Royaume du Maroc المملكة المغربية

Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

كلية الطب والصيدلة

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

OPIOIDS FREE ANESTHESIA, REVUE DE LA LITTERATURE

Mémoire présenté par

Docteur NYAT PATRICK PRIVAT

Né le 29/03/1987 A Ngaoundéré

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : ANESTHESIE REANIMATION

Sous la direction deProfesseur Brahim Boukatta

Session 2019

Remerciements

A NOTRE MAITRE ET CHEF DE DEPARTEMENT D'ANESTHESIE REANIMATION

MONSIEUR LE PROFESSEUR KANJA'A NABIL Professeur de l'Enseignement Supérieur

Du CHU- HASSAN II FES-MAROC

Votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect. Veuillez, Cher Maître, trouvé dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Merci d'avoir accepté d'encadrer ce travail, Professeur BRAHIM BOUKATTA. De votre part, nous avons toujours reçu non seulement les encouragements dont le résident a besoin, mais aussi les précieux conseils pratiques que seul un homme, ayant des qualités humaines comme vous, peut être amené à prodiguer.

Nous avons apprécié en vous la finesse de vos attitudes sur le plan aussi bien humain que scientifique. Vos remarques successives ont permis d'améliorer les différentes versions de ce travail. Nous conservons de vous l'image d'un homme dynamique, sérieux et d'un professeur soucieux de dispenser à ses étudiants un enseignement de qualité et d'exercer son art avec rigueur et professionnalisme. Qu'il soit permis à notre tour de vous exprimer, cher Maître, notre sincère reconnaissance et notre profonde gratitude.

A L'ENSEMBLE DE NOS MAITRES

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous avait durant notre passage dans les différents services. Vous êtes des hommes de science et des médecins attentifs au bienêtre de leurs patients. C'est très sincèrement que nous vous exprimons notre admiration chers professeurs, mais aussi pour les hommes que vous êtes. Veuillez trouver dans ce travail, Chers Maîtres, l'expression de notre estime et de notre considération.

A L'ENSEMBLE DE L'EQUIPE DU BLOC OPERATOIRE DU CENTRE HOSPITALIER D'AUXERRE. MERCI POUR TOUS CE QUE VOUS M'AVEZ APPRIS

Dedicates

Je dédie ce travail à ma famille, mercid'être toujours présent pour moi.

A mes amis et amies.

Merci pour tous

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION 9

II. HISTOIRE ET GENERALITES 10

1. Les opioïdes 10
2. Les effets des opiacés 15
3. Opioid Free Anesthesia (O.F.A) 16

III. EFFETS SECONDAIRES ET PHYSIOPATHOLOGIE 20

1. Hyperalgésie-Anti hyperalgésie et chromisation de la douleur 20
2. Nausée vomissement postopératoire 23
3. Détresse respiratoire et hypoxémie post opératoire 26
4. Immunosuppression 28
5. Iléus paralytique postopératoire 29
6. Délire et trouble cognitif postopératoire 30
7. Addiction et toxicomanie 30

IV. DROGUES ET MECANISMES D'ACTION 32

1. Antalgiques non morphiniques ou multimodale 32
2. Medicaments anti hyperalgésiques 35
3. Les alphas agonistes : 43
4. Sulfate de magnésium 48
5. Prévention nausées vomissements postopératoire 48
6. Entretien anesthésique : 49
7. Infiltration ou ALR 49

V. PROTOCOLE O.F.A 51

1. Contre-indications absolues : 51
2. Contre-indications relatives : 51

3. Les indications : 51
4. Induction :.....52
5. Entretien : 53
6. Surveillance peropératoire : 53
7. Réveil : 54
VI. CONCLUSION.....55
VII. REFERENCES 56

FIGURES

Figure 1 :Sélectivité de l'activité des principaux opioïdes et peptides endogènes sur les différentsrécepteurs

Figure 2 :Propriétés pharmacologiques comparatives des deux produits de substitution

Figure 3 : physiopathologie de l'hyperalgésie

Figure 4 : Réduction des NVPO par l'OFA

Figure 5 : Complications respiratoires postopératoires liées aux opiacés.

Figure 6: immunosuppression induite par les opiacés

I. INTRODUCTION

OFA est une technique anesthésique basée sur l'épargne en morphinique. Les bolus d'opioïdes en peropératoire sont responsables d'hyperalgésie paradoxale post-opératoire avec une augmentation de la consommation en morphinique. On note aussi une augmentation des nausées vomissements, iléus intestinal et urinaire, hypoxie post opératoire immédiat et sédation.

L'utilisation des opioïdes en peropératoire a également été incriminé dans l'augmentation de l'incidence de toxicomanie et d'addiction aux opioïdes, constituant un véritable problème de santé publique.

Certaines études ont prouvé que les opioïdes favorisaient les récidives de cancer et donc leurs évictions en chirurgies carcinologiques étaient porteuses de meilleur résultats. Pareillement on a noté une nette amélioration en termes de réduction de durée d'hospitalisation, de prix ainsi qu'une réhabilition beaucoup plus rapide pour un retour à la vie active.

C'est donc dans un souci d'amélioration du post opératoire des patients que cette technique a été développée. Le principe de base est l'utilisation des drogues anti hyperalgésiques, une analgésie multimodale, anesthésiants locales, les alpha 2 agonistes sélectifs notamment la Dexmédétomidine ou la Clonidine. Cette technique est applicable pour un certain type de chirurgie et de patient.

Il sera donc question de faire une revue de la littérature et de discuter de quelques cas réalisés au centre hospitalier d'Auxerre en France avec l'aval du département d'Anesthésie Réanimation du CHU Hassan II Fès Maroc

II. HISTOIRE ET GENERALITES

1. Les opioïdes

La toxicomanie aux opiacés reste une préoccupation mondiale puisqu'elle concernait en 2007, toutes consommations confondues, entre 15,2 et 21,1 millions de personnes. En France, l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (UNODC) estimait qu'elle concernait en 2009 entre 171 000 et 205 000 personnes. Les effets toxiques en rapport avec la consommation d'un opioïde occupaient une place significative dans les causes d'appels téléphoniques : oxycodone (4,7 % des appels), Tramadol (2,24 %), morphine (1,95 %) et méthadone (1,21 %) (1,2)

- Propriétés pharmacologiques des opioïdes

Les opioïdes endogènes (enképhalines et endorphines), dérivant de la pro - opiomélanocortine ou des proenképhalines A et B , jouent un rôle fondamental dans les mécanismes du contrôle de la douleur. Les récepteurs des opioïdes sont multiples et ont étécaractérisésgrâce aux études *in vitro* et *in vivo* utilisant des agonistes et antagonistes spécifiques. Trois sous-types de récepteurs opioïdes : mu, kappa et delta ont été définis. Il existe 2 sous-types de récepteurs mu (3).

- Les récepteurs μ1 de haute affinité pour la morphine (K_D <1 nmol/l) qui semblent médier les effets analgésiques.
- Les récepteurs μ2 de plus faible affinité (K_D >10 nmol/l), auxquels on attribue plutôt les effets de dépression respiratoire. De même, il existe 2 sous-types de récepteurs delta, les récepteurs δ1, stimulés par le DPDPE et responsables des effets analgésiques spinaux et les récepteurs δ2, stimulés par la deltorphine et impliqués dans les effets analgésiquessupra spinaux. Les récepteurs kappa sont divisés en 3 sous-types : κ1 responsable de

l'analgésie spinale, κ2 et κ3 de l'analgésiesupraspinale. Tous ces récepteurs ont été clonés et appartiennent à la famille des G protéines. Il existe des opioïdes de structure moléculaire différente. Les opiacés naturels sont dérivés de l'opium, tels que l'héroïne, la morphine, la codéine, la coďethyline ou la pholcodine . Toutes les autres molécules sont des opioïdes de synthèse. Toutes ces molécules ont la particularité d'interagir avec les récepteurs opioïdes mu, kappa et/ou delta, avec des affinités et des résultantes pharmacodynamiques différentes.

On distingue ainsi :

- Les agonistes purs : héroïne, morphine, méthadone, dextromoramide, péthidine, codéine ;
- Les agonistes faibles : dextropropoxyphène, Tramadol ;
- Les agonistes partiels : buprénorphine, nalbuphine, pentazocine ;
- Les antagonistes purs : naloxone.

Produit	Activité	Récepteurs		
		mu	delta	kappa
Morphine	Agoniste	+++		+
Méthadone	Agoniste	+++		
Étorphine	Agoniste	+++	+++	+++
Fentanyl	Agoniste	+++		
Sufentanyl	Agoniste	+++	+	+
Buprénorphine	Agoniste – antagoniste	P	?	--
Nalorphine	Agoniste – antagoniste	-- -		+
Pentazocine	Agoniste – antagoniste	P		++
Naloxone	Antagoniste	-- -	-	--
Naltrexone	Antagoniste	-- -	-	---
Peptides endogènes**				
Enképhalines	Agoniste	++	+++	
β-endorphine	Agoniste	+++	+++	
Dynorphine A	Agoniste	++		+++
Dynorphine B	Agoniste	+	+	+++
α-Néoendorphine	Agoniste	+	+	+++

+ : agoniste ; - : antagoniste ; P : agoniste partiel ; ? : indéterminé.
** Les enképhalines et endorphines sont considérées comme les ligands endogènes des récepteurs mu et delta, la dynorphine A comme celui des récepteur kappa.

Figure 1 – Sélectivité de l'activité des principaux opioïdes et peptides endogènes sur les différentsrécepteurs (1)

	Méthadone	Buprénorphine
Pharmacodynamie	Agoniste μ	Agoniste μ, Antagoniste κ
Voie d'administration	per os	sublinguale
Posologie	40-80 mg/j (variabilité)	8-16 mg/j
Biodisponibilité	80 %	75 %
Métabolisme	hépatique	hépatique
Élimination	urinaire > fécès, sueur	fécès (70 %) > urines (30 %), sueur
$T_{1/2}$	35 h	3 h

Figure 2 – Propriétés pharmacologiques comparatives des deux produits de substitution (1)

➢ Manifestation et prise en charge d'une intoxication aux opioïdes

L'intoxication par un opioïde peut être volontaire ou accidentelle. Le toxidrome est caractéristique et regroupe de façon quasi- pathognomonique :

- Un trouble de conscience avec un coma calme , hypotonique, hyporéflexique et myorelaxation
- Unebradypnée (définie par une fréquence respiratoire 12/min) ;
- Un myosis bilatéral, serré et punctiforme en tête d'épingle.
- Une bradycardie et`a l'hypotension , en rapport avec la sédation. Des complications non -spécifiques du coma peuvent être au premier plan : hypothermie, encombrement bronchique, pneumonie d'inhalation, œdème pulmonaire lésionnel ou complications du décubitus (3).

Les intoxications par le dextropropoxyphène peuvent s'accompagner de complications spécifiques : convulsions, hypoglycémie et effet stabilisant de membrane`a l'origine d'un risque de troubles du rythme ventriculaire et d'insuffisance circulatoire. Les intoxications par le Tramadol, sont responsables

d'agitation, de convulsions et de syndrome sérotoninergique avec tachycardie et poussée d'hypertension artérielle (3,4).

