

Hyperalgésie périopératoire/ DCPC

Pr Frédéric Aubrun

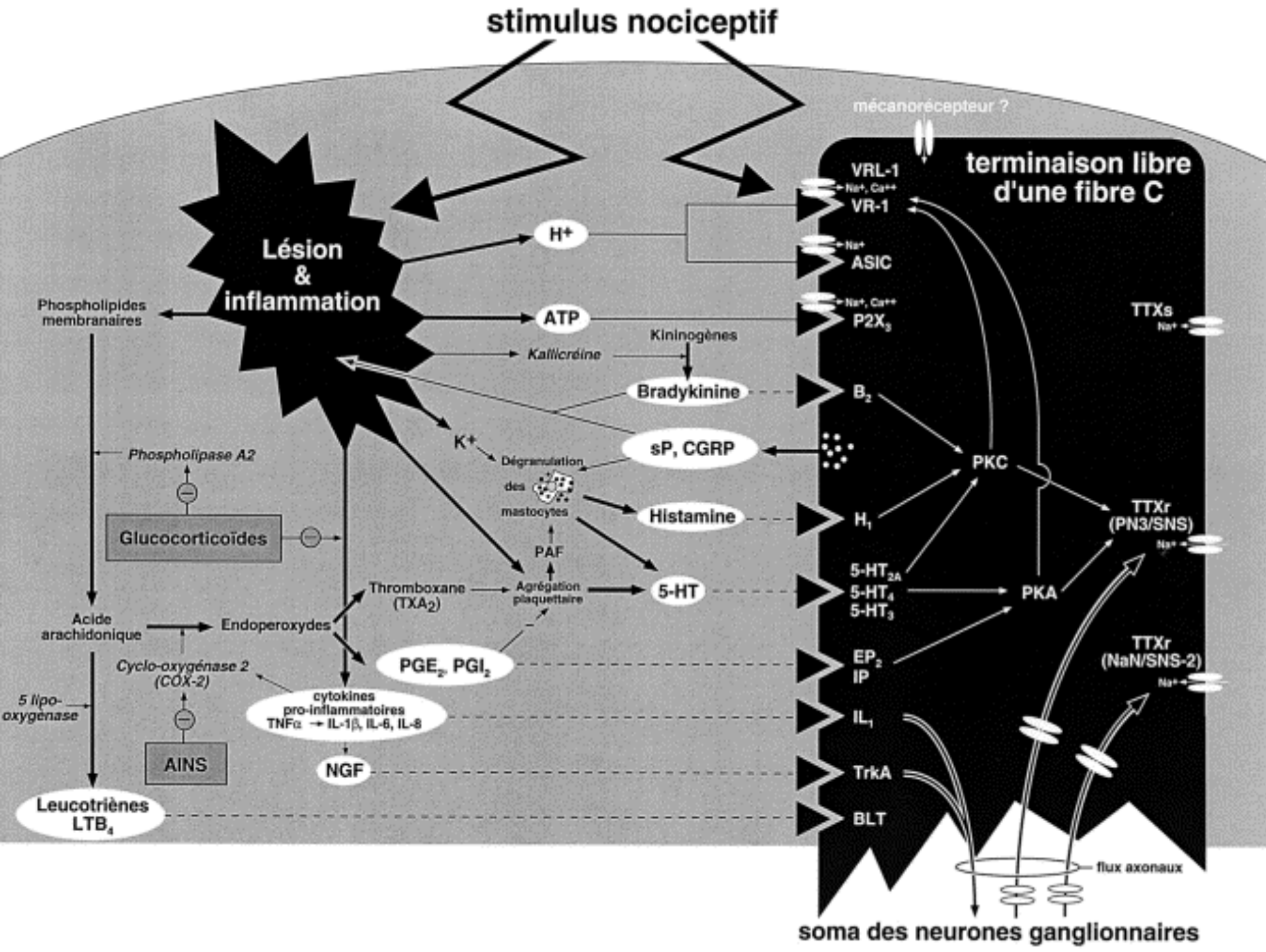


Hôpitaux de Lyon

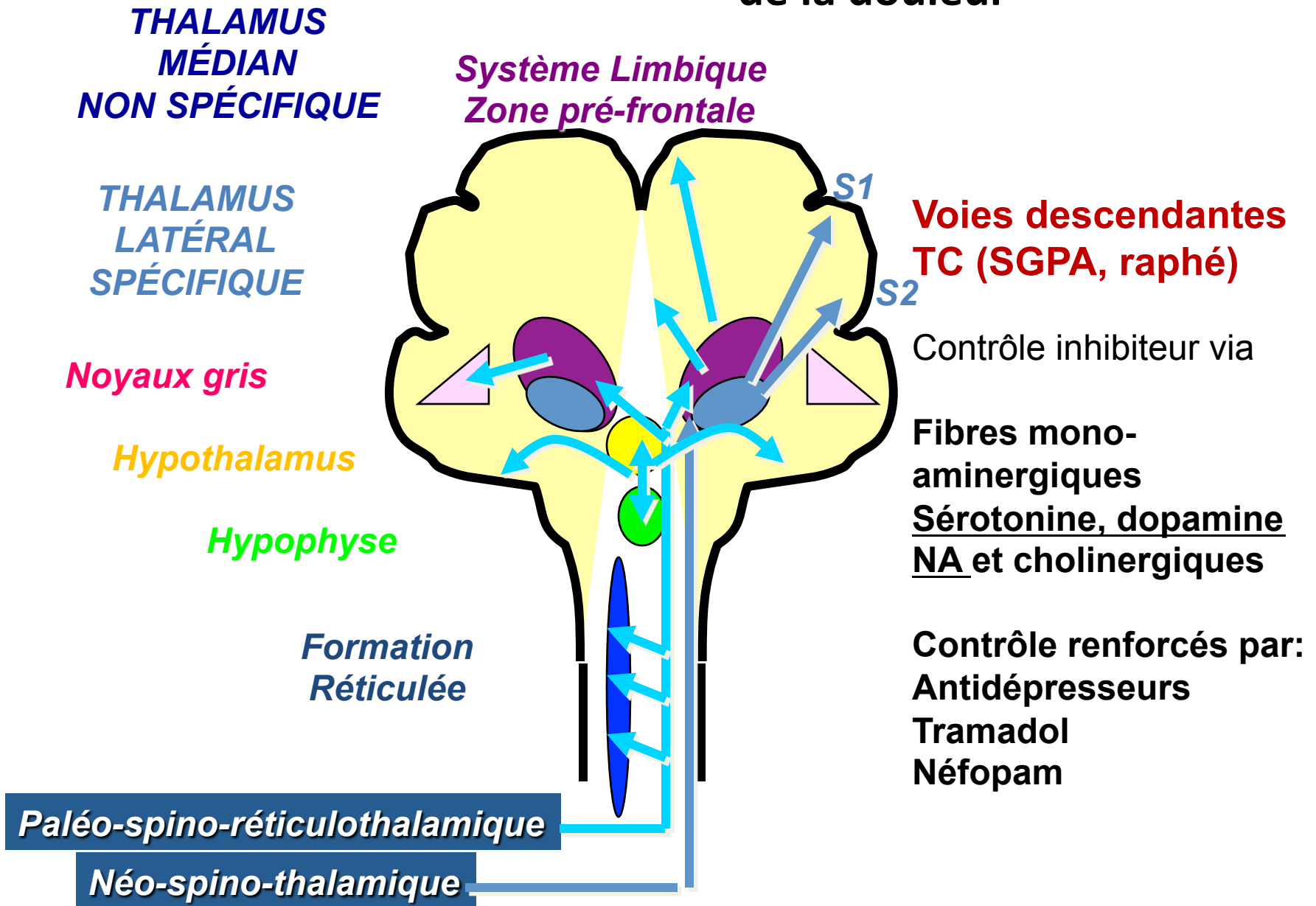


Glossaire

- **Algogène**: substances chimiques capables de produire une douleur.
- **Allodynie**: douleur provoquée par un stimulus normalement indolore.
- **Hyperalgésie**: sensibilisation des afférences par des substances algogènes ou modification des voies nociceptives spinales expliquant le niveau anormalement élevé de la perception douloureuse.
- **Iatrogène**: douleur ou autre symptôme provoqué par un traitement.
- **Nocicepteur**: récepteur périphérique préférentiellement sensible à un stimulus douloureux ou nociceptif.
- **Paresthésie**: perception anormale d'une stimulation.



Projection centrale des voies ascendantes de la douleur



Transmission des messages nociceptifs par des neuromédiateurs spinaux

- 2 groupes
 - Les acides aminés excitateurs
 - Les neuropeptides qui modulent les effets des premiers
- Leur libération est déterminée par la concentration du Ca^{2+} présynaptique
- Canaux calciques dépendants du voltage à haut seuil (L-, N-, P/Q-)

Transmission des messages nociceptifs par des neuromédiateurs spinaux

- 2 groupes
 - Les acides aminés excitateurs
 - Les neuropeptides qui modulent les effets des premiers
- Leur libération est déterminée par la concentration du Ca^{2+} présynaptique
- Canaux calciques dépendants du voltage à haut seuil (L-, N-, P/Q-)

**Site d'action des gabapentinoïdes mais
aussi du néfopam**

potentiels d'action

GABA

K⁺

GABA_B

NO

SP

BDNF

glutamate

NK1

NK1

internalisation

arginine

NO synthétase

NO

citrulline

PGE

acide arachidonique

Ca⁺⁺

NMDA-R

Ca⁺⁺

cox-2

Ca⁺⁺

glutamine

glutamate

glutamine

glutamate

NMDA-R

mGlu-R

AMPA-R

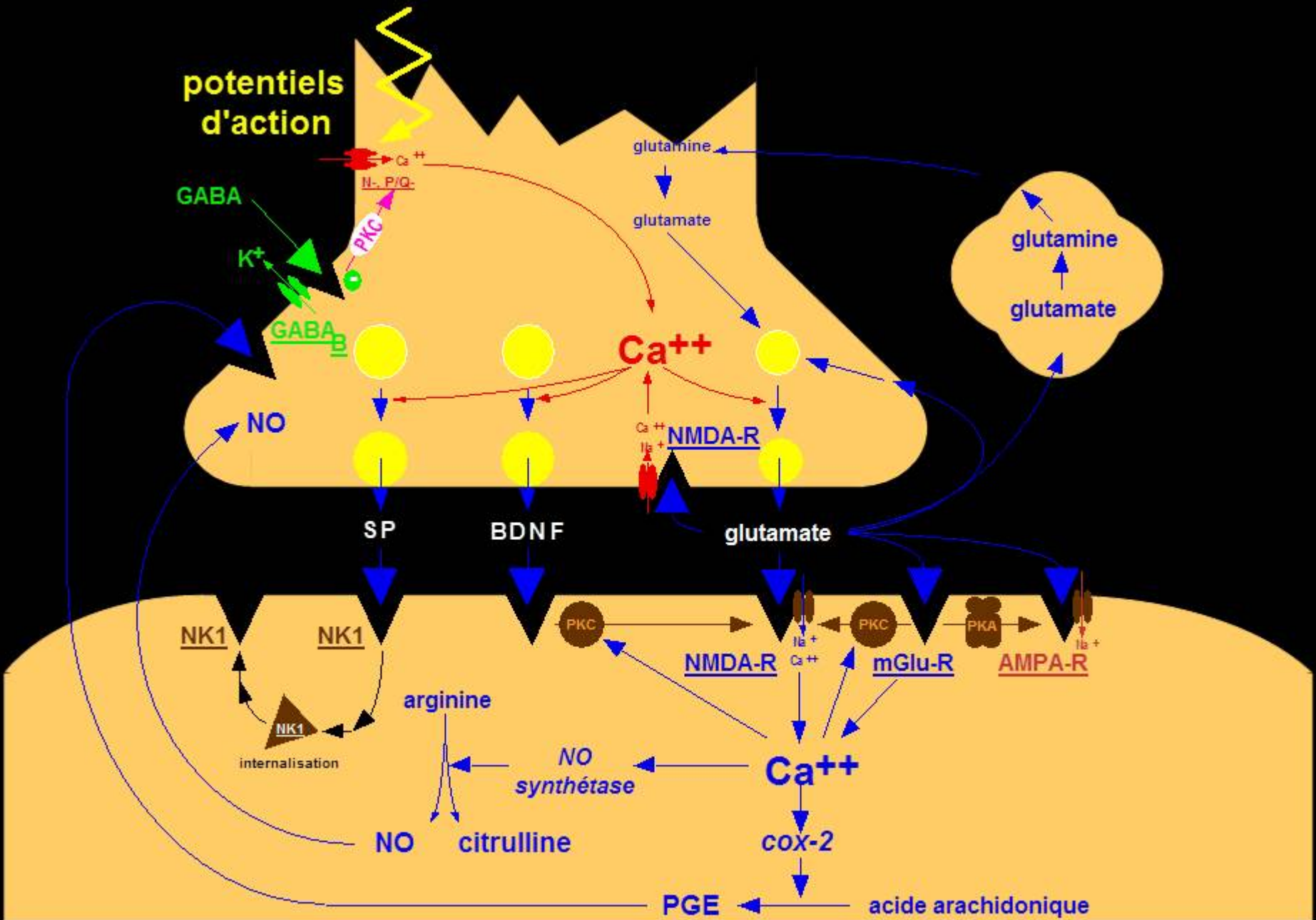
II-, P/Q-

PKC

PKC

PKC

PKA



Régulation du Ca^{2+} présynaptique

- **Les pronociceptifs**

- L'ATP (récepteurs P2X)
- La sérotonine (récepteurs 5-HT₃)
- Les prostaglandines (récepteurs EP)

- **Les antinociceptifs**

- Le GABA (récepteurs GABA_B)
- La noradrénaline (récepteurs α_2)
- La sérotonine (récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B})
- Les opioïdes

Les acides aminés excitateurs

- Rôle primordial dans l'hyperalgésie centrale et évolution vers la chronicité
- 3 grandes familles
 - Le récepteur ionotrope AMPA/Kainate
 - Le récepteur métabotrope mGlu
 - Le récepteur ionotrope NMDA
- Augmentation du Ca^{2+} cytosolique
- Production d'oxyde nitrique (NO) et de prostaglandines (COX-2)

