyvoxid, antidépresseurs (de classe IMAO, SSRI, duloxetine), antimigraineux « sartans », surdosage en tramadol.

Il est nécessaire de diagnostiquer le problème rapidement car l'issue peut s'avérer fatale. La prise en charge aux USI est nécessaire.

Syndrome sérotoninergique

Symptômes les plus fréquents : confusion, délire et agitation, instabilité autonome (hyper / hypotension), hyperthermie.

Table 2 Diagnostic criteria (Sternbach) for serotonin syndrome. Diagnosis requires identification of at least four major symptoms/signs or three major plus two minor symptoms/signs (after addition of a serotonergic agent to existing therapy)

Symptom group	Major	Minor
Mental	Confusion	Hyperactivity
	Elevated mood	Agitation/nervousness
	Coma	Restlessness
Autonomic	Fever/hyperthermia	Insomnia
	Hyperhydrosis	Tachycardia
		Tachypnoea/dyspnoea
Neurological		Hypotension or hypertension
		Flushing
	Clonus/hyperreflexia	Incoordination
	Tremor	Mydriasis
	Rigidity	Akathisia
	Shivering	Ataxia

Chinniah S et al. Continuing education in Anaesthesia, Critical Care and Pain 2008 ; 8 : 43-45

TILIDINE + NALOXONE

- métabolite hépatique nortilidine
- ne pas dépasser 40 gtt en prise unique sinon l'effet opiacé analgésique de la tilidine est totalement anihilé par l'effet de la naloxone

Formes disponibles en clinique

Nom	Forme	Remarques d'utilisation	Prix par unité
<u>Tramadol</u> Contramal, Tradonal ! Dolzam	gttes	20 gttes = 50 mg !10 gttes = 50 mg	
<u>Tramadol</u> Contramal, Tradonal, Dolzam	CO 50 mg		
<u>Tramadol</u> Contramal Dolzam Uno	CO Retard	Libération prolongée 12h prolongée 24h	
<u>Tramadol</u> Tradonal Odis	CO Odis 50 mg	Libération immédiate	
<u>Tramadol</u> Contramal	Suppos 100 mg		
<u>Tramadol</u> Contramal, Dolzam, Tradonal	Amp 100 mg	IM, IV	
<u>Tramadol/Paracetamol</u> Zaldiar	CO 37.5 mg	Avec paracetamol 325 mg	
<u>Tilidine/Naloxone</u> Valtran	CO Retard/ 12h	tilidine 50-100- 150mg avec naloxone 4-8-12mg	
<u>Tilidine/Naloxone</u> Valtran, Tinalox	Gttes	20 gttes = 50 mg	

*** Futurs développements : tapentadol** (commercialisé aux USA / études phase III en Europe ; sera commercialisé en Belgique en 2011 ? formes immédiates et retardées)

- 50,75 ou 100 mg PO toutes les 4-6h
- PAS de métabolites actifs
- agoniste μ -opiacé faible avec modulation du système adrénergique (mais pas sérotoninergique)
- CI : insuffisance rénale ou hépatique sévère, prise d'IMAOs dans les 15j précédant la prise de tapentadol

Single Dose Analgesic Efficacy of Tapentadol in Postsurgical Dental Pain: The Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

Regina Kleinert, MSc* **BACKGROUND:** Tapentadol is a novel, centrally acting analgesic with two modes of action, combining μ -opioid agonism and norepinephrine reuptake inhibition in a single molecule. We compared the efficacy and tolerability of tapentadol and a
 Claudia Lange, MD, MSc* *Anesth Analg* 2008 ; 108 : 2048-55.

ANALGESIE DE RELAIS AVEC OPIACES FORTS

Grands principes

1. si possible, utiliser la **voie orale ou transcutanée**
(pas de dipidolor IM de longue durée : risque très élevé d'accoutumance et de dépendance !)
2. préférer les **agonistes purs** aux agonistes partiels
(ex. morphine, fentanyl... > buprénorphine)
3. **analgésie multimodale** = prescription d'adjuvants tels que paracetamol ou AINS
4. si douleurs de type neuropathique ou peu sensibles aux opiacés utilisés lors de l'administration PCA : discussion avec superviseur du POPS ou superviseur d'algologie (antihyperalgésiques peut-être nécessaires)
5. vérifier la **fonction rénale, la fonction hépatique et les interactions médicamenteuses**

Ces dérivés opiacés sont à prescrire en cas de

- patients douloureux chroniques (cancéreux ou non-cancéreux) qui prenaient déjà des dérivés opiacés avant la chirurgie → en principe, **reprise du traitement antérieur** sauf si la douleur a été fortement réduite suite à l'opération

- douleur **postopératoire sévère à l'arrêt de la pompe PCA intraveineuse** et prévision de traitements postopératoires douloureux (kiné, pansements...) → **SUR CONSEIL ET ACCORD D'UN SUPERVISEUR (POPS, douleur chronique) !!**

!les prescriptions d'opiacés se font en toutes lettres !!
(ex. MS Direct Co 10 mg → Co dix milligrammes...)

Sélectivité des opiacés pour les récepteurs :

	μ	δ	κ
Morphine, codéine, hydromorphone, dextropropoxyphène	+++	+	+
Methadone	+++		
Péthidine/mépéridine	++	+	+
Fentanyl	++	+	
Buprénorphine	+++ PARTIEL		ANTAGON
Nalbuphine	ANTAGON	+	++ PARTIEL

Coэффициents de conversion entre les différentes voies d'administration des opiacés

! prudence car ces valeurs sont empiriques et concernent surtout la morphine

	Ratio
Voie IV → orale	1 : 2 - 3
Voie IV → SC	1 : 2
Voie IV → péridurale	1 : 0.1
Voie péridurale → intrathécale	1 : 0.1

MORPHINE (MS Direct®, MS Contin®...)

- opiacé de référence, la consommation de la PCA permet de convertir les doses IV nécessaires en dose orale ou SC. Si besoin est, on peut également à partir de la dose de morphine orale, déterminer la dose orale d'un autre opiacé
- absorption orale faible (30-40% - first pass effect)
- métabolisme hépatique (cyt P450 2D6) avec production de deux métabolites : morphine-3-glucuronide (M3G, 60%) et morphine-6-glucuronide (M6G, 10%) - seul M6G possède un effet analgésique (en plus produit les effets secondaires classiques des opiacés)
- accumulation des métabolites, not M6G, en cas d'insuffisance rénale avec risques d'effets secondaires graves → adapter les doses et intervalles
- effets secondaires tels que constipation (pas de développement d'un effet de tolérance) doivent être traités préventivement

*** Futurs développements : Morphine-6-glucuronide (M6G)**

est actuellement considérée comme successeur à la morphine pour l'analgésie postopératoire (études phase III en cours)

- puissance = ½ de celle de la morphine
- effet retard mais de longue durée (passe difficilement la barrière hémato-encéphalique)
- effet analgésique central ET périphérique
- mieux tolérée, 50% moins de nausées et vomissements
- peut néanmoins causer un effet hyperalgésique (données animales) → tolérance aiguë ?
- s'accumule en cas d'insuffisance rénale

van Dorp E et al. *Anesth Analg* 2006 ; 102 : 1789-97.

Lötsch J. *Anesthesiology* 2009 ; 110 : 1209-10.

CODEINE (Codicontin®)

- **prodrogue** : 10% de la codéine (3-méthyl- morphine) est métabolisée en morphine qui est la substance active.

! polymorphisme génétique au niveau du Cyt P450 2D6 : 15% de la population caucasienne ne peut pas métaboliser la codéine (« poor metabolizers ») qui reste donc inactive !!

- administration orale uniquement (collapsus cardio-vasculaire en cas d'administration IV)

OXYCODONE (Oxycontin®)

- agoniste semi-synthétique possédant des propriétés similaires à celles de la morphine MAIS 1.5 à 2 fois plus puissante que la morphine après administration orale (moins puissante que la morphine, 75% de l'effet, après administration IV ; la forme injectable sera bientôt commercialisée en Belgique - fin 2009/début 2010 ?)

- métabolite actif : oxymorphone (commercialisé aux USA)

- affinité pour le récepteur μ 20 fois moindre que celle de la morphine mais **oxycodone plus efficace que la morphine ?**

Hypothèses : passage actif de la barrière hémato-encéphalique via un transporteur, d'où concentrations plus élevées au niveau de la cible (SNC). Oxycodone posséderait également des effets κ agonistes, utiles dans le traitement des douleurs neuropathiques et peut-être viscérales.

Kalso E. Editorial, Pain 2007 ; 132 : 227-8.

* actuellement, mise sur le marché d'une combinaison Oxycodone-naloxone (Targinact®, co 10/5mg et 20/10mg à libération lente) : effet analgésique identique mais moins de problèmes de constipation ? la naloxone n'influence pas l'effet analgésique si dose max de naloxone < 120 mg/jour.

* actuellement, mise sur le marché d'une forme à libération immédiate d'Oxycodone (OxyNorm Instant®, co 5, 10 et 20 mg orodispersibles) pour le soulagement des pics douloureux

HYDROMORPHONE (Palladone®)

- dérivé semi-synthétique, 6 à 8 fois plus puissant que la morphine

- peu de différences avec la morphine au niveau des effets analgésiques et des effets secondaires

- forme orale uniquement (la forme injectable sera bientôt commercialisée en Belgique - fin 2009/début 2010 ?)

METHADONE (Mephenon®)

- opiacé agoniste μ , puissant et efficace
- liposoluble avec biodisponibilité orale élevée 85-90%
- forte liaison protéique d'où **effets cumulatifs** et élimination lente (temps de demi-vie moyenne = 15h ; 12-18h après dose orale unique MAIS peut atteindre 25h, 13-50h, en cas d'utilisation chronique) → **utilisation**

difficile ! (« start low, go slow »). En raison de l'accumulation, les effets secondaires notamment la dépression respiratoire peuvent apparaître lentement. Des décès sur arythmies cardiaques (allongement du QT et torsade de pointe) ont été rapportés.

! UTILISATION TRES RARE, ACCORD D'UN SUPERVISEUR INDISPENSABLE

- la méthadone possède également un effet inhibiteur non-compétitif au niveau des récepteurs NMDA

Peng et al. Can J Anesth 2005 ; 52 : 513-23.

FENTANYL (Patch de Fentanyl TTS: Durogesic®, Matrifen®...)

- dérivé lipophile puissant, agoniste pur des récepteurs μ (fentanyl 100 fois plus puissant que la morphine)
- utilisation transdermique en patch

! ces patchs sont différents du système PATS (IONSYS®) et ne doivent pas être utilisés à la place de la PCA pour l'analgésie postopératoire !!

- ! patch = analgésie systémique (non analgésie locale) → il faut 3-4 heures **avant** d'obtenir des concentrations plasmatiques efficaces de fentanyl (passage SC dans sang) !! en cas de surdosage, même quand le patch est retiré, il reste des doses élevées de fentanyl circulant pendant 3-4 heures

- en cas de fièvre, la résorption transdermique est accrue !
- chez les patients cachectiques, la résorption peut s'avérer alléatoire et souvent insuffisante (effet réduit)

* commercialisation future en Belgique d'une forme transmuqueuse buccale (CO sub-lingual Abstral®). Effet analgésique rapide du citrate de fentanyl car très lipophile (\cong fentanyl lollipop commercialisé aux Pays-Bas) pour les pics douloureux, puissant et de courte durée.

BUPRENORPHINE (Patch transdermique: Transtec®...)

- dérivé semi-synthétique avec une activité agoniste partielle μ (pour des doses de 0.1-10 mg) et un effet antagoniste κ (pour des doses de 16-32 mg)
- haute affinité pour les récepteurs → analgésique puissant

de longue durée (6-8 h)

- malgré l'effet partiel μ , aux doses équipotentes à celles de la morphine, la **dépression respiratoire** sera la même
MAIS **non antagonisable par la naloxone** → prudence ! (non recommandée pour l'analgésie postopératoire)

- peu de sevrage, d'où utilisé également dans certains cas pour la **substitution opioïde chez les toxicomanes**

(Subutex®, co SL à longue durée d'action >< Temgésic®, co SL)

!! la buprénorphine a une demi-vie pharmacologique qui varie en fonction de la dose et de la route

d'administration : doses analgésiques 2-6h mais avec les hautes doses utilisées pour la substitution 20-70h.

Problèmes possibles lors de la prise en charge postopératoire chez ces patients, notamment antagonisme des opiacés administrés, risque accru de dépression respiratoire non antagonisable...

Roberts & Meyer-Witting. Anaesth Intensive Care 2005 ; 33 : 17-25.

Coefficients de conversion des opiacés commercialisés

!certaines variations existent en fonction de la source bibliographique, d'où valeur empirique à adapter !

	Ratio	Equivalence avec la morphine orale
Dextropropoxyphène*	1/6	60 mg D = 10 mg morphine*
Codéine	1/6	60 mg C = 10 mg morphine
Tramadol	1/5	50 mg T = 10 mg morphine
Morphine orale	1	
Oxycodone	2	5 mg O = 10 mg morphine
Hydromorphone	7.5	4 mg H = 30 mg morphine
Méthadone	1	!! très variable
Buprénorphine SL	(2.5-	0.2 mg B = 6 mg morphine
Buprénorphine TTS	7.75 !)	35 µg/h B = 60 mg morphine
	30	!variable
Fentanyl TTS	variable	25 µg/h F = 60 mg morphine
	variable	!variable

* L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) recommande le retrait actuel du marché des spécialités à base de dextropropoxyphène (en Belgique : Dépronol®, Algophène®) à cause d'une balance risque-bénéfice défavorable et d'une marge thérapeutique étroite (évolution fatale en cas de surdosage). *Folia Pharmaco-Therapeutica (cbip), août 2009.*

Dérivés opiacés disponibles en clinique :

Nom	Forme	Remarques d'utilisation	Prix par unité
<u>Morphine</u> Morphine HCL® Stellorphine®	Amp 10 mg/1 mL	Sans conservateur	
<u>Morphine</u> MS Direct®	CO 10 mg	Effet direct	
<u>Morphine</u> MS Contin®	CO 10,30, 60 et 100 mg	Libération lente	
<u>Morphine</u> Kapanol®	Capsules 20, 50 et 100 mg	Libération lente Peut être ouverte (sonde gastrique)	
<u>Morphine</u> Oramorph®	Gttes et Sol orale	16 gttes = 20mg 10-30 mg/5 mL	**
<u>Dihydrocodéine</u> Codicontin®	CO 60 mg	Libération lente 12h	
<u>Oxycodone</u> Oxycontin®	CO 5,10,20, 40 et 80mg	Libération lente 12h	
<u>Oxycodone</u> OxyNorm instant®	CO 5,10,20 mg	Effet direct	
<u>Oxycodone</u> Targinact®	CO 10-20mg	Libération lente Avec naloxone	
<u>Hydromorphone</u> Palladone®	CO 1.3,2.6mg	Effet direct	
<u>Hydromorphone</u> Palladone®	CO 4,8, 16,24 mg	Libération lente 12h	
<u>Méthadone</u> Méphénon®	CO 5 mg		
<u>Méthadone</u> Méphénon®	Amp 10 mg/1 mL		
<u>Fentanyl</u> Durogesic®	Patchs TTS	12,5 ;25 ;50 ;75 et 100 µg/h	***
<u>Fentanyl</u> Matrifén®	Patchs TTS Syst MATRIX	12 ; 25 ;50 ;75 et 100 µg/h sécables	***
<u>Buprénorphine</u> Temgésic® Subutex® Suboxone®	CO SL 0.2mg 2mg, 8mg 2mg, 8mg	! hautes doses avec naloxone	
<u>Buprénorphine</u> Temgésic®	Amp 0.3 mg		
<u>Buprénorphine</u>	Patchs TTS	35-52.5-70 µg/h	

Transtec®		sécables	
-----------	--	----------	--

** sirop de morphine: peut être préparé facilement en prescription magistrale par la pharmacie
 *** le système matrix (>< système réservoir classique) représente une avancée technologique : mieux toléré au niveau cutané, sécurité augmentée

Patchs TTS (ex. fentanyl, buprénorphine) : **analgésie systémique** et NON analgésie topique locale (ex.EMLA)

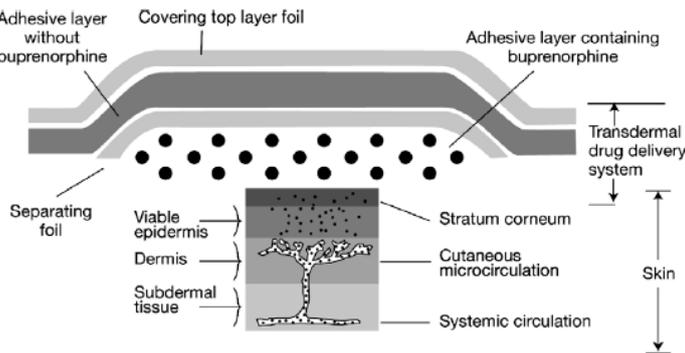


Fig. 5. The Transtec® matrix system (adapted from Evans and Easthope, 2003).

Patch

Type réservoir

- Le principe actif en solution ou suspension
- Membrane semi perméable qui régule la libération (constante au cours du temps).

Type matriciel

- Le principe actif est dissous ou dispersé dans une masse polymérique
- Pas de membrane

La partie sur les opiacés de relais a été réalisée avec l'aide du staff présenté lors des séminaires d'Algologie par le Dr B. le Polain & Mme V. Duveiller : « Opiacés en 2008 ».

EFFETS SECONDAIRES des opiacés ET TRAITEMENTS

Les dérivés opiacés sont les analgésiques les plus utilisés pour leur efficacité (analgésiques de base par voie systémique ou adjuvants aux anesthésiques locaux en analgésie périmédullaire). Cependant, l'utilisation de doses sub-optimales est régulièrement constatée chez certains patients, associée à une analgésie insuffisante. Cette réduction des doses est souvent liée à l'apparition d'effets secondaires qu'il convient d'anticiper et de traiter pour optimiser la prise en charge postopératoire.

- Tout opiacé est potentiellement toxique quand administré à un **patient opiacé-naïf** → lors de la consultation EPI ou au réveil, il est judicieux de demander au patient s'il a déjà pris des antidouleurs morphiniques et s'il les tolère.
- Les **effets secondaires associés** à la prise d'opiacés varient en fonction de la voie d'administration (voir tableau ci-dessous), du sexe, de la durée du traitement (une tolérance à certains effets secondaires peut s'installer). Les effets secondaires les plus fréquents sont les effets gastro-intestinaux.