Le bilan à recommander chez un patient symptomatique et suspect aux urgences d'une intoxication par opioïde est le suivant :

- Gaz du sang à la recherche d'une hypoventilation alvéolaire ;
- Radiographie de thorax pour rechercher une pneumonie d'inhalation voire un exceptionnel œdème pulmonaire ;
- Ionogramme sanguin, créatininémie, glycémie, transaminases, numération sanguine et créatinephosphokinase (CPK) ;
- ECG à la recherche d'un effet stabilisant de membrane pour le dextropropoxyphène. Le dépistageimmuno-enzymatique des opiacés dans les urines voire dans le sang, test disponible en urgence, ne permet de détecter que les opiacés naturels. Après avoir corrigé une perturbation de l'hématose par une oxygénothérapie ou une ventilation au masque, le traitement d'une overdose aux opioïdes est basé sur la naloxone , antagoniste compétitif pur des récepteurs opioïdes (4,5).

La naloxone est indiquée dans les intoxications par morphiniques agonistes μ préférentiels, agonistes partiels et agonistes -antagonistes. Elle est inefficace sur la buprénorphine. On peut effectuer une injection intraveineuse lente de 0,1 par 0,1 mg en titration, à répéter toutes les 2-3 min jusqu'à la réversibilité de la dépression respiratoire (objectif : fréquence respiratoire > 15 /min). En cas d'échec après une dose cumulée de 2 mg, il faut rechercher une autre étiologie au coma. Il n'est pas recommandé de réaliser une antagonisation complètedès le bolus initial, du fait d'un risque du syndrome de sevrage aux opiacés (5,6).

Le tableau clinique consécutìf une surdose en opioïde est connu depuis longtemps. La mise sur le marché des produits de substitution telle que la méthadone a réduit considérablement le nombre d'intoxications mortelles parmi les toxicomanes`a l' héroïne. Néanmoins, l'augmentation de la prescription des analgésiques opioïdes et le mésusage festif des produits de substitution semblent modifier significativement l'épidémiologie habituelle des intoxications aux opioïdes et en faire un véritable problème de santé publique. L'urgentiste est au premier rang pour observer ces changements d'usage et de toxicité des opioïdes et pour contribuer ainsi à la toxicovigilance (2,6).

2. Les effets des opiacés

Les opioïdes découvert en 1960 par Hansen ont été introduit dans les protocoles anesthésiques dans le but de réduire la consommation en hypnotique et pour son effet stabilisateur hémodynamique en bloquant les récepteurs nociceptifs. Les opioïdes n'étaient pas utilisés pour des propriétés analgésiques. Hansen qui l'avait découvert avait délibérément refusé de le commercialiser. En effet il savait déjà les propriétés hyperalgésiques paradoxales ainsi que tous les effets secondaires finalement délétères pour le patient (3).

En bloquant les récepteurs nociceptifs l'opioïde permet l'inconscience, l'immobilisation, la stabilité hémodynamique par réduction du débit cardiaque sans réduction du débit coronaire, arrêt respiratoire facilitant la ventilation (3). L'épargne en opioïdes mets le patient a l'abris de nombreux effets secondaires liées aux propriétés sur différents récepteurs.

- ✓ Effets secondaires :
  - Dépression respiratoire : la consommation en opioïde peropératoire est fortement liée á une hypoxie en post-opératoire immédiat. Celui-ci est

très fréquent chez les patients obeses, BPCO, SAOS.

- Prurit
- Nausée vomissement
- Iléus, constipation, rétention urinaire
- Rigidité musculaire
- Retard de réveil
- La toxicomanie

✓ Immunosuppression :

Par leurs participation á l'angiogenèse, les opiacés favorisent le développement et les récidives de cancer. On note également la destruction des cellules NK et LT6.

✓ Neurotoxicité

✓ Hyperalgésie post-opératoire paradoxale responsable de consommation de morphinique, douleur chronique et toxicomanie.

✓ Douleur chronique

✓ Douleur aigue et agitation en SSPI

3. Opioid Free Anesthesia (O.F.A)

Il s'agit d'une anesthésie dépourvue ou avec très peu de dérivés de morphine (substance utilisée contre la douleur). C'est un virage en la matière. Quand le corps est plongé dans un coma, il ne ressent pas la douleur, contrairement aux idées reçues. Les Belges ont été les premiers à le faire en France, on commence. Un quart des anesthésistes la pratiquaient en 2013. Il est aussi possible de prédire la douleur de l'opération grâce à certains critères. Par exemple : si le patient est atteint de douleur chronique, s'il est dépressif, addictions. Les femmes et les jeunes sont également plus soumis aux risques. On modifie alors le protocole d'anesthésie selon

le patient, et ce pour un même type d'opération (7,8).

- Intérêts de l'épargne morphinique

Les opiacés sont utilisés en anesthésie à des fins d'anesthésie balancée, perte de conscience et analgésie, amélioration de l'hémodynamique par effet synergique et diminution des doses d'hypnotiques, faibles effets sur le cardiovasculaire et prévention du stress chirurgicale.

Avec l'épargne en opioïde permet :

- On évite tous les effets indésirables,
- Amélioration du confort et la satisfaction du patient,
- Une économie
- Améliore l'efficacité de la morphine en post-opératoire si nécessaires
- Éviter l'hyperalgésie post-opératoire
- Diminution de survenu de douleur chronique
- Anesthésie générale ; nociception (7,9)

- Médicaments utilisés
  - Analgésie multimodale : association de plusieurs médicaments aux actions différentes permettant de renforcer l'analgésie et éviter le recours aux morphiniques. Paracétamol, AINS, Dropéridol, Néfopam, Tramadol.
  - Gabapentinoïdes permettant une diminution de la douleur post opératoire dès 24h, avec pour principal effet indésirable un effet sédatif.
  - Corticoïdes : la Dexamethasone a un effet sur les NVPO et potentialise l'effet des anesthésiants locaux utilisés en ALR.
  - Lidocaïne : en intraveineux, elle a des propriétés anti-inflammatoire, analgésique, et anti-hyperalgésique. Bolus IV en induction puis entretien

per opératoire et même post-opératoire. A utiliser en absence de bloc de KT ou de APD de préférence. Permet une diminution de la douleur post opératoire ainsi une réhabilitation post-opératoire plus rapide.

- Kétamine : à faible dose 0,1 á 0,25 mg par Kilogramme possède une propriété anti-hyperalgésique. Bolus a l'induction puis dose d'entretien peropératoire. Permet une épargne morphinique et une réduction des NVPO.
- Alpha agoniste : Clonidine permet une réelle épargne morphinique, mais présente beaucoup d'effet secondaire notamment hémodynamique et Dexmédétomidine très utilisé en réanimation pour sédation en ventilation spontanée, très peu d'effet hémodynamique, effet on-off, mais pas d'AMM en anesthésie.
- ALR : à réaliser chaque fois que possible, calculer la dose toxique, Ropivacaine, levobupivacaine (10,11,12,13,14)

➢ Monitorage de l'OFA

o Absence de recommandation, néanmoins d'après la littérature on compte 3 éléments permettant une évaluation correcte de la balance analgésie nociception lors d'une anesthésie générale :

- La pupillométrie,
- ANI (Analgésia Nociception Index) et
- Le SPI (Surgical Pleth Index). (1,15)

Cependant ces éléments de surveillance ne permettent pas de prédire de la douleur post-opératoire ou de la consommation en morphinique. Chez les patients réveillés, on note une certaine corrélation entre la pupillométrie ou l'ANI et les scores de douleur obtenu par les échelles d'auto ou hétéroévaluation. L'utilisation

de ces outils en post-opératoireimmédiat n'a pas prouvé son efficacité. Il n'existe pas d'étude de l'application de ces outils chez les patients non communiquant (14,15)

- L'Index Bi spectral (BIS) avec un objectif aux alentours de 40% (35 -45) renseigne sur la profondeur de la narcose. Il n'existe pas de corrélation directe entre la profondeur de la narcose et le niveau de nociception, néanmoins une anesthésie suffisamment profonde reste de rigueur.
- Le train de quatre (TOF) permet d'évaluer la profondeur de la curarisation. Les objectifs à atteindre et à maintenir sont dictés par le type de chirurgie. Un TOF à 0 procure une aisance aux chirurgiens. Pour des niveaux de profondeurs plus bas, il est recommandé d'utiliser le PTC comme moyen de monitorage. Les électrodes seront posées aux bords internes de l'avant-bras pour la stimulation du nerf ulnaire et un autre capteur sur le pouce pour enregistrer la contraction du muscle adducteur du pousse.
- Les moyens de monitorage classiques. PNI, SAT, FC,
- EtCO2 évaluation de l'efficacité de la ventilation ainsi que du débit cardiaque. La mesure des gaz sont aussi des rigueurs.

Aucun de tous ces monitorages n'a été officiellement validé (15,16,17)

III. EFFETS SECONDAIRES ETPHYSIOPATHOLOGIE

1. Hyperalgésie-Anti hyperalgésie et chromisation de la douleur.

Les bolus d'opioïdes en per opératoire permettent en peropératoire d'avoir une stabilité hémodynamique, une réduction de la CAM des halogènes et des hypnotiques. Cependant ces effets sont éphémères car au réveil le patient présentera une hyperalgésie paradoxale ayant en conséquence une augmentation de la consommation en morphine avec tous les effets secondaires décrits (7,18).

- Par ailleurs, les morphiniques :
- Induisent une hyperalgésie dose dépendante, source de douleurs aigues et chroniques post opératoires.
- Favoriseraient la prolifération tumorale.
- Entraineraient une dépression immunitaire (7). Ces principales raisons justifient de diminuer voire de s'affranchir des opiacés tout en maintenant l'absence de douleur post opératoire (DPO), le confort du patient opéŕé et une réhabilitation rapide. Ce n'est pas la morphine qui devient inefficace mais le patient qui devient hypersensible`a la douleur. Cette surconsommation ne fait qu'augmenter les effets secondaires liés à la morphine.

La propagation de l'influx nociceptif dans la corne postérieure de la moelle épinière entraine l 'ouverture des canaux sodiques`a l 'extrémitéé du neurone préé-synaptique, libérant un afflux de Calcium et libérant les neurotransmetteurs (le glutamate notamment) qui vont être déversés dans la fente synaptique. Le glutamate va se fixer sur le récepteur N- méthyl-D-aspartate (NMDA) post synaptique . Le NMDA est alors activée et provoque l 'évacuation de l'ion Magnésium qui obstruait le canal du récepteur NMDA. Le Calcium afflue en post synaptique, propageant le

message nociceptif. Le Calcium post synaptique va également activer une enzyme appelée Protéine Kinase C. (6,10) Celle-ci va`a son tour activer le récepteur NMDA favorisant l'afflux du Calcium et donc du message nociceptif. Elle va aussi induire la synthèse du monoxyde d'azote (NO) qui de façon rétrograde va`a son tour favoriser la libération de glutamate dans la fente synaptique, entretenant l'afflux du Calcium, donc du message nociceptif. Il existe donc deux phénomènes d'auto-entretiens du message nociceptif qui sont à l'origine de l'hyper algésie secondaire (7).