potentiels d'action

GABA

K⁺

GABA_B

NO

SP

BDNF

glutamate

NK1

NK1

arginine

NO synthétase

NO

citrulline

Ca⁺⁺

NMDA-R

Ca⁺⁺

cox-2

PGE

acide arachidonique

glutamine

glutamate

glutamine

glutamate

NMDA-R

mGlu-R

AMPA-R

Ca⁺⁺

II- P/Q-

PKC

Ca⁺⁺

Ca⁺⁺

IIa+

PKC

PKC

PKA

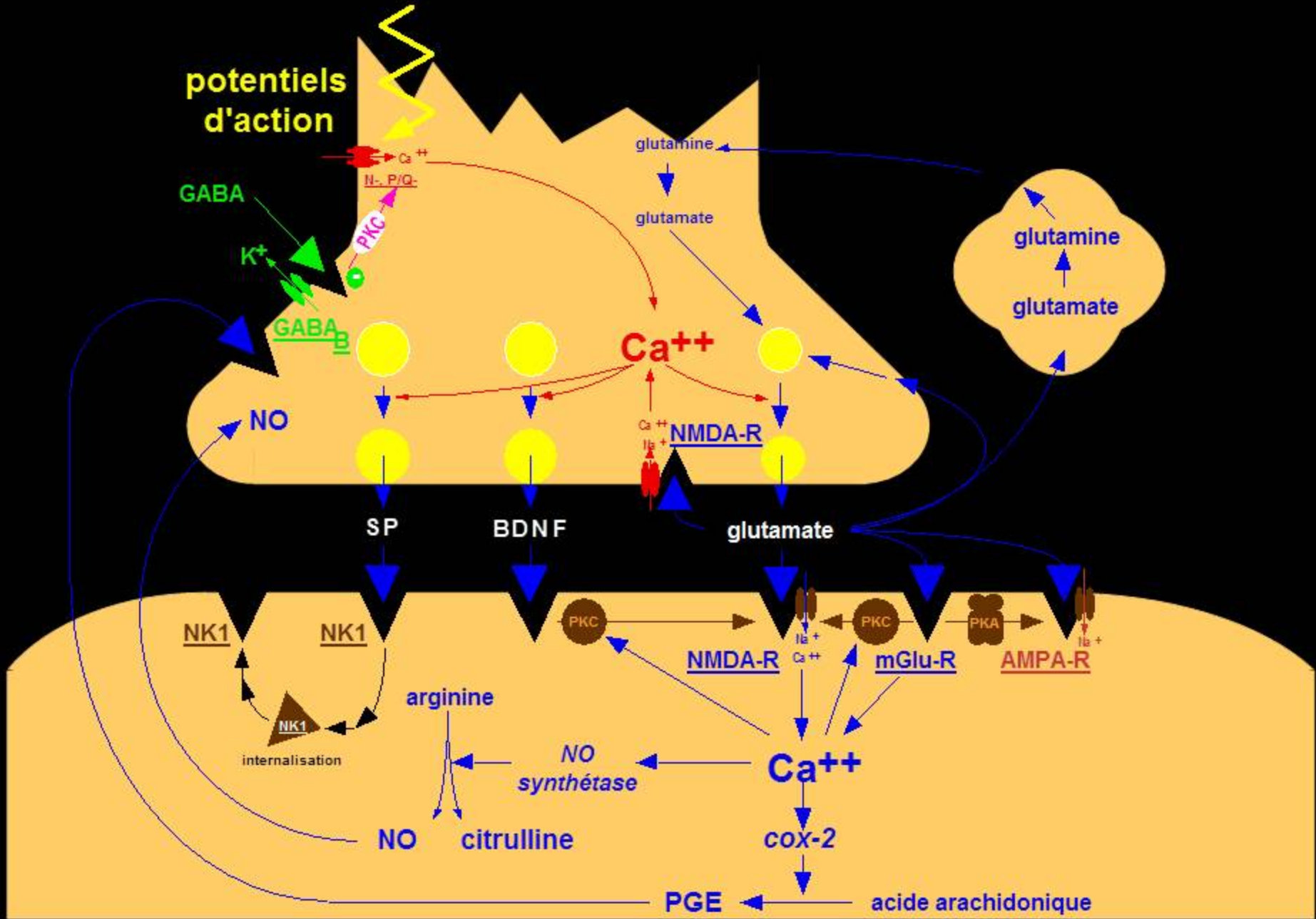
Ca⁺⁺

IIa+

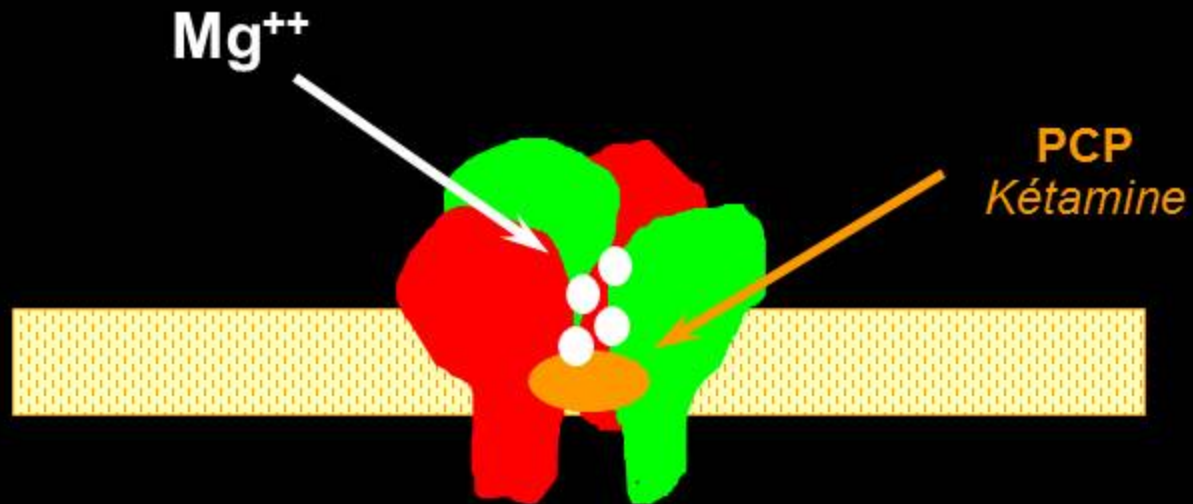
Ca⁺⁺

IIa+

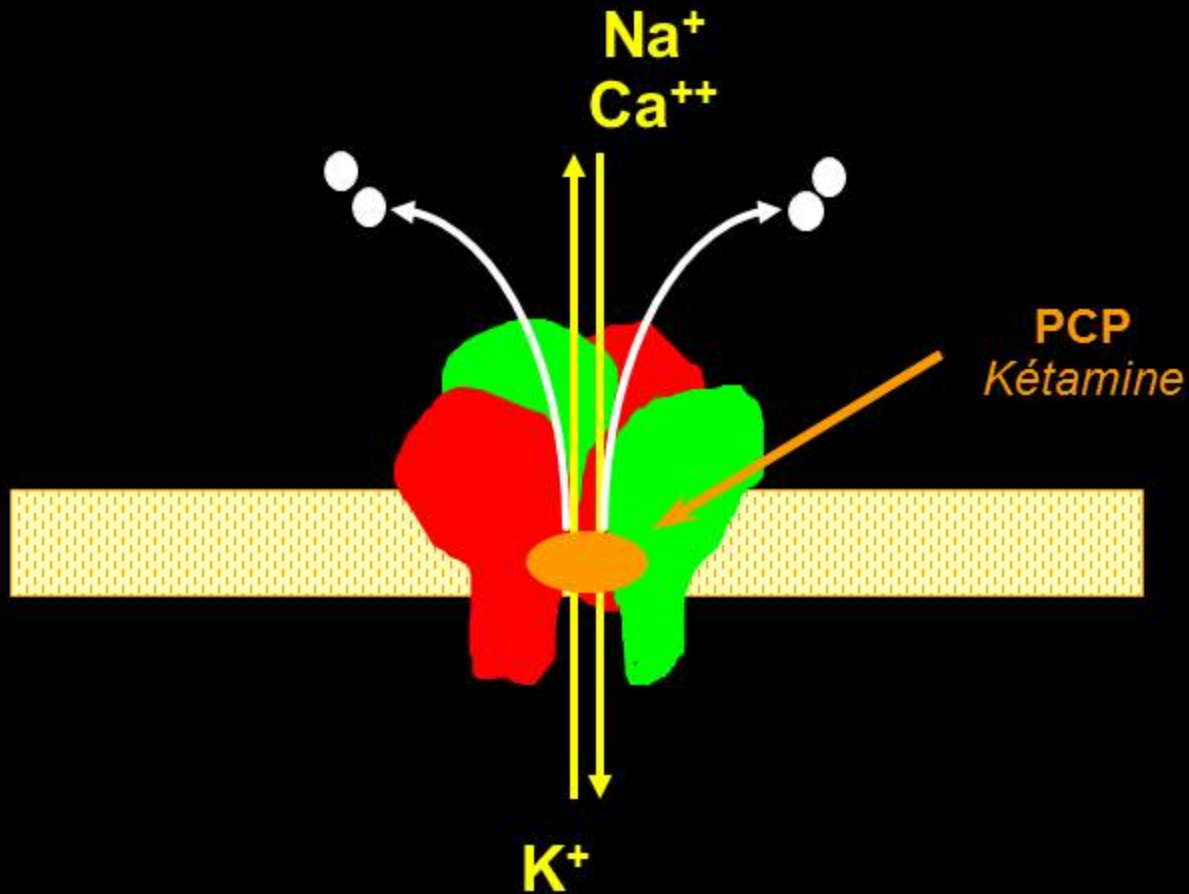
internalisation



Récepteur NMDA

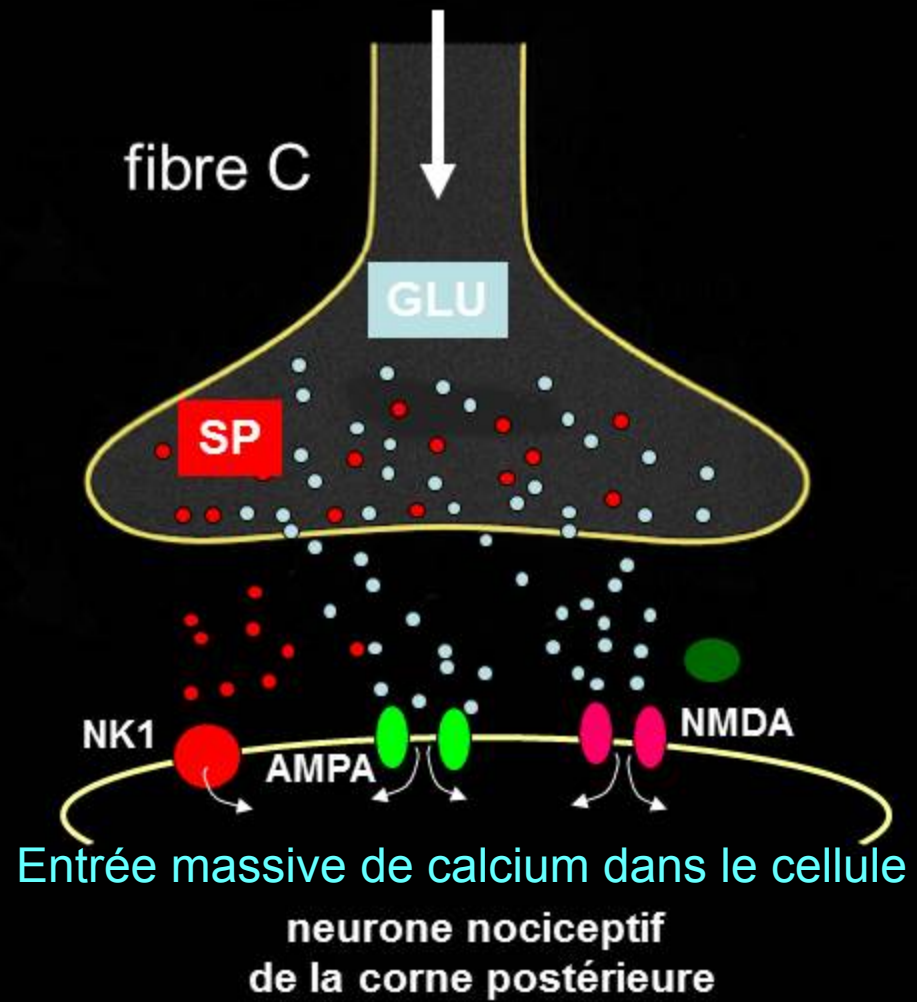
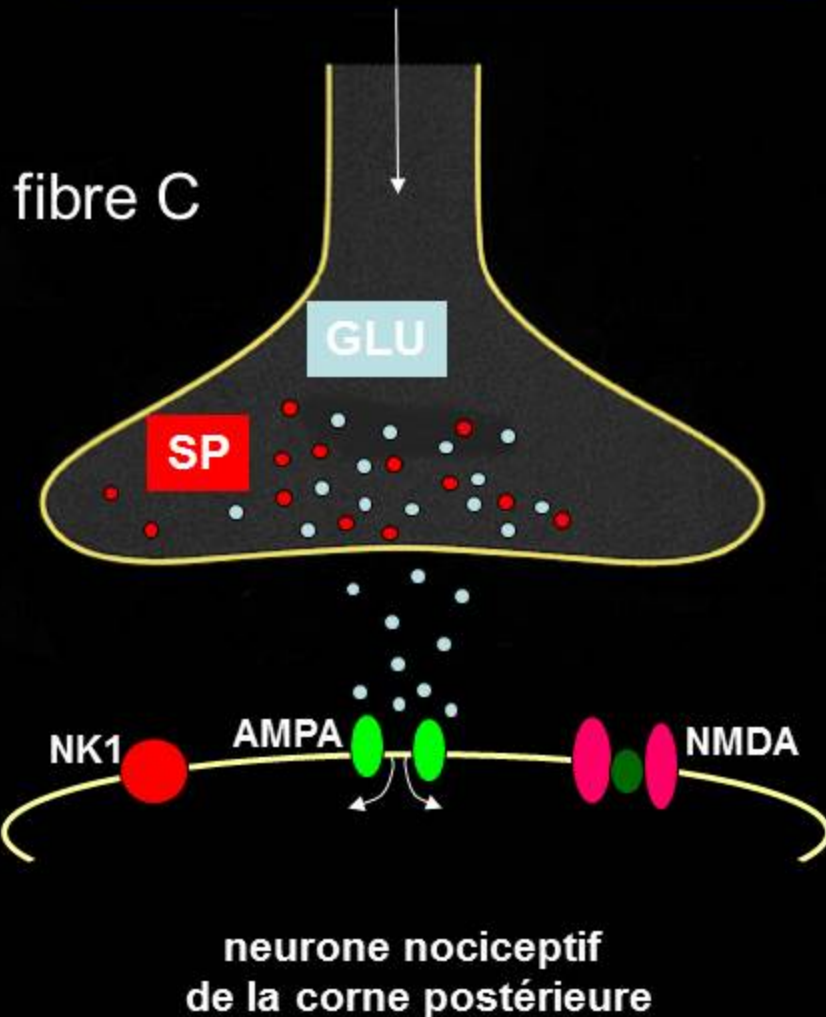


Récepteur NMDA



douleur physiologique

douleur pathologique



Défixation magnésium

Stimulation nociceptive intense, brève ou répétée

Rétrocontrôle +

potentiels d'action

GABA

K⁺

NO

NK1

NK1

internalisation

arginine

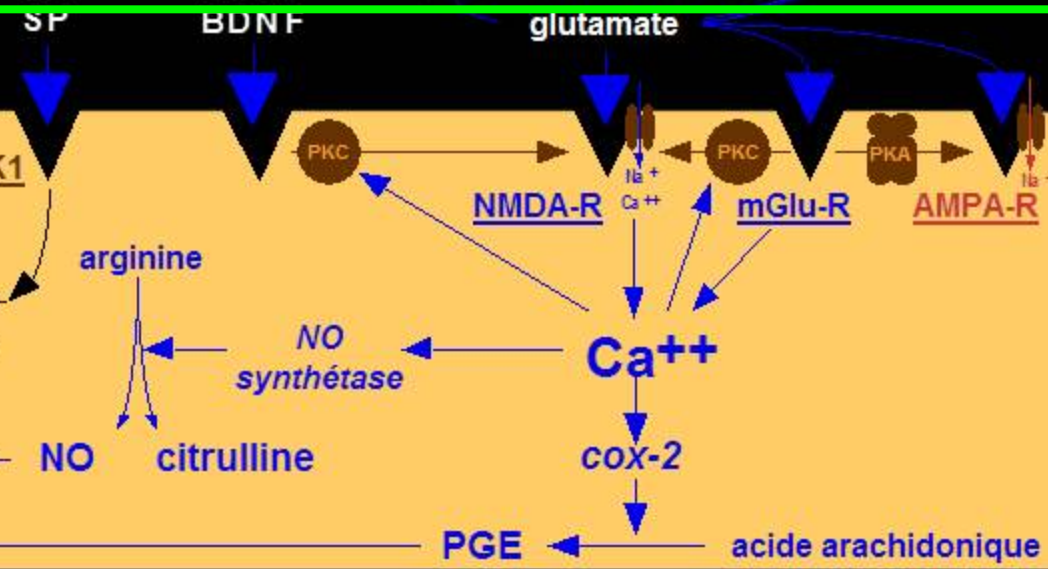
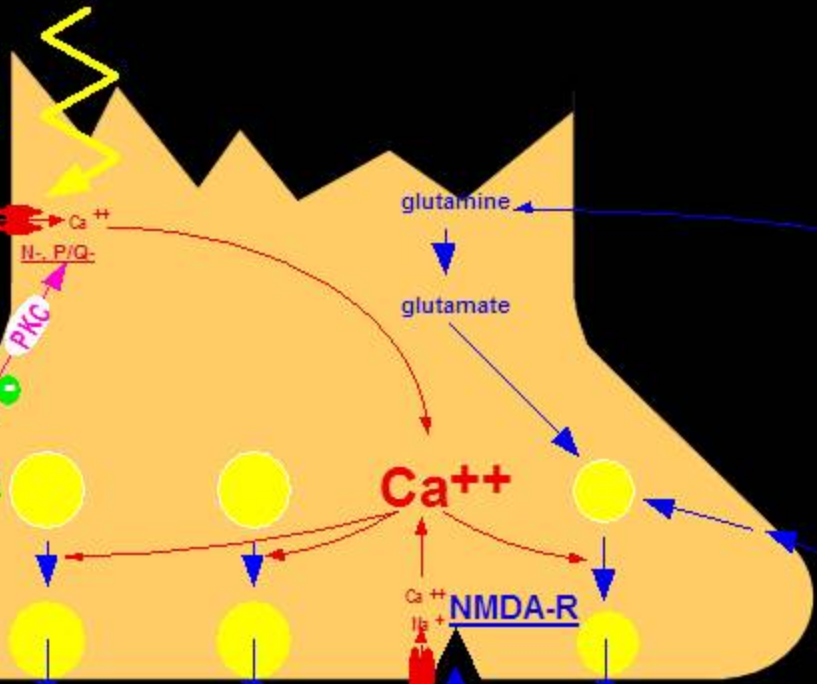
NO