Incidence des effets secondaires liés aux opiacés selon la voie d'administration

Effets secondaires	Voie d'administration	Incidence	Remarque
<u>Gastro-intestinaux</u>			
Nausées	PCA, IM > PERI	25%	F > M
Vomissements	Pas différence	20%	F > M
Ileus	PCA, IM > PERI	30%	---
Sédation	IM>PCA >> PERI	3-24%	
Prurit	PERI > PCA	15%	
Rétention urinaire	PERI >> PCA	23%	
Effets centraux	IM>PCA >> PERI	30%	
Hypotension	PERI>> IM> PCA	5%	
Dépression respiratoire	Pas différence	< 1%	

Wheeler M et al, J Pain 2002 ; 3 : 159-80. Dolin & Cashman, BJA 2005 ; 95 : 584-91. Cashman & Dolin, BJA 2004 ; 93 : 212-23.

Nausées, vomissements (PONV)

*** Facteurs de risque : score simplifié chez l'adulte**

! la douleur mal contrôlée est un facteur de risque !!

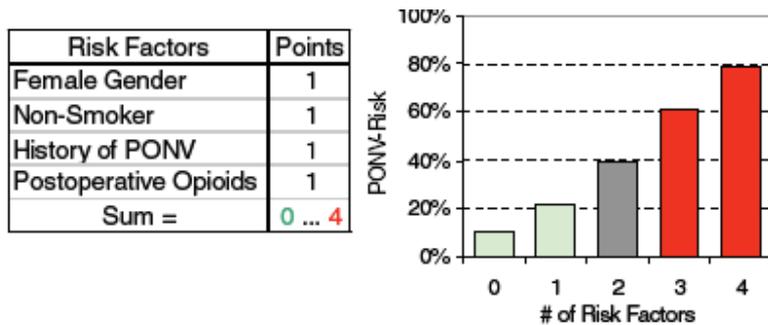


Figure 1. Simplified risk score for PONV in adults (3). Simplified risk score from Apfel et al. (3) to predict the patients risk for PONV. When 0, 1, 2, 3, or 4 of the depicted independent predictors are present, the corresponding risk for PONV is approximately 10%, 20%, 40%, 60%, or 80%.

Gan TJ et al, Anesth Analg 2007 ; 105 : 1615-28

*** Utilisation PROPHYLACTIQUE des anti-émétiques de différentes classes**

Table 3. Antiemetic Doses and Timing for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) in Adults

Drugs	Dose	Evidence	Timing
Dexamethasone	4-5 mg IV	SR (55-57)	At induction
Dimenhydrinate	1 mg/kg IV	SR (58) RCT (59,60)	
Dolasetron	12.5 mg IV	RCT (61)	End of surgery; timing may not affect efficacy
Droperidol ^a	0.625-1.25 mg IV	RCT (62,63)	End of surgery
Ephedrine	0.5 mg/kg IM	RCT (65,66)	End of surgery
Granisetron	0.35-1.5 mg IV	RCT (67-71)	End of surgery
Haloperidol	0.5-2 mg IM/IV	SR (72)	
Prochlorperazine	5-10 mg IM/IV	RCT (73)	End of surgery
Promethazine ^b	6.25-25 mg IV	RCT (74,75)	At induction
Ondansetron	4 mg IV	RCT (76)	End of surgery
Scopolamine	Transdermal patch	SR (77,78)	Prior evening or 4 h before surgery
Tropisetron	2 mg IV	RCT (79)	End of surgery

Note: These recommendations are evidence-based and not all the drugs have a FDA indication for PONV.

Drugs are listed alphabetically.

^a See Food and Drug Administration (FDA) "black box" warning.

^b FDA Alert: Should not be used in children less than 2 years old.

RCT = randomized, controlled trial; SR = systematic review.

Gan TJ et al, Anesth Analg 2007 ; 105 : 1615-28

Traitement des nausées et vomissements postopératoires

- utiliser un anti-émétique de **classe différente que celui donné en prophylaxie** pendant l'anesthésie
- **les plus efficaces en traitement** sont: les anti-sérotoninergiques 5HT3 et le DHB

1. Médicaments gastro-procinétiques

Alizapride (Litican®) : 2 ampoules/Litre de perfusion en entretien + 1 ampoule IVD.

Métoclopramide (Primperan®) : 1 ampoule IVD - max 30 mg/j

*Domperidone (Motilium®) : existe seulement PO (CO, CO instant, sirop solution pédiatrique)

Effets secondaires :

- somnolence
- **syndrome extra-pyramidal (crise oculogyre, dystonie, dyskinésies) surtout chez enfant, patient de petit poids...**
- ! anastomoses digestives
- ! patients parkinsoniens (diminution de l'effet de leur traitement)

2. Antagonistes 5HT3

Tropisetron (Novaban®)/Ondansetron (Zofran®)/ Granisetron (Kytril®) : 1 ampoule IVD lente, à répéter si besoin.

Effets secondaires :

Peu d'effets secondaires importants

MAIS

!interaction avec le tramadol et avec le paracetamol : réduction de l'effet analgésique des deux molécules

3. Neuroleptiques (butyrophénones)

- Droperidol - DHB (Dehydrobenzperidol®) : 0.625- 1.25 mg IVD ou **addition de droperidol (DHB) à la solution PCA** de morphine ou de piritramide : 2.5 mg DHB associés à 100 mg de morphine ou de piritramide (**! après accord du superviseur**)

- Haloperidol (Haldol®) : 1-2 mg IVD (= très petites doses !!)

Effets secondaires : en principe peu de risque aux doses anti-émétiques **MAIS**

- sédation, hypotension
- ! patients parkinsoniens, personnes âgées, jeunes enfants

- syndrome extrapyramidal
- syndrome neuroleptique malin (en cas d'association avec autres médicaments neuroleptiques)

* **FDA black box warning concernant DHB et l'haloperidol** :
risque de décès sur arythmie cardiaque par allongement de l'intervalle QT et torsade de pointe.

Prudence :

- chez patients très bradycardes (< 50 btm/min)
- chez les patients qui prennent des médicaments anti-arythmiques, des neuroleptiques ou des antipsychotiques !
- chez les patients qui ont des problèmes cliniques susceptibles d'allonger leur intervalle QT : hypokaliémie, hypomagnésémie, anomalies cardiaques, syndrome familial du long-QT, hypothyroïdie...

Scuderi Ph. Anesthesiology 2003 ; 98 :289-90 ; Habib AS & Gan TJ. Anesthesiology 2008 ; 106 : 1343-5.

4. Autre : antagoniste NK1 (Aprépitant, Emend®). Existe seulement en co PO (→ prophylaxie et non traitement).

Anti-émétiques disponibles en clinique :

Nom	Forme	Remarques d'utilisation	Prix
Alizapride Litican®	Amp 50mg CO		
Metoclopramide Primperan®	Amp 10mg		
Metoclopramide Primperan®, Docmetoclo®	CO suppos	Egalement en solution 5mg/5mL	
Dompéridone Motilium®	CO CO instant suppos	Egalement en Solution 5mg/5mL ou 1mg/1mL(enfant)	
Tropisétron Novaban®	Amp 2-5mg CO		
Ondansétron Zofran®, Aversa®, Ondansetron®	Amp 4-8mg CO Suppos		
Granisétron Kytril®, Granisetron®	Amp 1-3mg CO		
DHB (dropéridol) Déhydrobenzperidol	Amp IV 2.5 mg	Egalement amp IM !	

Prurit

Si très gênant, Narcan IV à titrer lentement.

Rem : l'administration d'antagonistes 5-HT3 pourrait s'avérer intéressante pour diminuer le prurit, notamment après injection périmédullaire d'opiacés (PAS d'effet prophylactique !) ex. Ondansétron 4 mg. Vu le coût de ces médicaments, **discussion avec superviseur** avant décision !
George R et al. Anesth Analg 2009 ; 109 : 174-82

Dépression respiratoire (R1 ou R2), sédation excessive (S2 ou S3) - voir tableau ci-dessous

1. administration d'oxygène
2. en fonction de la gravité de la situation :

Réanimation
et/ou

Titrer du Narcan IV après dilution d'une ampoule 0.4 mg dans 10 mL de sérum physiologique

+ administration SC de la 1/2 dose qui s'est avérée nécessaire en titration IV.

! Appel au superviseur référent ou POPS pour revoir et adapter les paramètres de la pompe.

Echelle de Sédation	
S0	Patient éveillé
S1	Patient somnolent mais répondant aux stimulations verbales
S2	Patient somnolent pouvant être éveillé par une stimulation verbale dirigée ou tactile légère
S3	Patient très somnolent, répondant uniquement à des stimulations tactiles
Fréquence Respiratoire	
R0	FR > 10 cycles/min, respiration régulière
R1	8 cycles/min < FR < 10 cycles/min, respiration irrégulière, ronflement obstructif, tirage
R2	FR < 8 cycles/min, pauses, apnées

Rétention urinaire

« Postoperative Urinary Retention (POUR) »

Baldini et al. *Anesthesiology* 2009 ; 110 : 1139-57

PREOPERATIVE	A. Age >50 y.o. B. Male C. Inguinal hernia repair, anorectal surgery. D. Pre-existent obstructive urinary symptoms (BPH) E. Previous pelvic surgery F. Neurological disease (cerebral and spinal lesion, diabetic and alcoholic neuropathy) G. Perioperative medication: α -blocker, β -blockers
INTRAOPERATIVE	A. Large amount of IV (≥ 750 ml) fluids in anorectal and inguinal hernia repair surgery B. Long duration surgery C. Spinal Anesthesia <ol style="list-style-type: none">1. Long-acting local anesthetic2. High doses of local anesthetic3. High doses of opioids (Hydrophilic and lipophilic)4. Hydrophilic opioids (morphine)5. Opioids with high-μ receptor selectivity D. Epidural Anesthesia <ol style="list-style-type: none">1. Site of insertion: lumbar epidural > thoracic epidural2. Long-acting local anesthetic3. Hydrophilic opioids (morphine)4. Opioids with high-μ receptor selectivity5. Epinephrine
POSTOPERATIVE PERIOD	A. Bladder volume at the arrival in PACU > 270 ml B. Sedative medications (midazolam) C. Postoperative analgesia <ol style="list-style-type: none">1. CEI and PCEA.

Fig. 3. Risk factors for POUR. BPH = benign prostatic hypertrophy; CEI = continuous epidural infusion; IV = intravenous; PACU = postanesthesia care unit; PCEA = patient-controlled epidural analgesia; POUR = postoperative urinary retention.

- incidence générale 3.8% dans la population chirurgicale (large variabilité 5 - 70%)
- facteurs de risque à considérer - voir tableau ci-dessus

Traitement :

Si le patient est sous analgésie péridurale (facteur de risque surtout si administration de hautes doses

d'anesthésiques locaux, adjuvants opiacés, adrénaline):

- stopper l'infusion continue et attendre pour voir si reprise spontanée de la miction

- si non reprise, voir mesures ci-dessus

Si le patient reçoit des opiacés par une autre voie (IM, SC, IV PCA...)

- sondage in-out puis observation

- si nécessaire : titrer naloxone (Narcan®) (efficacité ?)
- **discussion avec le chirurgien** : nécessité d'une sonde vésicale ? éventuellement, administration de **neostigmine** ?
- !! si sutures viscérales -- effets secondaires++**

**Altérations de la motilité digestive -
Postoperative Ileus (POI)**

Réponse normale à l'agression chirurgicale, particulièrement en cas de manipulation des viscères.

- Causes** - neurogènes : ↑ activité du système sympathique
- inflammatoires locales (↑ libération CGRP, VIP...)
 - hormonales : ↑ libération hormones de stress (CRF...)
 - !!! la douleur mal gérée est un facteur de risque**
 - pharmacologiques : utilisation des dérivés opiacés
- Viscusi E et al. Anesth Analg 2009 ; 108 :1811-22*

Table 1. Effects of Opioids on the Gastrointestinal Tract

Pharmacologic action	Clinical effect
Decreased gastric motility and emptying	Decreased appetite, increased gastroesophageal reflux
Decreased pyloric tone	Nausea and vomiting
Decreased enzymatic secretion	Delayed digestion; hard, dry stools
Inhibition of small and large bowel propulsion	Delayed absorption of medication, straining, incomplete evacuation, bloating, abdominal distension, constipation
Increased fluid and electrolyte absorption	Hard, dry stools
Increased nonpropulsive segmental contractions	Spasms, abdominal cramps, pain
Increased anal sphincter tone	Incomplete evacuation

Impact de l'ileus postop :

- ↑ **risque de douleur sévère**
- ↑ **inconfort du patient**
- ↑ **PONV**
- ↑ **risque de fausse déglutition et d'aspiration pulmonaire**
- ↑ **complication chirurgicale (mauvaise cicatrisation, fistules, lâchage de sutures)**
- retard dans la reprise de l'alimentation orale...**

Stratégies de prévention de l'ileus postopératoire :

- analgésie correcte ! **la douleur et le stress favorisent**
 - **réduction de l'utilisation per- et postopératoire des dérivés opiacés**
1. analgésie balancée ex. AINS ↓ 30% les besoins en opiacés
 2. péridurale thoracique avec anesthésiques locaux permet de réduire la durée de l'iléus de 1.5 j (vs utilisation des opiacés systémiques) et de 24 h (vs administration de morphine périmédullaire). La péridurale, notamment l'effet des anesthésiques locaux, exerce un effet analgésique et de

bloc sympathique favorable.

(Werawatganon & Charuluxananan. Cochrane Database Review 2009)

- l'utilisation systématique d'une **sonde naso-gastrique** n'a **pas** démontré d'effet bénéfique (**serait plutôt négatif !**)

- la reprise précoce d'une alimentation orale pourrait être favorable : **liquides clairs (effet favorable)**

- hydratation correcte importante ainsi que correction des désordres électrolytiques

- mobilisation rapide (? effet non prouvé)

- utilisation de laxatifs, fleet...

- agents prokinétiques : métoclopramide? (effet non prouvé)

Remarque : les antagonistes des récepteurs μ -opiacés périphériques = avec une faible absorption systémique (**peripherally acting mu-opioid receptor antagonists, PAM-OR antagonists**) sont actuellement **réservés** aux patients qui prennent des analgésiques opiacés de façon chronique (patients douloureux chroniques, patients cancéreux, soins palliatifs et patients sous traitement opiacé substitutif). L'effet analgésique central des opiacés demeure presque intact.

* **methylnaltrexone (Relistor®) amp 12 mg/0.6 mL**

dérivé de la naltrexonene, structure quaternaire donc avec très faible liposolubilité, ne passe pas/peu la barrière hémato-encéphalique → effet purement périphérique pour antagoniser la constipation chez les patients cancéreux ou douloureux chroniques qui sont traités par dérivés opiacés (dose 0.15-0.30 mg/kg en injection SC tous les deux jours).

* **alvimopan** (études cliniques de phase III-IV)

antagonist très sélectif des récepteurs μ , structure polaire prévenant son absorption par le tractus digestif et son passage de la barrière hémato-encéphalique

Thomas J et al. N Eng J Med 2008 ; 358 : 2332-43.

Viscusi E et al. A&A 2009 ; 108: 1811-22 (Review. POI).

Zeinali F et al. Can J Surg 2009; 52: 153-7 (Review. Formation Médicale continue. Prise en charge du POI).

Webster L et al. Pain 2008 ; 137 : 428-40 (alvimopan)

ANTAGONISTES DES OPIACES

NALOXONE

- bloque tous les récepteurs opioïdes
 - liposoluble, métabolisme rapide au niveau hépatique : action maximale en-déans les 2 min après injection IV mais durée d'action entre 45 et 60 min → durée d'action moins longue que celle de la plupart des opiacés utilisés !!!
- Il est donc impératif d'administrer la naloxone comme suit :
1. **dose initiale IV** = titrer jusqu'à réversion de l'effet secondaire opiacé (dose titrée : 0.05 - 0.3 - 0.4 mg)
 2. **puis injection IM/SC** de la moitié à la dose totale utilisée en titration (ou infusion continue IV de naloxone 3.3 µg/min)

NALTREXONE

- longue durée d'action avec demi-vie d'environ 10h
- utilisation : choc septique, patients toxicomanes... ?

Antagonistes des opiacés disponibles en clinique :

Nom	Forme	Remarques d'utilisation	Prix par unité
Naloxone Narcan® Naloxon®	Amp 0.4mg	Titrer IV puis IM/CS	
Naltrexone Nalorex®	CO 50mg		

ADJUVANTS ANALGESIQUES

PARACETAMOL (acetaminophen ; N-acetyl-para-aminophenol)

- médicament le plus prescrit
- effets centraux analgésiques et antipyrétiques. PAS d'effets antiinflammatoires
- analgésique de pallier 1 : douleur légère à modérée quand prescrit seul ; généralement prescrit en association avec d'autres analgésiques (*Remy et al. Curr Opin Anaesthesiol 2006 ; 19 :562-65. Oscier & Milner. Anaesthesia 2009 ; 64 :65-72*).

Efficacité :

- Les méta-analyses publiées s'accordent pour une réduction très modérée (20% ; maximum 8 mg) de l'épargne morphinique PCA sur les premières 24h
- SANS réduction des effets secondaires des opiacés
- l'utilité d'ajouter du paracétamol à une association morphinique - AINS est discutable (bénéfice ?)

Mécanismes d'action (centraux):

- inhibition de la synthèse des prostaglandines (COX ? inhibition d'une COX-3 ?)
- stimulation des voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques ! l'**administration concomitante de sétrons antagonise** les effets du paracétamol !
- autres mécanismes (liés aux endocannabinoides ?)

Les effets analgésiques et antipyrétiques sont directement proportionnels aux concentrations plasmatiques du paracétamol (importance du pic de concentration - effet d'une administration en bolus > à une infusion continue). Effet maximal se produit 1 - 2h après le pic plasmatique.

Métabolisme - Toxicité :

Le paracétamol est généralement bien toléré.

Le paracétamol subit un métabolisme hépatique. En cas d'overdose ou chez les patients à risque (déplétion en glutathion), un des métabolites (NAPQI) se lie aux protéines hépatiques, causant une **nécrose hépatocellulaire et parfois une insuffisance hépatique aiguë.**

L'insuffisance hépatique est insidieuse et se développe en plusieurs jours (4 à 14 jours) ; elle survient dans les 24-48h après ingestion massive.

Les premiers signes sont une altération de l'état général, nausées, fatigue, perte de l'appétit... puis ictère.