Le morphinique se fixe sur son récepteur post synaptique. Les effets antalgiques de cette molécule vont activer les fibres inhibitrices du système nerveux central. Il n'y a donc pas de libération de Calcium en pŕé synaptique ni d'activation du neurotransmetteur (glutamate). Le récepteur NMDA est bloqúé par l'ion Magnésium, il n'y a pas d'afflux de Calcium en post synaptique donc pas de transmission du message nociceptif. **La morphine a donc un effet anti nociceptif**. (6, 17)

Mais le morphinique va activer aussi la PKC par l'intermédiaire du récepteur μ et entrainer une activation des récepteurs NMDA avec afflux massif de Calcium post synaptique et donc du message nociceptif. S'ensuit les mêmes mécanismes que ceux décrits précédemment. **La morphine a donc aussi un effet pro nociceptif. (7)**

La morphine est donc une substance anti et pro nociceptive. C'est la conjonction des deux qui va générer l'analgésie. Cette analgésie s'épuisera quand le phénomène facilitateur prendra le dessus du phénomène inhibiteur, se traduisant par une diminution puis une disparition des effets antalgiques de la morphine. (5, 6,7, 18)

Cette hyperalgésie a été mise en évidence avec la r2mifentanyl mais aussi les autres dérivés morphiniques. L'hypersensibilitéé peut également se traduire par une

tolérance aiguë à la morphine . Elle se définit comme une réduction progressive de l'efficacité de l'analgésie pour une même dose administrée, ce qui nécessite une augmentation des doses pour obtenir le même effet analgésique (7,15,16)

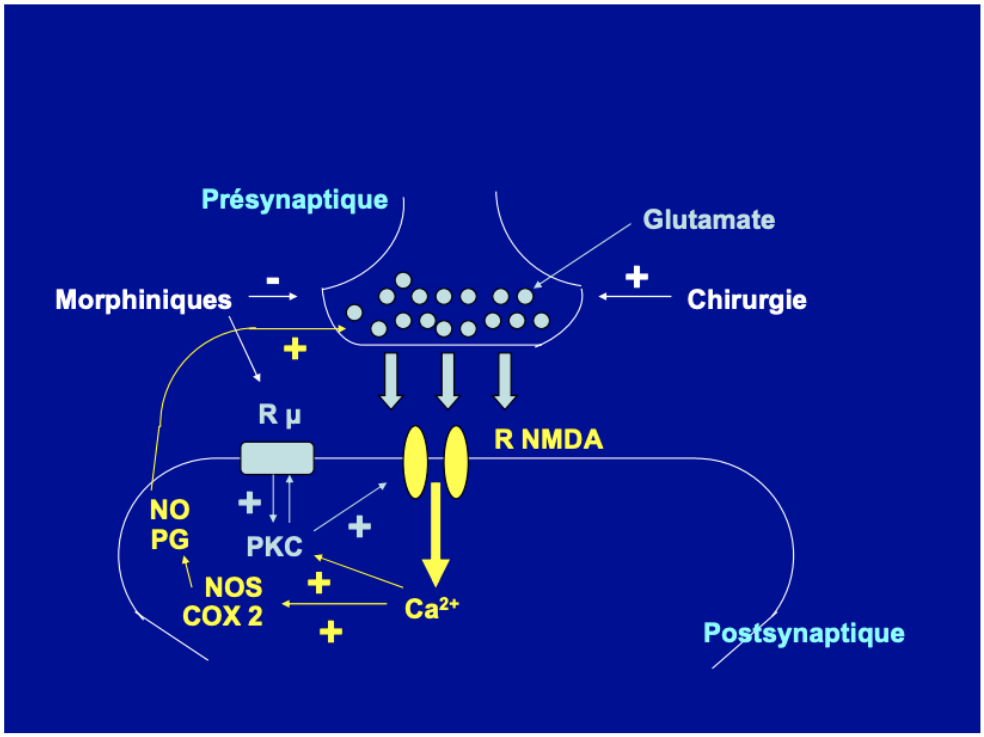


Figure3 : physiopathologie de l'hyperalgésie (7)

2. Nausée vomissement postopératoire

Les nausées et vomissements postopératoires (NVPO) sont définis comme toutes nausées et/ou vomissements survenant pendant les 24-48 premières heures après la chirurgie chez les patients hospitalisés. Les NVPO sont l'une des causes les plus fréquentes de l'insatisfaction des patients, avec des incidences rapportées de 30 % après anesthésie générale, 50 % après anesthésie halogénée et jusqu'à 80 % chez les patients à haut risque (8).

La physiologie des NVPO est complexe et imparfaitement comprise. Selon les connaissances actuelles, les structures cérébrales impliquées dans la physiopathologie des vomissements sont distribuées dans le bulbe du tronc cérébral et non pas centralisées dans une zone anatomiquement définie. Ces structures comprennent une zone de déclenchement (ChemoReceptor Trigger Zone), appelé également générateur central des vomissements, situé à l'extrémité caudale du quatrième ventricule dans l'area postrema et le noyau du tractus solitaire. Cette zone reçoit des signaux d'entrée d'afférences vagales du tractus gastrointestinal, mais peut également détecter les toxines émétogènes, des métabolites et des médicaments circulant dans le sang et le liquide céphalorachidien en raison de l'absence à ce niveau de barrière hématoencéphalique. (6,8,9)

Le noyau du tractus solitaire déclenche des vomissements par stimulation du noyau rostral, du noyau ambigu, du groupe respiratoire ventral, et du noyau dorsal du nerf vague. Les NVPO peuvent être déclenchées par des stimuli périopératoires comprenant les opioïdes, les anesthésiques volatiles, l'anxiété, les médicaments, et le mouvement. (10)

Les nausées et des vomissements d'anticipation ou d'anxiété semblent provenir du cortex cérébral, qui communique directement avec le noyau du tractus solitaire via plusieurs autres types de neurorécepteurs. Les médicaments antiémétiques ont été développés pour être efficaces sur les récepteurs 5- HT3, D2, NK1, H1 et Mach. (8) Toutefois, aucun antiémétique ne peut réduire l'incidence de NVPO à zéro. En fait, seulement 20 à 30 % des patients répondent à un des antiémétiques actuellement disponibles mais plusieurs d'entre eux, de mécanisme d'action différent peuvent être combinés en toute sécurité et efficacement pour réduire le risque de NVPO chez les patients à haut risque. Les nausées et les vomissements sont néanmoins toujours mal vécus, peuvent retarder la sortie du patient et augmenter les admissions imprévues à l'hôpital dans le cadre de la prise en charge ambulatoire. (9, 10,18)

Les facteurs de risques liés au patient sont :

- Le sexe féminin,
- Les antécédents de NVPO ou de mal des transports,
- Le fait de ne pas fumer,
- L'âge.

Les facteurs liés à l'anesthésie sont :

- L'utilisation des halogénés,
- La durée de l'anesthésie,
- L'utilisation per-postopératoires des opioïdes,
- L'utilisation du protoxyde d'azote.
- Le score de référence est le score d'APFEL (8,10,11)

Chez l'enfant, une seule étude est à notre disposition qui identifie 4 facteurs de risque indépendants de vomissement :

- La durée de la chirurgie supérieure à 45 minutes,
- L'âge supérieur à 3 ans,
- Les antécédents de vomissement postopératoires chez les parents et/ou dans la fratrie
- La chirurgie du strabisme, les amygdales et l'oreille moyenne. (8, 9)

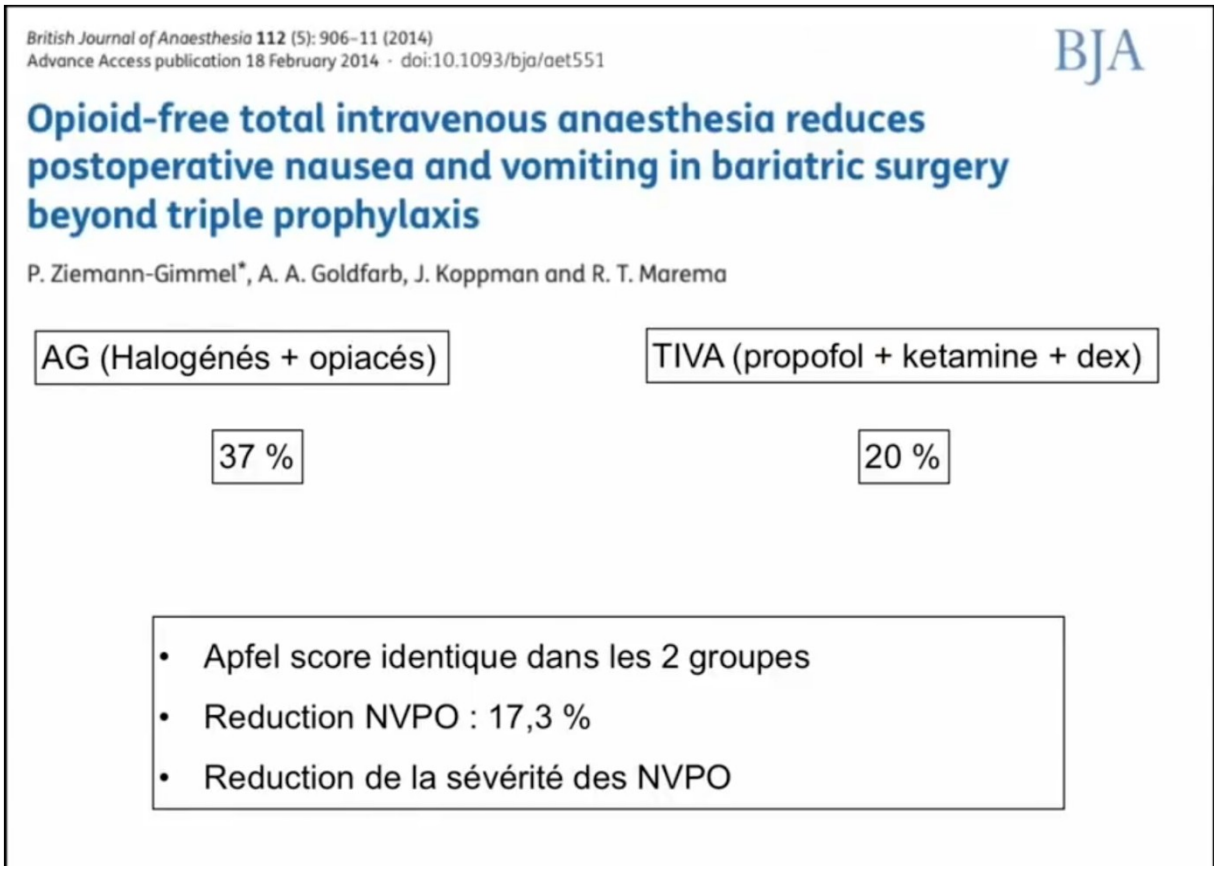


Figure 4 : Réduction des NVPO par l'OFA (9)