citrulline

NO synthétase

PGE

acide arachidonique

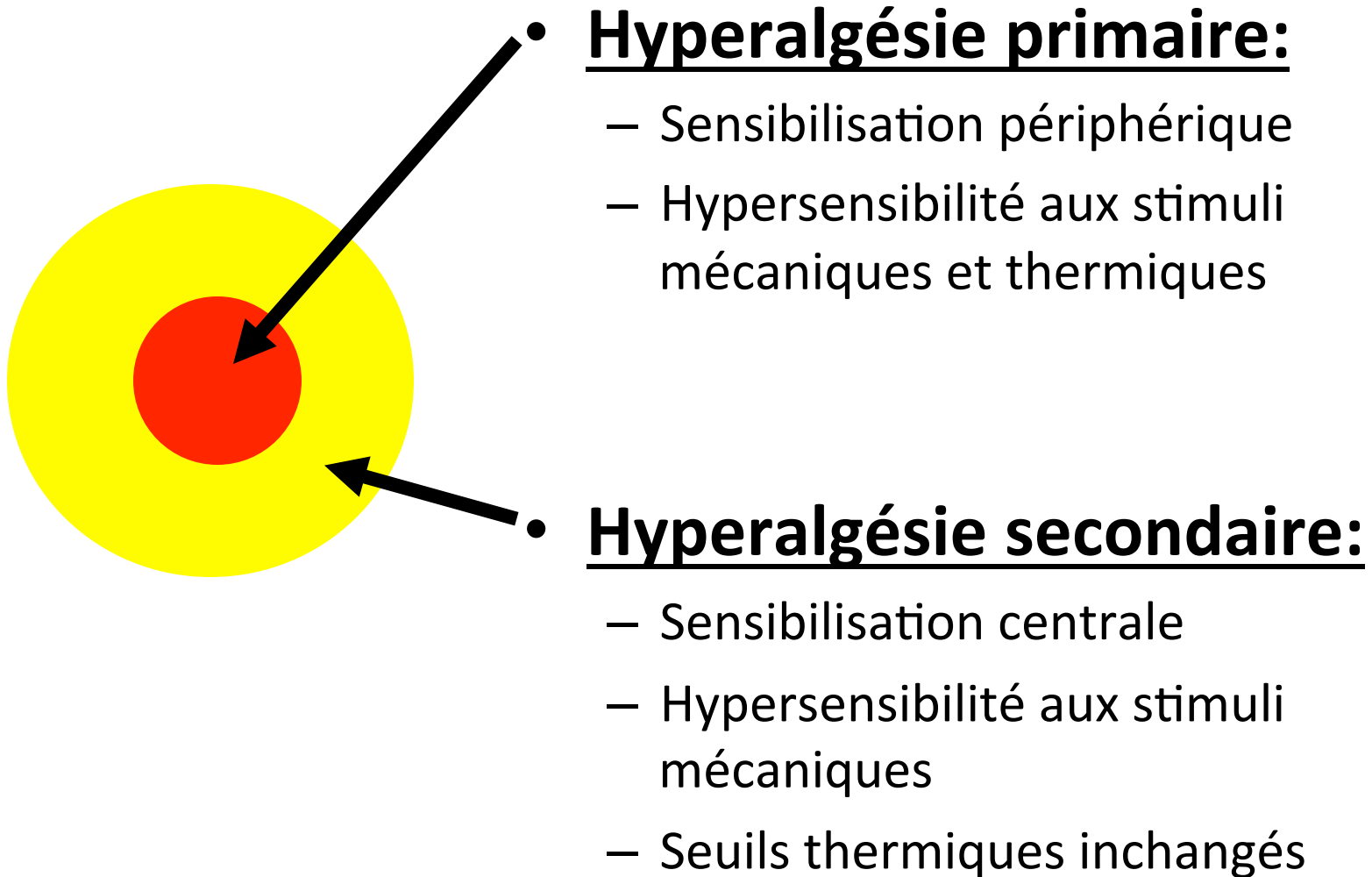


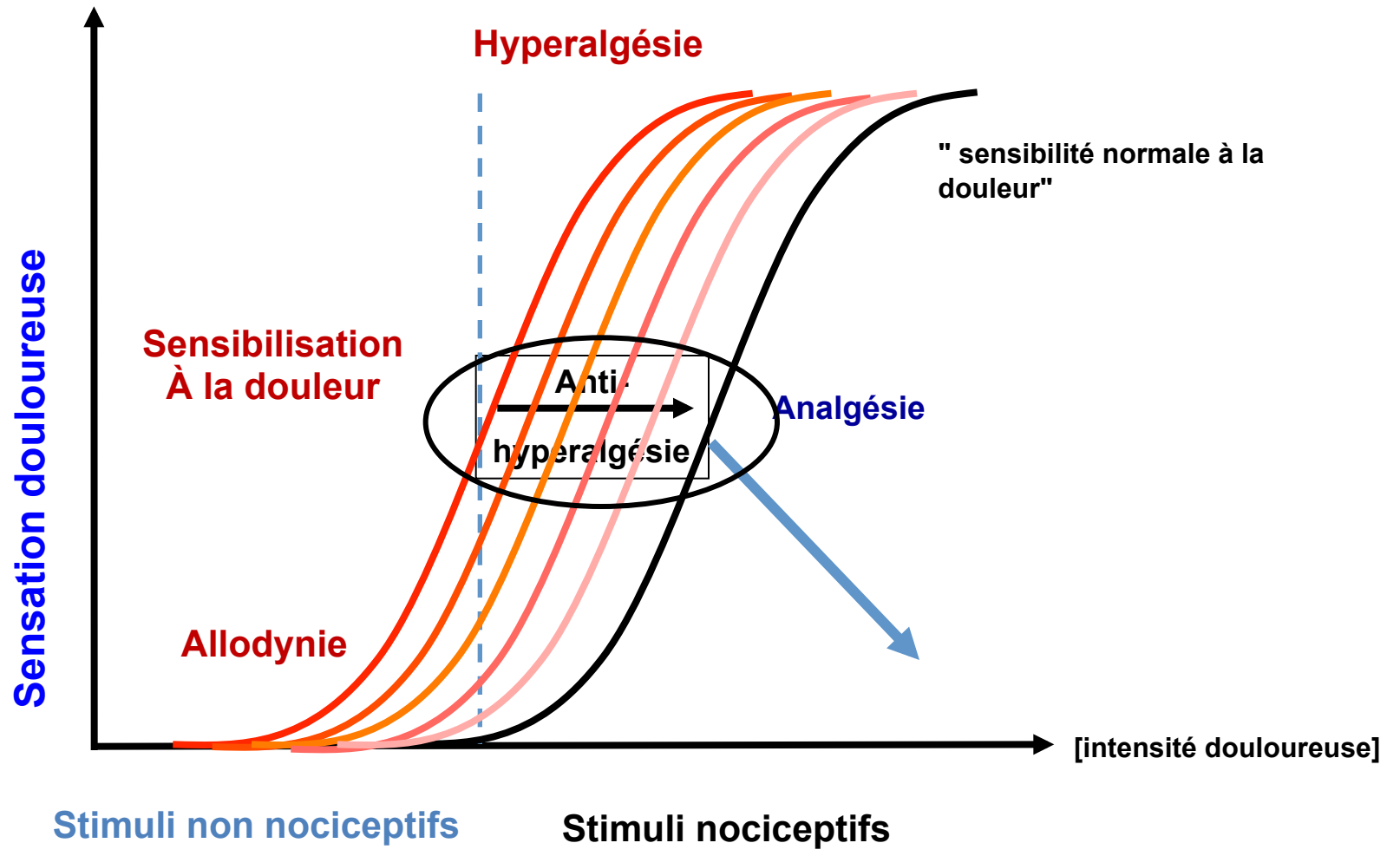
Le Bars et Adam, AFAR 2002

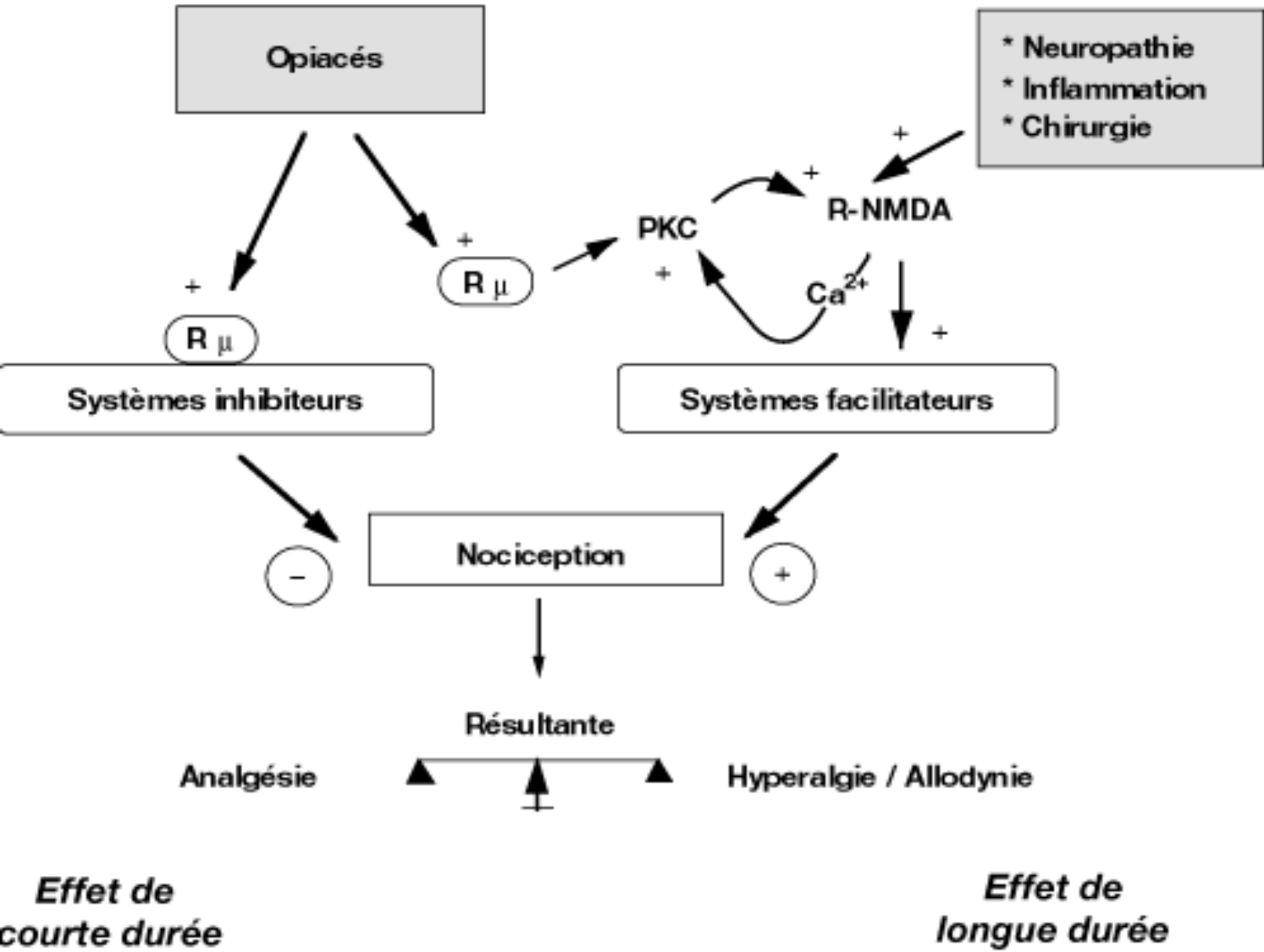
Sensibilisation centrale

- Élargissement des champs récepteurs
- Augmentation du nombre de neurones qui présentent une activité spontanée
- Amplification des réponses aux stimulations supraliminaires
- Diminution du seuil d'activation des neurones de la corne dorsale

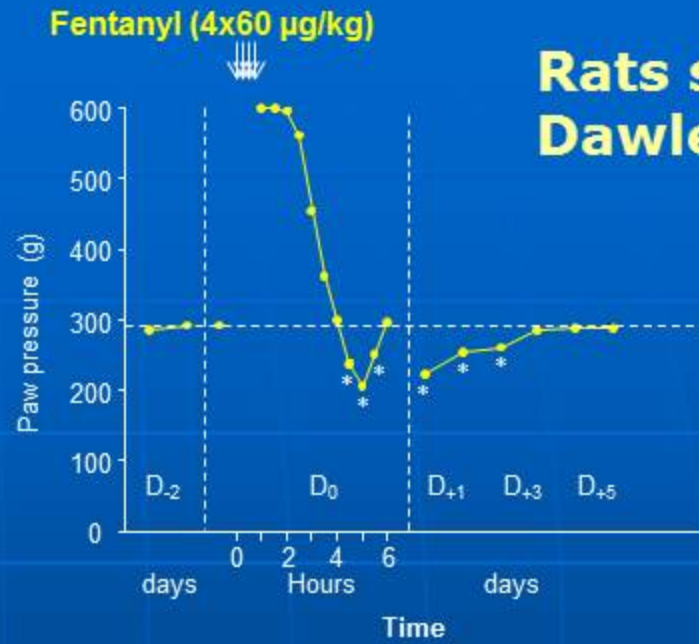
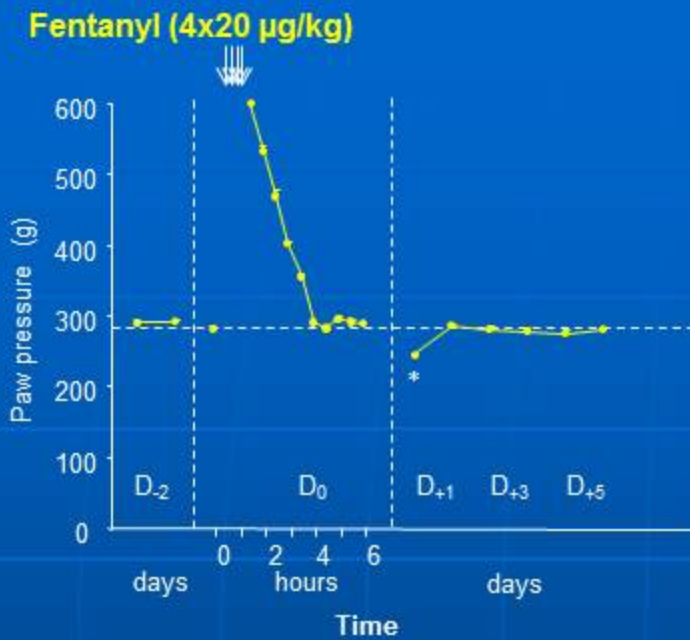
Hyperalgésie





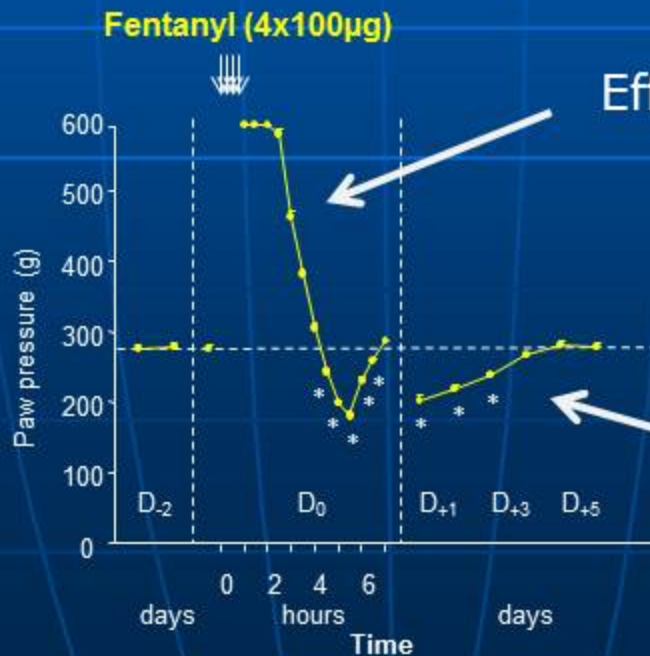


Rats sprague-Dawley



Analyse du Comportement

Méthode de Randall-Selitto



Effet analgésique

Effet hyperalgésique

Predictive factors of severe postoperative pain in the PACU

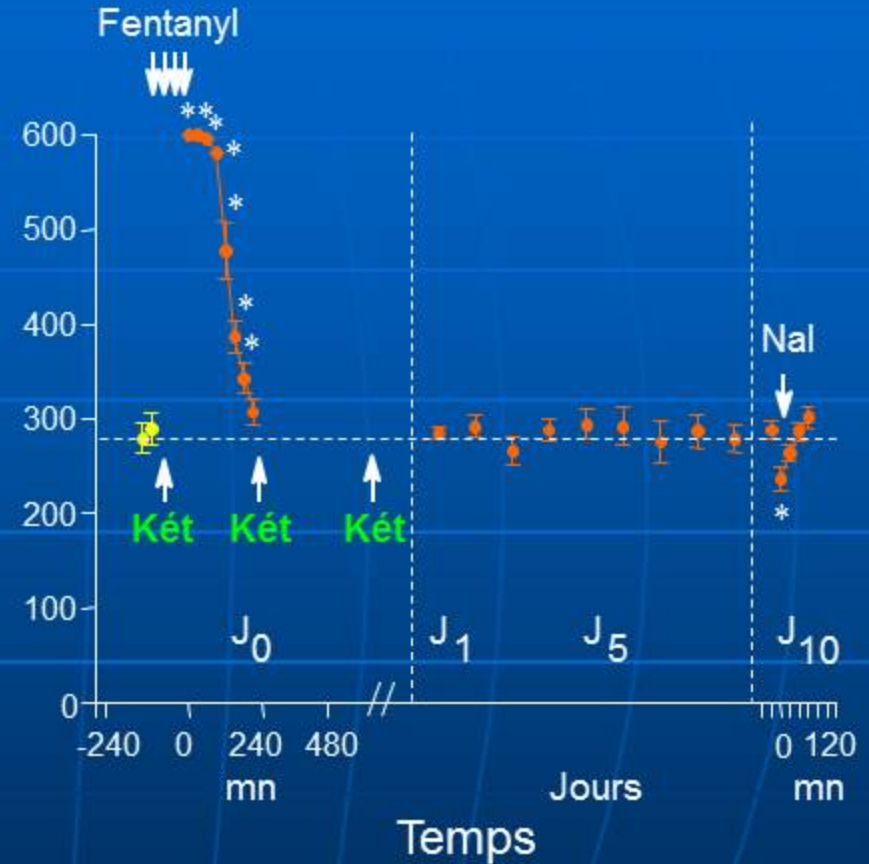
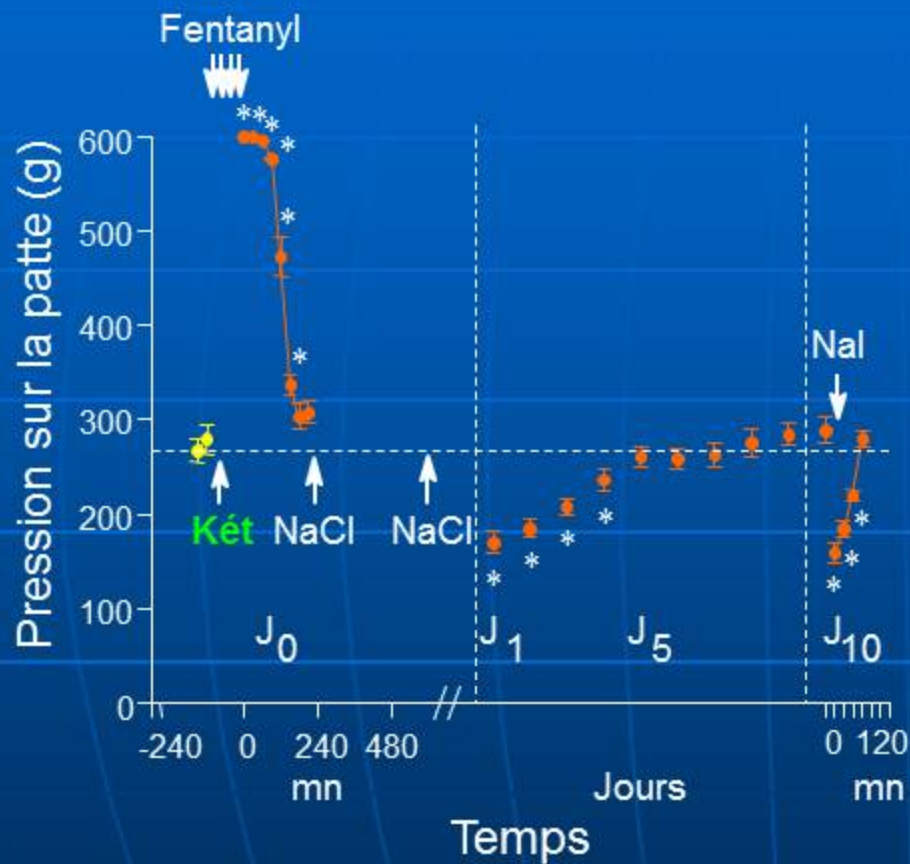
Aubrun F et al. *Anesth Analg* 2008; 106: 1535-41.

Table 5. Independent Predictive Factors of Severe Postoperative Pain in the Postanesthesia Care Unit

| | Odds ratio | 95% Confidence interval | <i>P</i> |
|-------------------------------------|------------|----------------------------|----------|
| High sufentanil dose ^a | 2.68 | [1.68–4.29] | <0.001 |
| General anesthesia (vs regional) | 3.96 | [1.14–13.81] | 0.03 |
| Preoperative analgesics | 1.91 | [1.15–3.18] | 0.01 |

^a High dose sufentanil = dose >0.6 µg/kg.

Effets de la kétamine



En pratique clinique

Hyperalgésie périopératoire



Définition de la DCPC

La douleur chronique post-chirurgicale (DCPC) est définie par une douleur persistant plus de deux mois après une intervention chirurgicale, sans étiologie identifiée, sans continuité avec un problème préopératoire et sans lien avec une complication postopératoire.

Macrae, Br J Anaesth 2001

Pain by the Numbers

- **116 million**—number of U.S. adults with common chronic pain conditions
- **\$560 to 635 billion**—conservative estimate of the annual cost of chronic pain in America
- **\$99 billion**—2008 cost to federal and state governments of medical expenditures for pain
- **60 percent**—percentage of patients undergoing surgery who experience postoperative pain; fewer than half report adequate pain relief:
 - of these, 88 percent report the pain is moderate, severe, or extreme;
 - 10 to 50 percent of patients with postsurgical pain develop chronic pain, depending on the type of surgery; and
 - for 2 to 10 percent of these patients, this chronic postoperative pain is severe
- **60 percent**—percentage of patients visiting the emergency department with acute painful conditions who receive analgesics:
 - median time to receipt of pain medication is 90 minutes, and
 - 74 percent of emergency department patients are discharged in moderate to severe pain
- **2.1 million**—number of annual visits to U.S. emergency departments for acute headache (of 115 million total annual visits)
- **62 percent**—percentage of U.S. nursing home residents who report pain:
 - arthritis is the most common painful condition, and
 - 17 percent have substantial daily pain

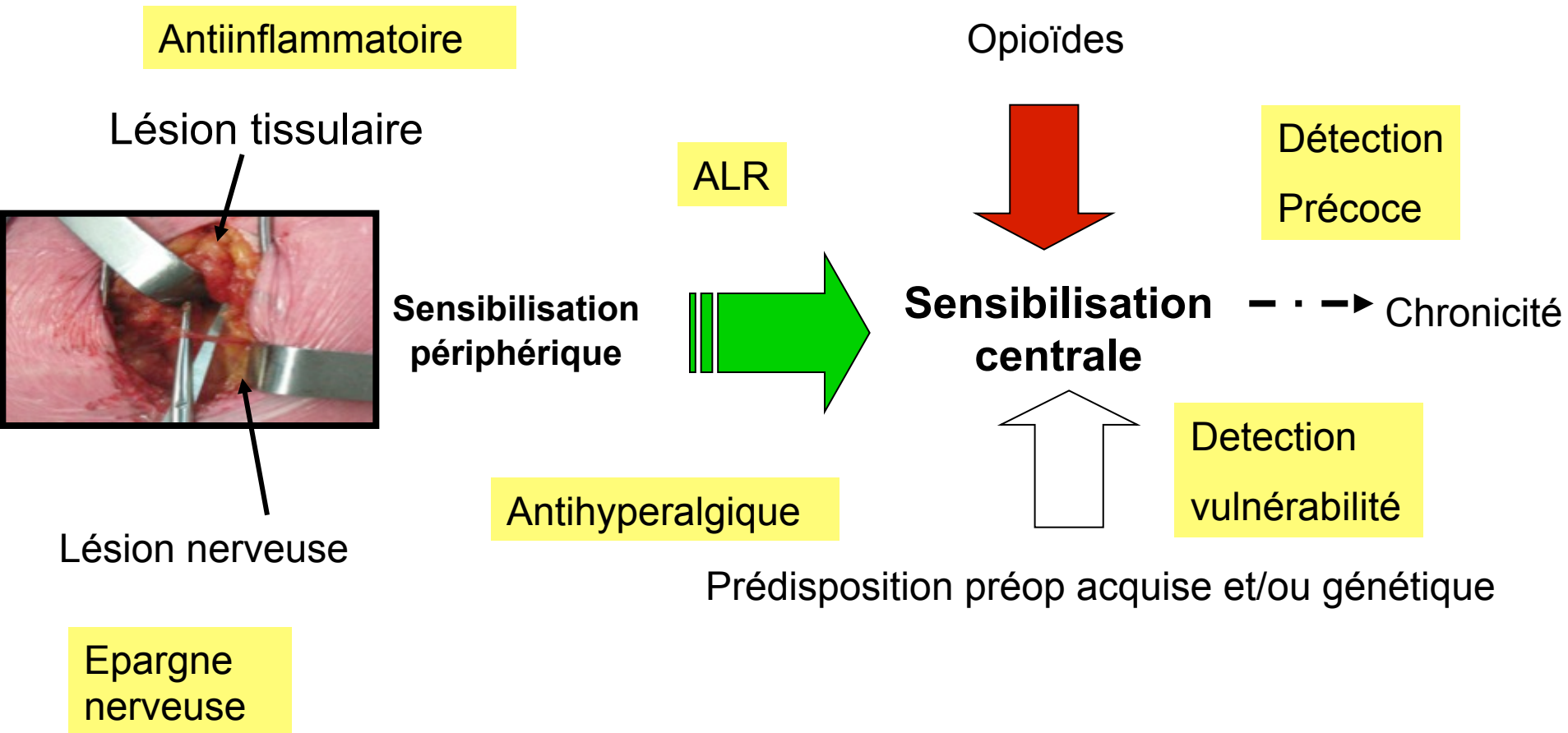
SOURCES: (Costs) Appendix C; (Childbirth) Melzack, 1993; Kainu et al., 2010; (Surgery) Apfelbaum et al., 2003; Kehlet et al., 2006; (Headache) Scher et al., 1998; (Emergency care) Todd et al., 2007; (Emergency: headache) Edlow et al., 2008; (Nursing homes) Ferrell et al., 1995; Sawyer et al., 2007; (Low back pain) Deyo et al., 2006.

Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention

Henrik Kehlet, Troels S Jensen, Clifford J Woolf

Acute postoperative pain is followed by persistent pain in 10–50% of individuals after common operations, such as groin hernia repair, breast and thoracic surgery, leg amputation, and coronary artery bypass surgery. Since chronic pain can be severe in about 2–10% of these patients, persistent postsurgical pain represents a major, largely unrecognised clinical problem. Iatrogenic neuropathic pain is probably the most important cause of long-term postsurgical pain. Consequently, surgical techniques that avoid nerve damage should be applied whenever possible. Also, the effect of aggressive, early therapy for postoperative pain should be investigated, since the intensity of acute postoperative pain correlates with the risk of developing a persistent pain state. Finally, the role of genetic factors should be studied, since only a proportion of patients with intraoperative nerve damage develop chronic pain. Based on information about the molecular mechanisms that affect changes to the peripheral and central nervous system in neuropathic pain, several opportunities exist for multimodal pharmacological intervention. Here, we outline strategies for identification of patients at risk and for prevention and possible treatment of this important entity of chronic pain.

Physiopathologie



Facteurs de risques de DCPC

➔ Facteurs liés à la chirurgie

➔ Type de chirurgie

➔ Lésion nerveuse

➔ Sévérité de la douleur postopératoire

➔ Facteurs liés au patient

➔ Âge

➔ Sexe

➔ Douleur préopératoire

➔ Profil psychologique

➔ Susceptibilité génétique

Review

Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention

Kehlet, Jensen, Woolf. 2006; 367



| | Douleur chronique estimée | Douleur sévère estimée (EVA > 5/10) |
|-------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| Amputation | 30-50% | 5-10% |
| Chirurgie du sein | 20-30% | 5-10% |
| thoracotomie | 30-40% | 10% |
| Hernie inguinale | 10% | 2-4% |
| Pontage coronaire | 30-50% | 5-10% |
| Césarienne | 10% | 4% |

Risque de développement d'une douleur chronique post-chirurgicale (DCPC)

DCPC, 2^{ième} cause de consultation dans les CETD

Crombie et al. Pain 1998, SFETD 2007

Diagnostic **tardif**

Errance diagnostique et thérapeutique (chirurgien / médecin traitant)

Association à une **dépression** (jusqu'à 60% des cas) et/ou à une **anxiété**.

Traitement d'autant plus difficile que la douleur est **installée**

Conséquences sociales, familiales, professionnelles et donc **économiques**

| | | |
|-------------------|--------|-------|
| Montage coronaire | 50-55% | 5-10% |
| Césarienne | 10% | 4% |

Risque de développement d'une douleur chronique post-chirurgicale (DCPC)

Incidence globale 30%

| | Douleur chronique estimée | Etude EDONIS (3120 patients) |
|-----------------------|---------------------------|------------------------------|
| Saphénectomie | | 19% |
| Chirurgie du sein | 20-30% | 37% |
| thoracotomie | 30-40% | 33% |
| Hernie inguinale | 10% | 12% |
| Arthroscopie de genou | | 16% |
| Césarienne | 10% | 24% |

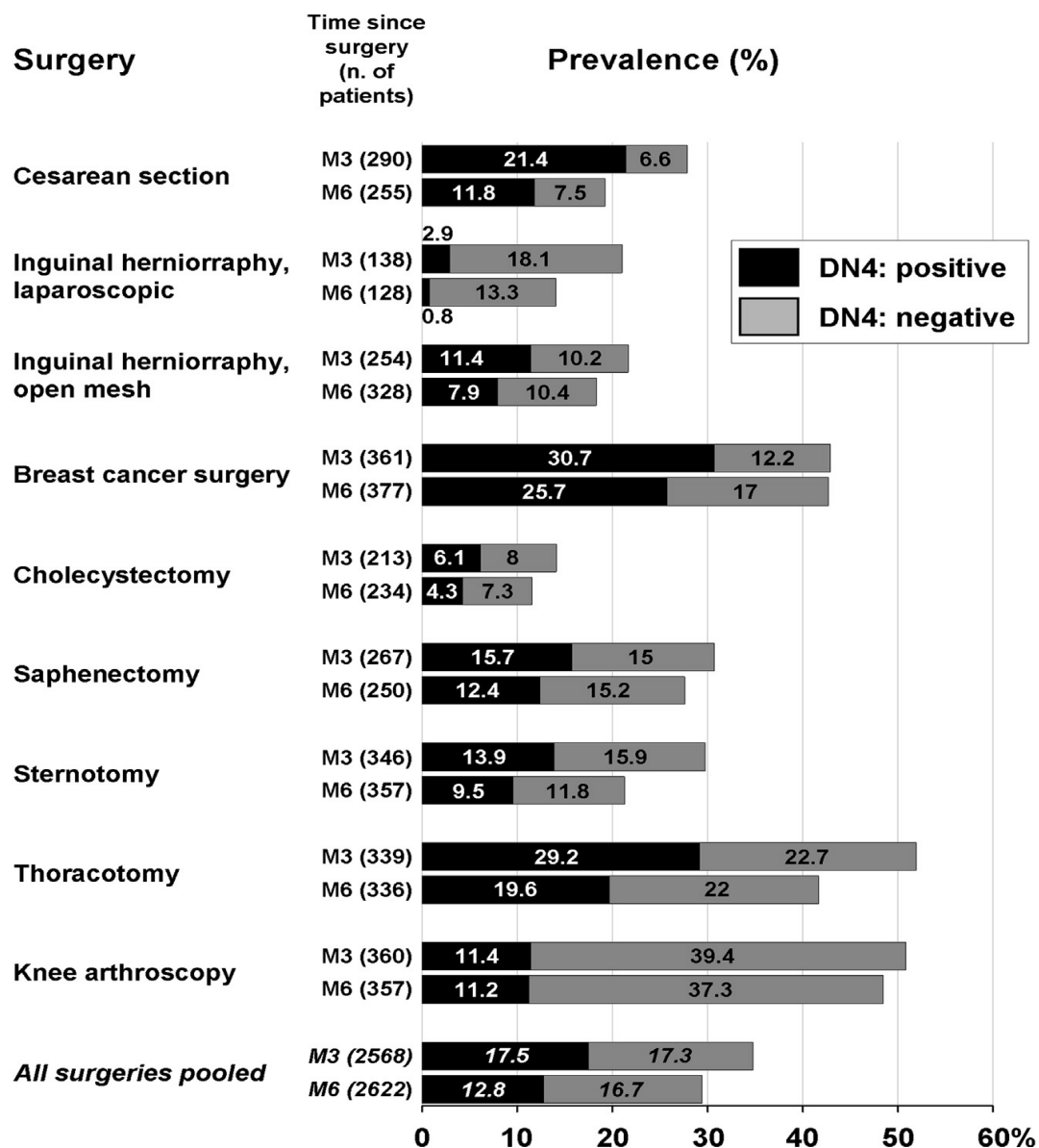


Neuropathic Aspects of Persistent Postsurgical Pain: A French Multicenter Survey With a 6-Month Prospective Follow-Up

Dualé, 2014

Description of the reported prevalence **for PSPP** for each subcohort and for the whole cohort, depending on the time of assessment (**ie, at the third and sixth months after surgery, hereby named M3 and M6, respectively**), and the response to the DN4 (positive:likely to be neuropathic).

Prevalence is expressed as percentage of the patients for which complete information about PSPP was available at each time.



Facteurs de risques de DCPC

➔ Facteurs liés à la chirurgie

➔ Type de chirurgie

➔ Lésion nerveuse

➔ Sévérité de la douleur postopératoire

➔ Facteurs liés au patient

➔ Âge

➔ Sexe

➔ Douleur préopératoire

➔ Profil psychologique

➔ Susceptibilité génétique

Lésion neurologique = plus fort risque de DCPC

- Risques plus élevés de DCPC pour des chirurgies entraînant une lésion nerveuse: nerf intercostal et thoracotomie, nerf ilio-inguinal pour la chirurgie herniaire...

Arguments:

- Une section franche entraîne moins de douleurs résiduelles qu'un étirement ou une section partielle

Martinez V, Ann Fr Anesth Réanim 2013

Reprises chirurgicales = plus de risque de DCPC

- Risque démontré en cas de chirurgie viscérale, cardiaque, de césarienne ou de hernie inguinale

Callesen T et al. Br J Surg 1999

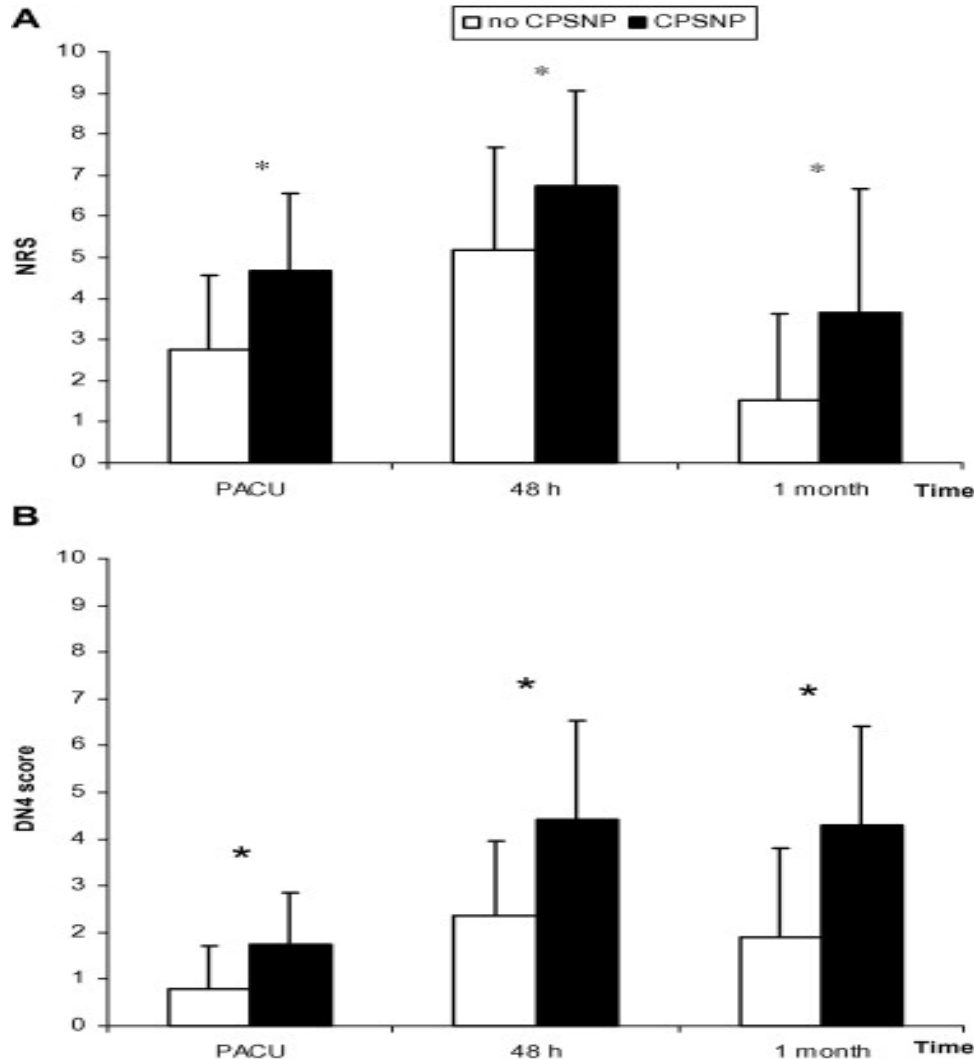
Arguments:

- Risque plus élevé de lésions nerveuses sur un tissu cicatriciel remanié.
- Tissu plus inflammatoire
- Douleur préopératoire plus fréquente

Martinez V, Ann Fr Anesth Réanim 2013

Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: The value of the iliac crest bone harvest model

Valeria Martinez et al. Pain 2012



L'aire d'hyperalgésie secondaire et la nature neuropathique de la douleur sont des facteurs indépendants et précoces de la DCPC neuropathique après prélèvement de crête iliaque

La longueur de la cicatrice est prédictive de la DCPC

Lésion nerveuse et sensibilisation centrale sont impliquées dans le développement d'une DCPC

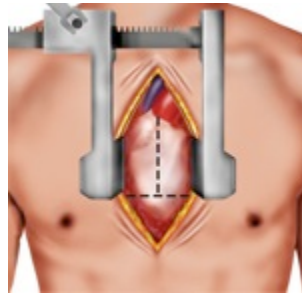
Facteurs de risques de DCPC

- ➔ Facteurs liés à la chirurgie
 - ➔ Type de chirurgie
 - ➔ Lésion nerveuse
 - ➔ **Sévérité de la douleur postopératoire**
- ➔ Facteurs liés au patient
 - ➔ Âge
 - ➔ Sexe
 - ➔ Douleur préopératoire
 - ➔ Profil psychologique
 - ➔ Susceptibilité génétique



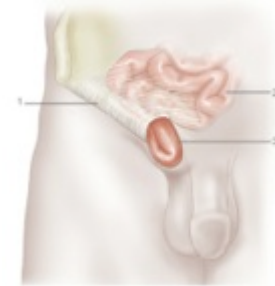
Thoracotomie

DC 40%
DC sévère 8%
Edonis 2011



Sternotomie

DC 30 %
DC sévère 5 %
Edonis 2011



Hernie inguinale

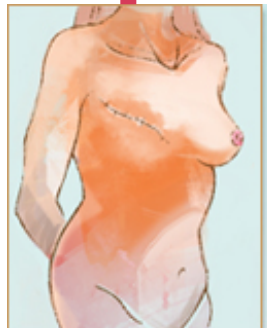
DC 18%
DC sévère 3%
Edonis 2011

DCPO



Greffon iliaque

DC 12-40%
DC sévère 6%
Martinez. Pain 2012



Mastectomie

DC 44 %
DC sévère 7 %
Edonis 2011

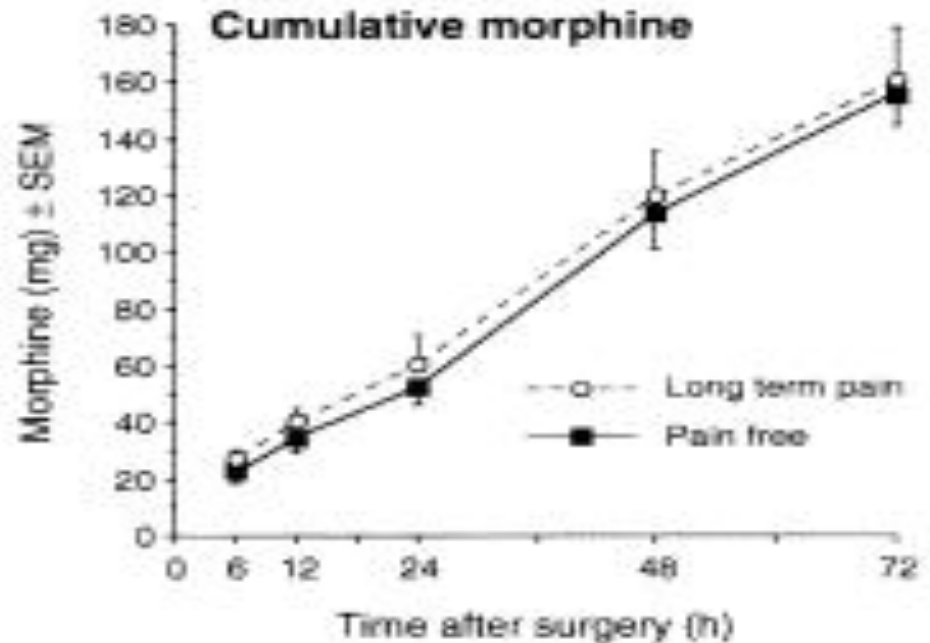
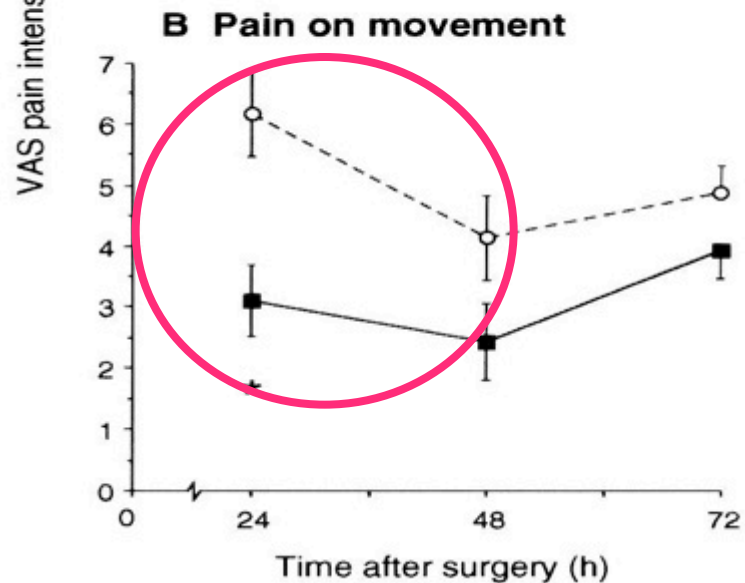
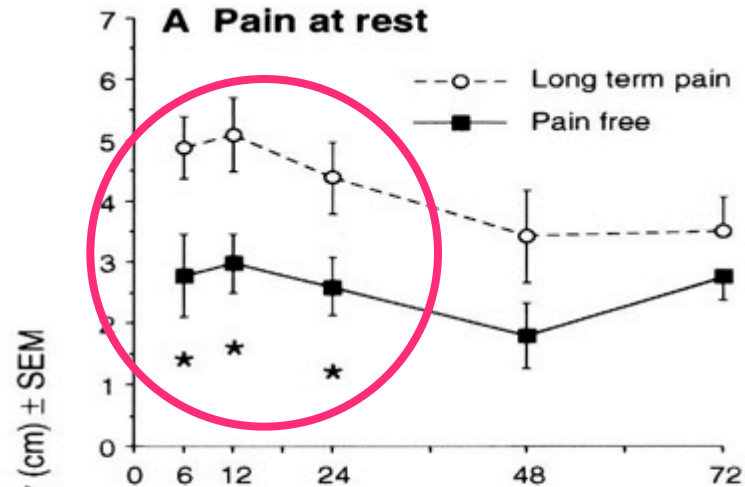


PTG

DC 44 %
DC sévère 15 %
Wylde.Pain 2011

Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain (*Katz et al. Clin J Pain 1996*)

| PRI-T | Long term pain | Pain free |
|-------|----------------|-------------|
| 24h | 28.0 (11.4)* | 14.4 (8.7) |
| 48h | 23.1 (6.7)* | 9.3 (9.0) |
| 72h | 23.6 (12.7) | 15.2 (13.0) |



Facteurs de risques de DCPC

➔ Facteurs liés à la chirurgie

➔ Type de chirurgie

➔ Lésion nerveuse

➔ Sévérité de la douleur postopératoire

➔ Facteurs liés au patient

➔ **Âge** Jeune âge à risque (sein) [Poleshuck Pain 2006](#)

➔ **Sexe** Sexe féminin, facteur aggravant (Genou)