Patients à risque de toxicité au paracétamol :

- surdosage volontaire ou accidentel,
 - doses thérapeutiques (4 g/j) en cas de : prise d'anti-épileptiques, malnutrition, HIV, cachexie, alcoolisme chronique, fonction hépatique altérée, stéatose hépatique préexistante (obésité), chirurgie hépatique.
- Traitement de l'intoxication au paracétamol : reconstituer les réserves en glutathion en donnant la N-acetylcystéine.
Forget et al. Br J Anaesth 2009.

Administration :

1. **systematique** et non « à la demande » pour une efficacité optimale
2. **Per Os dès que la voie orale est possible**
(biodisponibilité orale = 63-89%)
 - les co effervescents permettent une absorption donc un effet plus rapide que les co normaux (27 min vs 45 min)
3. **Intraveineuse** permet une meilleure prédiction des concentrations plasmatiques. De plus, dans la période postopératoire immédiate, l'absorption digestive peut s'avérer perturbée (transit ralenti)
 - Propacetamol (Prodafalgan®) est une pro-drogue qui doit être hydrolysée par les estérases plasmatiques en paracétamol (→ 1 g propacetamol = 500 mg paracetamol)
 - Paracetamol prêt à l'usage (Perfusalgan®)
4. la voie intrarectale est la moins recommandée car la biodisponibilité est faible et la résorption imprévisible
5. **Dose** : il est conseillé d'administrer une dose de charge (2 g paracetamol) avant les doses de maintenance (1 g 4x par jour ou 1 g 3x par jour pour les patients à risque de toxicité hépatique)

Doses pédiâtriques de paracétamol = 60-90 mg/kg/24h

PO : dose de charge = 25-30 mg/kg puis 15 mg/kg/6h si >3M
ou 15 mg/kg/8h si <3M

IRectales : dose de charge = 40 mg/kg puis 20 mg/kg/6h si >3M
ou 20 mg/kg/8h si <3M

IV : voir ci-dessous ! enfant <10j : 7.5 mg/kg 4x/j

Recommandations pour la voie IV en pédiâtrie (Allegaert K et al, *Pediatric Anesthesia* 2007 ; 17)

Table 1

Dosing suggestions, based on the pharmacokinetic studies performed in neonates. In the implementation of the dosing regimes in clinical care, frequency of administration and relative uniformity have also been considered for reasons of safety.

Loading dose:

Independent of postconception age (PCA)

Propacetamol	40 mg·kg ⁻¹ iv
IV paracetamol	20 mg·kg ⁻¹ iv

Maintenance dose

Dependent of postconception age

Propacetamol	<31 weeks PCA	2 × 20 mg·kg ⁻¹ day ⁻¹
	31–36 weeks PCA	3 × 20 mg·kg ⁻¹ day ⁻¹
	>36 weeks PCA	4 × 20 mg·kg ⁻¹ day ⁻¹
IV paracetamol	<31 weeks PCA	2 × 10 mg·kg ⁻¹ day ⁻¹
	31–36 weeks PCA	3 × 10 mg·kg ⁻¹ day ⁻¹
	>36 weeks PCA	4 × 10 mg·kg ⁻¹ day ⁻¹

Formes disponibles en clinique :

Nom	Forme	Remarques d'utilisation	Prix par unité
<u>Paracetamol</u> Dafalgan® Algostase Mono® Perdolan®, Panadol®	CO Co efferv Co Odis Suppos	Sirop pédiâtrique 150-160 mg/5 mL	
<u>Paracetamol</u> Perfusalgan®	IV		
<u>Associations</u> Dafalgan codéine® Perdolan codéine® Panadol codéine®	PO	Paracétamol + codéine	
<u>Associations</u> Afébryl®, Aspirine-C®	PO	Paracétamol + AAS + vit C	
<u>Associations</u> Algostase®, Panadol Plus®, Croix Blanche®, Lonarid®	PO	Paracétamol + caféine	
<u>Association</u> Perdolan compositum®	CO Suppos	Paracétamol + AAS + caféine	

ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROIDIENS

- médicaments les plus prescrits au monde
- **effets périphériques ET centraux** analgésiques, antihyperalgésiques, antiinflammatoires et antipyrétiques dus à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (et à d'autres mécanismes)

! tous les AINS n'ont pas les mêmes effets

ex. indométhacine : antiinflammatoire >> analgésique → peu utile pour l'analgésie postopératoire

ex. ibuprofène : analgésique >> antiinflammatoire, antipyrétique

- analgésiques de pallier 1 : douleur légère à modérée quand prescrit seul ; efficacité prouvée concernant les douleurs osseuses et viscérales ; généralement prescrits en association avec d'autres analgésiques (**effet synergique avec** les opiacés, potentialisation de l'effet analgésique des blocs périmédullaires et périnerveux)

Alon et al. Review. Pain Digest 1996.

McCrorry & Lindahl. Review. Anesth Analg 2002 ; 95 :169-76.

Efficacité :

- Les méta-analyses publiées s'accordent pour une réduction significative (30-50%) de l'épargne morphinique PCA sur les premières 24h
- AVEC réduction des effets secondaires des opiacés tels que PONV (30%) et sédation (29%)
- l'utilité d'ajouter du paracétamol à une association morphinique - AINS est discutée (bénéfice ?)

Résumé des bénéfices de l'utilisation périopératoire de :

	AINS COX1-COX2 inhibiteurs	COXib Inhibiteurs COX2 sélectifs	Paracétamol
Effet analgésique	↓↓ VAS scores qd doses répétées	↓ VAS scores de 30%	?? surtout si associé à AINS
Epargne morphinique	30-50%	Environ 35%	Max 20%
Effets 2aires des opiacés	↓ PONV (30%) ↓ sédation(29%)	? effet inconstant	AUCUN effet

Marret et al. Review. Anesthesiology 2005 ; 102 :1249-60. Elia et al.

Review. Anesthesiology 2005 ; 103 : 1296-1304. Straube et al. Review.

Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49 :601-13.

Mécanismes d'action (centraux et périphériques):

- inhibition de la synthèse des prostaglandines
- la classification binaire simpliste COX1 (constitutionnelle)- COX2 (pro-inflammatoire, induite) est actuellement remise en question. Il semble que les meilleurs AINS (interférant le moins avec les processus naturels) soient les AINS classiques

McCormack & Twycross. Pain - Clinical Updates IASP- March 2002.

Métabolisme - Toxicité :

Le pic d'effet des AINS survient en général en-deans les 60 min après administration (PO ou IV). La durée d'action est assez longue, nécessitant 2 à 3 administrations par 24h.

! pour une **utilisation périopératoire**, il est préférable de choisir des AINS à demi-vie pharmacologique (t1/2) courte, plus maniables et afin de réduire les risques hémorragiques → **PAS de dérivés Oxicams !**

Tous les AINS subissent un métabolisme hépatique et une élimination rénale. Ils n'ont pas de métabolites actifs. Certains sont des pro-drogues ex. parécoxib et nabumétone.

Administration :

1. **systematique, répétée** et non « à la demande » pour une efficacité optimale
2. **Per Os dès que la voie orale est possible** (biodisponibilité orale très satisfaisante)
3. **Choix de l'AINS**
 - dérivés avec propriétés analgésiques > antiinflammatoires ou antipyrétiques ex. pas d'indométhacine
 - pas de dérivés Oxicams en période périopératoire car t1/2 trop longue et risque accru d'hémorragie
 - bénéfique des COXibs (inhibiteurs sélectifs de la COX2) ?

Contre-indications et précautions lors de la prescription des AINS non-sélectifs

! 1 patient sur 5 présente une CI à l'utilisation des AINS en période périopératoire

! les effets secondaires sont proportionnels à la durée de l'utilisation des AINS → on recommande généralement une prescription limitée à 72h postopératoires

ex. complications digestives (ulcérations estomac ou duodenum) : % patients symptomatiques augmente avec la durée de consommation des AINS

ex. retard de cicatrisation/fusion osseuse chez les patients qui prennent des AINS pdt plus de 3 mois postop

Contre-indications aux AINS

1. risque hémorragique : trouble de l'hémostase congénital ou acquis, patient sous anticoagulants
2. ulcère gastro-duodéal, gastrite récente ou évolutive, saignement actif du tube digestif
3. insuffisance rénale (clearance créatinine < 50mL/min)
4. insuffisance hépatique sévère avec atteinte de l'hémostase, avec ascite
5. maladie cardiaque : angine de poitrine, insuffisance coronarienne, insuffisance cardiaque congestive, infarctus
6. maladie cérébro-vasculaire : AVC, AIT
7. asthme sévère et allergie connue à AAS, aux AINS
8. femme enceinte : surtout > 6^{ème} mois (canal artériel) mais également pdt toute la grossesse (risque d'insuffisance rénale chez le fœtus)

Précautions à la prescription d'un AINS

1. patient âgé (> 75 ans)
2. risque accru de saignement postopératoire
3. hypovolémie
4. antécédants de saignements au niveau du tube digestif, de la vessie...
5. patient asthmatique, urticaire
6. patient souffrant d'hypertension artérielle traité par IEC, diurétiques d'épargne potassique et β -bloquants
7. patient diabétique

Formes disponibles en clinique :

Nom	Forme	Remarques d'utilisation	Prix par unité
<u>Diclofenac</u> Cataflam®, Voltaren®	CO Suppos Amp IM/IV	Max 150 mg/j	
<u>Ketorolac</u> Taradyl®	Amp IV	Max 60-90 mg/j pdt 48-72h	
<u>Ibuprofène</u> Brufen®, Advil®	CO Suppos	Max 2.4 g/j	
<u>Ibuprofène</u> Malfene®, Nurofen®	Sirop enfant		
<u>Ketoprofène</u> Rofenid®	Capsule Suppos Amp IM/IV	Max 400 mg/j	

!!! administration IV = IV lente (en 20 minutes)

*** Utilisation des inhibiteurs préférentiels ou des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (COXibs)**

Expression tissulaire de la COX-2

- décrite comme « inductible » par différents agents pro-inflammatoires ex. cytokines, endotoxines, mitogènes
- expression constitutive au niveau du SNC, corne postérieure ; up-regulation suite à une lésion tissulaire
- expression constitutive au niveau rénal également
- aucune expression de la COX-2 au niveau des plaquettes
- pas d'effet sur l'hémostase
- COX-2 impliquée au niveau de l'angiogenèse donc essentielle pour la croissance et la dissémination (métastases) des tumeurs solides, également essentielle pour la cicatrisation des plaies et des ulcérations
- balance risques/bénéfices des COX-2 inhibiteurs ?

Avantages potentiels ? peut-être chez les patients qui ont un risque hémorragique périopératoire accru ? meilleure tolérance digestive ?

Usage prolongé et hautes doses : perte de la sélectivité et effets secondaires identiques à ceux des AINS classiques.

Table 6. Unresolved Questions Regarding the Utility of COX-2Is for Postoperative Pain

- Do COX-2Is demonstrate *preemptive* analgesic efficacy?
- Do COX-2Is cause *clinically* significantly less perioperative *blood loss* than non-selective NSAIDs?
- Do COX-2Is impair postoperative *bone healing* in humans?
- Do COX-2Is cause gastrointestinal *toxicity* in patients at risk (e.g., previous gastric ulceration)?
- Does perioperative use of COX-2Is result in *cardiovascular toxicity* (e.g., hypertension, CVA, MI)?
- Do COX-2Is provide more favorable cost-benefit or cost-effectiveness than non-selective NSAIDs?

COX = cyclooxygenase; CVA = cerebrovascular accident; MI = myocardial infarction; NSAID = nonsteroidal antiinflammatory drug.

Gilron et al. Review. Anesthesiology 2003 ; 99 :1198-1208.

Contre-indications formelles aux COXibs

- Patients avec athérosclérose (surtout maladie coronaire, ischémie artérielle périphérique)
- Patients avec insuffisance rénale

Pas d'augmentation des risques cardio-vasculaires en-dehors de la chirurgie cardio-vasculaire.

Schug et al. Review. Anesth Analg 2009 ; 108 :299-307.

Formes disponibles en clinique :

Nom	Forme	Remarques d'utilisation	Prix par unité
<u>Meloxicam</u> * Mobic®, Meloxicam®	CO Suppos Amp IM/IV	Max 7.5-15 mg/j en 1x T ½ = 15-20h	
<u>Nabumétone</u> * Gambaran®	CO	Max 1-2 g/j en 1x T ½ = 23-30h	
<u>Célécoxib</u> Celebrex®	CO	Max 1 g/j T ½ = 8-14h	
<u>Parécoxib</u> Dynastat®	Amp IV	Valdécoxib=métabolite actif Max 40-80 mg/j T ½ = 11-17h	
<u>Etoricoxib</u> Arcoxia®	CO	Max 60 mg/j en 1x	

* Méloxicam et Nabumétone sont des inhibiteurs préférentiels mais non-sélectifs de la COX-2

Etoricoxib n'est pas utilisé en période postopératoire

Rofécoxib (Vioxx®) a été retiré du marché en 2004

Valdécoxib (métabolite actif du Parécoxib ; Bextra®) est commercialisé dans certains pays sous forme orale uniquement

Doses pédiâtriques d'AINS

Ketorolac : IV 0.5 mg/kg par 8h (MAX 30mg/dose et pdt 48h)

Diclofenac : IV 1 mg/kg par 8h

Ibuprofène : sirop 20mg/mL = 10 mg/kg par 8h

!l'utilisation d'AAS pour traiter la fièvre ou la douleur est déconseillée chez l'enfant à cause du risque accru de syndrome de Reye en cas d'infection virale

ADJUVANTS ANTIHYPERALGESIQUES

Conditions d'utilisation

Toujours avec l'accord d'un superviseur ! substances non dépourvues d'effets secondaires → sélection du patient et de la substance !

Patients qui pourraient bénéficier de l'utilisation postopératoire des antihyperalgésiques :

1. douleur sévère mal soulagée malgré une consommation importante d'opiacés (PCA...)
2. douleur sévère à la mobilisation malgré une analgésie multimodale « optimale » (AINS, PCA, PCEA, bloc nerveux...)
3. patients tolérants aux opiacés (douleur chronique, addiction préopératoire)

Résumé des bénéfices de l'utilisation périopératoire de :

	Kétamine	Gabapentine Prégabaline	Magnésium
Effet analgésique	↓ VAS scores	↓ VAS scores de 30%	? dans 29% des études
Effet antihyperalgésique	+	+	?? en association ?
Epargne morphinique	30-50%	30%	?? (12-28%) inconstant
Effets 2aires des opiacés	↓ PONV Sédation : PAS effet	?? Sédation ↑	AUCUN effet

Dans la période périopératoire, seul l'usage de la kétamine et de la gabapentine/prégabaline est actuellement justifié. L'administration du magnésium (intraopératoire, NON en postopératoire) n'est pas recommandée car ses effets sont inconstants et les effets secondaires non négligeables.

* la **clonidine** possède des effets analgésiques et antihyperalgésiques surtout après administration périmédullaire (péridurale/intrathécale) <> voie systémique (IV ou orale). ! effets secondaires importants

Chauvin, Fletcher & Richebé. Recommandations d'expert. Ann Fr Anesth Réanim 2009.

KETAMINE

- médicament qui semble actuellement le plus efficace dans ce type d'indication (analgésie préventive ?)
- doses antihyperalgésiques << doses analgésiques ou anesthésiques → la kétamine est plus efficace dans les états de sensibilisation du SNC (efficacité dans les états de douleur pathologique >> états de douleur physiologique)

Doses antihyperalgésiques = faibles doses

Bolus : < 0.5 mg/kg

Infusion continue : 100-200 µg/kg/h (<3.5 mg/kg/jour)

Efficacité :

1. Synergie avec l'effet analgésique des opiacés

- Les méta-analyses publiées s'accordent pour une réduction des doses de morphine (PCA) sur les premières 24h
- Avec réduction des effets secondaires des opiacés tels que nausées-vomissements mais pas sédation...
- Modulation des phénomènes de tolérance aiguë aux opiacés (hautes doses d'opiacés inefficaces, patients dépendants...)

2. Effet antihyperalgésique par antagonisme non compétitif des récepteurs au glutamate (ionotropiques NMDA) activés par des stimulations nociceptives répétées (→ état de sensibilisation du SNC) - **longue durée de l'effet antihyperalgésique : > 5x la t1/2 d'élimination !**

Mécanismes d'action (centraux - peut-être périphériques ?):

Multiples car la kétamine est peu sélective. Blocage non sélectif des récepteurs NMDA à très faibles doses. *Lois & De Kock, Curr Opin Anaesthesiol 2008 ; 21 :340-44.*

Table 1 Reported interactions of ketamine with receptor systems (nonexhaustive list)

System	Effect	Concentration	Clinical effect	Duration
Excitatory neurotransmission (NMDA receptor)	Antagonist	+++	Anesthesia (unconsciousness, analgesia)	min
		++/+ +	Psychodysphoric antihyperalgesia	min hours-days
Monoamine Norepinephrine/epinephrine dopamine serotonin	Inhibition of reuptake	+++	Hemodynamic/analgesia Addiction potency?	min
Cholinergic	Agonist	++	Motor effects, sialorrhea, laryngeal reflexes	min
Muscarinic nicotinic		++	Analgesia/anesthesia	min
Purinergeric neurotransmission	Agonist			
Adenosine receptors		+	Antipaininflammatory effects	days
µ,δ,κ opiate receptors	Agonist	++++	Analgesia	min

NMDA, N-methyl-D-aspartic acid.

Métabolisme - Toxicité :

La kétamine est une substance lipophile avec un large volume de distribution. Elle est métabolisée par le foie (cyt P450) et subit un effet important de premier passage hépatique. La biodisponibilité après administration orale est de 23- 30%, effet en-déans les 30 min. Après administration systémique (IV), le temps d'élimination est de 1-2h. Un des métabolites, la nor-kétamine, est pharmacologiquement actif (1/3 - 1/10th de la puissance de la kétamine) et principalement responsable des effets secondaires de type dysphorie après administration orale. Les métabolites sont éliminés par le rein.

* La kétamine commercialisée est une formulation racémique. L'isomère **(S+)Kétamine** est également commercialisé. La (S+) Ketamine possède une affinité 4x > pour les récepteurs NMDA et un effet analgésique 2x > à la kétamine. L'apparition des effets secondaires psychodysléptiques ne semble pas réellement moindre avec l'utilisation de (S+)kétamine qui est plus coûteuse que la kétamine → avantages réels?

* L'administration **PERIMEDULLAIRE et surtout intrathécale** de kétamine est formellement **CONTRE-INDIQUEE** (même la formulation sans agent conservateur) car neurotoxique. En plus, l'effet analgésique est très faible.