3. Détresse respiratoire et hypoxémie post opératoire

Chez les patients présentant une complication respiratoire postopératoire liée aux opiacés on observe une respiration ataxique composée d'apnées en majorité centrales entrecoupées de courtes périodes de reprise ventilatoire ou de phases d'hypoventilation. La thérapie par pression positive continue (CPAP) est généralement inefficace chez ces patients et des modes ventilatoires plus sophistiqués comme la servo ventilation ou la ventilation à deux niveaux de pression avec rythme respiratoire contrôlé sont nécessaires. Les patients âgés ou souffrant de troubles respiratoires chroniques (BPCO, SAS…) semblent plus à risque que les autres. (11,12)

Au niveau respiratoire, nous savons que les opiacés exogènes agissent par leur récepteur m sur le central pattern generator et par leur récepteur d sur le pontine respiratory group. 7 Mais il semble qu'ils aient également un effet sur certaines zones du cortex associées à la respiration. Ils provoquent donc une diminution de la fréquence respiratoire et de l'amplitude de celle-ci (diminution du volume courant) aboutissant à une diminution de la ventilation minute. La réponse ventilatoire au CO2, principal stimulant de la respiration nocturne, est également diminuée par les opiacés. (11, 13)

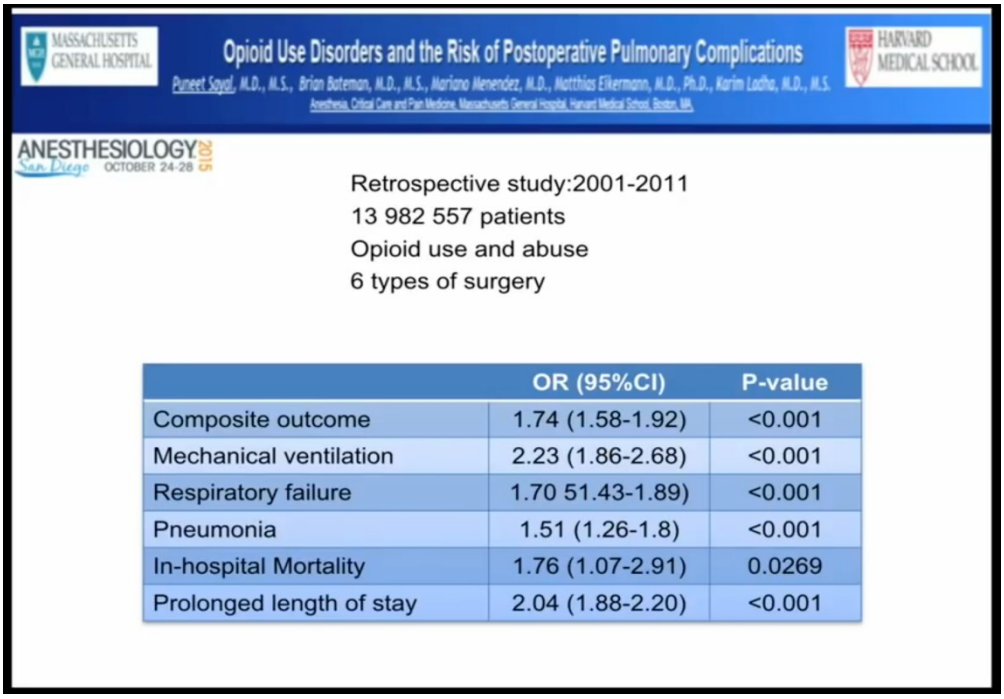
Pendant la journée, on observe peu de dépressions respiratoires chez les patients traités au long cours par des opiacés car le principal stimulus respiratoire reste l'éveil lui-même avec une respiration qui peut être volontaire. Ainsi, même si les opiacés ont un effet dépresseur sur le système respiratoire, la ventilation reste assurée. Pendant la nuit, le stimulus lié à l'éveil disparaît brusquement et c'est le taux de gaz carbonique (PaCO2) qui pilote notre respiration : si la PaCO2 augmente la ventilation augmente et si au contraire la PaCO2 diminue la ventilation diminue

jusqu'à ce que la PaCO2 retrouve sa valeur cible. Il existe même un niveau de PaCO2 au-dessous duquel la ventilation cesse complètement (seuil d'apnée). Quand la respiration diminue ou cesse, la PaCO2 augmente rapidement et stimule à nouveau la respiration. (14,15,16)

Au niveau anatomique, deux régions sont particulièrement impliquées dans la genèse du rythme respiratoire : le pré-Bözingercomplex (génération du rythme respiratoire) et le noyau rétrotrapezoïde (sensibilité au CO2), situés tous deux dans la partie ventrolatérale de la médulla. Dans le premier de ces deux centres, des neurones sensibles aux opiacés ont été retrouvés, ce qui permet d'expliquer en tout cas la baisse de la fréquence respiratoire observée sous opiacés. Associée à cette baisse de fréquence respiratoire, on observe également sous opiacés une diminution de l'amplitude de la respiration (diminution du volume courant), ce qui provoque une diminution de la ventilation minute. En effet, on observe parfois en plus des apnées centrales et obstructives, des phases d'hypopnée prolongée correspondant à des phases d'hypoventilation. Comme autres effets des opiacés sur le système respiratoire, on observe encore une diminution de la compliance de la cage thoracique, une certaine rigidité de la musculature abdominale de même qu'une obstruction sus-glottique.(15,16)

Lors d'une dépression de ces centres par les opiacés, cette préactivation diminue en parallèle avec le drive inspiratoire et explique une possible obstruction des voies aériennes supérieures d'où la présence d'une augmentation d'apnées non seulement centrales mais aussi obstructives sous opiacés. Les patients les plus âgés, ceux qui souffrent d'une bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) sont les plus à risque pour ce type d'événement.13 Il semble aussi que les patients souffrant préalablement d'apnées du sommeil présentent une aggravation de leur

pathologie sous opiacés. (8,11,12)



	OR (95%CI)	P-value
Composite outcome	1.74 (1.58-1.92)	<0.001
Mechanical ventilation	2.23 (1.86-2.68)	<0.001
Respiratory failure	1.70 51.43-1.89)	<0.001
Pneumonia	1.51 (1.26-1.8)	<0.001
In-hospital Mortality	1.76 (1.07-2.91)	0.0269
Prolonged length of stay	2.04 (1.88-2.20)	<0.001

Figure 5 : Complications respiratoires postopératoires liées aux opiacés (12).

4. Immunosuppression

Les opiaces favorisent la progression et la récidive des cellules cancéreuses contrairement aux AINS et aux anesthésiants locaux qui préviennent cette progression. Par leurs action positive sur l'angiogenèse, les opiaces améliorent la vascularisation des cellules tumorales et de ce fait, leurs progressions et leurs localisation secondaires (6,9). Des études ont été réalisée in vitro et ont apportées la preuve de cette angiogenèse induite mais aussi du caractère létal des opiaces sur les cellules naturels killer (NK). Les NK étant une des premières barrières en termes de réponse immunitaire. Les opiaces pourraient donc être responsable d'une progression et une récidive des cancers angiogenèse-dépendant (6,12.15).

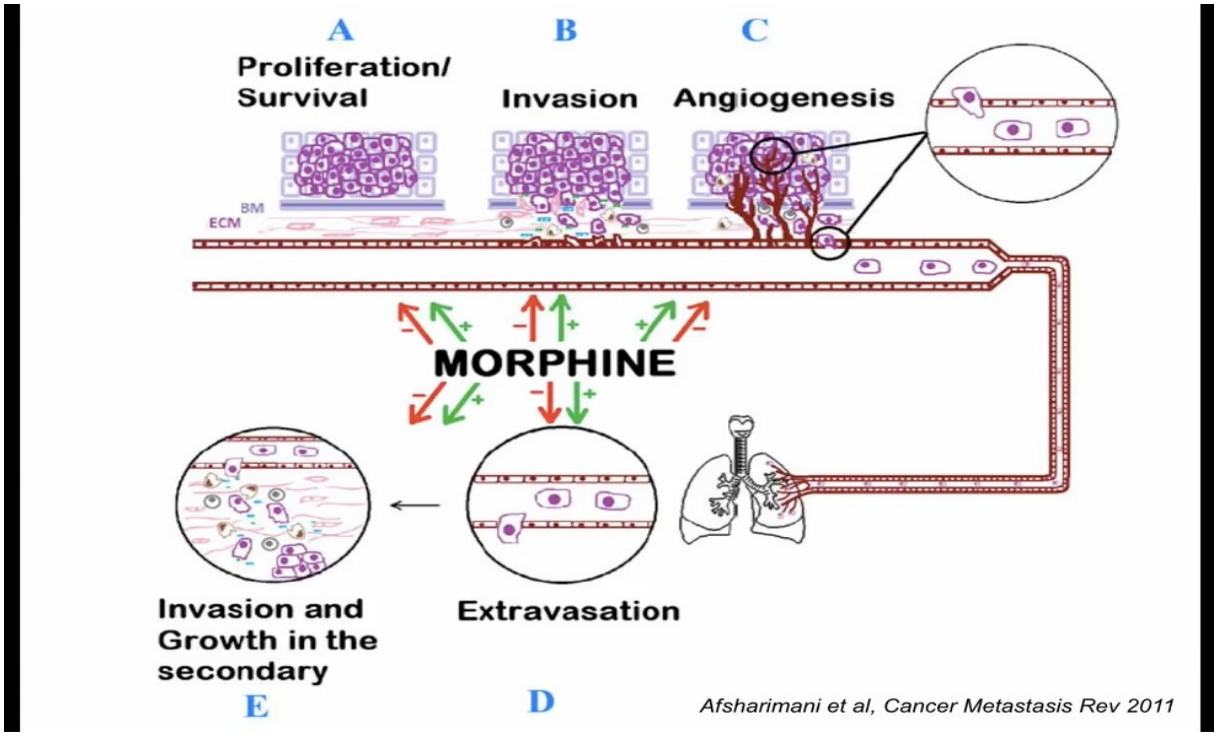


Figure 6: immunosuppression induite par les opiacés (6)

5. Iléus paralytique postopératoire

Récemment découverte comme pouvant être une complication postopératoire d'une chirurgie non abdominale, décrite dans la chirurgie rachidienne par exemple est associé à une augmentation de la morbidité postopératoire et a une majoration de l'inconfort et l'insatisfaction du patient (16). Cette complication peut aboutir à des péritonites sur perforation digestive, infections nosocomiales, dénutrition, atrophie musculaire tout ceci pouvant prolonger la durée d'hospitalisation. La prise d'opiacé est associée à cette dysfonction, un iléus postopératoire dans les procédures chirurgicales non abdominales et une majoration de celle-ci en chirurgie viscérale par action sur la musculature lisse essentiellement. (16,17).