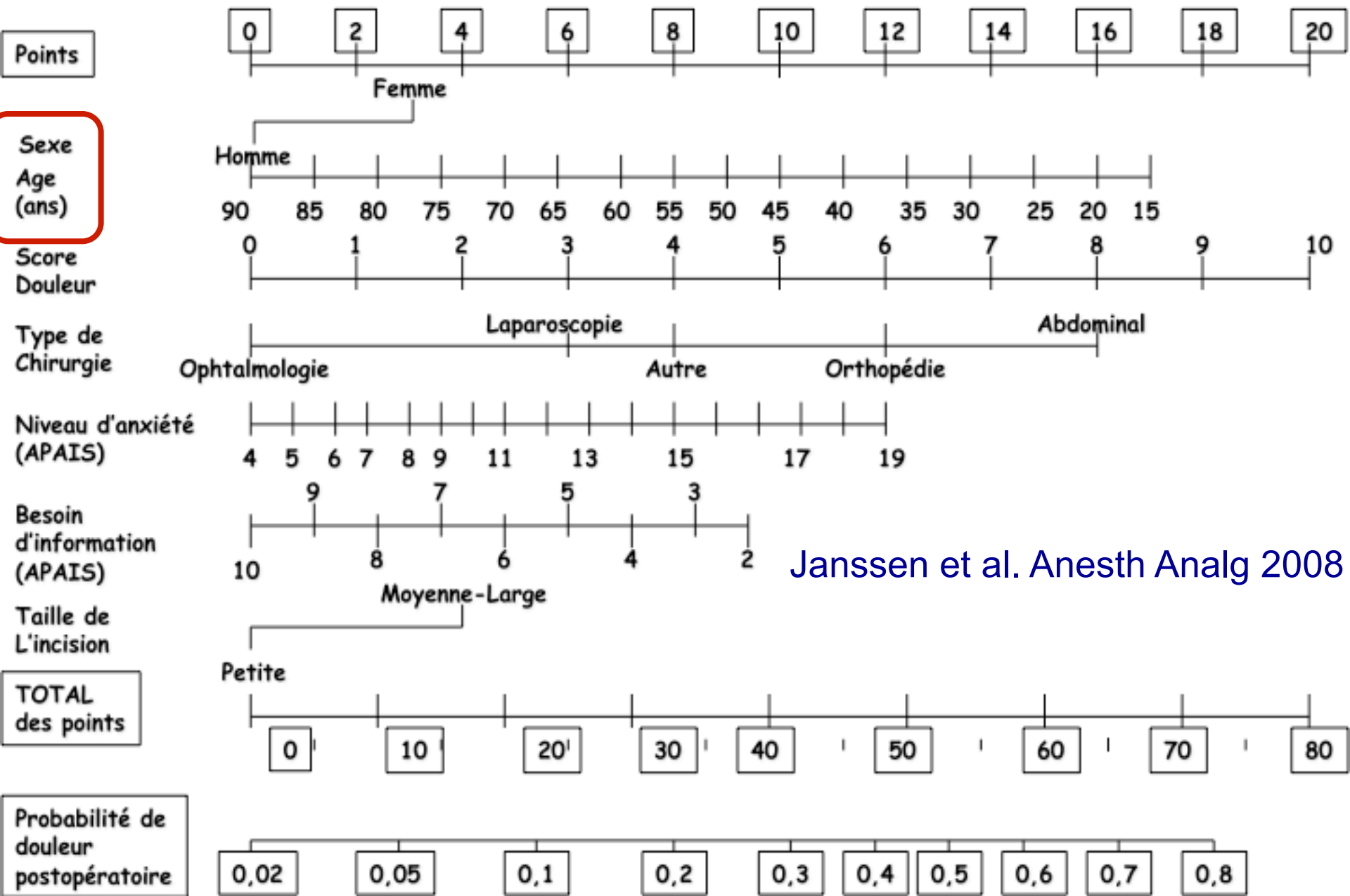
[Puolakka, Eur J Anaesthesiol 2010](#)

➔ Douleur préopératoire

➔ Profil psychologique

➔ Susceptibilité génétique

Nomogramme prédictif de DPO sévère



Impact of Perioperative Pain Intensity, Pain Qualities, and Opioid Use on Chronic Pain After Surgery: A Prospective Cohort Study

VanDenKerkhof, Elizabeth G. RN, DrPH*†; Hopman, Wilma M. MA‡§; Goldstein, David H. MB, BCH, BAO, MSc*; Wilson, Rosemary A. RN(EC), PhD*†; Towheed, Tanveer E. MD, MSc§ // ; Lam, Miu PhD§; Harrison, Margaret B. RN, PhD†§; Reitsma, Michelle L. RN, MSc*†; Johnston, Shawna L. MD#; Medd, James D. MLIS*; Gilron, Ian MD, MSc*¶**

- Pain and pain interference 6 months after surgery was reported by **14%** (n = 60/433) and **12%** (n = 54/433), respectively.
- Chronic postsurgical pain was reported by **23%** (n = 39/172) with preoperative pelvic pain, **17%** (n = 9/54) with preoperative remote pain, and **5.1%** (n = 10/197) with no preoperative pain.
- **Women taking preoperative opioids were 2.0 (range, 1.2-3.3) times more likely to report chronic postsurgical pain than those not taking opioids.**

Regional Anesthesia & Pain Medicine:

[January/February 2012 - Volume 37 - Issue 1 - p 19–27](#)

Facteurs de risques de DCPC

- ➔ Facteurs liés à la chirurgie
 - ➔ Type de chirurgie
 - ➔ Lésion nerveuse
 - ➔ Sévérité de la douleur postopératoire
- ➔ Facteurs liés au patient
 - ➔ Âge
 - ➔ Sexe
 - ➔ **Douleur préopératoire**
 - ➔ Profil psychologique
 - ➔ Susceptibilité génétique

Douleur chronique post-chirurgicale

- Il est recommandé de prendre en compte la possibilité d'une chronicisation de la douleur post-chirurgicale. **La technique chirurgicale peut influencer sur l'incidence de cette douleur chronique**
- Il est probablement recommandé de rechercher, en préopératoire, **les facteurs de risque de chronicisation que sont notamment l'intensité de la douleur préopératoire et le type de chirurgie**
- Il est recommandé de diagnostiquer et prendre en charge rapidement une douleur neuropathique postopératoire. Il est probablement recommandé d'utiliser le questionnaire DN4 comme outil de dépistage

Douleur préopératoire

■ Site chirurgical

| | |
|-------------------|--------------------------|
| Thoracotomie | (Perttunen et al. 1999) |
| Mastectomie | (Belfer I et al. 2013) |
| Amputation membre | (Nikolajsen et al. 1997) |
| Hystérectomie | (Brandsborg et al, 2007) |
| PTG | (Puolakka et al. 2010) |

■ Intensité et durée

PTG et amputation de membres
(Arendt-Nielsen et al. 2010 et Puolakka et al. 2010)

■ Caractéristique

Existence d'une douleur chronique dans une autre région que le site opératoire (Gartner et al. 2009)
Prise de morphiniques (Chen et al. 2009)

Douleur préopératoire

▪ Site chirurgical

| | |
|-------------------|--------------------------|
| Thoracotomie | (Perttunen et al. 1999) |
| Mastectomie | (Belfer I et al. 2013) |
| Amputation membre | (Nikolajsen et al. 1997) |
| Hystérectomie | (Brandsborg et al, 2007) |
| PTG | (Puolakka et al. 2010) |

▪ Intensité et durée

PTG et amputation de membres
(Arendt-Nielsen et al. 2010 et Puolakka et al. 2010)

▪ Caractéristique

Existence d'une douleur chronique dans une autre région que le site opératoire (Gartner et al. 2009)

Prise de morphiniques (Chen et al. 2009)



Facteurs de risques de DCPC

➔ Facteurs liés à la chirurgie

➔ Type de chirurgie

➔ Lésion nerveuse

➔ Sévérité de la douleur postopératoire

➔ Facteurs liés au patient

➔ Âge

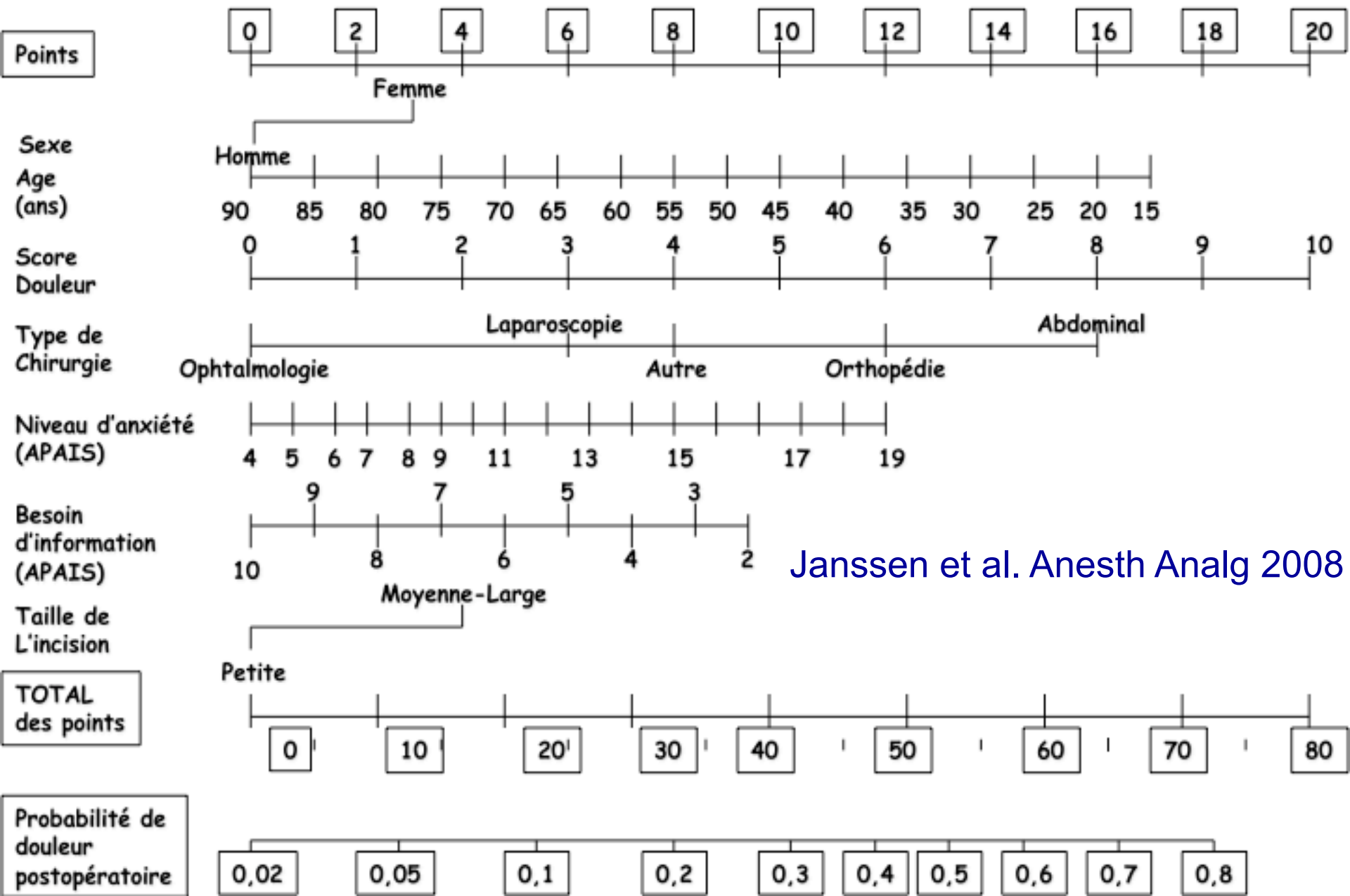
➔ Sexe

➔ Douleur préopératoire

➔ **Profil psychologique**

➔ Susceptibilité génétique

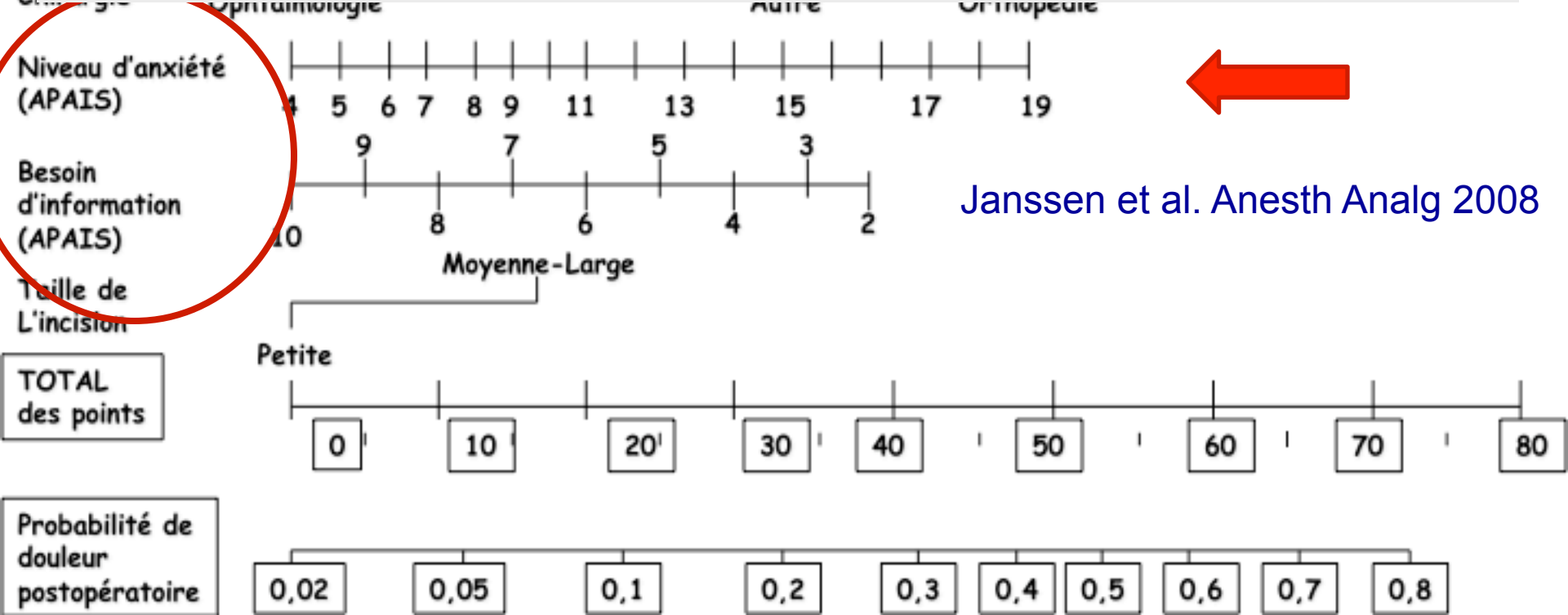
Nomogramme prédictif de DPO sévère



Janssen et al. Anesth Analg 2008

| Items APAIS | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 Je suis préoccupé par l'anesthésie | | | | | |
| 2 Je pense continuellement à l'anesthésie | | | | | |
| 3 L'aimerais en savoir le plus possible sur l'anesthésie | | | | | |
| 4 Je suis préoccupé par l'intervention | | | | | |
| 5 Je pense continuellement à l'intervention | | | | | |
| 6 Je voudrais en savoir le plus possible sur l'intervention | | | | | |

Score > 11: patients anxieux



Janssen et al. Anesth Analg 2008

Facteurs de risques de DCPC

- ➔ Facteurs liés à la chirurgie
 - ➔ Type de chirurgie
 - ➔ Lésion nerveuse
 - ➔ Sévérité de la douleur postopératoire
- ➔ Facteurs liés au patient
 - ➔ Âge
 - ➔ Sexe
 - ➔ Douleur préopératoire
 - ➔ Profil psychologique
 - ➔ **Susceptibilité génétique**

Facteurs génétiques

Dr V Martinez

Influencent la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des antalgiques

Déterminent Sensibilité à la douleur

Favorisent la douleur neuropathique

Métabolisme des opioïdes faibles /**CYT P450**
Risque de toxicité ou d'inefficacité

+ **COMT**: si mutation Val158Met: patient **plus sensible à la douleur**

+ **Gène OPRM1** mutation associé à des besoins↑ en morphine

(*Samer, 2005*)

-**SCN 9A 3312 G>T**, seuil de douleur + élevé, ↓ en morphine

(*Duand, 2013*)

- **Haplotype GTP** cyclohydroxylase 1 gene, **protège douleur** après discectomie

(*Tegeder 2010*)

Canaux calciques ; **CACNG2** prédispose DN après chirurgie sein (*Nissenbaum 2012*)

Canaux potassiques ; **KCNS1** prédispose DN après lésion traumatique (*Costigan, 2010*)

Canaux sodiques; Na(v)1.7 (*Han, 2012*)

Facteurs génétiques

Dr V Martinez

Influencent la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des antalgiques

Déterminent Sensibilité à la douleur

Premier polymorphisme dont l'influence sur les douleurs chroniques post-chirurgicales a été démontré

Métabolisme des opioïdes faibles /**CYT P450**
Risque de toxicité ou d'inefficacité

- + **COMT**: si mutation Val158Met: patient **plus sensible à la douleur**
- + **Gène OPRM1** mutation associé à des besoins↑ en morphine

(*Samer, 2005*)

- SCN 9A 3312 G>T**, seuil de douleur + élevé, ↓ en morphine

(*Duand, 2013*)

- **Haplotype GTP** cyclohydroxylase 1 gene, **protège** douleur après discectomie

(*Tegeder 2010*)

Canaux calciques ; **CACNG2** prédispose DN après chirurgie sein (*Nissenbaum 2012*)

Canaux potassiques ; **KCNS1** prédispose DN après lésion traumatique (*Costigan, 2010*)

Canaux sodiques; **Na(v)1.7** (*Han, 2012*)



Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain

A. Althaus¹, A. Hinrichs-Rocker¹, R. Chapman², O. Arránz Becker³, R. Lefering¹, C. Simanski⁴, F. Weber⁵, K.-H. Moser⁶, R. Joppich⁷, S. Trojan⁷, N. Gutzeit¹, E. Neugebauer¹

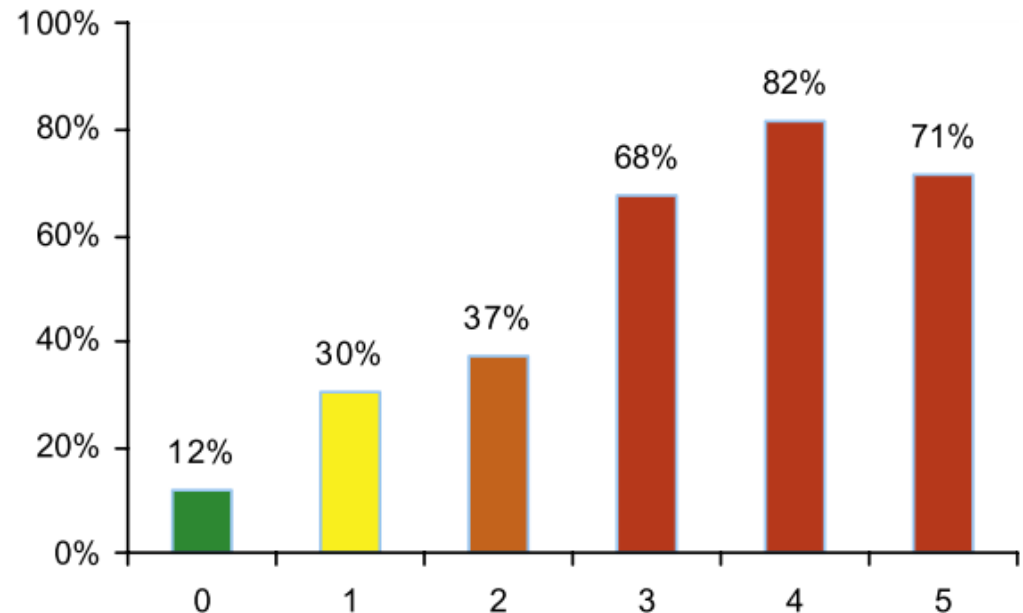
- The aim of the study was to develop an easily applicable risk index for the detection of high-risk patients that takes into account the multifactorial aetiology of CPSP
- The data of 150 patients who underwent different types of surgery were included in the analyses.
- 6 months after surgery, 43.3% of the patients reported CPSP.

Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain

A. Althaus¹, A. Hinrichs-Rocker¹, R. Chapman², O. Arránz Becker³, R. Lefering¹, C. Simanski⁴, F. Weber⁵, K.-H. Moser⁶, R. Joppich⁷, S. Trojan⁷, N. Gutzeit¹, E. Neugebauer¹

1. Douleur préopératoire sur le site de la chirurgie
2. Douleur préopératoire hors site de la chirurgie
3. Un ou plusieurs symptômes de comorbidités
4. Surmenage
5. Douleur postopératoire sévère

Nombre de facteurs de risques et % de DCPC à 6 mois



Prévention de DCPC

- ➔ Facteurs liés à la chirurgie
 - ➔ Type de chirurgie: **abord chirurgical moins traumatisant**
 - ➔ Lésion nerveuse: **lésion nerveuse « franche »**
 - ➔ Sévérité de la douleur postopératoire: **prévenir et traiter la douleur en peropératoire et en postopératoire immédiat (la SSPI)**
- ➔ Facteurs liés au patient
 - ➔ Âge
 - ➔ Sexe
 - ➔ Douleur pré-opératoire : **analgésie préop « à la carte »**
 - ➔ Profil psychologique: **anxiolyse**
 - ➔ Susceptibilité génétique

Prévention périphérique

- Les bloqueurs **des canaux sodiques** (AL)
 - Infiltration: elle réduit l'extension de l'hyperalgésie sans effet préventif prolongé (interruption transitoire)
 - Bloc périphérique et centraux: effet préventif et diminution de l'inflammation
 - IV: effet sur l'hyperalgésie II^{aire} surtout thermique
- Les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase

Prévention centrale

- Expérimentalement: AL, AINS, les morphiniques, les inhibiteurs de la NO synthétase, les antagonistes NMDA et non NMDA
- En clinique:
 - Morphiniques action anti-hyperalgésiante à forte dose
 - La kétamine

RFE douleur 2008

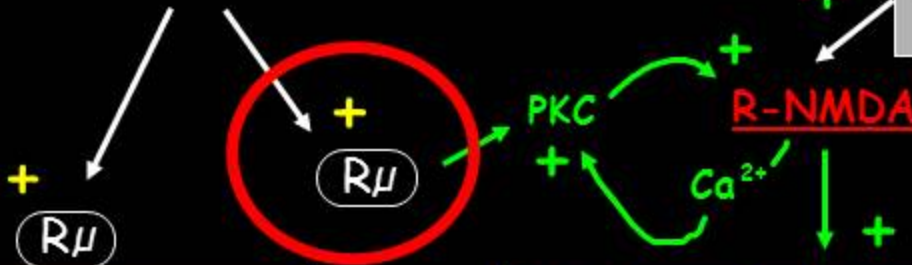
www.sfar.org

Agents anti hyperalgésiques

- Il est probablement recommandé de **limiter la consommation d'opioïdes peropératoires** afin de réduire le risque de tolérance aiguë à la morphine en postopératoire immédiat
- Dans le cadre d'une anesthésie générale, il est recommandé d'administrer le **premier bolus de kétamine** après l'induction pour éviter les effets indésirables psychodysléptiques

Opiacés

- * Neuropathie
- * Inflammation
- * Chirurgie



Systèmes inhibiteurs

Systèmes facilitateurs

Nociception

Kétamine

Analgésie

Hyperalgésie / Allodynie

Résultante

Effet de courte durée

Effet de longue durée

Ketamine combined with morphine for the management of pain in an opioid addict

Haller, 2002

26 ans, polytraumatisée, toxicomanie
AT12-L1

Escalade thérapeutique postopératoire: analgésie multimodale avec
Paracétamol + clonidine + PCA: 290 mg de morphine puis 430 mg/j malgré
la réintroduction de la substitution par 40 mg de méthadone.

Soulagement partiel mais sédation +++ avec confusion.

Introduction de kétamine: $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ avec diminution rapide pour une dose
de $2,5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ pendant 48 heures

EVA à 2/10

Consommation de morphine: 160 mg/j

Amélioration constante des scores de douleur



Intraoperative Ketamine Reduces Perioperative Opiate Consumption in Opiate-dependent Patients with Chronic Back Pain Undergoing Back Surgery

Randy W. Loftus, M.D.,* Mark P. Yeager, M.D.,† Jeffrey A. Clark, M.D.,*
 Jeremiah R. Brown, M.S., Ph.D.,‡ William A. Abdu, M.S., M.D.,§ Dilip K. Sengupta, M.D., Ph.D.,||
 Michael L. Beach, M.D., Ph.D.†

| | Placebo | Ketamine | <i>P</i> Value |
|---|---------------|---------------|-------------------|
| 24 hr ME, total mg/24 hr | 202 (176) | 142 (82) | 0.032 |
| 48 hr ME, total mg/48 hr | 309 (341) | 195 (111) | 0.029 |
| 48 hr ME Adjusted, mg* | 323 (347) | 203 (109) | 0.045 |
| PACU VAS, cm | 5.6 (3.0) | 4.1 (3.1) | 0.033 |
| PACU ME, mg total | 22 (20) | 18 (14) | 0.218 |
| Ward VAS 24-hr, cm | 4.8 (2.4) | 4.7 (2.7) | 0.902 |
| Ward VAS 48-hr, cm | 5.3 (2.2) | 5.4 (2.1) | 0.838 |
| 6-wk ME, mg/hr intravenous morphine | 2.8 (6.9) | 0.8 (1.1) | 0.041 |
| 6-wk VAS, cm | 4.2 (2.4) | 3.1 (2.4) | 0.026 |
| PACU Discharge Time, min | 160 (77) | 174 (62) | 0.321 |
| Hospital Discharge Time, min | 4,571 (4,099) | 4,364 (2,296) | 0.728 |

Table 5. Adverse Events

| | Placebo | Ketamine | <i>P</i> Value |
|-------------------|---------|----------|----------------|
| 48 hr | | | |
| Nausea | 22.5 | 26.9 | 0.603 |
| Vomiting | 12.2 | 15.4 | 0.648 |
| Hallucinations | 2.0 | 1.9 | 0.737 |
| Urinary Retention | 2.0 | 7.7 | 0.200 |
| 6 wk | | | |
| Nausea | 17.0 | 11.8 | 0.458 |
| Vomiting | 8.5 | 9.8 | 0.552 |
| Hallucinations | 23.4 | 11.8 | 0.128 |
| Constipation | 57.5 | 45.1 | 0.222 |

CI = confidence interval; RR = risk ratio.

Table 6. Ketamine Effect Stratified According to Preoperative Morphine Use

| | Treatment | | | Placebo | |
|----------------------------|-----------|-----------|-------|---------|-----------|
| | N | Mean (mg) | SD | N | Mean (mg) |
| ≥0.556 mg/hr intravenously | | | | | |
| 24-hr ME | 17 | 168.8 | 94.4 | 22 | 302.5 |
| 48-hr ME | 16 | 241.3 | 145.7 | 22 | 471.3 |
| <0.556 mg/hr intravenously | | | | | |
| 24-hr ME | 34 | 129.3 | 73.8 | 27 | 119.9 |
| 48-hr ME | 33 | 172.7 | 83.2 | 25 | 166.3 |

ME = morphine equivalent.



Revue méthodique de l'utilisation de la kétamine intraveineuse pour l'analgésie postopératoire

Laskowski K CJA 2011 58 911

Kétamine plus efficace en cas de chirurgie majeure

Etudes 1966-2010; 70 études, 4701 patients

Epargne morphinique dans toutes les études ($P < 0,001$).

Plus efficace: chirurgie thoracique, abdominale et ortho majeure

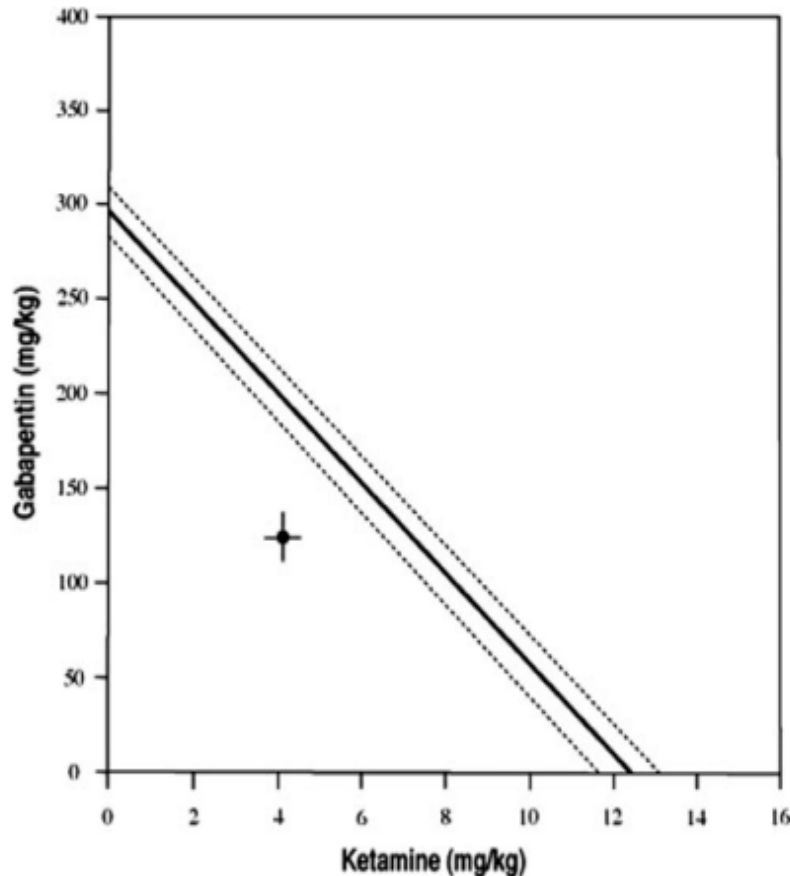
- efficace si douleur maximale sévère > 7
- pas efficace si douleur maximale faible < 4
- Hallucinations et cauchemars plus fréquents avec la kétamine
- NVPO moins fréquents si efficacité de la kétamine



The Median Effective Dose of Ketamine and Gabapentin in Opioid-Induced Hyperalgesia in Rats: An Isobolographic Analysis of Their Interaction

Van Elstraete *Anesth Analg* 2011 113 634

Synergie kétamine-gabapentine



Etude animale
Hyperalgésie par le fentanyl
Analyse isobologique

Dose médiane antihyperalgésique

Kétamine: 12,4 (11,7-13,1) mg/kg

Gabapentine: 296,3
(283,5-309,1) mg/kg

Association: 4,3 et 123,9 mg/kg

Preoperative pregabalin administration significantly reduces postoperative opioid consumption and mechanical hyperalgesia after transperitoneal nephrectomy

2012

H. Bornemann-Cimenti¹, A. J. Lederer^{1,3}, M. Wejbor¹, K. Michaeli¹, C. Kern-Pirsch¹, S. Archan¹, G. Rumpold-Seitlinger¹, R. Zigeuner² and A. Sandner-Kiesling^{1*}

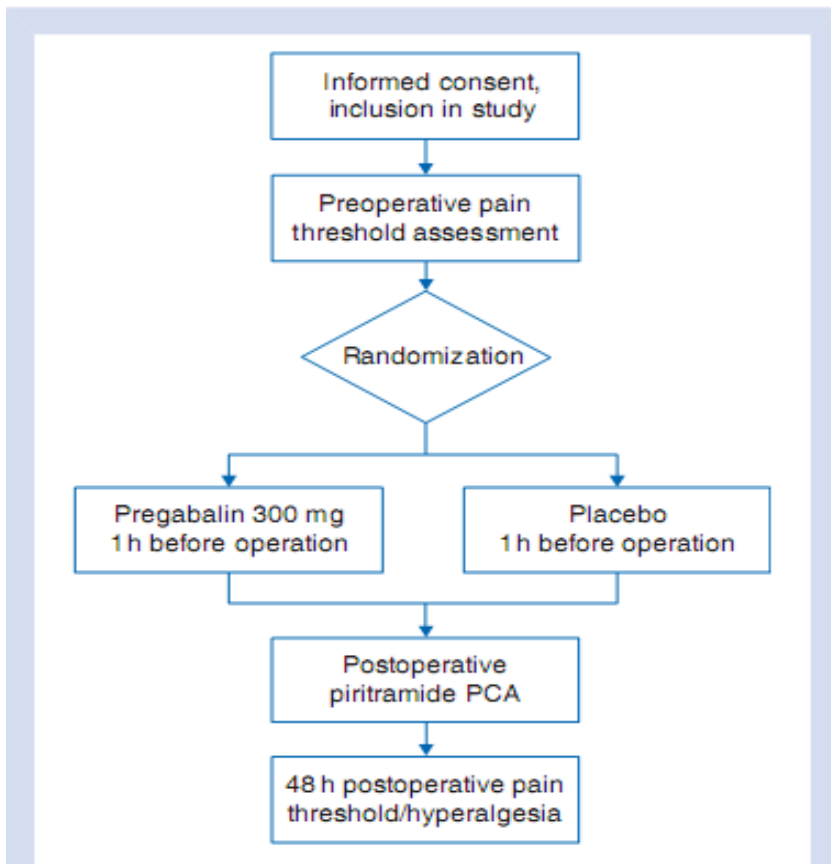
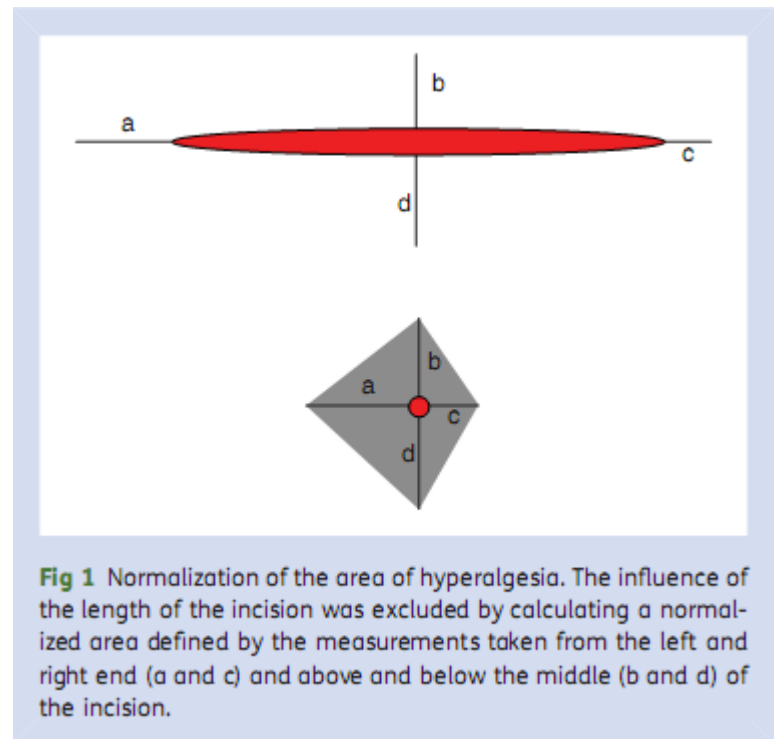
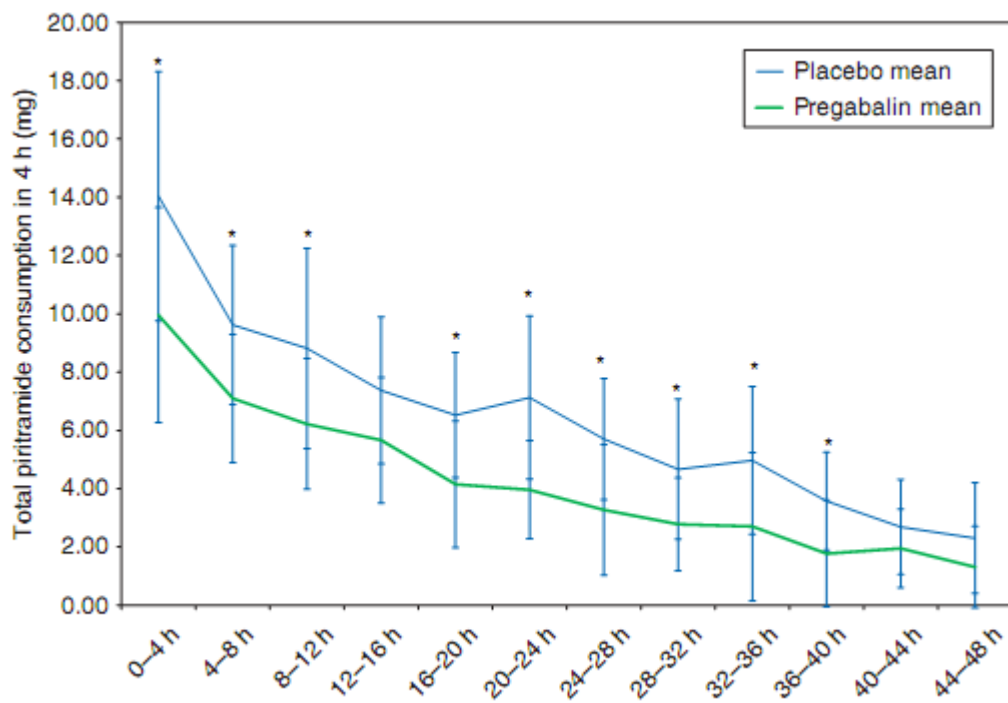


Fig 2 Flowchart of the study.

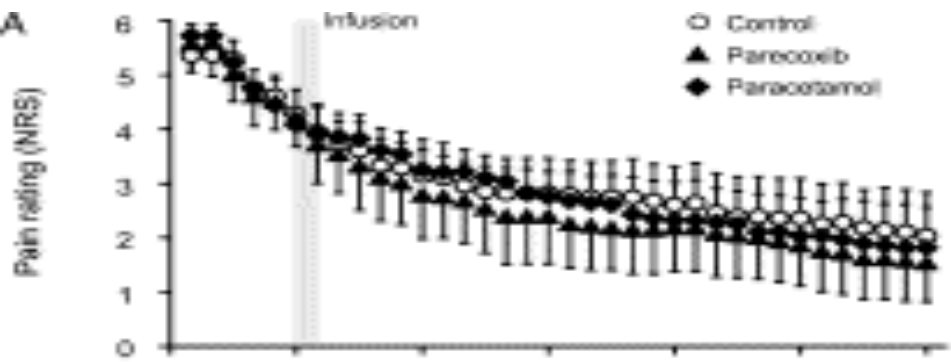
Table 2 Results [mean (sd)]. *Statistically significant

| | Placebo | Pregabalin | P-value |
|--|---------------|---------------|---------|
| Mean NRS score at rest during the first 48 h after operation | 1.81 (0.49) | 1.83 (0.50) | 0.4596* |
| Mean NRS score during mobilization during the first 48 h after operation | 3.69 (0.69) | 3.77 (0.54) | 0.3680 |
| Summative piritramide consumption (mg) during the first 48 h after operation | 77.37 (15.88) | 51.49 (16.25) | 0.0004* |
| Pain threshold before operation [log(g)] | 1.97 (0.29) | 1.99 (0.24) | 0.6738 |
| Pain threshold 48 h after operation [log(g)] | 1.20 (0.56) | 1.05 (0.58) | |
| Normalized area of hyperalgesia (cm ²) measured 48 h after operation | 143 (87) | 84 (54) | 0.0497* |

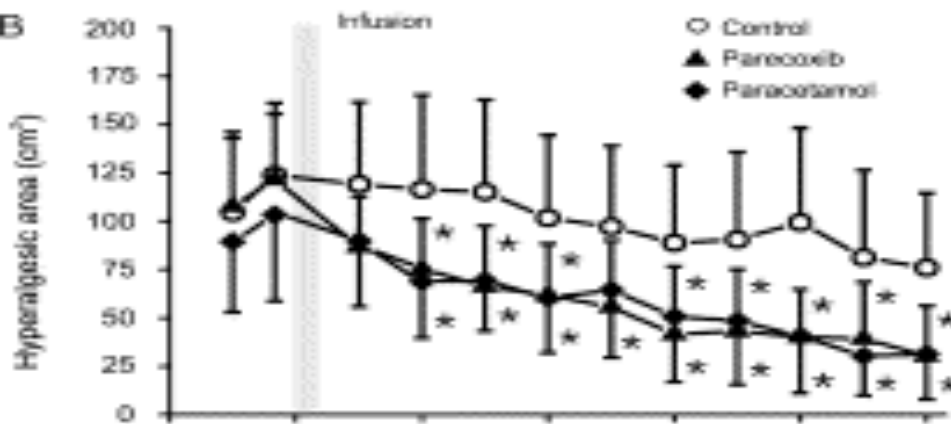
300 mg preoperatively



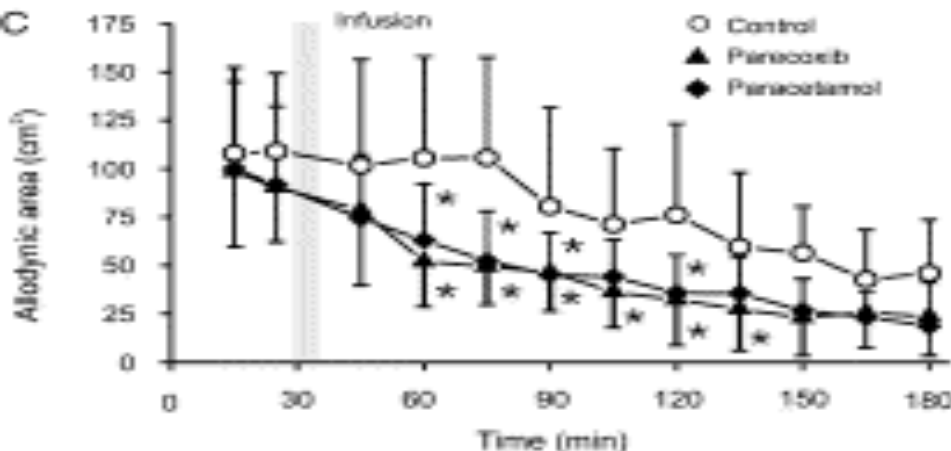
In conclusion, our study has shown that preoperative administration of 300 mg pregabalin in patients undergoing transperitoneal nephrectomy reduces postoperative opioid consumption by 33% within the first 48 h. Moreover, we could demonstrate that pregabalin significantly decreases the area of hyperalgesia. Further research in this field should focus on pregabalin's effect on the development of persistent postoperative pain, the reduction in opioid-related side-effects, and its attributability to be 'preemptive'.