Administration postopératoire par voie systémique IV:

Il semble que la dose efficace soit de 5-10 mg/h, soit par

1. **infusion continue au pousse-seringue**
2. **addition de kétamine dans la pompe PCA (avec la morphine ou le piritramide) !** le ratio opiacé-kétamine détermine probablement l'efficacité du traitement : ratio 1 :1 est insuffisant (Voir précédemment PCA opiacés forts/adjuvants à la PCA) *Mion G et al. EJA 2008 ; 25 : 1032-41.*

Evaluation des effets secondaires

! Evaluation de l'effet analgésique et des effets secondaires par le POPS dans les 2-4h après début de l'administration de kétamine.

Relai de la kétamine

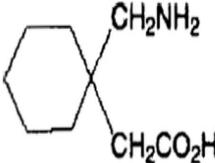
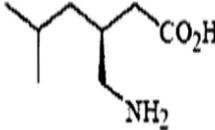
Si nécessaire, prescription de gabapentine ou de prégabaline (**après avis du superviseur !**), notamment pour les douleurs neuropathiques ou les douleurs très sévères.

GABAPENTINE et PREGABALINE

Comparaison des deux molécules (Garaj NM. A&A 2007)

GBP en pédiatrie:

- dose de 40 mg/kg/j pour enfants de 1M à 5 ans
- dose de 30 mg/kg/j pour enfants de 5 - 12 ans

Structure	Gabapentin	Pregabalin
		
Bioavailability	27%-60%	90%
T _{max} (hrs)	2-3	1
Plasma protein binding	<3%	0
Potency	+	+++++
t _{1/2} (hrs)	5-7	5.5-6.7
Metabolism	None	None
Elimination	Renal (100% unchanged)	Renal (92-99% unchanged)
Dosing Schedule	TID	BID/TID
Controlled Substance	No	Schedule V
Neuropathic pain dose	1800-3600 mg/day	150-600 mg/day
Time to effective dose	9 days ^a	1 day

^a Recommended titration.

Efficacité :

1. Synergie avec l'effet analgésique des opiacés

- Les méta-analyses publiées s'accordent pour une réduction des doses de morphine (PCA) sur les premières 24h
- Avec réduction des effets secondaires des opiacés tels que nausées-vomissements mais pas sédation...

Ho et al. Pain 2006 ; Hurley et al. RAPM 2006 ; Tiippana et al. A&A 2007 ; Mc Quay et al. BJA 2008.

2. Effet antihyperalgésique par réduction au niveau médullaire de la libération d'acides aminés excitateurs (glutamate) suite aux stimulations nociceptives répétées (→ état de sensibilisation du SNC) - **longue durée de l'effet antihyperalgésique**

- Douleur sévère, notamment associée aux mouvements
- Douleur de type neuropathique
- Douleur de type viscéral ?
- Prévention des douleurs persistantes post-chirurgie ?

3. Effet anxiolytique - les molécules sont utilisées en psychiatrie dans le traitement des désordres d'anxiété pathologique

Mécanismes d'action :

Essentiellement centraux (supra-médullaire et médullaire) au niveau des canaux calciques. Liaison de la molécule à la sous-unité $\alpha 2\delta$ des canaux calciques voltage-dépendant (VGCC) situés au niveau de la corne postérieure de la moëlle épinière (d'où réduction de la libération de certains neurotransmetteurs excitateurs ex. glutamate...). L'effet supra-médullaire est en partie dû à l'activation des voies descendantes inhibitrices noradrénergiques (augmentation des concentrations de noradrénaline dans le LCR).

Métabolisme - Toxicité :

- les molécules ne sont disponibles que sous forme orale
- la biodisponibilité de la prégabaline >> gabapentine : absorption linéaire au niveau digestif avec effet endéans 1h post-ingestion (biodisponibilité = 90%). L'absorption digestive de la gabapentine dépend d'un transporteur actif membranaire qui est saturable → lorsque la dose augmente, l'absorption diminue (biodisponibilité réduite)
- Pas de métabolisme hépatique (important car peu d'interactions médicamenteuses)
- élimination rénale ! adapter les doses en cas d'insuffisance rénale pour la prégabaline et la gabapentine

Administration postopératoire par voie orale:

Débuter avec des doses faibles et augmenter progressivement pour éviter les effets secondaires. Les doses efficaces ne sont pas encore clairement définies !

- **Gabapentine** : 100 mg 2-3x/j jusqu'à max 1200 mg/j
! la SFAR recommande max 800 mg mais il s'agit d'une prise unique pré-opératoire (il faut au minimum administrer 600 mg en périopératoire pour un effet)
- **Prégabaline** : 75-150 mg 2-3x/j jusqu'à un max 600 mg/j

! la **prégabaline** est plus chère que la gabapentine mais il existe actuellement des **conditions de remboursement** pour une utilisation autre que les douleurs neuropathiques d'origine diabétique ou post-zona.

Evaluation des effets secondaires

Comparaison des effets secondaires lors de l'administration de GBP/PGB en périopératoire ou en douleur chronique

	Chronic Pain use		Perioperative use	
	Placebo	Treatment	Placebo	Treatment
Sedation	9.8%	20.2% *	9.7-10.3%	19-21% *
Dizziness	7.8%	17.9% *	16%	17.6%
Fatigue	4.9%	11.1%		
Ataxia	5.2%	13.2%		
Headaches	9.1%	8.7%		
Nausea	7.5%	6 %	17-25%	19-21%

Lavand'homme P & De Kock M. Acute Pain Management. Chap 7 (pp 82-101) : Pharmacology of novel non-NSAIDs analgesics.

Antihyperalgésiques disponibles en clinique :

Nom	Forme	Remarques d'utilisation	Prix par unité
<u>Kétamine</u> Ketalar®	Injectable 50 mg/mL		
<u>Gabapentine</u> Neurotin®, Gabapentine EG®	CO 100 à 800 mg	Dose : 300 à max 3600 mg/j	
<u>Pregabaline</u> Lyrica®	CO 75 à 300 mg	Dose : 150 à max 600 mg/j	

* d'autres molécules ont été étudiées pour leurs effets antihyperalgésiques

- antiépileptiques ex. lamotrigine, lévétiracétam

- anti-NMDA ex. mémantine, dextrometorphan

mais les bénéfices cliniques, du moins lors d'une

administration en douleur aiguë périopératoire se sont

avérés négatifs (Review sur le dextrometorphan : Duedahl et al.

Acta Anaesthesiol Scand 2006 ; 50 :1-13)

MAGNESIUM

Efficacité : l'administration systématique de sulfate de magnésium (MgSO₄) n'est **pas recommandée** par le groupe des experts de la SFAR tant pour un bénéfice analgésique que antihyperalgésique (Chauvin, Fletcher & Richebé. *Recommandations d'expert. Ann Fr Anesth Réanim 2009*).

Si certaines études sont positives, la majorité des études ne trouvent aucun intérêt à l'administration de MgSO₄

- douleur postopératoire ↓ dans 30% des études (valeur NS)
- doses analgésiques postopératoires ↓ 28% (valeur NS)
- effet objectif sur l'hyperalgésie postopératoire non mis en évidence

Bénéfices éventuels :

- ↓ shivering postopératoire (4.5% au lieu de 12% ; valeur NS) ; en comparaison, NNT pour 50% réduction du shivering postopératoire : MgSO₄ NNT = 14 versus clonidine NNT = 3-4
 - permettrait de contrer l'hypomagnésémie associée à l'anesthésie (dilution ?) mais dont les répercussions cliniques, si conséquentes, sont actuellement inconnues
- ex. pour un patient normal, Mg²⁺ plasmatique ↓ 11% (9-27%) et l'administration d'un bolus de MgSO₄ ↑ le Mg²⁺ plasmatique de 79% (31-84%)

! il semble que Mg²⁺ intracellulaire soit plus important que le Mg²⁺ plasmatique que l'on mesure généralement...

Lysakowski et al. Anesth Analg 2007 ; 104 :1532-9. Review.

Mécanisme d'action :

Le magnésium administré par voie intraveineuse diffuse de façon aléatoire la barrière hémato-encéphalique (taux très bas dans le LCR) et ne peut donc assurer son rôle de co-facteur pour bloquer le récepteur NMDA

Ko et al. Anesthesiology 2001 ; 95 :640-6.

* il existe certaines publications qui rapportent un effet analgésique bénéfique (synergie avec les opiacés) lors de l'administration directe intrathécale (ou périurale) de MgSO₄ MAIS cette voie d'administration n'est actuellement PAS recommandée (neurotoxicité potentielle??)

Administration périopératoire :

Bolus 40-80 mg/kg (≅ 3 g)

Infusion continue 10-15 mg/kg/h (≅ 0.5g/h) pdt 24h maximum

Effets secondaires :

Faiblesse musculaire, potentialisation de l'effet des curares, sédation, dépression respiratoire ...

CLONIDINE

Efficacité : l'**administration systématique** de clonidine n'est **pas recommandée** actuellement par le groupe des experts de la SFAR à cause des effets secondaires associés à son administration (Chauvin, Fletcher & Richebé. *Recommandations d'expert. Ann Fr Anesth Réanim 2009*).

Cependant, la clonidine est un des adjuvants les plus utilisés en pré- et per-opératoire pour ses effets d'épargne en opiacés, en anesthésiques volatils (per os, IV) et surtout pour son effet de potentialisation des anesthésiques locaux et des opiacés lors des anesthésies périmédullaires (péri/rachi).

L'**administration POST-OPERATOIRE** de clonidine est plus rarement justifiée et non dépourvue d'effets secondaires (→ avec l'accord d'un superviseur !)

Mécanisme d'action :

- agoniste α_2 -adrénergique, non sélectif du récepteur α_2 (ratio α_2 : α_1 = 220 :1) qui va imiter les effets de la noradrénaline endogène
 - très liposoluble avec un large volume de distribution. Après administration orale, elle est rapidement absorbée avec une très bonne biodisponibilité (pic plasmatique en-deans les 3h).
 - métabolisation hépatique (50%) en métabolites inactifs
 - élimination rénale partielle sous forme inchangée
- $T_{1/2}$ = 9-12h peut ↑ jusqu'à 40h si insuffisance rénale !

1. **Effets analgésiques**

La voie d'administration la plus **efficace** est la voie périmédullaire (**rachi > péridurale >> systémique IV-PO**) car l'analgésie est proportionnelle à la concentration dans le LCR :

- administration IV → 0.02% dans le LCR

- administration péridurale → 14% dans le LCR

Par contre, les effets secondaires sont eux proportionnels aux concentrations plasmatiques.

L'analgésie périmédullaire d'un bolus (2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}$) est de courte durée (4-6h) d'où pour maintenir un effet analgésique, il faut une administration continue de clonidine.

2. Effets antihyperalgésiques

Ne sont observés qu'après l'administration pérимédullaire de la clonidine (rachi > péridurale) - **PAS en IV ou PO !**

Ces effets sont de plus longue durée que l'effet analgésique pérимédullaire (observés 48h après injection) et peut-être proportionnels à la dose utilisée.

(Lois F, Lavand'homme P. *Utilisation périopératoire de la clonidine : effets analgésiques et antihyperalgésiques. Le Praticien en Anesthésie-Réanimation 2007.*)

3. Autres effets utiles en périopératoire :

- ↓ du shivering
- **effet anxiolytique** = benzodiazépine, mais seulement efficace chez des patients TRES anxieux ! (Caumo et al. *J Pain 2009*)
- aide lors de sevrage alcoolique ou de drogues (contrôle d'un état hyperadrénergique) (*A&A 1999 ; 88 :946-54*)

Toxicité : non reportée à ce jour, même en cas de surdosage, lors d'une administration périopératoire. Etudes de neurotoxicité négatives.

Effets secondaires :

- **hypotension** : effet secondaire le plus gênant qui **peut ↓ la revalidation du patient** - hypotension orthostatique ! Y penser avant de prescrire de la clonidine IV ou PO !!!

Effet analgésique mineur par voie systémique → bénéfique pour le patient ?? surtout effet relaxant, anxiolytique. Par voie pérимédullaire : effet max hypotenseur quand administration thoracique (bloc de la chaîne sympathique)

- sédation
- bouche sèche
- bradycardie (! si patient sous traitement β-bloquant, ou antihypertenseur)

* **Développements futurs : dexmedetomidine** (agoniste α2-adrénergique encore plus sélectif avec ratio = 1600 :1). Déjà commercialisé aux USA et dans certains pays pour un usage sédatif aux soins intensifs. L'administration pérимédullaire (et périnerveuse ?) n'est pas recommandée car serait neurotoxique (Konakri et al. *EJA 2008*).

ANALGESIE LOCO-REGIONALE PERIMEDULLAIRE (PCEA)

Statement 8

L'utilisation d'une analgésie péridurale continue en postopératoire est supérieure aux opiacés systémiques pour les patients souffrant de problèmes cardio-vasculaires ou pulmonaires.

ASRA "Acute Post-Surgical Pain Management: a critical appraisal of current practice". RAPM2006; 31: supplement.

Cependant une supériorité significative de l'analgésie péridurale est seulement observée pdt les premières 24h et pour la douleur associée au mouvement ! et seulement si

- administration d'anesthésiques locaux dans la péridurale (et pas opiacés seuls)
- placement correct du cathéter en regard du site chirurgical

Liu & Wu. *Anesth Analg* 2007 ; 105 : 789-808.

Les bénéfices les plus évidents concernent l'utilisation des péridurales thoraciques lors de

- chirurgie thoracique : analgésie, réduction des complications pulmonaires infectieuses, réduction des arythmies cardiaques

! problèmes d'analgésie correcte notamment chez les patientes de sexe féminin → prise en charge++ (Ochroch et al. *Clin J Pain* 2006)

- fractures du grill costal
- chirurgie abdominale : analgésie, réduction de l'iléus postopératoire après laparotomie et laparoscopie

! effets de la péridurale thoracique sur la perfusion intestinale demeurent encore indéterminés (anastomoses...)

(Freise & Fischer. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009)

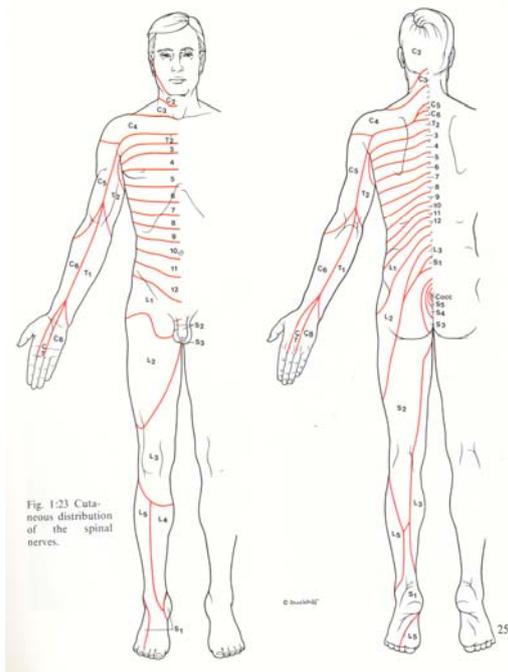
- pancréatite

Le succès de l'analgésie péridurale postopératoire repose sur

1. **une analgésie balancée** : combinaison d'un anesthésique local **AVEC** un adjuvant (opiacé lipophile ou clonidine)
2. **une analgésie sélective** : minimisation du bloc moteur et du bloc sympathique par utilisation de l'analgésie balancée (faible dose d'anesthésique local)
3. **placement correct du cathéter** avec bloc sensitif au

niveau des dermatomes concernés → analgésie suspendue en cas de péridurale thoracique (PAS de bloc moteur au niveau des membres inférieurs)

4. utilisation d'une **analgésie multimodale** → association d'un adjuvant analgésique systémique tel que AINS ou paracetamol... En principe, PAS d'opiacés (ni de tramadol) administrés en supplément de la péridurale SAUF accord du superviseur (de la salle d'opération ou du superviseur POPS).



Situation optimale du cathéter péridural :

Chirurgie thoracique
Th4-Th8

Chirurgie abdomen
supérieur (œsophage)
Th6-Th8

Chirurgie abdomen
(colon...)
Th8-Th12

Chirurgie des membres
inférieurs
L1-L4

Lecture recommandée (synthèse des différentes questions concernant l'utilisation des blocs périmédullaires chez l'adulte) :

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 26 (2007) 720-752

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Les blocs périmédullaires chez l'adulte

Adjuvants analgésiques par voie péridurale

Bénéfices de leur utilisation

Potentialisation de l'effet des anesthésiques locaux

→ réduction des doses nécessaires d'anesthésiques locaux (analgésie sélective)

→ réduction des risques de latéralisation de l'analgésie péridurale

Quels adjuvants analgésiques ?

1. **opiacés lipophiles ex. sufentanil** 0.2 - 0.5 µg/mL

En cas d'infusion continue (>< bolus unique), il se produit une absorption systémique responsable d'une analgésie diffuse, qui devient non-segmentaire. Cependant même en infusion continue, l'administration **périmédullaire est 3x plus puissante** que l'administration systémique pour l'effet analgésique et l'épargne en AL (*D'Angelo et al. Anesthesiology 1998*).

Effet d'épargne en AL proportionnel à la concentration de l'opiacé et effets secondaires également proportionnels à la concentration de l'opiacé

- tous les opiacés (même lipophiles) migrent dans le LCR : risque de dépression respiratoire (précoce < 2h - surtout en cas d'injection intrathécale), de nausées-vomissements, prurit et sédation

- rétention urinaire fréquente lors de l'administration périmédullaire des opiacés

2. **agonistes adrénergiques ex. clonidine** (0.5)1-2 µg/mL

La clonidine est un agoniste α_2 -adrénergique lipophile dont la **puissance analgésique** s'observe essentiellement après administration périmédullaire : **IT > PERI >>> IV/PO**. Elle potentialise les AL et les opiacés. Pour maintenir un effet analgésique, il faut une administration continue.

En péridurale, clonidine seule : 10-40 µg/h ; associée à un AL et/ou un opiacé : clonidine 1 µg/mL de solution est le meilleur choix (bénéfice analgésique >< effets secondaires)

- risque d'hypotension surtout qd administration thoracique (bloc sympathique ++)

- pas de risque de dépression respiratoire

3. **agoniste adrénergique ex. adrénaline** 1-1.5 µg/mL

(Curatolo M. *Editorial. Anesth Analg* 2002 ; 94 : 1381-3)

L'utilisation d'adrénaline en infusion continue n'est pas courante :

- toxicité : risque d'ischémie médullaire? Non prouvé chez l'humain mais !! patients avec perfusion médullaire compromise ex. patients diabétiques, artéritiques...