6. Délire et trouble cognitif postopératoire

Très fréquent en chirurgie gériatrique. Après une chirurgie majeure, 25 à 40% des patients développe précocement un trouble cognitif contre 12 à 15% de façon tardive (18,19). Ce trouble est associé à un long séjour en dehors du domicile, le stress chirurgical et a une mortalité a un an très élevé. Les patients qui développent le delirium post opératoire ont une forte probabilité vers une démence. Les opiacés sont l'une des principales causes du delirium. Il a été démontré que les patients sous PCA-morphine avaient de fort risque de faire cette complication (18,19,20). C'est là tout l'intérêt de mettre en place des protocoles de réhabilitation accélérée après chirurgie (RAAC) notamment en viscérale et en orthopédie.

7. Addiction et toxicomanie

La toxicomanie aux opiacés existe et reste une préoccupation mondiale puisqu'elle concernait en 2007, toutes consommations confondues, entre 15,2 et 21,1 millions de personnes (21). En France, l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (UNODC) estimait qu'elle concernait en 2009 entre 171 000 et 205 000 personnes. Concernant l'héroïne, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies, OFDT, évaluait à 360 000 le nombre d'« expérimentateurs », ayant fait au moins un usage au cours de la vie (2).

L'usage d'opioïdes, qu'il s'agisse d'un stupéfiant ou d'un antalgique, expose au risque d'overdose mortelle. Ainsi, aux États-Unis, dans le dernier rapport des centres anti-poisons, les effets toxiques en rapport avec la consommation d'un opioïde occupaient une place significative dans les causes d'appels téléphoniques : oxycodone (4,7 % des appels), Tramadol (2,24 %), morphine (1,95 %) et méthadone (1,21 %) (21). Les opioïdes étaient responsables en 2009 de 266 décès, soit 9,59 % des décès. Depuis 1999, il a été rapporté aux Etats-Unis, une augmentation

significative du nombre de décès liés aux antalgiques opioïdes en comparaison`a ceux liés aux produits stupéfiants, avec une alerte particulière pour la méthadone (22). La crise des opiaces aux USA actuellement tue plus que les armes à feux. Les chiffres ont encore progressé en 2017 avec un cout total de plus de 504 milliards de dollars.

IV. DROGUESET MECANISMES D'ACTION

1. Antalgiques non morphiniques ou multimodale

Aujourd'hui, la stratégieanalgésiquebalancée comporte de plus en plus l'association d'antalgiques avec des agents anti hyperalgésiques et des techniques d'analgésie locale ou locorégionale. L'objectif est de renforcer l'analgésie tout en diminuant les doses de morphiniques, limitant ainsi leurs effets secondaires, le risque de douleur chronique post chirurgicale (DCPO) et permettant une réhabilitation précoce (23)

- **Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) (Kétoprofène®)**

Antalgiques de palier I selon l'Organisation Mondial de la Santé (24), il est recommandé de les associer à la morphine . Ils ont une réelle efficacité dans la prise en charge des 48 premières heures post opératoires. Dans une prise en charge multimodale postopératoire, ces antalgiques diminuent de 30% la consommation de morphine postopératoire (25)et donc ses effets secondaires en diminuant de 30% les NVPO. Cependant ces molécules présentent des contre-indications pouvant limiter leur utilisation :

- Hypersensibilité/allergie au Kétoprofène
- Hémorragie en évolution
- Ulcère gastroduodénal
- Insuffisance hépatique ou rénale sévère
- Insuffisance cardiaque
- Asthme associé à une rhinite (25,26,27)

La complication la plus fréquente reste le saignement au niveau du site opératoire, majoré lorsque la dose et la durée d'administration sont élevées (28)

- **Néfopam (Acupan®)**

Antalgique central non morphinique de palier II (29), il possède des propriétés anti hyperalgésiante s (30). Son mécanisme d'action intervient au niveau présynaptique en bloquant les canaux sodiques et calciques, limitant ainsi la présence de glutamate dans la fente synaptique. L'utilisation du Néfopam a montré son intérêt en termes de réduction de la tolérance aiguë à la morphin e (29). L'analyse de la littérature n'est pas assez abondante concernant la diminution des scores de douleur dans l'association Néfopam-Morphine.

Le Néfopam présente un certain nombre d'effets secondaires notamment : nausées, effets atropiniques et diminution du seuil épileptogène.Son utilisation sera contre indiquée chez les patients ayant un glaucome à angle fermé ainsi que les patients ayant une rétention urinaire liéeà des troubles utero prostatiques. Ses effets tachycardisant doivent être pris en compte chez les patients porteur d'une maladie cardiovasculaire. Enfin il est contre indiqué en cas de convulsion et d'épilepsie (30).

- <u>Paracétamol</u>

Antalgique utilisé aux doses recommandées de 3 à 4 gr/24h chez l'adulte, il peut être administré chez la majorité des patients du fait de ses contre-indications peu nombreuses hormis l'insuffisance hépatique où dans ce cas il faudra diminuer la dose de moitié. Cependant il n'est pas recommandé d'utiliser seul le paracétamol en association avec la morphine dans les chirurgies à douleur modérée à sévère. Son bénéfice reste modeste : deux études ont montré que le paracétamol diminuerait la consommation de morphine administrée en mode PCA d'environ 10 mg sans diminuer les effets secondaires des morphiniques (29,30)

- <u>Tramadol</u>

Antalgique central non morphinique de palier II (30,31), agoniste mu , l'association paracétamol -tramadol montrerait une supériorité analgésique par

rapport à chacun des médicaments utilisé seul , en particulier dans les douleurs dentaires, orthopédiques ou gynécologiques (31). Les principaux effets secondaires du Tramadol sont les sueurs et les nausées -vomissements très invalidants pour les patients. En pratique : 30 min`a 1 heure avant la fin de la chirurgie.

- Paracétamol 1 gr IVL
- AINS 100mg IVL (50 mg si poids<50 kg)
- Néfopam 20 mg IVL

Si un antalgique est contre indiqué, le remplacer par du Tramadol 100 mg en IVL.

- Glucocorticoïdes: **Dexamethasone**

Elle a une place incontestable dans la prévention des NVPO (4mg`a l'induction) et également un rôle important dans la prévention des douleurs postopératoires à la dose de 8mg chez l'adulte et 0,15mg/kg chez l'enfant. Par ailleurs, la dose de 8mg de Dexamethasone augmenterait la durée de l'analgésie des blocs périphériques (32). La Dexamethasone a un pic d'efficacité entre 1 et 2heures avec une dose moyenne de 8 mg. Il est donc important d'administrer cette molécule avant l'incision, à l'induction.

En dehors d'une instabilité de la glycémiepéri-opératoire, surtout chez le diabétiqueinsuline dépendante, la Dexamethasone n'entraine pas d'effet indésirable sévère tel qu'une augmentation du risque infectieux (30,32).

2. Médicaments anti hyperalgésiques

- **Gabapentine: Prégabaline (Lyrica®)**

Leur utilisation permet de réduire l'intensité douloureuse des 24 premières heures postopératoires, la consommation de morphine et le risque de NVPO. La dose unique préconisée chez l'adulte pourrait être entre 900 et 1200mg per os 2h avant la chirurgie (32,33). Mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données qui ne sont que préliminaires.

Elles sont responsables d'une augmentation du risque de sédation, de vertiges et de troubles visuels. Il n'y a aucun effet détectable sur la prévention de la douleurs chroniques postopératoire (33). Si on considère la balance bénéfice/risque, particulièrement chez le sujet âgé et/ou insuffisant rénal, ces molécules n'ont pas leur place en utilisation systématique, ni en chirurgie ambulatoire (33,34). Il n'y a pas de preuve de l'intérêt de les associer à la Kétamine (30,34). L'anti hyperalgésique de choix est la Kétamine (35). Les patients pour qui ces molécules sont bénéfiques en postopératoire sont ceux opères de chirurgie lourdes pro nociceptives comme les arthroplasties, la chirurgie du rachis et les amputations (33).

- **Protoxyde d'azote (N2O)**

La propriété antagoniste du récepteur NMDA du N2O a été mise en évidence et une étude expérimentale a montré son effet préventif sur l'hyperalgésie induite par les morphiniques (33, 34, 35)

- **Ketamine**

✓ **Rappels pharmacologiques**

La kétamine, synthétisée en 1962, est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Elle appartient à la famille des anesthésiques intraveineux et elle est dotée de propriétés analgésiques et anti hyperalgésiques (32,35). 34)Elle se

présente sous la forme d'un mélange racémique : les formes S(+) et R (-) kétamine. La forme S (+) kétamine est la plus active (34) La kétamine est très liposoluble et passe la barrièrefœto-placentaire.

- ❖ Le délai d'action est court: 15-60 sec en IV ; 15 min en IM : 30 min per os.
- ❖ La durée d'action : 5 à 10 min en IV :15 à 25 min en IM.
- ❖ La demi-vie d'élimination : 2 à 3 h chez l'adulte : 1h30 à 2 h chez l'enfant. (35)

Elle est dégradée presque exclusivement au niveau hépatique. Elle est administrée par voie intraveineuse. Les voies intramusculaires et intra rectales sont parfois utilisées chez l'enfant en cas d'administration unique`a visée sédative (35,36)

- ✓ <u>Effets indésirables</u>

Les principaux effets indésirables de la kétamine sont :

- Les effets psychodysleptiques pour des doses élevées ou lors d'administration IV trop rapide de faibles doses. Ces effets peuvent être contrés en associant systématiquement une benzodiazépine (Midazolam®) (36,37).
- Une augmentation des secrétions salivaires et bronchiques par effet vagolytique, prévenues par l'atropine la sédation
- Le retard de réveil
- Lesmycologies
- Le nystagmus/ la diplopie
- L'hypertension intra crânienne, l'AVC
- L'hypertensionartérielle
- L'insuffisance cardiaque, coronarienne - la thyréotoxicose
- Laschizophrénie (36,38)

✓ <u>Indications et Contre-indications</u>

La Neurotoxicité du conservateur qui contre indique l'administration de la kétamine en péri-médullaire.

- En anesthésie :

En raison de ses effets cardiovasculaires stimulants, de ses propriétés bronchodilatatrices, de l'absence de dépression respiratoire et du maintien du contrôle des voies aériennes supérieures, la kétamine reste un agent de référence pour l'anesthésie :

- Du patient en état de choc
- Du patient asthmatique
- Enmédecine de guerre, de catastrophe ou des pays en voie de développement
- Deprocédures douloureuses de courte durée telles que les pansements de grand brulé... - en prémédication (per os, intra nasale), en sédation (intra rectale) chez l'enfant (32, 33)

- En analgésie post opératoire :

L'analgésie induite par la kétamine est médiée par l'interaction avec de nombreux systèmes au niveau spinal, notamment les récepteurs NMDA. La kétamine, seule, produit une analgésie de faible intensité. En revanche, elle potentialise l'action analgésique des morphiniques. Combinée à la morphine pour une analgésie contrôlée par le patient (PCA), par exemple 1 mg de kétamine par Mg de morphine, elle permet de diminuer la consommation totale de morphine. Lors d'une titration en morphine, l'administration de 5 à 10 mg de kétamine permet de diminuer de moitié les besoins en morphine (34,36)

- Effet anti hyperalgésique / Prévention de la chronicisation des douleurs aigues / Traitement des douleurs chroniques:

Administrée à faibles doses en péri-opératoire, la kétamine permet la prévention de l'hyperalgésie post opératoire et de la chronicisation des douleurs aigues. En bloquant l'activation des récepteurs NMDA, elle inhibe les mécanismesà l'origine des douleurs postopératoires à long terme (32,35,38)

Associée aux antalgiques de palier I et II dans le cadre d'une analgésie multimodale, elle réduit la consommation de morphine tout en augmentant son efficaciťé et en réduisant ses effets secondaires notamment la sédation (36).