**The cyclooxygenase isozyme
Inhibitors
parecoxib and paracetamol
reduce central hyperalgesia
in humans**



Wolfgang Koppert et al



**Réduction significative
de l'hyperalgésie et de
l'allodynie**

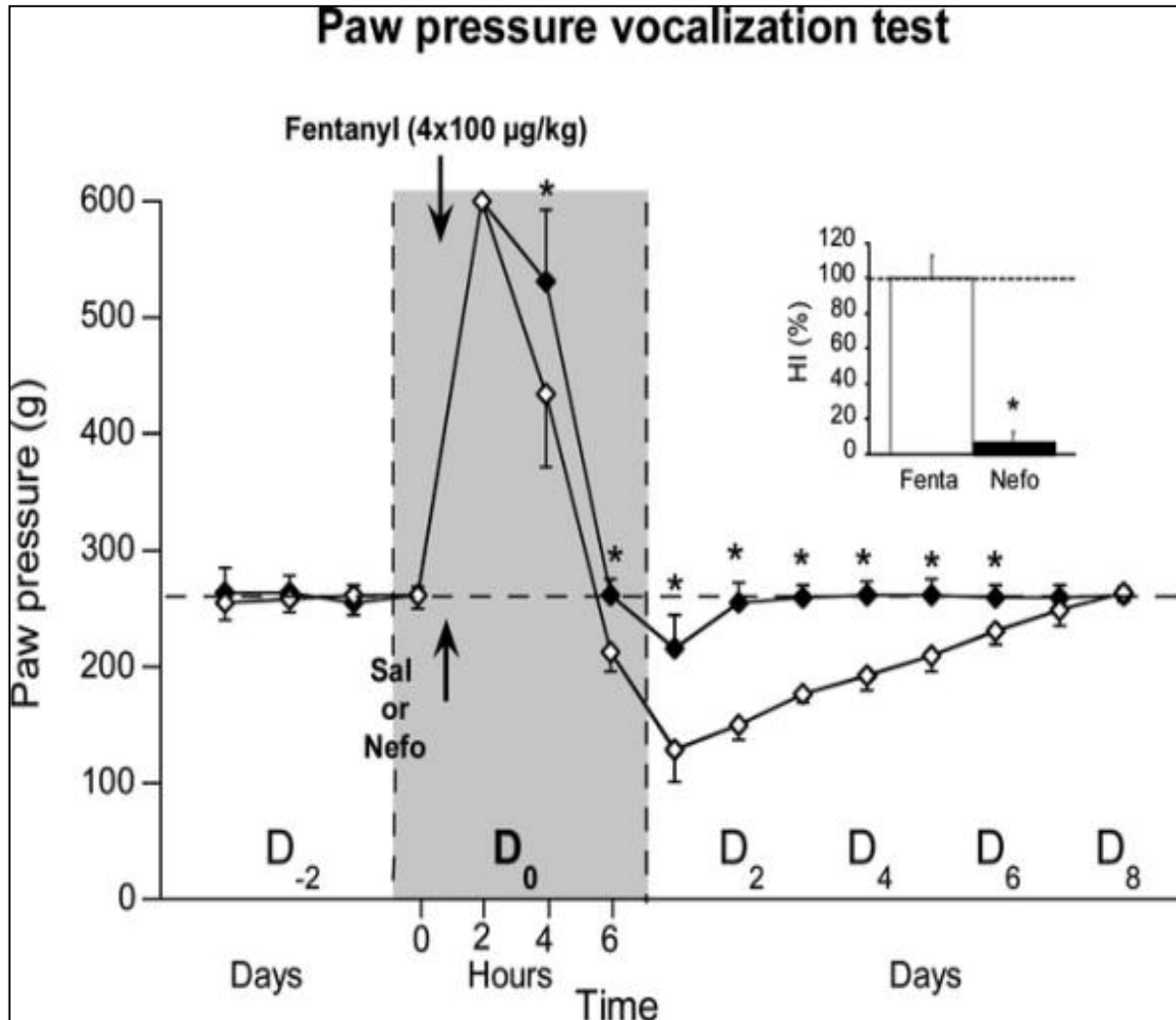
Data are expressed as mean and 95% confidence interval
* $P \leq 0.5$ vs. control, *t*-tests (two-sided) Bonferroni corrected.

Time course of electrically evoked pain ratings (A) and hyperalgesic areas to pinprick (B) and touch (C) in the three treatment groups. The subjects received the respective treatment at 30 min (shaded area).

Nefopam, an Analgesic with Antihyperalgesic Properties.

Laboureyras E, Chateauraynaud J, Richebe Ph, Simonnet G

Anesthesia & Analgesia. 109(2):623-631, August 2009.
DOI: 10.1213/ane.0b013e3181aa956b

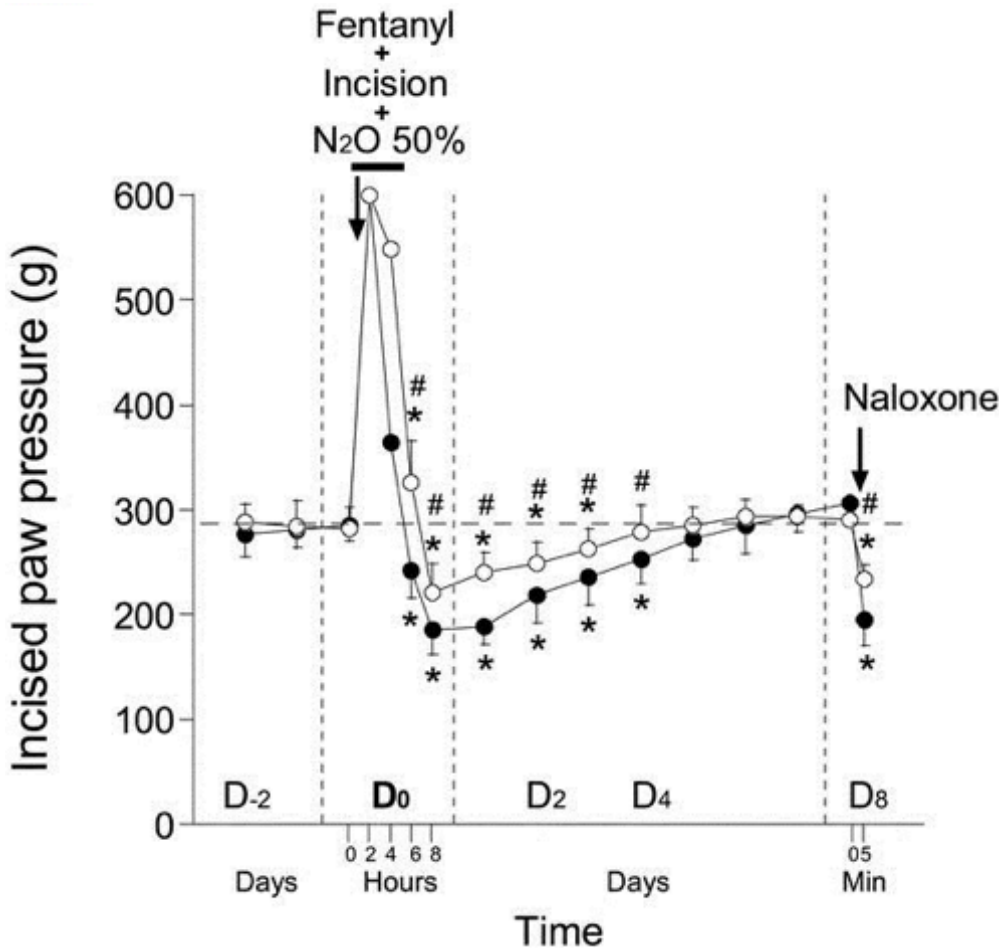


Preventive effect of nefopam on fentanyl-induced hyperalgesia.

Hyperalgesic index (HI) is the area between the baseline and the curve for nociceptive threshold on the days after fentanyl administration, normalized to control. White square = fentanyl group; black square = nefopam-fentanyl group. Values are expressed as the mean +/- sd. *Dunnett test P < 0.05 for comparison with fentanyl group. Fenta = fentanyl; Nefo = nefopam.

Nitrous Oxide revisited

Evidence for potent antihyperalgesic properties



Le N2O est un **antagoniste des récepteurs NMDA** qui prévient
Les phénomènes d'hyperalgesie
Induit par la nociception et par
Le fentanyl

Le protoxyde d'azote administré en période périopératoire **réduit la douleur** postopératoire secondaire aux phénomènes d'hyperalgesie et **réduit la consommation en morphine**

Richebé et al. Anesthesiology 2005

RFE douleur 2008

www.sfar.org

Agents anti hyperalgésiques

- Il est probablement recommandé de limiter la consommation d'opioïdes peropératoires afin de réduire le risque de tolérance aiguë à la morphine en postopératoire immédiat
- **Dans le cadre d'une anesthésie générale, il est recommandé d'administrer le premier bolus de kétamine après l'induction pour éviter les effets indésirables psychodysleptiques**

Quel protocole d'administration de kétamine peropératoire?

Bolus à l'induction: **entre 0,15 et 0,5 mg/kg avant l'incision.**

puis relais à la dose de **0,125 à 0,25 mg/kg/h**

si chirurgie supérieure à 2h.

Arrêter 30 min avant la fin de l'anesthésie.

Agents anti-hyperalgésiques

- L'utilisation de clonidine en prévention des hyperalgésies postopératoire ne peut être recommandée car ses effets indésirables hémodynamiques sont trop marqués
- L'administration intraveineuse de magnésium n'est pas recommandée car elle ne limite pas les douleurs et la consommation de morphine postopératoires
- Il est **probablement recommandé** d'utiliser la **gabapentine** en prémédication pour obtenir un effet d'épargne morphinique et une réduction des scores de douleur en postopératoire.



'Protective premedication': an option with gabapentin and related drugs?

A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain

2004

J. B. DAHL, O. MATHIESEN and S. MØINICHE

Department of Anaesthesiology, Glostrup University Hospital, Glostrup, Denmark.

**Limite l'influx intracellulaire calcique
par une action au niveau de sous-unités $\alpha 2\delta$ de canaux
calciques
au niveau pré- et postsynaptique.**

Par rapport à la gabapentine:

- Affinité pour la sous unité 6 fois plus élevée
- Meilleure biodisponibilité (90% vs 35 à 70%)
 - Pic de concentration 3 fois plus court
 - $\frac{1}{2}$ vie plus longue (6 à 7 heures)

Quels sont les résultats des études les plus récentes et quelle CAT?



Perioperative pregabalin for acute and chronic pain after abdominal hysterectomy or myomectomy: a randomised controlled trial

Fassoulaki, Argyro; Melemeni, Aikaterini; Tsaroucha, Athanasia; Paraskeva, Anteia

2012; 29: 11

150 mg

| | Control (n=35) | Pregabalin (n=29) | |
|--|-------------------|----------------------|-----------|
| Late Pain (1 month postoperatively) | | | |
| Pain present | 22/35 (63%) | 18/29 (62%) | P = 1.000 |
| Analgesic consumption | 15/35 (43%) | 8/29 (28%) | P = 0.315 |
| Hypoaesthesia | 24/35 (69%) | 20/29 (69%) | P = 1.000 |
| Chronic pain (3 months postoperatively) | | | |
| Pain present | 10/35 (29%) | 5/27 (18%) | P = 0.537 |
| Analgesic consumption | 2/35 (6%) | 1/27 (3.7%) | P = 1.000 |
| Hypoaesthesia | 15/35 (43%) | 11/27 (41%) | P = 1.000 |

Conclusion:

Pregabalin in the doses given decreased morphine requirements for the first 48h postoperatively, but **neither altered the analgesic requirements beyond 48h nor had any effect on acute, late or chronic pain.**

Prévention de DCPC

➔ Prévention pharmacologique

➔ Réduction des doses de morphiniques

➔ Kétamine

➔ Gabapentinoïdes

➔ nefopam

➔ Protoxyde d'azote

Efficacité des blocs périphériques non démontrée actuellement

➔ Anesthésiques locaux

➔ Anesthésie locale

➔ **Anesthésie loco-régionale**

➔ Lidocaïne IV

Intérêt du bloc paravertébral

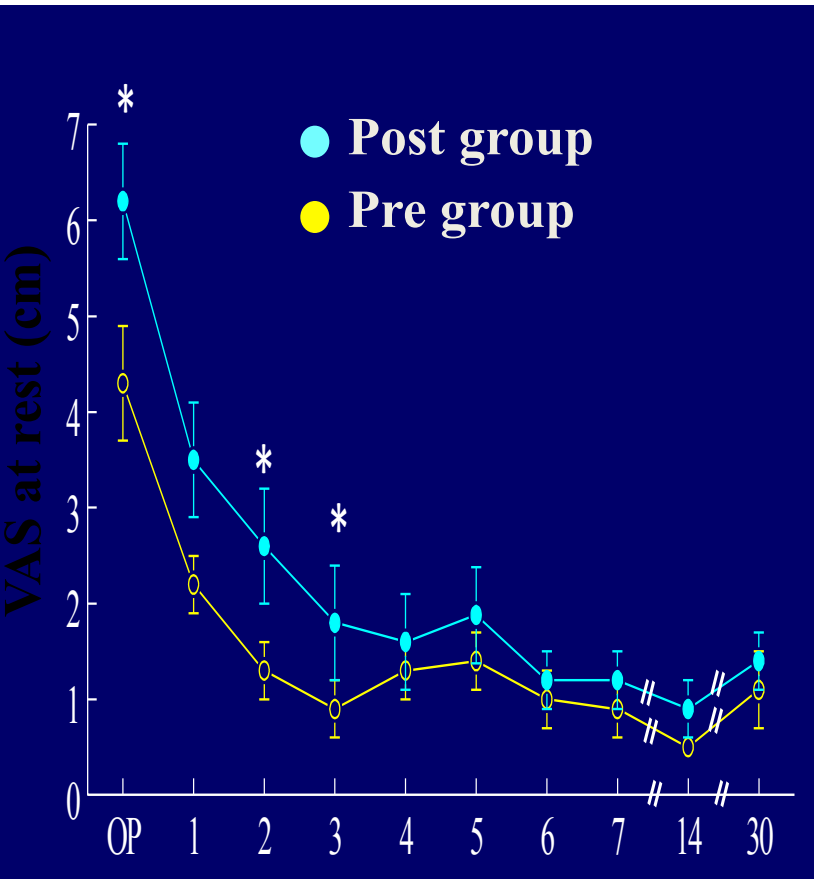
Doute sur l'analgésie péridurale

RFE douleur : ALR / bloc du tronc

- Le bénéfice analgésique limité des blocs interpleuraux ne permettent pas de contrebalancer le risque de résorption systémique des anesthésiques locaux. En conséquence, ce bloc ne peut être recommandé
- Il est recommandé d'utiliser le **bloc paravertébral**, en injection unique, voire par cathéter pour diminuer les scores de douleur et l'incidence des NVPO après chirurgie thoracique. Il représente une alternative utile à l'analgésie péridurale
- Il est probablement recommandé d'utiliser le bloc paravertébral après chirurgie majeure du sein.

Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long term post-thoracotomy pain

Long-term post-thoracotomy pain



Postoperative days

| | 3 months | | 6 months | |
|---------------------------------|-----------|------------|-----------|------------|
| | Pre group | Post group | Pre group | Post group |
| Pain free (%) | 50* | 23 | 67† | 33 |
| Long-term pain (%) | 50 | 77 | 33 | 67 |
| continuous | 7 | 4 | 0 | 10 |
| intermittent | 93 | 96 | 100 | 90 |
| Interfering with life (%) | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Taking medications for pain (%) | 11 | 23 | 4 | 6 |

Obata et al. Can J Anesth 1999

* $P < 0.05$,

† < 0.01 compared with the Post- group

Il est recommandé d'utiliser l'infiltration continue cicatricielle après chirurgie cardiaque. Le cathéter doit être placé sur la face antérieure du sternum.