(Neal J. *RAPM* 2003 ; 28 :124-34)

- augmentation du bloc moteur des anesthésiques locaux

- bénéfique non constant ; plus souvent observé lors de l'administration au niveau thoracique (pas lors des péridurales lombaires)

4. **autres adjuvants** ?? actuellement **NON recommandés en utilisation de routine**

- **kétamine** et autres antagonistes NMDA (y compris la solution sans agent conservateur) est neurotoxique et ne doit pas être administrée par voie péridurale ou *a forciori* intrathécale.

Qui plus est, les bénéfices analgésiques/antihyperalgésiques observés par voie périmédullaire sont sans intérêt.

(Yaksh et al. *Anesthesiology* 2008)

- **néostigmine** (inhibiteur des cholinestérases, d'où ↑ des concentrations intramédullaires d'acétylcholine) possède des effets analgésiques modestes lors d'une administration péridurale.

Effet bénéfique potentiel : ↓ durée de l'iléus postopératoire après chirurgie abdominale ?

(Caliskan et al. *Anesth Analg* 2008).

!! **JAMAIS** d'administration **intrathécale** de néostigmine (même à petites doses): effets secondaires +++ de type gastro-intestinaux (nausées-vomissements, diarrhée)

Problèmes et effets secondaires lors d'une analgésie périmédullaire
--

1. **Hypotension** (environ 7% des cas - *Popping et al, BJA 2008*). Liée au bloc sympathique surtout si administration de clonidine au niveau thoracique.

! en cas de **bolus dans le cathéter** pour évaluer le niveau de la péridurale ou pour rattrapper un niveau : suivi du patient pendant 30 minutes (TA, pouls, conscience, respiration)

R/ volumisation modérée (risque d'hémodilution)

R/ si nécessaire, vasopresseur IV ou SC ex. Ephédrine 10 mg

2. **Prurit, nausées-vomissements, rétention urinaire**

(fréquents, liés à l'utilisation des opiacés)

R/ symptomatique

R/ si nécessaire, stopper l'infusion péridurale pendant qq heures ou réduire/supprimer les opiacés dans la solution

3. **Analgésie insuffisante** mais pas de déficit neurologique (latéralisation, niveau insuffisant ne couvrant pas la zone opératoire)

R/ faire un bolus de solution un peu plus concentrée ex. Ropivacaine 0.25% ou lévo-bupivacaine 0.25% avec suivi des paramètres vitaux pendant 30 min et ré-évaluation. Si amélioration, adapter les paramètres de la pompe PCEA (voir avec superviseur). Si aucune amélioration, ne pas perdre de temps et choisir une autre analgésie postopératoire (voie systémique : PCA IV, IM/SC, Path, per os).

R/ dans certains cas, si la péridurale est vraiment latéralisée, on peut essayer de retirer le cathéter d'un cm, avant le bolus, en espérant le re-médialiser (?)

4. **Migration du cathéter** en intrathécal (=rachi totale) ou passage en intraveineux (rare mais y penser en cas d'extension du bloc sensitif ou moteur, troubles de la conscience, hypotension, troubles du rythme cardiaque...)

R/ stopper l'infusion péridurale et voir si amélioration

R/ symptomatique en cas de dépression respiratoire, perte de conscience, hypotension majeure

5. **Céphalées persistantes et invalidantes** surtout après retrait du cathéter. Envisager un dural tap lors de la mise en place de la péridurale. Exclure un syndrome méningé. Appel d'un superviseur et avis d'un neurologue.

6. Déficit neurologique AVEC ou SANS douleur = GRAVE

Envisager soit - hématome périmédullaire (voir ci-dessous : Anticoagulants et analgésie périmédullaire)

soit - un syndrome des loges masqué en partie par l'analgésie péridurale (même si pas de plâtre au niveau du membre inférieur)

Qu'il s'agisse d'un syndrome des loges ou d'un hématome périmédullaire, c'est une **URGENCE qui nécessite une prise en charge immédiate et adéquate !!!**

!! Pour rappel :

a. péridurale thoracique = analgésie suspendue → il n'est pas normal que le patient aie un bloc moteur partiel ou complet des membres inférieurs !

b. péridurale lombaire : le patient peut avoir un bloc moteur des membres inférieurs (doses d'anesthésique local, sensibilité aux anesthésiques locaux) mais c'est très souvent mal vécu (inconfort et stress++) et non souhaitable (↓ mobilité du patient → risque d'escarres de décubitus)

R/ stopper l'infusion péridurale et prévenir un superviseur
R/ avis d'un orthopédiste : doppler artériel, mesure de la pression dans les loges et si nécessaire décompression chirurgicale (avis d'un neurologue).

Syndrome des loges sous analgésie péridurale

- surtout au niveau des membres inférieurs : œdème, raideur, douleur spontanée et/ou provoquée par la mobilisation passive, paresthésies et troubles sensitifs non attribuables à l'analgésie péridurale
- réduction ou disparition des pouls périphériques

Table 1

'Red flags' for impending compartment syndrome

Red flags

Increasing pain in the setting of surgery or injury that predisposes to compartment syndrome

Pain remote to the site of surgery

Increasing analgesic use or requirements

Paresthesia not attributable to analgesia

Reduced perfusion of painful site

Swelling

Pain on passive movement of painful site

Johnson & Chalkiadis. *Pediatric Anesthesia* 2009.

	Analgnesia	Paraesthesia	Anaesthesia	Paralysis	Swelling
Compartment syndrome	+/-	+	+	+	+
Epidural					
Low-dose local anaesthetic	+	+/-	-	-	-
Higher dose local anaesthetic	+	+	+	+	-
Opioids	+	-	-	-	-

Mar et al. *BJA* 2009 ; 102 : 3-11.

Complication majeure : Hématome péri-médullaire

Les estimations précédentes (1/150 000 après analgésie péridurale) ont été revues depuis la mise sur le marché des nouveaux anticoagulants et l'extension de la prescription périopératoire des HBPM → **VIGILANCE !!!**

La revue d'une série de 18 000 patients postopératoires rapporte une incidence de 0.01%. (*Popping et al. BJA 2008*). Actuellement, l'incidence est évaluée à 1/3100 (péridurale) et à 1/40 000 (injection intrathécale). **Risque le plus élevé = lors du retrait du cathéter péridural**, notamment chez les patients en orthopédie.

(*Gogarten W. Curr Opin Anaesthesiol 2006*)

Table 1 Risk factors associated with spinal epidural hematoma formation

Female gender
 Advanced age
 Orthopedic patients
 Ankylosing spondylitis
 Renal insufficiency
 Coagulopathy or use of antithrombotic drugs
 Multiple needle passes
 Catheter insertion and withdrawal

Diagnostic d'un hématome péri-médullaire:

Il est PRIMORDIAL de faire un diagnostic rapide afin de pouvoir traiter le patient (décompression chirurgicale en-déans les 4-6 heures) et éviter des séquelles neurologiques.

TABLE 6. Neurologic Outcome in Patients With Spinal Hematoma After Neuraxial Blockade*

Interval Between Onset of Paraplegia and Surgery	Good, n = 15	Partial, n = 11	Poor, n = 29
<8 hrs (n = 13)	6	4	3
Between 8 and 24 hrs (n = 7)	1	2	4
>24 hrs (n = 12)	2	0	10
No surgical intervention (n = 13)	4	1	8
Unknown (n = 10)	2	4	4

Adapted from Vandermeulen et al,³⁴ with permission.

*Neurologic outcome was reported for 55 of 61 cases of spinal hematoma after neuraxial blockade.

(Horlocker et al. *ASRA and Pain Medicine Evidence-based Guidelines. RAPM 2010; 35: 1-38*)

En cas de :

- douleur au point de ponction, irradiant localement
- douleur lors de l'injection péri-durale d'un bolus de la solution d'analgésiques
- troubles sensitifs ou moteurs au niveau des membres inférieurs !! surtout en cas de péri-durale thoracique avec analgésie « suspendue »
- incontinence urinaire ou fécale

**soit pendant le suivi de l'analgésie postopératoire
soit après le retrait du cathéter péri-dural**

Procédure :

1. stopper l'infusion péri-durale pour évaluer la récupération en-déans les 2 heures
2. TOUJOURS prévenir un superviseur (de garde ou POPS) et certainement le superviseur responsable du patient lors de l'anesthésie
3. l'avis d'un spécialiste neurologue sera demandé avec si nécessaire mise en route d'une procédure d'examen IRM ou CT Scanner.

7. **Infection** : locale au niveau du point de ponction (1-2%), abcès péri-médullaire (0.01%) ou méningite.

Les conséquences peuvent être majeures avec éventuellement des séquelles → en cas de plainte du patient ou question du personnel soignant, il faut impérativement checker le point d'entrée du cathéter péri-dural.

Inflammation locale :

- rougeur, chaleur, induration au niveau du point de ponction → suivi rapproché
- si possible d'ôter l'analgésie péri-durale : le faire
- si patient à haut risque (diabétique, immunodéficient...), il est préférable d'ôter le cathéter et de prévoir une analgésie de relais. Prévenir le personnel soignant et suivi du patient après enlèvement du cathéter.

Important, dans les CAS SUIVANTS :

- écoulement au niveau du point de ponction
 - fièvre
 - leucocytose/biologie inflammatoire
 - signes méningés (céphalées, raideur de nuque...)
 - ébranlement douloureux latéral au niveau de la colonne vertébrale
- Oter le cathéter et prévenir le superviseur. L'avis d'un collègue infectiologue sera demandé.
!! il peut être utile de mettre l'extrémité du cathéter péri-dural en culture (y penser - voir avis du collègue infectiologue)

Anesthesiology 2008; 108:130-7

Copyright © 2007, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

Bacterial Colonization of Epidural Catheters Used for Short-term Postoperative Analgesia

Microbiological Examination and Risk Factor Analysis

Hui-Bih Yuan, M.D., M.S.,* Zhiyi Zuo, M.D., Ph.D.,† Kwok-Woon Yu, M.D.,‡ Wan-May Lin, B.S.,§ Hui-Chen Lee, B.S.,|| Kwok-Han Chan, M.D.#

- 6-12% des cathéters sont positifs quand mis en culture ; il s'agit de germes cutanés (les mêmes que ceux présents au point de ponction ex. staphylo coagulase-négative)
- Facteurs de risque : changements fréquents du pansement, déconnection de la tubulure, transfusion sanguine concomittante avec l'analgésie péri-durale continue
- stérilité de la peau au niveau du point d'entrée
- attention également à la stérilité de la solution analgésique infusée (voir ci-dessous : infections et blocs nerveux périphériques).

Coagulation et analgésie périmédullaire

POINT TRES IMPORTANT (implication médico-légale) !!!

Sont à prendre en compte : risque pour le patient (balance bénéfique/risque acceptable), timing d'administration des anticoagulants et du placement/retrait du cathéter péridural (ou intrathécal), résultats biologiques.

Considérer les points suivants :

- mise sur le marché de **nouvelles molécules** et de certains antiagrégants plaquettaires non-réversibles
- de nombreux patients sont porteurs de stent cardiaques, notamment des **endoprothèses coronaires pharmaco-actives**
- beaucoup de patients prennent également des traitements « homéopathiques » à base de plantes qui ne sont pas totalement inoffensifs. Les trois **plantes médicinales** qui interfèrent avec la coagulation sont l'ail, le ginkobalboa et le ginseng. La prise de ces extraits de plantes peut potentialiser l'effet de certains anticoagulants et des antiagrégants plaquettaires.

(Horlocker et al. ASRA consensus conference on neuraxial anesthesia and anticoagulation. RAPM 2003 ; 28 : 172-97)

(Horlocker et al. ASRA and Pain Medicine Evidence-based Guidelines. RAPM 2010; 35: 1-38)

Guidelines concernant la prise des anticoagulants et la prise en charge d'une analgésie périmédullaire

Table 2 Comparison of guidelines from different national societies

	United States [5]	Germany [4]	Austria [8]	Belgium [7]	Netherlands [6] ^a
UFH s.c.	Not contraindicated	4 h/1 h	4 h/1 h	Not indicated	Not contraindicated
UFH i.v.	2-4 h/1 h	4 h/1 h	4 h/1 h	Normal aPPT/1 h	4-6 h/1 h
LMWH (low dose)	12 h/2 h	10-12 h/2-4 h	12 h/4 h	12 h/4 h	10 h/2 h
LMWH (therapeutic dose)	Contraindicated	24 h/2-4 h	24 h/4 h	24 h/4 h ^b	24 h/24 h
Fondaparinux	Not indicated	22/2-4 h ^c 36-42 h/6-12 h ^d	36 h/4 h	36 h/12 h	Not indicated
Hirudins	Not indicated	8-10 h/2-4 h	10 h/4 h	8-10 h/2-4 h	Contraindicated
Coumadins	INR < 1.5	INR < 1.4 restart after catheter withdrawal	INR < 1.4	INR < 1.4 restart after catheter withdrawal	INR < 1.8
Aspirin	Not contraindicated	3 days ^e	2 days spinal, 3 days epidural	Not contraindicated	3 days ^e
Ticlopidine	14 days	10 days	10 days	10 days	3 days
Clopidogrel	7 days	7 days	7 days	7 days	3 days
Tirofiban/eptifibatide	8 h	Contraindicated	8 h/4 h	8-10 h	8 h
Abciximab	48 h	Contraindicated	48 h/4 h	24-48 h	48 h
Thrombolytics	Fibrinogen level	Contraindicated	Not indicated	Contraindicated	Normal coagulation restored/10 days

Indicated time intervals refer to the time before neuraxial blockade or catheter withdrawal and after neuraxial blockade or catheter withdrawal. s.c., subcutaneous; i.v., intravenous; aPPT, activated partial thromboplastin time; LMWH, low molecular weight heparin; INR, international normalized ratio.

^a Time intervals refer to epidural anesthesia, not to spinal anesthesia.

^b Only prophylactic doses with catheter in place, and first dose after withdrawal prophylactic.

^c Normal renal function.

^d Creatinine clearance less than 50 ml/min.

^e In combination with thromboembolism prophylaxis.

(Gogarten W. Curr Opin Anaesthesiol 2006)

Guidelines de la Société Belge d'Anesthésie-Réanimation
(Acta Anaesth Belgica 2000 ; 51 : 101-04)

1. Héparines de bas poids moléculaire (HBPM, LMWH) : **dose prophylactique >< dose thérapeutique** ! voir tableau Gogarten. **Monitoring thérapeutique = activité anti-Xa**
2. Héparines non fractionnées (UH) : normalisation des paramètres de coagulation avant ponction périmédullaire et placement/retrait du cathéter
3. Anti-vitamine K : contre-indication → passage à un traitement par HBPM ou UH. **Valeur de l'INR < 1.2-1.4**
4. Antiinflammatoires non stéroïdiens : pas de CI
5. Antiaggrégants plaquettaires :
 - dipyridamole = pas de CI
 - low doses aspirine = en principe peu de risque si le taux de plaquettes est normal. **Taux de plaquettes > 80 000/µl**. Les effets délétères de l'AAS sur la coagulation sont fort diminués après 3 jours.
 - Ticlopidine / clopidogrel : risque majoré → attendre 7-10 j après arrêt du traitement
6. Agents fibrinolytiques et thrombolytiques : contre-indication formelle

Remarques :

1. les analgésies périmédullaires sont à proscrire lors de la prise d'une association de plusieurs anticoagulants/antiaggrégants
2. l'insuffisance rénale sévère est associée à des troubles de l'hémostase. Des hématomes médullaires spontanés ont été décrits. Elle est en principe une **CI à l'administration d'HBPM (en Europe)** ou nécessite la réduction des doses (USA)
3. l'insuffisance hépatique sévère est également associée à des troubles de l'hémostase

Valeurs de laboratoire et analgésie périmédullaire

	Pas de problème	Evaluation au cas par cas
PTT aPTT	> 50% (INR < 1.4) limite normale sup	40-50% (INR 1.4-1.7) 1-4 sec au-delà de la limite supérieure normale
Plaquettes	> 80 000/µl	50 000 - 80 000/µl

Formes disponibles en clinique :

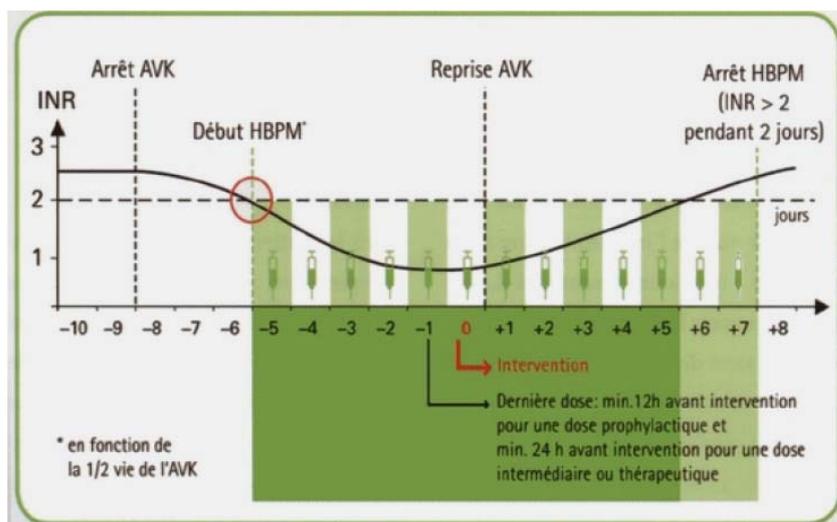
Nom	Forme	Remarques d'utilisation	Prix par unité
AAS = aspirine Aspégic®, Dispril®, Sédergine®...	CO, poudre	Forme IV : Aspégic® Forme entérique : Acentérine®, Asaflow®, CardioAspirine®	
<u>Thiénopyridines</u> Clopidogrel, Plavix® Ticlopidine, Ticlid®	CO		
Dipyridamole Persantine®	CO Amp IV	Aggrénox® = AAS avec dipyridamole	
<u>Antagonistes récept Glycoprot IIb/IIIa</u>			
<u>Inhibiteur facteur II (anti-thrombine)</u> Dabigatran, Pradaxa®	CO	T½ = 8h (après dose unique) à 17h (doses répétées)	
<u>Héparine (UH)</u> Heparine Leo®	IV	! thrombopénie	
<u>Héparines (HBPM)</u> Enoxaparine, Clexane® Nadroparine, Fraxiparine, Fraxodi® Daltéparine, Fragmin® Tinzaparine, Innohep®	SC	Parfois en IV ! en cas d'insuf rénale (adapter les doses)	
<u>Inhibiteur Xa</u> Fondaparinux, Arixtra®	SC	T½ = 21h !! pas d'antidote PAS qd insuff rénale	
Rivaroxaban, Xarelto®	CO		
<u>Antagonistes vit K</u> Sintrom®, Marcoumar®, Marevan®	CO	Facteur dépendants de vit K : II, VII, IX et X	
<u>Thrombolytiques</u> Altéplase rt-PA, Actilyse® Urokinase, Actosolv®	IV		

!Attention aux nouveaux anti-coagulants mis sur le marché et prescrits en prévention après PTH 35j-6sem /PTG 10-15j :

- dabigatran (Pradaxa®) : **forme ORALE**. $T_{1/2}$ = 8h (après dose unique) à 17h (doses répétées). Excrétion rénale. Action antagoniste de la thrombine (Facteur II). ! PAS de monitoring clinique mais prolonge l'aPTT de façon non linéaire. Peut être dialysé si nécessaire (antidote : facteur VIIa ? plasma frais congelé)
- rivaroxaban (Xarelto®) : **forme ORALE**. $T_{1/2}$ = 12h. Action antagoniste puissante du facteur Xa.