Dans les douleurs chroniques (neuropathiques en particulier), l'association de faibles doses de kétamine aux antalgiques non morphiniques constitue une alternative de choix. Dans toutes ces indications, la kétamine, utilisée à doses sub-anesthésiques est rarement responsable d'effets secondaires notables (39). Kissin et al proposent une classification intéressante des doses de kétamine pouvant être administrées:

- 0,5 mg/kg : effet analgésique vis`a vis de la douleur aigue post opératoire aux doses sub-anesthésiques
- 0,25 mg/kg : effet anti-allodynique sur la douleur subaiguë ou chronique aux doses sub-anesthésiques
- 0,07 à 0,15 mg/kg : effet anti hyperalgésique et diminution de la tolérance aux morphiniques (doses faibles auxquelles elle n'a aucun effet analgésique direct, dose d'entretien sous OFA) (39)

Nouvelles recommandations de la SFAR 2016 pour l'utilisation de la kétaminepéri-opératoire

La kétamine peut être utilisée en per opératoire quel que soit le type de chirurgie :

- Pour les chirurgies très douloureuses: 0,5mg/kg`a l'induction anesthésique (pour éviter les effets psychodysleptiques, injection douce ou associée au Midazolam) puis 0,125 à 0,25mg/kg/h ou bolus de 0,25mg/kg toutes les heures pendant la durée de l'anesthésie et si la chirurgie est supérieureà 2 heures. La perfusion ou les bolus seront arrêtés 30min avant la fin de la chirurgie (37,39).
- Pour les chirurgies modérément douloureuses : 0,25mg/kg`a l 'induction anesthésique puis 0,25mg/kg/h ou bolus de 0,15mg/kg toutes les heures si la chirurgie est supérieureà 2 heures. Arrêter la perfusion ou les bolus 30min avant la fin de la chirurgie (39).

La poursuite de l'administration de la kétamine en post opératoire en PSE accroit le risque d'hallucinations et ne majore pas de façon importante l'effet analgésique (40). Il n'est pas recommandé d'utiliser l'association morphine et kétamine dans la PCA. L'administration de la kétamine en péri -médullaire est contre-indiquée en raison de la Neurotoxicité de son conservateur.

- Les sujets âgés& les enfants:

Pour l'utilisation de la kétamine en péri-opératoire, on a moins de données chez l'enfant et le sujet âgé (>75ans)

Une étude d'Abback et al. Montre que la posologie de 1mg/kg de kétamine ne présente pas d'effet d'épargne morphinique chez les enfants bénéficiant d'une amygdalectomie. La kétamine a également été utilisé chez l'enfant en infiltration sur

le site chirurgical de l'amygdalectomie. Elle semble montrer un bénéfice en termes de douleur postopératoire et de besoin d'antalgiques. Sonefficacité en infiltration locale a également été démontré dans la chirurgie de la fente palatine chez l 'enfant où la kétamine est supérieureà l'anesthésie locale à la bupivacaïne (39,40). Une autre étude de Khademi et al. En 2011 a montré que l'efficacité de la kétamine serait plus importante en infiltration locale des loges amygdaliennes comparéeà l'injection d'un bolus IV de 1mg/kg. L'injection IV de Kétamine chez le sujet âgé se discute au cas par cas. Ils sont plus sujet à des trouble dysleptique et agitation en postopératoire.

- Les toxicomanes:

La kétamine est recommandée chez les toxicomanes en per opératoire car ils ont un risque accru de douleur post opératoire et de risque de chronicisation de la douleur (40). En postopératoire si l'EVA est supérieureà 4 malgré la mise en place d'une analgésie multimodale et de morphiniques postopératoires, elle peut être administrée à la dose de 0,1 à 0,5mg/kg en IVL (60sec) associéeà du Midazolam 0,03mg/kg titré pour éviter les manifestations psychodysleptiques (38).

- Les douleurs réfractaires cancéreuses:

La kétamine peut être prescrite per os avec un protocole établi, elle est délivrée uniquement par une pharmacie hospitalière. La prise régulière de kétamine comporte certains risques : toxicité urologique, hépatique, cognitive, addiction (36)

- Lidocaïne

Nouvelles recommandations de la SFAR 2016 pour l'utilisation de la kétamine péri-opératoire

Accord fort G2+: il est probablement recommandé d 'administrer de la lidocaïne en IV et en continu à la dose de 1-2mg/kg en bolus puis de 1-2mg/kg/h chez le patient adulte opéré d'une chirurgie majeure (abdomino-pelvienne, rachidienne) et ne bénéficiant pas d'une analgésie péri-nerveuse ou péridurale concomitante dans le but de diminuer la douleur post opératoire et améliorer la réhabilitation (26, 28, 37)

Son efficacité est moindre que l'anesthésie par cathéter péridural, mais l'analgésie par péridurale étant plus indiquée dans les laparotomies, la dilution Xylocaïne-Kétamine est plus indiqué sur les laparoscopies (26).

- Propriétés

Injectée dans les tissus , à proximité d'un nerf, elle inhibe la propagation de l'influx nerveux par blocage des canaux sodiques, empêchant leur dépolarisation. Par voie systémique, elle a des propriétés :

- Analgésiques, elle réduit les décharges neuronales périphériques et augmente le seuil d'excitabilité des fibres A delta et C.
- Anti hyperalgésique, elle inhibe les récepteurs NMDA et diminue les phénomènes d'hypersensibilité au niveau médullaire.
- Anti-inflammatoires, elle inhibe les médiateurs de l'inflammation et diminue donc l'œdème régional (40, 41)

- Études

En bolus, elle diminue la MAC per opératoire de 0,23% (36) ou la cible de l'hypnotique IV en cas de double AIVOC (38).

En bolus, puis IVSE pendant les 24 premières heures (vs placebo), elle diminue la consommation d'halogènes et de morphiniques pendant la chirurgie et dans les 24h qui suivent en chirurgie viscérale (Colectomie sous cœlioscopie) (40). Commencée avant une chirurgie abdominale majeure et continuée pendant 24h (bolus IV 30 min avant incision puis IVSE une heure après chirurgie).Koppert et al. Ont démontŕé qu'elle permet une économie de 75% de morphinique vs un groupe placebo, et qu'elle diminue la douleur en condition dynamique (28). Elle permet une levée de l'iléus post opératoire plus précoce et ainsi un retour à l'aptitude à la rue plus rapide pour la chirurgie colorectale, la néphrectomie par lobotomieet la cholécystectomie par coeliochirurgie (40, 41).

Elle permet également un effort de toux plus précoce, un lever plus rapide et une diminution de la consommation de morphine (40). Son intérêt est donc confirmé en coeliochirurgie, en chirurgie gynécologique, sur les prostatectomies et sur les néphrectomies (41). Les résultats sont encourageants sur la chirurgie bariatrique et en chirurgie ambulatoire (41). Chez certain patient il est recommandé de ne pas utiliser la lidocaïne. Ces patients ne seront pas éligibles à la pratique de l'OFA ; notamment :

- Patienttrès instable sur le plan hémodynamique,
- Patientcardiopathie droite,
- Patienthypovolémique (concentration plasmatique),
- Patient insuffisant hépatique (élimination hépatique) ou chirurgie nécessitant des clampages hépatiques.
- Patient des urgences (pas assez explorés). Prudence chez un patient sous antiarythmique et Bêtabloqueurs.

3. Les alphas agonistes :

➢ La Dexmédétomidine :

La Dexmédétomidine est un alpha -2 agoniste très sélectif avec un rapport de sélectivité alpha -2/alpha-1 sept fois plus élevé que celui de la Clonidine . Ses principaux effets sont un effet sédatif sans effet dépresseur respiratoire, ainsi qu'un effet antalgique. Son utilisation clinique a été autorisée depuis 1999 aux États-Unis. Ses propriétés en font une molécule particulièrement attractive dans de nombreux domaines d'anesthésie et de réanimation. Actuellement l'AMM n'est pas obtenu en anesthésie (42).

Après injection intraveineuse, la Dexmédétomidine a un délai d'action d'une quinzaine de minutes, le pic plasmatique étant atteint en 1 heure en perfusion continue. La demi-vie d'élimination est d'environ 2,5 h. La fixation aux protéines plasmatiques est très enlevée, avec une fraction libre de 6 %. La Dexmédétomidine est métabolisée par le foie par le biais du cytochrome P450 et glycuroconjugaison. Il n'existe pas de métabolites actifs ou toxiques connus. La pharmacocinétique et les effets hémodynamiques sont peu modifiés chez des volontaires insuffisants rénaux, avec une durée de l'effet sédatif de dureté légèrement augmentée (40,42).

Les études sur volontaires sains ont été réalisées à des concentrations plasmatiques de 0,7 à 1,2 $ng.ml^{-1}$ correspondant aux dosages recommandés en pratique, et jusqu'à 8 $ng.ml^{-1}$.Ces études montrent un effet sédatif dose dépendant. Jusqu'à 1,2 $ng.ml^{-1}$ les patients sont de plus en plus profondémentsédatés avec diminution du BIS`a 40-50 mais facilement réveillablesavec retour immédiat du BIS`a la normale (40).

L'effet sédatif de la Dexmédétomidine est parfois apparenťe au sommeil physiologique. Certaines études électro-encéphalographiques ont retrouvé des

tracés similaires à ceux observés au cours du stade 2 du « non rapideyemovement » (NREM) sleep(43). De plus l'action centrale de la Dexmédétomidine emprunterait des voies physiologiques du NREM sleep au niveau du locus ceruleus et du noyau ventro-latéral préoptique hypothalamique . Quatre heures après la fin de la perfusion, la vigilance est normale chez tous les volontaires. Les tests de mémoire effectué le lendemain de la perfusion montrent que la mémoire retro et antérograde est préservée jusqu'à 1,2 $ng.ml^{-1}$ mais complètement abolie à partir de 1,9 $ng.ml^{-1}$ (44)

Les tests respiratoires montrent que la ventilation est préservée même aux plus hautes doses testées. Il est observé une augmentation modérée de la capnie (environ 45 mmHg) dès le palier de 1,2 $ng.ml^{-1}$, mais sans augmentation supplémentaire aux dosages les plus hauts. La réponse ventilatoire à l'hypercapnie est préservée (43,44).

Les effets antalgiques sont significatifs, bien que modestes compares au rémifentanil, avec une diminution de la douleur induite par le chaud ou le froid, ainsi qu'une diminution de la décharge noradrénergique induite par la douleur (43).