Il est recommandé d'utiliser l'infiltration continue d'un anesthésique local par voie subacromiale après chirurgie de l'épaule. En chirurgie ouverte, le cathéter peut être placé en sous cutané. L'efficacité est inférieure à celle d'une loco-régionale plexique

Il n'est probablement pas recommandé d'utiliser le cathéter intra articulaire après chirurgie du genou. Les données actuelles suggèrent une efficacité analgésique limitée et un risque pour le cartilage

Il est recommandé d'utiliser l'infiltration continue à proximité de l'os lors de la prise de greffon iliaque

RFE Réhabilitation rapide après une chirurgie colorectale programmée:

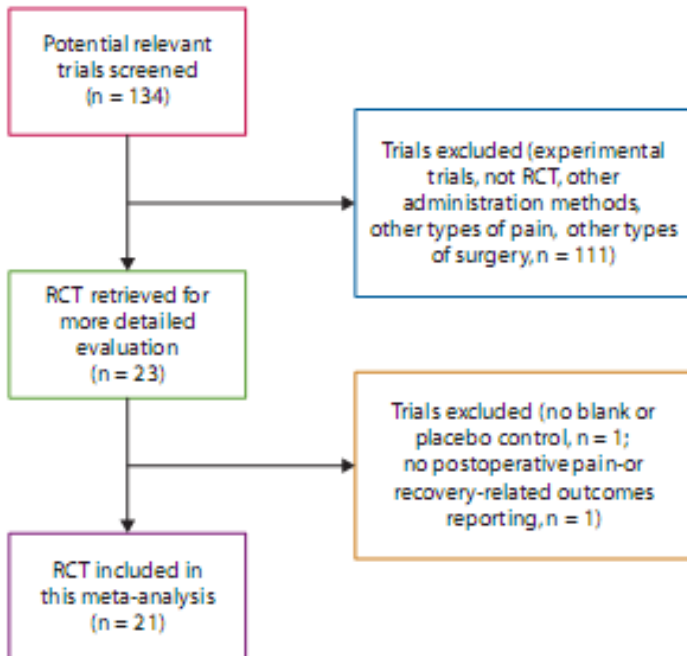


- Il est recommandé de prescrire une **technique d'analgésie multimodale** privilégiant les agents antalgiques non morphiniques et/ou une technique d'analgésie loco-régionale. **Accord Fort**
- L'administration intraveineuse continue de **lidocaïne** est recommandée pour la chirurgie colorectale. **Accord Fort**

RFE Réhabilitation rapide après une chirurgie colorectale programmée:

- Il possède des propriétés analgésiques, **anti-hyperalgésiques**, anti-inflammatoires avec effet d'épargne morphinique et réduction de la durée de l'iléus F+ diminution de la durée d'hospitalisation
- L'administration intraveineuse continue de lidocaïne est recommandée pour la chirurgie colorectale. Accord Fort

2012



Perioperative Systemic Lidocaine for Postoperative Analgesia and Recovery after Abdominal Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Yanxia Sun, M.D.¹ • Tianzuo Li, M.D.¹ • Nan Wang, M.D., Ph.D.² • Yue Yun, M.D.³
Tong J. Gan, M.D., M.H.S., F.R.C.A.⁴

Review: Intravenous lidocaine for postoperative pain management
Comparison: 03 Postoperative opioid consumption
Outcome: 01 Cumulative Postoperative Opioid Consumption

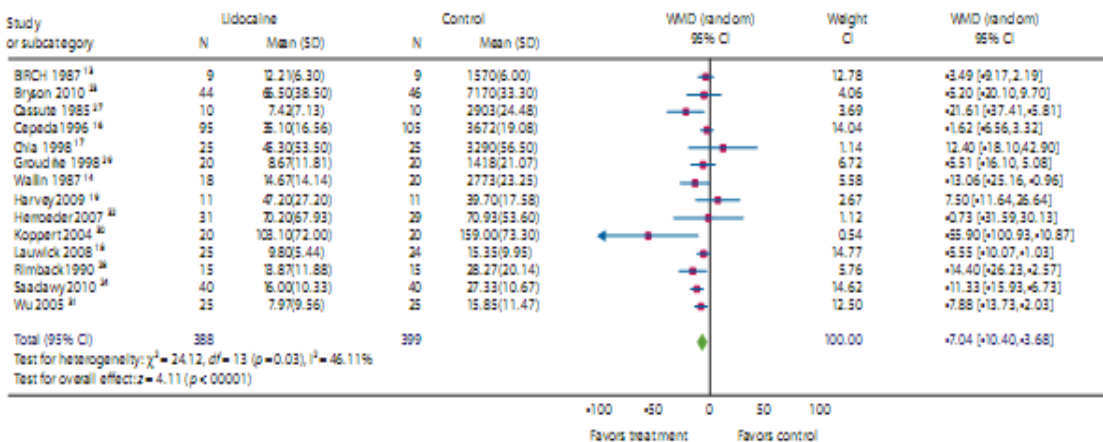


FIGURE 2. Cumulative postoperative opioid consumption. WMD = weighted mean differences.

Review: Intravenous lidocaine for postoperative pain management
Comparison: 03 GASTROINTESTINAL RECOVERY
Outcome: 01 TIME TO FIRST FLATUS PASS

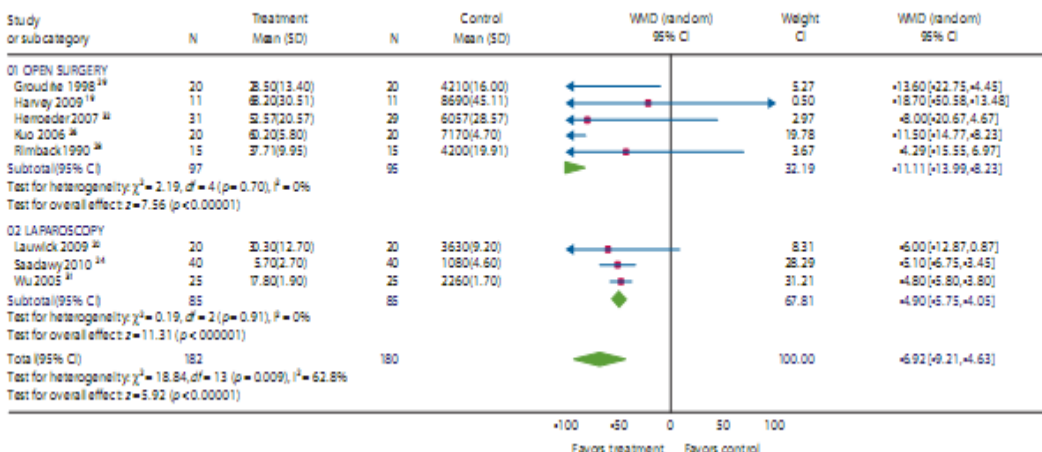


FIGURE 3. Time to first flatus. WMD = weighted mean differences.

Review: Intravenous/ oral/ topical for postoperative pain management
 Comparison: 06 GASTROINTESTINAL RECOVERY
 Outcome: 02 TIME TO BOWEL MOVEMENT

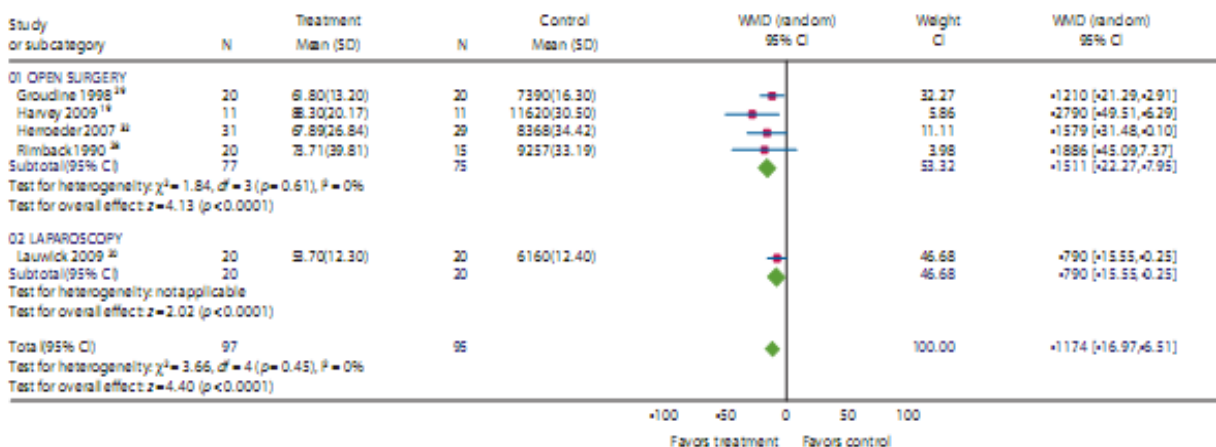


FIGURE 4. Time to first bowel movement. WMD = weighted mean differences.

Review: Intravenous/ oral/ topical for postoperative pain management
 Comparison: 05 Length of Hospital Stay
 Outcome: 01 LENGTH OF HOSPITAL STAY

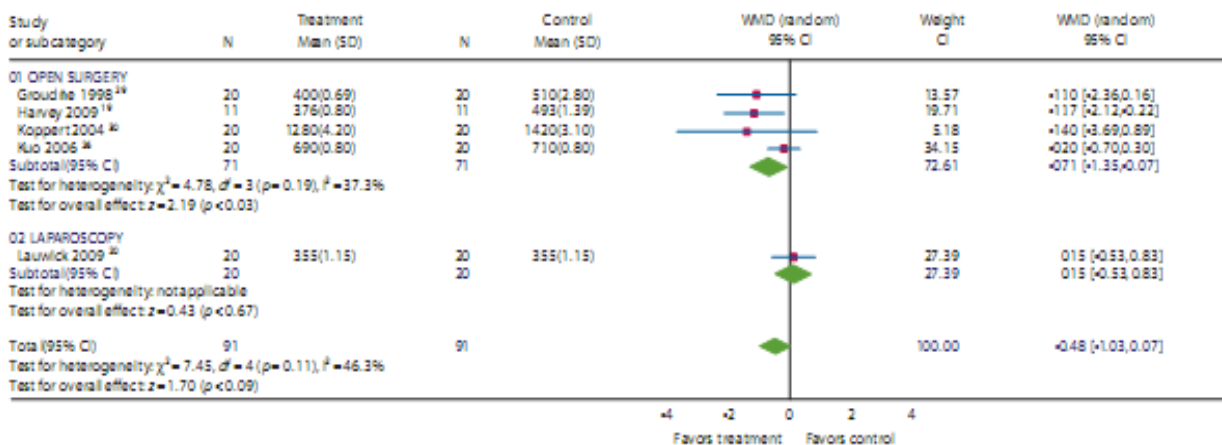


FIGURE 5. Length of hospital stay. WMD = weighted mean differences.

Hétérogénéité des études mais:

- Économie de **7,04 mg** de morphine sur 24h
- Scores de douleur réduits à 6h au repos de **8,07 mm** et en condition dynamique de **10,56 mm**
- Délais de reprise des gaz réduit de **6,92 heures**
- Diminution de la durée de séjour de **0,71 jours**

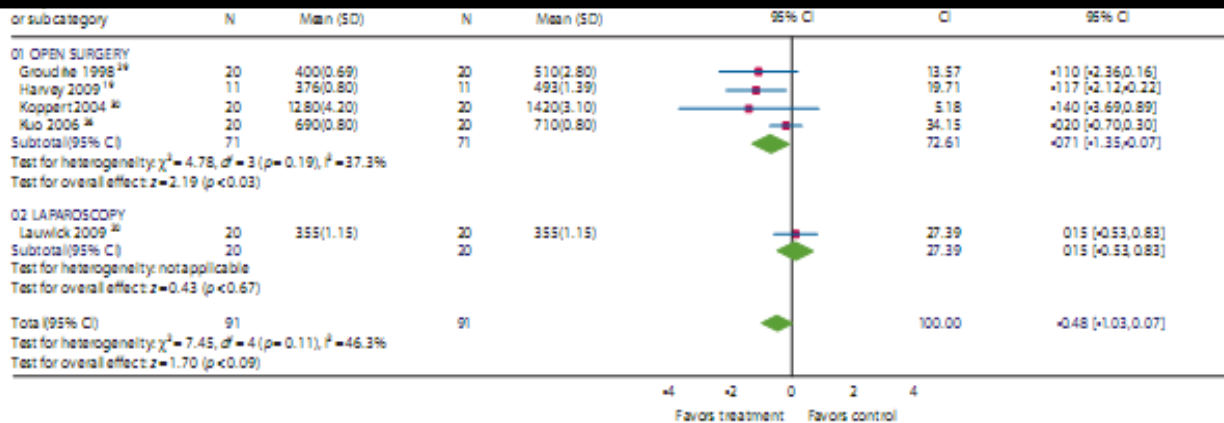


FIGURE 5. Length of hospital stay. WMD = weighted mean differences.

Hétérogénéité des études mais:

- Économie de **7,04 mg** de morphine sur 24h
- Scores de douleur réduits à 6h au repos de **8,07 mm** et en condition dynamique de **10,56 mm**
- Délais de reprise des gaz réduit de **6,92 heures**
- Diminution de la durée de séjour de **0,71 jours**

or sub category N Mean (SD) N Mean (SD) 95% CI CI 95% CI

01 OPI
Group
Hart
Kopp
Kuo 2
subto
test fo
test fo
02 LA
Laur
subto
test fo
test fo
ota 19
test fo
test fo

Intraoperative and postoperative IV infusion of lidocaine in patients undergoing laparoscopic colorectal resection using an ERP **had a similar impact** on bowel function compared with thoracic epidural analgesia

URE



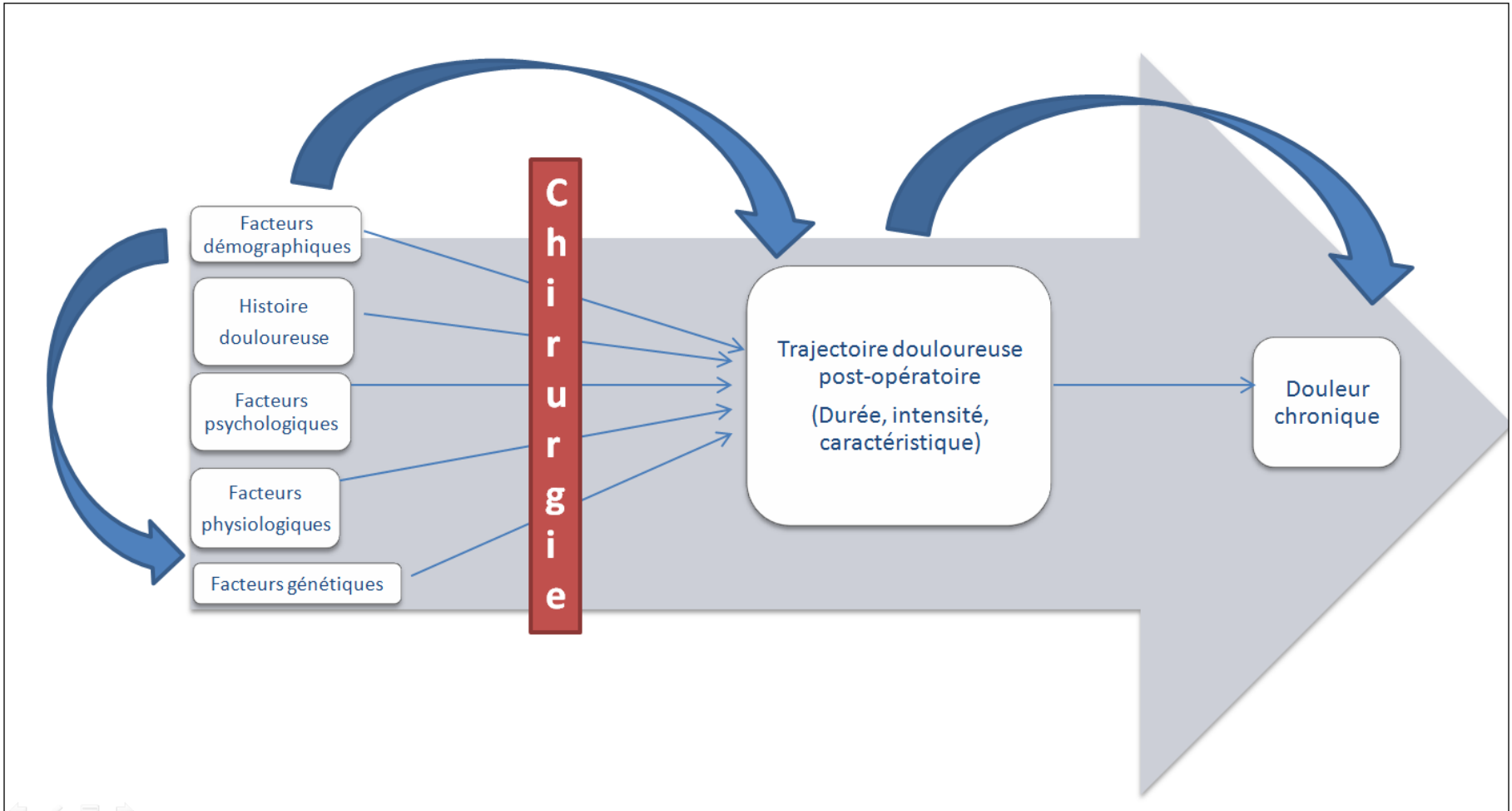
Conclusion

Nociception: réseau câblé mais aussi système complexe de traitement des informations

« Les phénomènes de sensibilisation périphérique ou centrale expliquent **la distorsion** entre stimulus périphérique et perception douloureuse: une douleur peut persister alors même que le message périphérique est atténué ou a disparu » *(F Guirimand, Boulogne Billancourt).*

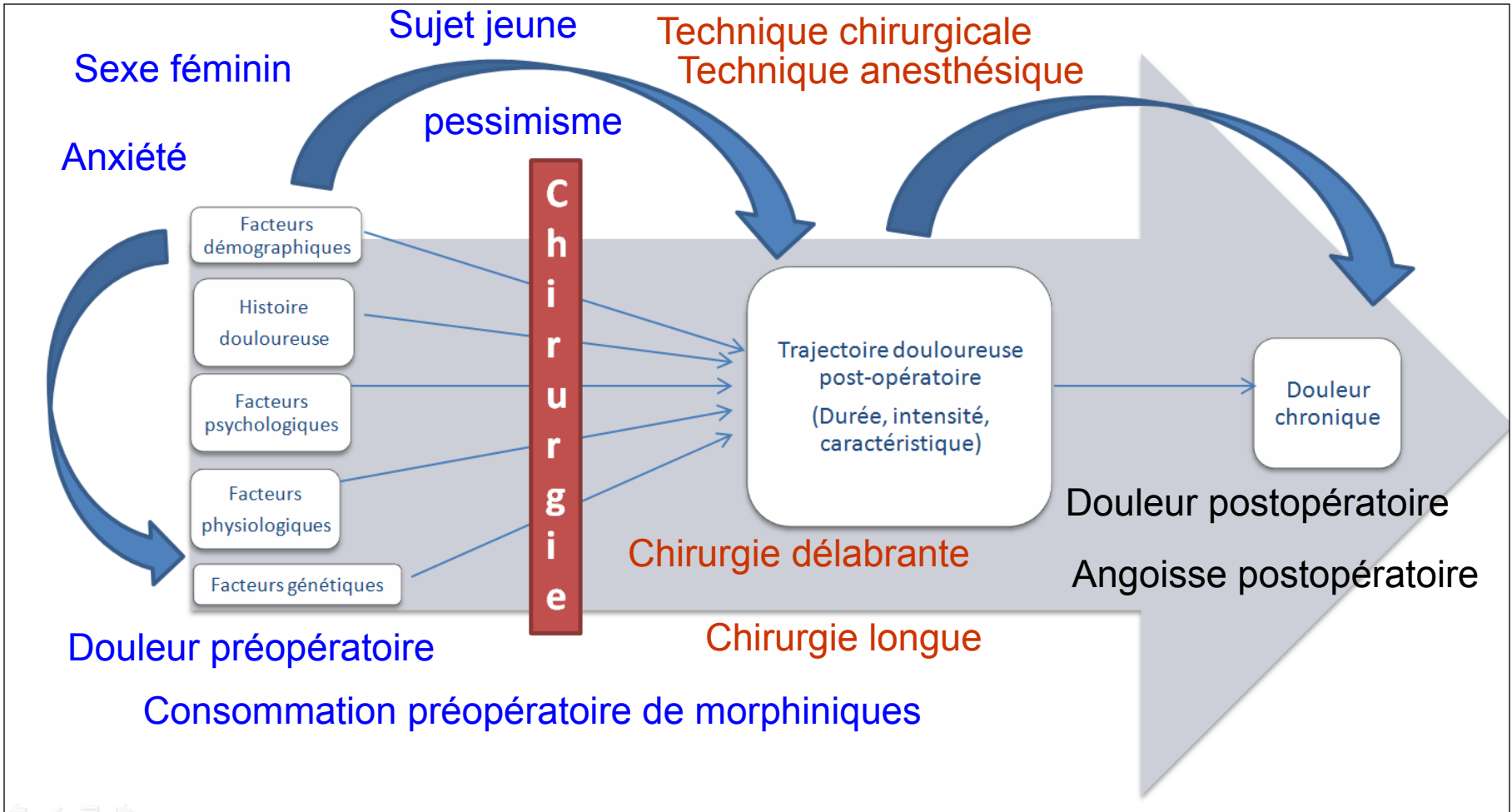
CONCLUSION

Facteurs prédictifs



CONCLUSION

Facteurs prédictifs



Prévention pharmacologique de la DCPC

- ➔ Epargne morphinique (multimodalité)
- ➔ Kétamine (à dose infra-anesthésique, pendant voire après la chirurgie)
- ➔ Gabapentinoïdes (en prémédication notamment)
- ➔ Nefopam (études animales)
- ➔ Protoxyde d'azote (travaux fondamentaux)
- ➔ Anesthésiques locaux (voie IV, en infiltration ou en loco-régionale)