CI : les patients avec **cathéter périmédullaire postop !!!**, insuffisance rénale (clearance créat < 30 mL/min), patients prenant des antiarythmiques (amiodarone, quinidine)

*** Gestion des médicaments anticoagulants AVK**



	$T_{1/2}$ des AVK	Interruption avant intervention
Acenocoumarol, Sintrom®	8 - 11 h	3 - 4 j
Warfarine, Marevan®	36 - 42 h	5 - 7 j
Phenprocoumon, Marcoumar®	96 - 140 h	7 - 10 j

SUBSTITUTION PAR H.B.P.M.

- RISQUE FAIBLE** → dose préventive ex. Fraxiparine 0.4-0.6 ml 1x par jour
- RISQUE INTERMÉDIAIRE** → dose semi-thérapeutique ex. Clexane 1 mg/kg/j
- RISQUE ÉLEVÉ** → dose thérapeutique → 100 unités d'anti Xa /kg 2x/j

Prise en charge des patients sous traitement anticoagulant : monitoring et antagonisation de l'effet

Table 1 Anticoagulants and antiplatelet drugs: mode of action, pharmacokinetic properties, measuring anticoagulant effect and measuring anticoagulant effect

Drug	Mode of action	Pharmacokinetic properties (half-life)	Measuring anticoagulant effect	Reversing anticoagulant effect
UFH	mainly to enhance antithrombin III activity	1-1.5 hours	aPTT with a target therapeutic range of 1.5-2.0 times the baseline aPTT	completely reversed with protamine sulfate
LMWHs	mainly through anti-Xa effects and to a lesser extent anti-IIa effects	3-4 hours	anti-Xa levels	partially reversed with protamine sulfate
danaparoid and fondaparinux	anti-Xa:anti-II effect anti-Xa inhibitor	25 hours for danaparoid, 15-18 hours for fondaparinux	anti-Xa levels anti-Xa levels	fresh frozen plasma fresh frozen plasma
warfarin	γ -carboxylation of vitamin K-dependent coagulation factors II, VII, IX and X	48 hours	INR	fresh frozen plasma, prothrombin complex concentrates, or recombinant factor VII and vitamin K
aspirin	cyclooxygenase inhibitor	15-20 minutes (5-6 day half-life for platelets function)	no reliable method	transfusion of 5-10 units of platelets
clopidogrel and ticlopidine	adenosine diphosphate inhibitors	24-36 hours after single dose, 96 hours after 14 days of treatment	no reliable method	transfusion of 5-10 units of platelets
abciximab, eptifibatide and tirofiban	GP IIb/IIIa inhibitors	24-48 hours for abciximab and 4-8 hours for eptifibatide and tirofiban	no reliable method	transfusion of 5-10 units of platelets
lepirudin and argatroban	direct thrombin inhibitors	80 minutes for lepirudin and 40-50 minutes for argatroban	aPTT with a target of 1.5-2.0 times the control	fresh frozen plasma

Douketis & Dentali. Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management 2006; 10:46-55.

Administration périmédullaire (intrathécale/péridurale) de morphine (sans AL) pour l'analgésie postopératoire

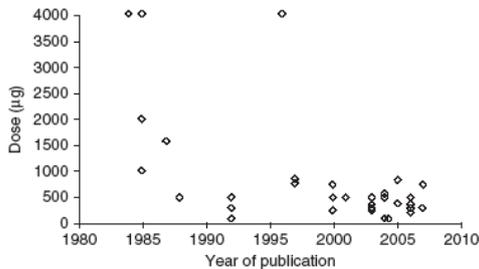


Fig 2 Relationship between the year of publication of the trials and the doses of intrathecal morphine that were investigated in the trials. Data are from 27 placebo-controlled randomized trials. Each symbol represents one trial arm that tested intrathecal morphine; number of symbols does not add up since some trials tested more than one morphine dose.

Efficacité analgésique après administration de **morphine IT** :

- ↓ douleur au repos pdt 24h
- ↓ douleur au mouvement ?
- ↓ utilisation de morphine systémique postop : épargne en chirurgie abdominale (24 mg) > chirurgie thoracique (10 mg)

(Meylan et al. BJA 2009 ; 102 : 156-67. Review - Méta-analyse)

! PAS de dose-réponse démontrée concernant l'effet analgésique. Il semble au contraire exister un effet plafond (ceiling effect) comme démontré en obstétrique avec la morphine IT/péridurale après césarienne → **il est recommandé d'administrer la dose minimale efficace !**

*** ! ampoule de morphine : DIX mg / UN mL**

	Morphine IT	Morphine PERI
Gynécologie, césarienne	0.1-0.2 mg	2-3 mg
Orthopédie (PTG,PTH)	0.2-0.3 mg	2-3 mg
Chir abdomen inférieur, urologie	0.2-0.4 mg	3-5 mg
Chir abdomen supérieur	0.4-0.6 mg	5-7 mg (USI ?)
Chir aortique (AAA)	0.4-0.6 mg	5-8 mg (USI)
Thoracotomie, sternotomie	0.6-1.0 mg	6-10 mg (USI)

Effets secondaires en comparaison avec administration traditionnelle des opiacés par voie systémique :

- ↑ risque de dépression respiratoire (retardée !) : OR 7.8 (CI 1.5-40)
- ↑ risque de prurit : OR 3.8 (CI 2.4-6.2)
- ↑ risque de rétention urinaire : OR 2.4
- peu/pas d'effet sur le risque PONV

Practice Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Respiratory Depression Associated with Neuraxial Opioid Administration

*An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids**

Définition de la dépression respiratoire (!variable) :

- ↓ fréquence respiratoire : < 10/ min
- ↓ saturation artérielle en oxygène : SpO₂ < 90-92%
- ↑ hypercapnie : CO₂ artériel > 50 mm Hg
- autres observations : sédation, apnée, cyanose...

Incidence après administration périmédullaire d'opiacé :

Population normale : 0.01 - 7%
 Obstétrique : ≤ 0.9% (IT) à 0.25-0.4% (Péridurale)
 (Carvalho B. Anesth Analg 2008 ;107 :956-61. Review)

Facteurs prédisposants :

- dose excessive d'opiacé → **toujours utiliser la dose MINIMALE efficace !!**
- dilution de l'opiacé (injection) dans un grand volume
- syndrome des apnées du sommeil
- obésité
- âge avancé
- pathologie cardio-pulmonaire
- administration concomittante d'analgésiques opiacés par voie systémique, de sédatifs (y compris de sulfate de magnésium !) → **PAS d'opiacés SC/IM/IV/PO et pas de sédatifs postop après une administration peropératoire de morphine périmédullaire!!**

Monitoring after Administration of Single-injection Neuraxial Hydrophilic Opioids (e.g., Morphine, Not Including Sustained- or Extended- release Epidural Morphine): Both the consultants and the ASA members agree that (1) monitoring should be performed for a minimum of 24 h after administration; (2) monitoring should be performed at least once per hour for the first 12 h after administration, followed by monitoring at least once every 2 h for the next 12 h (*i.e.*, from 12 to 24 h); and (3) after 24 h, frequency of monitoring should be dictated by the patient's overall clinical condition and concurrent medications.

IV. Management and Treatment

- Supplemental oxygen
 - For patients receiving neuraxial opioids, supplemental oxygen should be available.
 - Supplemental oxygen should be administered to patients with altered level of consciousness, respiratory depression, or hypoxemia and continued until the patient is alert and no respiratory depression or hypoxemia is present.
 - Routine use of supplemental oxygen may increase the duration of apneic episodes and may hinder detection of atelectasis, transient apnea, and hypoventilation.

* **Développements futurs** : administration d'une dose unique péri-durale (PAS intrathécale !!!) de morphine encapsulée dans des liposomes → libération lente et progressive et analgésie postopératoire pdt 36-48 heures (ou plus selon la dose administrée de **EREM (extended-release epidural morphine)** - DepoDur® aux USA : 10-15-20 mg EREM)
! brèche durale, injection iT → dépression respiratoire ++
! analgésie complémentaire parfois nécessaire car opiacés périmédullaires non efficaces dans tous les types de douleur : addition d'opiacés IM/IV/PO ??
! effets secondaires des opiacés périmédullaires (nausées, prurit, sédation, rétention urinaire...)
(Nagel & Gerancher. *Techniques Reg Anesth Pain Management* 2007 ;11 :9-18)

ANALGESIE LOCO-REGIONALE PERINERVEUSE (CPNB)

Statement 2

L'utilisation d'une analgésie périméridurale continue en postopératoire procure une analgésie supérieure aux opiacés systémiques, réduit la consommation d'opiacés ainsi que les effets secondaires de ces derniers (PONV, sédation, rétention urinaire).

ASRA "Acute Post-Surgical Pain Management: a critical appraisal of current practice". *RAPM2006; 31: supplement.*

L'analgésie périméridurale continue permet un bloc moteur et sensitif plus restreint que celui produit par l'analgésie centrale (péridurale). Les effets secondaires dus au bloc sympathique sont également réduits (moins hypotension). Les complications majeures telles que hématome ou infection (abcès, méningite) périméridurales sont également évités.
Liu & Wu. Anesth Analg 2007 ; 105 : 789-808.

Bien que les blocs périmériduraux continus procurent une analgésie supérieure aux opiacés systémiques concernant la douleur au repos et à la mobilisation pendant les 48 premières heures chez une majorité des patients (> 90%), 10% d'entre eux doivent recevoir un **complément analgésique de type opiacé** en salle de réveil et **59-80% des patients** auront besoin d'au moins une administration orale ou IM/IV d'un dérivé opiacé **pendant les premières 24h postop.** Malgré l'infusion continue d'analgésiques, un pic/une recrudescence de la douleur est généralement observé **pendant la première nuit** quand le bolus d'induction de l'anesthésie utilisé pour la chirurgie cesse d'agir.
Capdevila et al. Anesthesiology 2005 ; 103 : 1035-45.

L'utilité des blocs nerveux périphériques semble évident en chirurgie orthopédique où l'analgésie procurée permet une meilleure (plus complète et plus rapide) **revalidation.** Cependant, ce bénéfice semble de courte durée et disparaît après 6 semaines-3 mois comme démontré après chirurgie reconstructrice de la hanche et du genou. D'autre part, chez certains patients le bloc moteur lié à l'utilisation des anesthésiques locaux et surtout en cas d'infusion continue d'une solution contenant de la clonidine s'est avéré délétère, étant un frein à une revalidation rapide.
Ilfeld B. Anesth Analg 2009 ; 108 : 1320- and 109 :586-

Le succès de l'analgésie périmerveuse postopératoire repose sur :

1. **une analgésie sélective** : minimisation du bloc moteur dû à l'infusion continue d'un anesthésique local. La place des adjuvants dans la solution analgésique pour l'infusion continue (>< solution du bolus initial) reste discutée ex. l'addition de clonidine augmente le bloc moteur et réduit la mobilisation/la revalidation.
2. **placement correct du cathéter** avec bloc sensitif au niveau des nerfs concernés
3. utilisation d'une **analgésie multimodale** → il est fondamental de prévoir l'association d'un adjuvant analgésique systémique tel que AINS ou paracétamol et également d'un dérivé opiacé (tramadol et plus fort si nécessaire) comme mentionné ci-dessus (un grand nombre de patients en auront besoin, et ce dès la première nuit !!).

Utilisation des adjuvants lors de l'analgésie périmerveuse

L'utilisation des adjuvants est plutôt à réserver lors de **l'administration d'un bolus** dans le cathéter périmerveux lors de l'initiation de l'anesthésie/analgésie ou pour regagner un niveau correct d'analgésie postopératoire. Dans certains cas (APRES discussion avec un superviseur), il peut s'avérer utile d'administrer l'adjuvant analgésique (clonidine !) via l'infusion continue dans le cathéter. **Clonidine** : adjuvant actuellement le plus utilisé : bolus dose max 1 µg/kg. NON recommandé en infusion continue de routine car potentialise l'effet bloc moteur des anesthésiques locaux (intensité et longue durée après arrêt de l'infusion périmerveuse).

Risques et complications liés à l'analgésie périmerveuse

1. **Toxicité liée au passage intravasculaire de la solution d'anesthésique local** (symptômes cardio-vasculaires et neurologiques). Généralement « à minima » en postopératoire à cause des faibles concentrations d'anesthésique local et de la toxicité réduite des anesthésiques locaux actuels (ropivacaine,

levobupivacaine). Peut s'avérer plus dangereuse en cas d'administration d'un bolus lors d'une analgésie de secours
→ prudence et surveillance du patient lors de l'administration d'un bolus d'anesthésique local à l'étage QUE ce soit dans un cathéter péridural OU dans un cathéter nerveux périphérique !!!

R/ stopper l'infusion et retrait du cathéter

R/ symptomatique en cas troubles sévère : de la conscience (intubation, ventilation) ou de toxicité cardio-vasculaire Ou neurologique (convulsions)

!! ANTIDODE en cas d'intoxication accidentelle aux anesthésiques locaux = solution d'intralipid 20%.

Administration intraveineuse en cas d'asystolie réfractaire
Weinberg G. Editorial. Anesthesiology 2006 ; 105 : 7-8.

2. Autres complications neurologiques ou infectieuses

Les complications neurologiques telles que dysesthésies, paresthésies... sont heureusement très rares (max 3%). Les lésions neurologiques rapportées concernent 0.2% des cas. La récupération est généralement le cas mais elle peut prendre entre 36h et plusieurs semaines ! Il faut donc prêter attention et vérifier l'intégrité de la récupération sensitive et motrice après arrêt de l'analgésie périnerveuse postopératoire. En cas de doute ou problème, en référer au superviseur concerné (anesthésie) et au superviseur du POPS. L'analgésie périnerveuse n'est pas toujours à blâmer et la chirurgie elle-même peut être mise en cause. L'avis d'un spécialiste neurologue sera généralement demandé par le superviseur.

Table 5. Risk Factors* for Side Effects with CPNB

Side Effect	Risk Factor	Odds Ratio [95% CI]	P Value	
Neurologic adverse events	Dysesthesia/paresthesia			
		Intensive care unit	9.8 [2.02-38.5]	0.004
		Patient age < 40 yr	3.9 [1.6-9.8]	0.006
		Bupivacaine infusion	2.7 [1.06-6.8]	0.02
		CPNB duration > 48 h	0.98 [0.81-1.3]	0.13
		Male sex	1.1 [0.83-3.2]	0.18
		Female sex	1.15 [1-5.2]	0.21
		Continuous infusion technique	1.2 [0.75-8.2]	0.09
		BMI > 30 kg/m ²	1.3 [0.8-8.2]	0.13
		Sensory/motor blockade	Bupivacaine infusion	3.8 [1.7-7.8]
Infectious adverse events	Local infection/inflammation	Intensive care unit	5.07 [0.33-18.1]	0.004
		CPNB duration > 48 h	4.61 [1.57-15.9]	0.008
		Male sex	2.1 [1.07-4.1]	0.008
		No antibiotic prophylaxis	1.92 [1.03-3.9]	0.01
		Bupivacaine infusion	1.3 [0.67-2.7]	0.12
		Preoperative	1.2 [0.78-5.9]	0.23
		Multiple bolus technique	1.3 [0.98-10.7]	0.09
		BMI > 30 kg/m ²	1.2 [0.93-11]	0.21

Capdevila et al. Anesthesiology 2005.

Les infections avérées sont également rares (0.07%) mais peuvent être extrêmement dangereuses (abcès, fasciites nécrosantes). On observe des **signes d'inflammation cutanée** au niveau du point d'entrée du cathéter chez 3% des patients :

- douleur locale
- rougeur
- induration

La mise en culture des cathéters périnerveux est revenue positive dans 29% des cas, quelque fut la localisation du cathéter (Capdevila et al. *Anesthesiology* 2005). La source de contamination est généralement locale (germes cutanés) mais il ne faut pas sous-estimer les risques de contamination provenant de la solution analgésique elle-même et dans de rares cas, une dissémination hémotogène.

! patients diabétiques, patients aux USI...

Table 4. Risk Factors for Catheter Local Inflammation and Signs of Infection When Using Continuous Peripheral Nerve Blocks

Reported Risk Factors Odds Ratio [95% Confidence Interval]	Unproved Potential Risk Factors	Proven to Be Unimportant
Stay in an intensive care unit ^{1,2,4,8} 5.07 [0.33-18.1]	Male sex ^{1,2}	Age of the patient ^{1,2,4}
Duration of catheter use > 48 h ^{1,4} 4.61 [1.57-15.9]	Diabetes mellitus ^{1,6,12}	Preexisting disease (except of diabetes) ^{1,2,4}
Absence of antibiotic prophylaxis ^{1,4,5} 1.92 [1.03-3.9]	Absence of tunnelling of the catheter ^{6,17}	Technical aspects of the catheter ^{1,2,4}
Axillary or femoral location ^{1,3} 3.39 [1.48-7.79]	Mobility of the head and neck ^{1,2}	Fixation of the catheter (except tunnelling) ^{1,2,4}
Frequent changings of the dressings ^{1,4} 2.12 [1.37-3.29]	No sterile gloves, masks, hats, and gowns ^{14,18}	Local anesthetic infused ^{1,2,4}

Capdevila et al. *Infectious risk of continuous peripheral nerve blocks. Review. Anesthesiology* 2009; 110:182-8.

CMC Infusate Contamination in Regional Anesthesia: What Every Anesthesiologist Should Know

Head & Enneking. *Review. Anesth Analg* 2008 ; 107 : 1412-8.