Les effets hémodynamiques sont d'abord induits par la sympathisésrésultante de l'effet alpha-2 agoniste central. Quelle que soit la dose utilisée, les concentrations de noradrénaline et d'adrénaline plasmatiques sont significativement diminuées. A faibles doses les effets hémodynamiques sont une diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. Mais à fortes concentrations (supra-thérapeutiques) sont observées une hypertension artérielle ainsi qu'une augmentation des résistances veineuses périphériques et une diminution du débit cardiaque probablement par effet alpha-2 périphérique (44,45).

L'utilisation de doses supra -thérapeutiques chez les volontaires sains

suggèreune faible dangerosité de la Dexmédétomidine en cas de surdosage en l'absence de pathologie cardiaque. Il a été rapporté 3 cas de surdosages accidentels en periopératoire sans incidence hémodynamique et avec un réveil normal dans l'heure suivant la fin de la perfusion (45,46).

- **La Clonidine**

C'est un alpha 2 agoniste moins sélectif que le Dexmédétomidine.

Pharmacodynamie :

Le chlorhydrate de clonidine agit relativement vite. La tension artérielle s'abaisse dans les 30 à 60 minutes après l'administration d'une dose orale, et l'effet maximum survient en 2 à 4 heures. Chez l'humain en décubitus dorsal, la baisse de la tension artérielle produite par de fortes doses de clonidine n'influe pas de façon appréciable sur la circulation rénale (48).

Absorption : Les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de clonidine culminent au bout d'environ 3 à 5 heures. Chez l'être humain, l'administration orale d'une dose unique de 390 µg entraîne un taux plasmatique important (0,20 µg % de clonidine), décelable au bout d'une heure (47).

Distribution : La clonidine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 30 à 40 % (49).

Métabolisme : Environ 50 % de la dose absorbée est métabolisée dans le foie. Quatre métabolites différents ont été décelés chez l'être humain (46,47).

Excrétion : Vingt-quatre heures après l'administration orale du médicament, environ 40 % à 60 % de la dose absorbée se retrouve telle quelle dans l'urine. La clonidine est excrétée dans le lait maternel. La clonidine IV à une demie vie de 17h mais chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, elle s'étire jusqu'à 41 heures. Chez l'Homme, 65 % du médicament administré par voie orale est éliminé dans

l'urine, et environ 22 % le sont dans les selles (49).

Les mécanismes de l'action analgésique :

Les mécanismes de la clonidine sont très différents selon la voie d'administration utilisée. L'effet analgésique de la clonidine est dû à son effet central lors de son administration systémique ou rachidienne. Lorsque l'injection de clonidine est périnerveuse, les mécanismes mis en jeu sont des mécanismes locaux, nerveux, la clonidine se comportant in vitro d'une manière très similaire aux anesthésiques locaux en entraînant un bloc deconduction nerveux (50).

Les études cliniques sont en accord avec les travauxexpérimentaux, suggérant une action locale et non systémique de la clonidineadministrée par voie périnerveuse (47). L'addition de clonidine dans un bloc axillaire améliore le confortpostopératoire en réduisant de manière dose-dépendante la consommationpostopératoire d'antalgiques ainsi que le nombre des patients qui vont nécessiter un traitement antalgique.

Administrée par voie intraveineuse, la clonidine prévient mais également traite le frisson postopératoire avec une épargne morphinique considérable. C'est également vrai par voie intrathécale où de faibles doses de clonidine réduisent fortement l'incidence des frissons induit par les anesthésiques locaux au cours de la césarienne (48). L'adjonction de très faibles doses de clonidine (30 µg) semble être aussi efficace par voie péridurale pour faire cesser les frissons parfois impressionnants qui surviennent lors de l'installation du bloc des anesthésiques locaux (47), mais aucun travail clinique n'a évalué directement cette indication aujourd'hui. L'adjonction de clonidine par voie péridurale comme adjuvant ne peut donc pas être systématiquement

recommandée pour prévenir le frisson sous anesthésie péridurale, mais représente probablement un excellent adjuvant de seconde intention (48).

Système cardiovasculaire Tension artérielle : Le chlorhydrate de clonidine peut avoir des effets hypotenseurs, surtout en doses élevées. Si la clonidine entraîne une diminution trop importante de la tension artérielle, le traitement doit alors être interrompu. La clonidine doit être éviter en induction chez les patients atteints de Brady arythmies légères à modérées telles qu'un rythme sinusal faible, ayant des problèmes d'irrigation cérébrale ou périphérique, de polyneuropathie et de constipation, et chez les patientes souffrant d'insuffisance cardiaque ou de coronaropathie grave (48,49).

Fréquence cardiaque : Selon la dose administrée, la clonidine peut réduire la fréquence cardiaque et le pouls. Chez les patientes souffrant de maladies affectant le rythme et la conduction auriculoventriculaire du cœur, des arythmies ont été observées à l'administration de fortes doses. Les patientes souffrant d'insuffisance cardiaque ou de coronaropathie grave doivent faire l'objet d'une surveillance particulièrement étroite si utilisation de clonidine (50,51).

Autres circonstances : Quelques cas d'affection ressemblant au phénomène de Raynaud ont été observés à la suite de l'administration de doses plus élevées de clonidine, comme celles que l'on utilise pour le traitement de l'hypertension ; il convient donc d'employer la clonidine avec prudence chez les patientes atteintes de la maladie de Raynaud ou de thromboangéite oblitérante.

Grossesse : Comme aucune étudeadéquate ni bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte, l'emploi du chlorhydrate de clonidine durant la grossesse n'est pas recommandé (50). Toutefois, si une mère en a accidentellement reçu durant sa grossesse, il faudra alors la surveiller de près, et surveiller également le

bébé. Il n'existe pas de données pertinentes sur les effets à long terme de l'exposition prénatale à la clonidine. La clonidine traverse le placenta et peut produire un ralentissement de la fréquence cardiaque du fœtus. De même, on ne peut exclure la possibilité d'une hausse passagère de la tension artérielle du nouveau-né après l'accouchement (51,52).

Allaitement : La clonidine est excrétée dans le lait maternel, mais on ne possède pas assez d'information concernant ses effets sur le nouveau-né. Par conséquent, l'emploi de la clonidine durant l'allaitement n'est pas recommandé (51).

Dans la pratique quotidienne il peut arriver qu'on utilise la Nicardipine ou l'Esmolol dans le but de juguler les effets hémodynamiques de l'alpha 2 agoniste.

4. Sulfate de magnésium

Le magnésium est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA par inhibition du flux calcique intracellulaire. Les preuves manquent, mais certaines études ont montré une épargne morphinique lors de l'administration de magnésium en peropératoire (53)

5. Prévention nausées vomissements postopératoire

De façon pratique, en fonction du score d'Apfel, il est recommandé de faire une mono ou bithérapie. Pour un risque majeur il faut une bithérapie, Dexamethasone 8 mg associé au Dropéridol 0,625 mg. En revanche pour un risque mineur une monothérapie peut être suffisante. Si en postopératoire les NVPO persistent il est recommandé d'utiliser du Zophren en salle de réveil 4mg (54).

La prévention des NVPO passe d'abord par la réduction du risque de base de nos patients. Les stratégies recommandées pour réduire les risques de base incluent:

- Éviter l'anesthésie générale en préférant l'anesthésie locorégionale;
- Utiliser préférentiellement le Propofol en administration continue ;
- Éviter le protoxyde d'azote ;
- Éviter les anesthésiques halogénés ;
- Réduire les morphiniques périopératoires
- Une hydratation adéquate.

L'anesthésie locorégionale est associée à une incidence de NVPO plus faible que l'anesthésie générale, chez l'enfant et l'adulte. Quand l'anesthésie générale est nécessaire, l'utilisation de Propofol pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie baisse l'incidence des NVPO précoces. L'étude IMPACT a évalué six stratégies de réduire l'incidence des NVPO dans 5199 patients à haut risque. Ils ont constaté qu'une association Propofol et l'air/oxygène (TIVA) a des effets additifs, réduisant le risque de NVPO d'environ 25 % (54).

6. Entretien anesthésique :

Halogénés : pour la pratique de l'OFA il est préférable d'entretenir avec du Desflurane avec une CAM entre 0,8 et 1,5 ; en raison de sa faible liposolubilité par rapport au Sévoflurane. Le Desflurane permet un réveil plus rapide que le Sévoflurane (55).

AIVOC : un entretien par du Propofol en perfusion continue est possible dans la pratique de l'OFA. On procèdera en titration par palier de concentration cible.

7. Infiltration ou ALR

En fonction du type chirurgicale on laissera le chirurgien infiltrer ou une technique d'ALR sera réalisée. Il s'agira des blocs de paroi (TAP BLOC, PECS, PARAVERTEBRALE, CARRE DES LOMBES…) aux blocsplexiques (AXILLAIRE, FEMORALE, PENG, BIS, IPACK…) ainsi que la péridurale. L'ALR peut être réalisée avant induction,

préférentiellement dans le but de réduire la consommation en opiacé en per et postopératoire (56). Les anesthésiants locaux les plus souvent utilisés sont :

- Ropivacaine avec une dose toxique de 3mg/Kg
- Carbocaïne entre 1 et 1,5% le moins de volume possible.
- Lidocaïne 2% adrénalinée dose toxique de 7mg/Kg

V. PROTOCOLE O.F.A

Dans ce chapitre il sera question de présenter le protocole proposé, validé et appliqué au Centre Hospitalier d'Auxerre.

1. Contre-indications absolues :

- Allergie pour un des médicaments
- État de choc
- Bradycardie extrême
- Block cardiaque
- Insuffisance cardiaque
- Insuffisance Rénale sévère
- Insuffisance hépatique sévère

2. Contre-indications relatives :

- Cardiopathie coronaire
- Hypotension orthostatique (réduire les doses),
- Les patients sous bêtabloqueur
- Les patients très âgées (réduction des doses)

3. Les indications :

- RAAC
- Les patients obeses
- SAS
- BPCO
- Douleur chronique
- Chirurgie carcinologique
- **Tous les patients sont éligibles**

4. Induction :

De façon chronologique,

- Sulfate de Magnésium 30 mg/Kg PIT sans dépasser **2,5g** à mettre dans un pochon de 100ml. Débuter 15 minutes avant l'induction (en fonction des patients)
- Clonidine 1gamma/Kilo de poids idéale théorique en IVL SUIVI de 1 gamma/kilo/h en entretien à adapter à l'HD et au profil du patient.
- **PatriMix solution** : lidocaïne 2% 20ml (400mg) + kétamine 5ml (50 mg) + 15 ml de Sérum Physiologique. A l'induction : 1,5mg/kg de Xylocaïne + 0,15 à 0,25 mg/Kg de Kétamine.
- Soit 1,5 ml/10 kg de PIT du **PatriMix**, Propofol 1,5-2,5 mg/Kg
- Dexamethasone : 8 mg
- Cisatracurium 0,15 mg/kg ou Roccuronium 0,6 mg/Kg ou Tracrium 0,5mg/kg.
- NB : si ALR plexique ou péridurale, réalisé en pré-induction ne pas utiliser la lidocaïne IV ; risque de toxicité plus importante.

5. Entretien :

- **PatriMix** en PSE : 1ml-2ml/10 kg de PIT/H sans dépasser **12mL/H**
- Varier la vitesse en fonction de l'hémodynamique ; réduire les doses du tiers pour les patients âgés
- Desflurane ou Sévoflurane objectif MAC entre 0.8 et 1,5 en fonction de l'HD
- AIVOC Propofol 2% seul possible.
- Analgésie multimodale à démarrer dès le début de la chirurgie
  - Paracétamol 1 à 2 g
  - Droleptan 0,625 mg
  - Néfopam 20mg
  - AINS +++ 1 - 2 mg/Kg (100 mg en moyenne)

6. Surveillance peropératoire :

- Hémodynamique : PAS :95 mmhg, FC :45bpm
- BIS : aux alentours de 40, RS =0, IQS proche de 100%
- TOF à 0, PTC entre 5 et 12 en fonction de la chirurgie
- Ventilation protectrice capnie aux alentours de 35-40
- Mac Desflurane ou Sévoflurane entre 0.8 et 1,5 en fonction de l'Hémodynamique

7. Réveil :

- Baisser progressivement la vitesse de **PatriMix**, Propofol si entretien en AIVOC et Mac du Desflurane ou Sevoflurane
- Faire attention au niveau de curarisation (TOF)
- Si ALR post op, arrêter **PatriMix** environ 30 minutes avant la fin du geste calculer la dose toxique de l'anesthésiant local choisi avant la réalisation du Bloc.
- Si infiltration par les chirurgiens assurez-vous de la dose injectée, arrêter l'infusion avant l'infiltration.
- Poursuivre l'analgésie multimodale en post-opératoire
- TAP BLOC, Naropeine 0,2%, 20ml fois 2

VI. CONCLUSION

- Il est important de redéfinir la place des opioïdes en anesthésie
- Tous les patients sont éligibles, poser l'indication au cas par cas. Forte indication en chirurgie carcinologique (gynécologie, urologie, viscérale)
- Les premières pratiques remontent à longtemps débutées en Belgique. Pratiquer de plus en plus pour une meilleure gestion péri-opératoire, réduction des opiacés, des NVPO et un meilleur confort postopératoire
- Il est recommandé d'adjoindre autant que possible une anesthésielocorégionale et une analgésie multimodale.
- Actuellement aucune technique de monitoring n'est validée.
- Certains centres intègrent un monitorage de la nociception (ANI, Pupillométrie, SIP).
- Dexmédétomidine toujours en cours d'étude pour avoir l'AMM en anesthésie
- L'OFA devrait être une technique anesthésique de plus en plus pratiquées dans nos blocs opératoires.

VII. REFERENCES

[1]. Samu urgences de France 2011 Chapitre 19 : Opioïdes : Toxicité et implications cliniques Réf : Bruno MEGARBANE.

[2]. OFDT Drogues et usages de drogues en France – État des lieux et tendances récentes 2007-2009. 2010.

[3]. Chevillard L., Megarbane B., Risede P. et al. Characteristics and comparative severity of respiratory response to toxic doses of fentanyl, methadone, morphine, and buprenorphine in rats. ToxicolLett 2009 ; 191 : 327-40.

[4]. Mégarbane B., Donetti L., Blanc T. et al., groupe d'experts de la SRLF . Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. Réanimation 2006 ; 15 : 332-42.

[5]. Pourquoi et comment eviter les opioidesenanesthesie ambulatoire << les opiodsparadox en anesthesie>> Jean Paul Mulier Md PhD Anesthesiologist Sin-Jan Brugge-Oostende, Belgium

[6]. Epargne morphinique peroperatoire

[7]. Épargne morphinique peropératoire stratégie et outils : intérêt de la kétamine et de la lidocaïne iv

[8]. Le Congrès Médecins. Conférence d'essentiel © 2014 Sfar. Tous droits réservés. Nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte et l'enfant: gestion en 2014

S. Pierre

[9]. Prévention des NVPO : Eve Charest, Anesthésiologiste HDL 2 mai 2013

[10]. NVPO Amiens 10.12.2008 : points actuels -physiopathologie-pharmacologie-recommandations 2008

[11]. Opiacés et troubles respiratoires nocturnes : Rev Med Suisse 2009 ; 5 : 2322 -8

[12]. American academy of pain medicine and the American pain society publiéen 1997

[13]. Javaheri S, et al. Adaptive pressure support servoventilation: A novel treatment for sleep apnea associated with use of opioids. J Clin Sleep Med 2008;4:305-10.

[14]. Farney RJ, et al. Adaptive servoventilation (ASV) in patients with sleep disordered breathing associated with chronic opioid medications for non-malignant pain. J Clin Sleep Med 2008;4:311-9.

[15]. Morgenthaler TI. The quest for stability in an unstable world: Adaptive servoventilation in opioid induced complex sleep apnea syndrome. J Clin Sleep Med 2008;4:321-3.

[16]. POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non- cardiac surgery

[17]. Gan TJ, Robinson SB, Oderda GM, et al. Impact of postsurgical opioid use and ileus on economic outcomes in gastrointestinal surgeries. Curr Med ResOpin2015;31:677-86.

[18]. Paqueron X, Lumbroso A, Mergoni P, et al. Is morphine-induced sedation synonymous with analgesia during intravenous morphine titration? Br J Anaesth2002;89:697-701

[19]. Wang Y, Sands LP, Vaurio L, et al. The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. Am J GeriatrPsychiatry2007;15:50–9

[20]. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N Engl J Med 1997;336:309–15.

[21]. Opioïdes : toxicité et implications cliniques B. MÉGARBANE

[22]. Benali M et al. Place de la lidocaïne intraveineuse dans la réhabilitationpostopératoireaprèscholécystectomielaparoscopique AFAR 2013; 32 : A9.

[23]. Kaba A et al. Intravenouslidocaine infusion facilitates acute rehabilitationafterlaparoscopiccolectomy. Anesthesiology2007; 106 :11–8.

[24]. Lauwick S et al Functional walking capacity as an outcome measure of laparoscopic prostatectomy: the effect of lidocaine infusion. BJA 2009; 103: 213–9.

[25]. De Oliveira GS Jr et al Systematic lidocaine to improve postoperative quality of recovry after ambulatory laparoscopic surgery, AnesthAnalg 2012; 115: 262–7.

[26]. RFE Prise en charge de la douleur post opératoire SFAR 2008.

[27]. Herroeder S et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double–blinded, randomized, placebo–controlled trial. Ann Surg 2007; 246: 192–200.

[28]. Tauzin-Fin P et al Benefits of intravenous lidocaine on post-operative pain and acute rehabilitation after laparoscopic nephrectomy. J Anaesthesiol Clin Pharmacol2014; 30: 366-72.

[29]. Koppert W et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. AnesthAnalg 2004; 98: 1050-5.

[30]. Jha AK et al. A randomized study of surgical site infiltration with bupivacaine or ketamine for pain relief in children following cleft palate repair. PaediatrAnaesth2013; 23: 401-6.

[31]. Richebé P et al . [Kétamine à faible dose : anti hyperalgésique non algésique.] AFAR 2005; 24:1349-59.

[32]. Morse Z et al. Effect of midazolam-ketamine admixture in human volonteers; Anesth Prog, 2004; 51:76-9.

[33]. Waldron NH et al. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side effect: systematic review and metaanalysis BJA 2013; 110: 191-200.

[34]. Subramaniam K et al. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. AnesthAnalg 2004 ;99: 482-95.

[35]. JevtovicTodorovic V et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neuro toxin. Nat med1998;4 :460-3

[36]. Marret E et al., Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology 2005 ; 102 : 1249-60.

[37]. Waldron NH et al. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side effect: systematic review and metaanalysisBJA 2013; 110: 191-200.

[38]. Maret E, Beloeil H Lejus C [Quelsbénéfices et risques liés à l 'utilisation des analgésiques non morphiniques en association aux morphiniques ?] AFAR 2009 ; 28 : 135-51.

[39]. Remy C et al. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta analysis of randomized controlled trials. BJA 2005; 94:505-13

[40]. Waldron NH et al. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side effect: systematic review and metaanalysis BJA 2013; 110: 191-200.

[41]. Richebé P et al . [Kétamine à faible dose : anti hyperalgésique non algésique.] AFAR 2005; 24:1349-59

[42]. Dexmedetomidine pour l'intubation fibrodcopiqueà l'etat de veille chez l'adulte. Programme de gestion thérapeutique des médicaments

[43]. La dexmédétomidine en réanimationCatherineRact Département d'anesthésieréanimation, CHU de Bicêtre , 78 rue du Général Leclerc , 94275 Le Kremlin Bicêtre. E-mail : catherine.ract@bct.aphp.f

[44]. Martin E , Ramsay G , Mantz J , Sum-Ping ST .The role of the alpha 2-adrenoceptor agonist dexmé- détomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. J Intensive Care Med 2003;18:29-41

[45]. Cortinez LI , Hsu YW , Sum-Ping ST , Young C , Keifer JC , Macleod D , Robertson KM , Wright DR , Moretti EW , Somma J . Dexmédétomidine pharmacodynamics: Part II: Crossover comparison of the analgesic effect of dexmédétomidine and remifentanil in healthy volunteers . Anesthesiology2004;101:1077-83

[46]. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative -analgesic agents: dexmédétomidine, remifentanil, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. Crit Care Clin 2009;25:451-69

[47]. La clonidine est l'adjuvant de l'anesthésie locorégionale

[48]. Butterworth IV J.F., Strichartz G.R. - The a2-adrenergic agonists clonidine and guanfacine produce tonic and phasic block of conduction in rat sciatic nerve fibers. Anesth. Analg., 1993 ; 76 : 295-301

[49]. Eledjam J.J., DeschodtJ.,Viel E.J., Lubrano J.F., d'Athis F., du Cailar J. - Brachial plexus block with bupivacaine: effects of added alpha-adrenergic agonists, comparison between clonidine and epinephrine. Can. J. Anaesth., 1991 ; 38 : 870-875

[50]. MONOGRAPHIE DE PRODUIT PrTEVA-CLONIDINE (chlorhydrate de clonidine) USP COMPRIMÉS 0,025 mg STABILISATEUR VASCULAIRE POUR LE TRAITEMENT DES BOUFFÉES DE CHALEUR DE LA MÉNOPAUSE

[51]. Gaskell P, Melnyk J. The effect of clonidine on vascular reactivity to angiotensin, noradrenaline and vasopressin in conscious rats. Can J Physiol Pharm. 1978;56:23-9.

[52]. 18. Hartikainen-Sorri AL, Heikkinen JE, Koivisto M. Pharmacokinetics of clonidine during pregnancy and nursing. Obstet Gynecol. 1987;69:598-600.

[53]. Anesthésie sans opiacés Hélène Beloeil Pôle ASUR-MIG, CHU Rennes, Inserm CIC 1414 et unité Numecan, Université Rennes 1, 35033 Rennes Cedex

[54]. Nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte et l'enfant: gestion en 2014 S. Pierre Institut Universitaire de Cancer Toulouse-Oncopole, 1 avenue Irène Joliot-Curie 31059 TOULOUSE Cedex 9