ANALGESIE LOCALE PAR INFILTRATION CONTINUE CICATRICIELLE (cathéter multiperforé au niveau de l'incision)

L'analgésie par infusion continue intra-cicatricielle est une **technique simple, efficace** dans de nombreux modèles chirurgicaux avec les avantages suivants :

- diminuer la douleur postopératoire
- réduire la consommation d'analgésiques opiacés
→ ↓ leurs effets secondaires (PONV, iléus...)
- réduire la durée d'hospitalisation
- amélioration de la fonction respiratoire (notamment la fonction diaphragmatique)
- peu ou pas d'effets secondaires notamment évitement des effets secondaires liés à la péridurale (hypoTA, bloc moteur...) *Beaussier et al. RAPM 2009 ;34 :393-7.*

A cause de sa simplicité, la technique est/sera de plus en plus utilisée **dans un contexte d'analgésie multimodale**.

Cependant, de nombreuses questions persistent qui nécessiteront la réalisation d'autres études cliniques :

- efficacité de la technique quand comparée à la péridurale thoracique, au bloc paravertébral... lors de chirurgies lourdes ? balance risques/bénéfices !!
- avantage de la technique en chirurgie orthopédique prothétique (PTH/PTG/épaule) quand comparée au bloc nerveux périphérique (probablement moins efficace) ?
- localisation du cathéter : sous-cutané ou sous-fascia (pré-péritonéal) ?
- analgésique de choix : anesthésique local (lequel ? quelle concentration ?) ou autre analgésique (AINS...) ?
Beaussier & Aissou. Ann Fr Anesth Réanim 2009 ;28.
Recommandations formalisées d'experts. Liu et al. J Am Coll Surg 2006 ; 203 : 914-32. Dahl & Moiniche. Pain 2009 ; 143 :7-11.

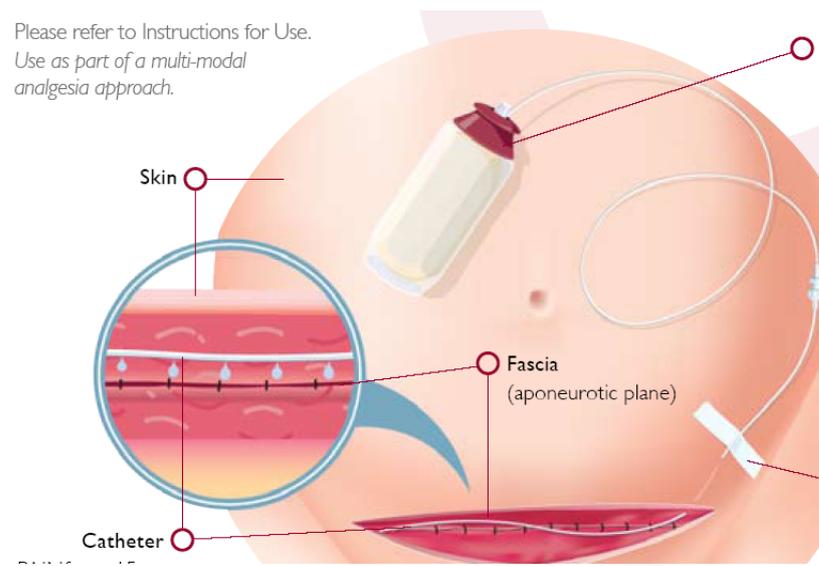
Le cathéter (il s'agit en général d'un **système spécialement conçu pour perfuser la totalité de la cicatrice**

chirurgicale) est placé dans des conditions de stérilité et de vision directe par le chirurgien lors de la fermeture.

Il est souvent sécurisé par un fil de suture.

! le système coûte actuellement très cher (75-80 EUR par cathéter) et n'est PAS remboursé en Belgique

Please refer to Instructions for Use.
Use as part of a multi-modal
analgesia approach.



Analgésiques utilisés :

- Généralement un anesthésique local, surtout la ropivacaine qui possède comme avantages une forte liaison protéique et une T1/2 courte d'où peu de risques d'accumulation. Les taux sériques mesurés ont été en général bien en-dessous des seuils toxiques en cas de ropivacaine 0.2-0.375% (5-15 mL/h). La lévobupivacaine est également utilisée, la bupivacaine est déconseillée.

- d'autres analgésiques ont été utilisés avec succès notamment des AINS (diclofénac, ketoprofène) MAIS il s'agit encore de données expérimentales. !le diclofénac ne peut être associé à la ropivacaine (précipitation)
Lavand'homme et al. Anesthesiology 2007 ;106 :1220-5.

- **associations NON recommandées** : la kétamine est sans intérêt, l'addition d'**adrénaline** à la solution d'anesthésique local est fortement déconseillée (nécrose)

Effets secondaires/problèmes:

- fuites de liquide analgésique au niveau de la cicatrice

→ importance de maintenir des pansements propres (changements plus fréquents)

- résorption systémique → toxicité neurologique ou cardiovasculaire? non reportée

- infections de la plaie : ne sont pas plus fréquentes !

- myotoxicité des anesthésiques locaux ?? non mise en évidence actuellement

- nécrose, retard de cicatrisation ?? non mis en évidence actuellement !! PAS d'adrénaline dans la solution infusée

Brown & Morisson. Anesthesiology 2004 ;100 :1305-6.

CAS PARTICULIERS DE PRISE EN CHARGE POSTOPERATOIRE

La prise en charge de ces patients se fera en accord avec le superviseur de la salle d'opération et/ou le superviseur du service POPS (adulte ou pédiâtrie) et/ou les superviseurs de la consultation d'algologie.

- patient très âgé
- patient obèse
- maternité : patiente qui allaite son bébé
- insuffisance rénale
- insuffisance hépatique
- patient prenant des analgésiques opiacés de façon chronique (toxicomane, patient douloureux chronique, patient cancéreux)
- patient alcoolique
- présence/développement de douleurs postopératoires particulières, notamment douleurs neuropathiques
- nouveau-né et enfant (*Avec accord du Pr Veyckemans, ajoute de la partie analgésie postopératoire de la Bible d'Anesthésie Pédiâtrique-Salle 10*)

Cas du patient âgé (> 80 ans)

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, de plus en plus de patients âgés subissent une intervention chirurgicale.

- 50-75% des patients âgés rapportent une prise en charge insuffisante de leur douleur postopératoire
- ces patients souffrent souvent de douleurs chroniques depuis plusieurs années (arthrose...). Prévalence de la douleur chronique dans la population générale = 35% !
- pathologies associées → insuffisance rénale chez 20-30% des patients >65 ans !
- traitements médicamenteux → risques d'interactions médicamenteuses et risques de sevrage (! benzodiazépines)

Spécificités des morphiniques chez le sujet âgé.
Utilisation de la morphine par voie parentérale[☆]

Postoperative morphine administration in the elderly patient

Recommandations formalisées d'experts. Aubrun F. Ann Fr Anesth Réanim 2009 ; 28.

Cas du patient obèse

Calcul de l'index de masse corporelle (BMI)
= poids (kg) / taille² (m²)

Underweight	BMI < 20
Normal	BMI > 20 - < 27
Overweight	BMI 27 - 30
Obese	BMI 30 - 40
Morbidly obese	BMI > 40

Prévalence actuelle de l'obésité dans les pays européens : 10-20% chez l'homme et 10-25% chez la femme. On constate une augmentation de ±5% par an, et ce dans toutes les tranches d'âge. Ceci a entraîné un recours plus fréquent à la chirurgie chez les patients obèses.

Pour une review des problèmes chez l'enfant (*Curr Opin Anaesthesiol 2008 ;21:308-12*) :

Child obesity and anaesthetic morbidity

Francis Veyckemans

Concernant les patients adultes :

Risques : ↑ morbidité et ↑ mortalité (*Calle et al. NEJM 2003*)

- syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) très fréquent (60-90% des patients obèses) → !! benzodiazépines (qui diminuent la tonicité des muscles pharyngés) et morphiniques

L'analgésie postopératoire des patients obèses est en principe **multimodale**.

1. Si possible, utiliser une technique d'analgésie loco-régionale (péridurale, bloc nerveux périphérique, infiltration de la plaie opératoire).

L'administration intrathécale de morphine est discutable :

↑ risque de dépression respiratoire chez les patients obèses

2. Pour les morphiniques administrés en PCA : pas de débit continu et ↓ doses de 20-30% en cas de patient avec SAOS non traité. Si le patient est traité par CPAP, il peut bénéficier des doses standards d'analgésiques opiacés. Surveillance postopératoire ++ (scores de douleurs et paramètres vitaux).

- risques thromboemboliques accrus (prévention mécanique et

médicamenteuse prophylactique)

- risques accrus de lésions nerveuses périphériques, de syndromes des loges...

Cas de la patiente qui allaite son bébé

- tous les dérivés opiacés passent la barrière placentaire et peuvent s'accumuler chez le nouveau-né où leur métabolisme peut être différent (certaines voies sont encore immatures)

1. administration aiguë d'opiacés avant la naissance
→ risques de dépression respiratoire, sédation, hypotonie chez le nouveau-né
2. prise chronique d'opiacés par la mère avant la naissance → risque de sevrage et de dépression respiratoire, sédation chez le nouveau-né

Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28 (2009) 609-614

PRATIQUE CLINIQUE

Prise en charge anesthésique et analgésique des femmes enceintes consommatrices de substances psychoactives

- les dérivés opiacés ainsi que certains médicaments passent dans le lait maternel mais à faibles concentrations. Plusieurs études ont mesuré les concentrations de morphine lors de l'utilisation d'une **PCA morphine** et elles sont rassurantes. Par contre, il faut être prudent avec le tramadol et la péthidine (mépéridine) est contre-indiquée (métabolite actif norpéthidine s'accumule chez le nouveau-né)

- le paracétamol et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (diclofenac, ibuprofène, kétorolac) sont également permis

*Belbachir et al (comité d'experts de la SFAR).
Ann Fr Anesth Réanimation 2008 ; 27 :966-68.*

Femme enceinte et allaitante (4)					
Médicaments	Recommandations				
	0 à 12 SA	13 à 20 SA	21 à 36 SA	37 SA au terme	Allaitement
Paracétamol	Possible	Possible	Possible	Possible	Possible
AINS	À éviter	À éviter	CI	CI	Possible
Néfopam	Préférer les antalgiques mieux étudiés	Préférer les antalgiques mieux étudiés			
Codéine	Possible	Possible	Possible	Possible mais < 10 j Prévenir l'équipe qui prend en charge le NN	Possible Attention si pathologie respiratoire chez le NN
Dextropropoxyphène	Possible	Possible	Possible	Possible mais < 6 semaines Prévenir l'équipe qui prend en charge le NN	À éviter
Tramadol	Préférer les antalgiques mieux étudiés	Préférer les antalgiques mieux étudiés			
Morphine	Possible	Possible	Possible	Possible Prévenir l'équipe qui prend en charge le NN	Possible Attention si pathologie respiratoire chez le NN

SA : semaine d'aménorrhée ; CI : contre-indication ; NN : nouveau-né.

Patient avec insuffisance rénale

- les pompes PCA sont habituellement des **PCA piritramide** (Dipidor®), agoniste μ qui ne possède pas de métabolites actifs éliminés par le rein
- la pose d'un cathéter péridural est généralement contre-indiquée chez les patients dialysés (insuffisance rénale sévère) en raison d'un risque accru d'hématome péridural (lié à la pathologie et aux anticoagulants de la dialyse)
- prudence avec l'administration de kétamine dont le **métabolite actif, la norkétamine**, responsable des effets secondaires dysphoriques est éliminé par le rein et peut donc s'accumuler ! le même problème concerne le tramadol !
- prudence également avec la clonidine, la gabapentine/prégabaline qui peuvent également s'accumuler (élimination rénale)

Insuffisant rénal (3)				
Médicaments	Recommandations en fonction de la ClCréat			
	30-60 ml/min	10-30 ml/min	< 10 ml/min	Dialyse
Paracétamol	OK	OK	I = 8 h ; maxi 3 g	Après séance
Codéine	OK	OK	I = 8 h	-
Néfopam	OK	OK	OK	Après séance
AINS ^a	↓ 30 à 50 %	CI	CI	CI
Tramadol	OK	I = 12 h	CI	CI
Morphine	OK (titration)	↓ 75 %	Fentanyl +++ ^b	Fentanyl+++ ^b
Dextropropoxyphène	OK	CI	CI	CI
Kétamine	OK	OK	OK	OK

ClCréat : clairance de la créatinine ; I : intervalle entre deux prises.

^a AntiCox-1 et antiCox-2.

^b Sufentanyl ou rémifentanyl comme alternatives.

Belbachir et al (comité d'experts de la SFAR).
Ann Fr Anesth Réanimation 2008 ; 27 :966-68.

Patient avec insuffisance hépatique

Insuffisant hépatique (3)				
Médicaments	Recommandations			
	Hépatite aiguë		Cirrhose	
	Sans insuffisance hépatique	Avec insuffisance hépatique (facteur V < 50 %)	Compensée	Décompensée ^b
Paracétamol	CI	CI	Possible	Possible
Codéine	CI	CI	OK	OK
Néfopam	OK	OK	OK	OK
AINS ^a	CI	CI	À éviter	CI+++
Tramadol	↓ 50 % ; I = 12 h	CI	OK	OK
Morphine	OK (titration)	CI	OK (titration)	À éviter
Dextropropoxyphène	CI	CI	À éviter	CI
Kétamine	OK	OK	OK	OK

CI : contre-indication ; I : intervalle entre 2 prises.

^a Inhibiteur Cox-1 et Cox-2.

^b Facteur V < 50 % ou présence d'un ictère, d'une ascite ou d'une encéphalopathie.

Belbachir et al (comité d'experts de la SFAR). Ann Fr Anesth Réanimation 2008 ; 27 :966-68.

**Patient dépendant des analgésiques opiacés
! prise en charge avec avis d'un superviseur**

Données démographiques

- 30-40% de patients douloureux chroniques dans la population générale (femmes>hommes) dont 44% reçoivent des analgésiques opiacés
 - on estime que 2% de la population surconsomme les analgésiques opiacés
 - autres dépendances sont souvent associées (phénomène de « co-dépendance »)
- ➔ un nbr non négligeable de patients qui vont subir une opération chirurgicale peuvent être **dépendant des opiacés** ou **au minimum ± tolérants** à l'effet analgésique des opiacés

Problèmes lors de la prise en charge périopératoire des patients avec prise préopératoire chronique d'opiacés

1. augmentation des besoins postopératoires (3x-4x plus) d'analgésiques opiacés notamment par voie systémique
2. co-existence fréquente de problèmes psychologiques (ou psychiâtriques) : dépression, anxiété, psychose, troubles de la personnalité. Ces problèmes sont également des facteurs de risque non négligeables de douleur postopératoire sévère.
3. plus grande vulnérabilité de ces patients à un soulagement inadéquat de leur douleur postopératoire
4. les **patients toxicomanes sont plus difficiles à prendre en charge** que les patients douloureux chroniques (cancéreux ou non cancéreux). Toxicomanie ➔ phénomène complexe incluant des composantes comportementales, cognitives et physiologiques.
5. ne pas négliger/sous-estimer les **phénomènes d'addictions croisées, de poly-toxicomanies, de co-dépendance : alcool, marijuana, nicotine, dérivés opiacés, benzodiazépines, anxiolytiques**
! cocaïne ➔ instabilité hémodynamique, labilité émotionnelle importante lors de la prise en charge
! benzodiazépines ➔ risques accrus d'anxiété, agitation, confusion

Carroll IR et al. *RAPM* 2004 ; 29 : 576-91 (article de review)
Mitra & Sinatra. *Anesthesiology* 2004 ; 101 : 212-27 (article de review)
Roberts & Meyer-Witting. *Anaesth Intens Care* 2005 ; 33 : 17-25
(patients sous hautes doses de buprénorphine)
Peng et al. *Can J Anesth* 2005 ; 52 : 513-23 (patients sous méthadone)
SFAR experts, *Ann Fr Anesth Réanim* 2009 ; 28 : 609-14 (femme enceinte et différentes addictions).

Prise en charge des patients (grandes lignes)

! adaptation au cas par cas → DOIT ETRE DISCUTE avec le superviseur référent ou le superviseur du POPS ou un superviseur d'algologie

1. Préopératoire :

- reconnaître les patients à risque (dépendance médicamenteuse)
- identifier les substances (ex. buprénorphine = management particulier car agoniste partiel, cocaïne, cannabis...)

2. Peropératoire :

- administrer la dose de maintien de l'opiacé (en cas de dérivé morphinique)
- sevrage de certaines substances ex. buprénorphine, cocaïne, cannabis... et traitement des effets de manque
- utiliser une analgésie multimodale (AINS, paracétamol)
- utilisation d'adjuvants recommandée : kétamine, clonidine (choix avec superviseur)
- si possible, privilégier l'analgésie locale ou loco-régionale

3. Postopératoire :

- PCA morphine : envisager une infusion continue de base en plus des bolus, augmenter la dose de bolus et réduire l'intervalle entre les bolus ?? ou **assurer l'administration de la dose préopératoire de maintenance*** sous forme de patch ? **à discuter IMPERATIVEMENT avec un superviseur !**
- **reprendre dès que possible le traitement préopératoire*** ou référer le patient pour un sevrage (toxicomane)
- si la chirurgie permet une réduction de la douleur préopératoire pour laquelle les opiacés étaient prescrits : envisager une réduction progressive des doses analgésiques
! sevrage décrit sur tramadol postopératoire → à discuter avec un superviseur !

Un patient qui prend des opiacés de façon chronique (qq soit la raison de la prise) ne peut être privé de sa dose quotidienne

- **soit arrêt brutal**
- **soit sous dosage**

sous peine de souffrir d'un état de sevrage (dépendance pharmacologique aux opiacés).

! le même phénomène est possible en cas de prise chronique de médicaments anxiolytiques, antiépileptiques, antihypertenseurs ...

JAMAIS d'ARRET BRUTAL DU TRAITEMENT !

Phénomène de sevrage possible chez tout patient qui prend des opiacés de façon régulière (toxicomanie, douleur chronique) : **inconfort et stress majeurs !!! Tous les patients rapportent une expérience horrible !**

Y PENSER si patient douloureux (inconfort et douleurs généralisées), patient agité, agressif ou confus, en cas de manifestations végétatives (tableau ci-dessous).

Table 3. Time Course of Opioid Withdrawal¹⁷

Opioid	Onset	Peak Intensity	Duration
Meperidine	2–6 h	6–12 h	4–5 days
Fentanyl			
Morphine	6–18 h	36–72 h	7–10 days
Heroin			
Methadone	24–48 h	3–21 days	6–7 weeks

Criteria for opioid withdrawal*

A. Either of the following:

- (1) Cessation of (or reduction in) opioid use that has been heavy and prolonged (several weeks or longer)
- (2) Administration of an opioid antagonist after a period of opioid use

B. Three (or more) of the following, developing within minutes to several days after criterion A:

- (1) Dysphoric mood
- (2) Nausea or vomiting
- (3) Muscle aches
- (4) Lacrimation or rhinorrhea
- (5) Pupillary dilation, piloerection, or sweating
- (6) Diarrhea
- (7) Yawning
- (8) Fever
- (9) Insomnia

Modified with permission from the DSM-IV.¹³

Mitra & Sinatra. *Anesthesiology* 2004.

Traitement : substitution avec opiacé, administration de clonidine (doses élevées)

! en référer à un superviseur

Patient alcoolique

Spies & Rommelspacher. *Anesth Analg* 1999 ; 88 :946-54

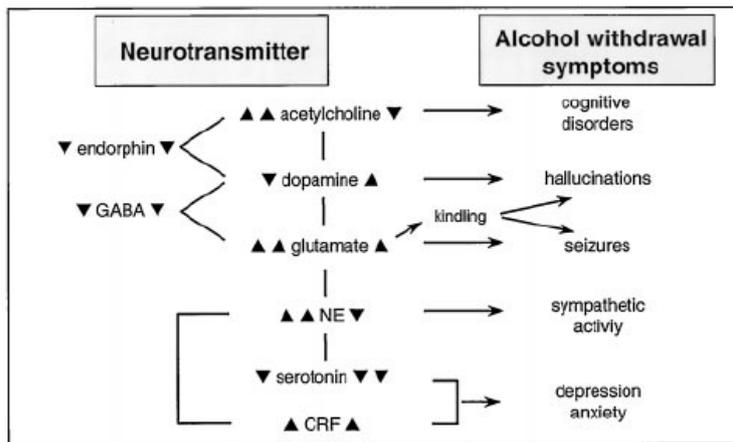


Figure 1. Neurotransmitter imbalance and alcohol withdrawal-related symptoms. NE = norepinephrine, CRF = corticotropin-releasing factor. ▲ = increase, ▼ = decrease.

! En cas de patient difficile à manager malgré l'utilisation de clonidine : en référer au superviseur (optimalisation des doses de clonidine, autre traitement...)

Table 4. Intravenous treatment for Alcohol Withdrawal Syndrome in Surgical Intensive Care Patients

	Prophylactics ^a	Therapeutics ^b
Prophylaxis		
Start with benzodiazepine (alternative: chlormethiazole, ethanol) and add additional medication such as clonidine or haloperidol		
Monitor patient every hour by means of CIWA-Ar to maintain score <10 for 24 h		
Therapy		
Start with benzodiazepine, add additional medication such as haloperidol or clonidine		
Titrate medication immediately to decrease CIWA score <10, then monitor patient every hour by means of CIWA-Ar until score has been <10 for 24 h		
Control electrolytes very closely (cave potassium and magnesium!)		
Flunitrazepam		
Bolus (mg)	1.0 (0.5-2.0)	4.0 (0.5-16.0)
Infusion rate ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	6 (1-61)	19 (2-290)
Chlormethiazole		
Bolus (mg)	150 (25-500)	375 (45-500)
Infusion rate ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	2.5 (0.6-8.9)	8.2 (1.5-12.0)
Haloperidol		
Bolus (mg)	10 (5-20)	20 (10-40)
Infusion rate ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	29 (9-99)	53 (5-355)
Clonidine		
Bolus (mg)	0.15 (0.075-0.30)	0.30 (0.15-1.20)
Infusion rate ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	0.83 (0.07-3.39)	0.88 (0.14-4.69)
Ethanol		
Bolus (g)	3 (2-4)	Obsolete
Infusion rate ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)	48 (12-157)	

*** Développements futurs :** il semble que des médicaments telles que **la gabapentine ou la prégabaline** puissent également être utilisées.

(études en cours. *Clémens & Vendruscolo. JNeurosci 2008*).

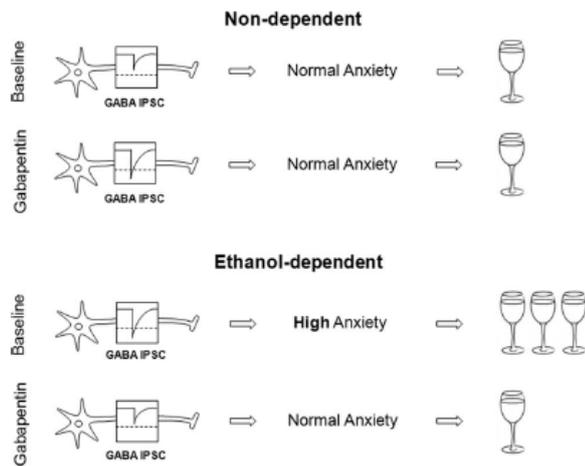


Figure 1. Rats having no previous experience with alcohol (nondependent) show "normal" levels of GABAergic transmission, as measured by the amplitude of IPSCs in the central amygdala. This is reflected in normal levels of anxiety and moderate ethanol drinking. In nondependent rats, gabapentin increases GABA transmission (increased IPSC amplitude), yet has no significant effect on behavior. In contrast, rats continuously exposed to ethanol (ethanol-dependent) have increased baseline levels of GABA transmission, display higher levels of anxiety, and consume more ethanol during acute withdrawal. Significantly, gabapentin in ethanol-dependent rats normalizes GABA transmission (i.e., reduces IPSCs to levels similar to nondependent rats at baseline), relieves the highly anxious state, and reduces ethanol consumption during withdrawal.

Patient avec des douleurs de type neuropathique

Avis du Superviseur POPS et/ou d'Algologie

Les douleurs neuropathiques résultent d'une lésion du système nerveux périphérique ou central à l'origine d'une hyperactivité spontanée des voies de la douleur, sans stimulation des nocicepteurs. Cependant, des stimulations douloureuses (hyperalgésie) et non douloureuses (allodynie) peuvent également provoquer des douleurs.

- prévalence dans la population générale : 3-8%
 - intensité des douleurs neuropathiques : femmes>hommes
 - causes multiples : notamment lésions chirurgicales
- **y penser en cas de douleur postopératoire importante, répondant mal aux analgésiques classiques**

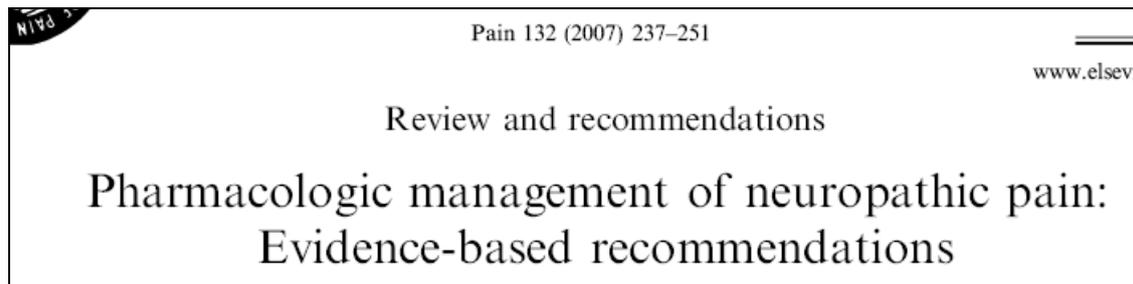
Le premier pas d'une prise en charge efficace repose sur le diagnostic correct d'une composante neuropathique dans la douleur du patient. Le questionnaire établi par Bouhassira et al (DN4) permet un **diagnostic** facile au lit du patient : **score \geq 4/10** (avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 90%).

Bouhassira D et al. Pain 2005; 114: 29-36.

Questionnaire DN4	
Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.	
INTERROGATOIRE DU PATIENT	
<u>Question 1:</u> La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?	
1 - Brûlure	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
2 - Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3 - Décharges électriques	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<u>Question 2:</u> La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants?	
4 - Fourmillements	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
5 - Picotements	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6 - Engourdissement	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7 - Démangeaisons	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
EXAMEN DU PATIENT	
<u>Question 3:</u> La douleur est-elle localisée dans un territoire ou l'examen met en évidence?	
8 - Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
9 - Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<u>Question 4:</u> La douleur est-elle provoquée ou augmentée par:	
10 - Le frottement	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non

- le traitement des douleurs neuropathiques est difficile et repose actuellement sur un diagnostic uniforme → seulement 30% de succès. Dans le future, le traitement devrait être basé sur les mécanismes associés à une symptomatologie.

- les douleurs neuropathiques associées à des lésions chirurgicales et au cancer (pathologie et traitement) ont fait l'objet de très peu d'études randomisées (RCTs) >< douleurs neuropathiques diabétiques ou post-zona.



Le traitement des douleurs neuropathiques est difficile et repose sur l'utilisation (souvent l'association) de médicaments spécifiques, non dépourvus d'effets secondaires → **sur les conseils d'un spécialiste algologue ! (choix du traitement et doses)**

Attal et al. Eur J Neurology 2006 ; 13 : 1153-69.

Dworkin et al. Pain 2007 ; 132 : 237-51

1. **antidépresseurs tricycliques** (↓ recapture des monoamines) avec effets analgésiques plus rapides que les effets antidépresseurs
 - amitriptyline (Redomex®) forme retard 25-50-75 mg/j
 - duloxetine (Cymbalta®) co 30-60 mg (max 120 mg/j)
 - venlafaxine (Effexor®) co 37.5-75 mg (max 225 mg/j)
2. **antiépileptiques** notamment ceux de la nouvelle génération avec peu d'interférences médicamenteuses
 - gabapentine (Neurontin®) max 3600 mg/j
 - pregabaline (Lyrica®) max 600 mg/j
 - clonazépam (Rivotril®) co 0.5-2 mg ; gouttes
 - carbamazépine (TégrétoL®)
3. **lidocaine à usage topique**
 - patches (Versatis®) application pdt 12h en alternance
 - gel de lidocaine (effet ?)
4. **capsaïcine**
5. **tramadol**
6. **opiacés** notamment l'oxycodone (?)
7. **autres substances : mexiletine, dextromethorphan, kétamine... ! difficiles à utiliser**

Patient pédiatrique

Pour plus de précision : consulter la bible pédiatrique de la Salle 10

Posologies utiles

- Paracétamol :

60 à 90 mg/kg/24 h

(1) p. os: 60 à 80 mg/kg/j

On commence par une dose dite "de charge" de 25-30 mg/kg

Suivie de - 15 mg/kg/ 6 heures si > 3 mois

- 15 mg/kg/ 8 heures si < 3 mois

(2) p. rectum : 1ère dose = 40 mg/kg

suivie de - 20 mg/kg/ 6 heures si > 3 mois

- 20 mg/kg/ 8 heures si < 3 mois

(3) IV : paracétamol (PERFUSALGAN®) 15 mg/kg 4 x/j

N.B. si < 10 jours : 7,5 mg/kg 4x/j.

Tenir compte des diverses voies d'administration (risque d'intoxication !)

Suppositoires : 100, 200, 350 et 600 mg Sirop: 160 mg/5 ml

Kétorolac : 0,5 mg/kg toutes les 8 h (max 30 mg/dose et max 48 h)

Naproxène: Apranax cés 275 mg

dose: 5 mg/kg toutes 12 h

Ibuprofène : Malafen sirop : 20 mg/mL; dose: 10 mg/kg toutes 8 h

Brufen dragées 200 mg

- **Antispasmodiques : (= effets 2aires atropiniques !)**

Ditropan cés 5 mg: 1 cé 2 x /jour si > 5 ans

>< spasmes vésicaux

- **Myorelaxants** : adjuvants très utiles chez les IMC, surtout en cas de chirurgie orthopédique, pour réduire les spasmes musculaires réflexes très douloureux (même si péridurale !)

diazepam (Valium®) : cés 2, 5 ou 10 mg

dose : commencer avec 0,25 mg/kg 2 à 4 fois/jour

si spasmes +++ : midazolam IV 10 à 30 µg/kg/h après bolus de 100 µg/kg.

Analgésiques dérivés opiacés

Tramadol

Efficacité chez le tout petit enfant (< 6-12 mois)?

PO, IV : 1-2 mg/kg/dose, 4-6 fois par jour

Gouttes : 4 gtttes/10 kg (=1 mg/kg) si Contramal®, Tradonal®
2 gtttes/10 kg (=1 mg/kg) si Dolzam®

- **Valtran** : > 10 ans : 10 gouttes 3 X/jour
- 2-10 ans : 1 goutte/année 3 X/jour
- 6 mois à 2 ans : 2-3 gouttes 3 X/jour
- < 6 mois : 1 goutte 3 X/jour

Morphine

Dose de charge PO: 75-150 µg/kg (< 6 mois)

150-300 µg/kg (> 6 mois)

Bolus IV: 20-40 µg/kg (max 50 µg/kg si < 3mois ; max 100 µg/kg si > 3 mois)

Antiémétiques

métoclopramide (Primpéran®) : IV 0,15 mg/kg; max 3 X/jour

alizapride (Litican®) : IV 1mg/kg 2 à 3 X/jour

dompéridone (Motilium®) : gouttes 10mg/mL/33 gouttes

< 1an: 1 goutte/kg 3 X/jour

> 1an: 2 gouttes/kg 3 X/jour

ondansétron (Zofran®) : IV 0,075 à 0,15 mg/kg

tropisétron (Novaban®) : IV 0,04 - 0,1 mg/kg

Infusion continue de morphine

si PCA IV non utilisable: âge, retard mental...

- préparation : si < 50 kg:

1 mg/kg de morphine dans 50 mL NaCl 0,9 %

donc, 1 mL/h = 20 µg/kg/h

toujours avec valve antireflux !

si > 50 kg:

50 mg de morphine dans 50 mL Na Cl 0,9%

donc, 1 mL = 1 mg

- utilisation :

- 1) titrer l'analgésie en salle de réveil (40 à 100 µg/kg) sauf si analgésie résiduelle suffisante
- 2) démarrer à 1 ml/h et ajuster en fonction de douleur, sédation et fréquence respiratoire
 - si D : augmenter de 0,5 mL/h ou bolus de 1 cc par infirmière (pompe AIM plus, lock out 30 min.).
 - si trop endormi ou obstruction VASup : diminuer de 0,5 mL/h
 - si bradypnée et/ou désaturation : stimuler et O₂ stop infusion et appeler la garde (Narcan ?)

Infusion péridurale continue (PCEA non utilisable)

infusion continue de bupi 0,125 % à 0,2 mL/kg/h, seule si < 3 mois (max 48 h) ou ropi 0,2 % à 0,2 mL/kg/h (max 36 h si < 3 mois) (Br J Anaesth 85:347-53, 2000) Si < 3 mois : dilution ropi 0,1 % après 36 h
+ sufentanil 0,25 µg/mL si > 3 mois ou clonidine 0,3 µg/ml
N.B. si débit ≤ 1 ml/h : utiliser seringues de 20 ml.

Recommandations SFAR pour la bupivacaïne : (idem pour levo- et ropivacaïne)

doses max: 0,2 mL/kg/h (= 0,25 mg/kg/h) si 6 à 12 mois
0,25 mL/kg/h (= 0,35 mg/kg/h) si 1 à 4 ans

0,32 mL/kg/h (= 0,40 mg/kg/h) si > 4 ans

- Ordres : 1) feuille rose spéciale pour l'étage

2) préparer solution pour 24h

3) dose de départ = 0,2 mL/kg/h

si douleur :

éviter les bolus par anesthésiste à l'étage (risque de pic sanguin toxique de bupi)

faire augmenter le débit à 0,35 mL/kg/h (max 0,5 mg/kg/h) pendant 2 heures

et revenir ensuite au débit initial

si sédation excessive ou bloc moteur MI : stop et appel au bip

si rétention urinaire : stop infusion jusqu'à diurèse puis reprendre à la même dose

surveiller mobilité MI et points de pression (escarres!)

4) pas de morphiniques IV, IM ou p. os tant que l'infusion péridurale est en cours

5) ajouter paracétamol, AINS ou antispasmodiques selon type de chirurgie

6) prévoir analgésie de relais avant l'arrêt de la péri : ne pas arrêter progressivement mais laisser KT en place 6 h après l'arrêt pour évaluer l'analgésie de relais.

The Oxford league table of analgesic efficacy

Numbers needed to treat are calculated for the proportion of patients with at least 50% pain relief over 4-6 hours compared with placebo in randomised, double-blind, single-dose studies in patients with moderate to severe pain. Drugs were oral, unless specified, and doses are milligrams. Shaded rows are intramuscular administration

Analgesic and dose (mg)	Number of patients in comparison	Percent with at least 50% pain relief	NNT	Lower confidence interval	Higher confidence interval
Paracetamol 1000 + Codeine 60	197	57	2.2	1.7	2.9
Rofecoxib 50	675	54	2.3	2.0	2.6
Diclofenac 50	738	63	2.3	2.0	2.7
Naproxen 440	257	50	2.3	2.0	2.9
Ibuprofen 400	4703	56	2.4	2.3	2.6
Pethidine 100 (intramuscular)	364	54	2.9	2.3	3.9
Morphine 10 (intramuscular)	946	50	2.9	2.6	3.6
Naproxen 550	169	46	3.0	2.2	4.8
Naproxen 220/250	183	58	3.1	2.2	5.2
Ketorolac 30 (intramuscular)	359	53	3.4	2.5	4.9
Paracetamol 500	561	61	3.5	2.2	13.3
Paracetamol 1000	2759	46	3.8	3.4	4.4
Paracetamol 600/650 + Codeine 60	1123	42	4.2	3.4	5.3
Paracetamol 650 + Dextropropoxyphene (65 mg hydrochloride or 100 mg napsylate)	963	38	4.4	3.5	5.6
Aspirin 600/650	5061	38	4.4	4.0	4.9
Paracetamol 600/650	1886	38	4.6	3.9	5.5
Tramadol 100	882	30	4.8	3.8	6.1
Tramadol 75	563	32	5.3	3.9	8.2
Aspirin 650 + Codeine 60	598	25	5.3	4.1	7.4
Paracetamol 300 + Codeine 30	379	26	5.7	4.0	9.8
Tramadol 50	770	19	8.3	6.0	13.0
Codeine 60	1305	15	16.7	11.0	48.0
Placebo	>10,000	18	N/A	N/A	N/A