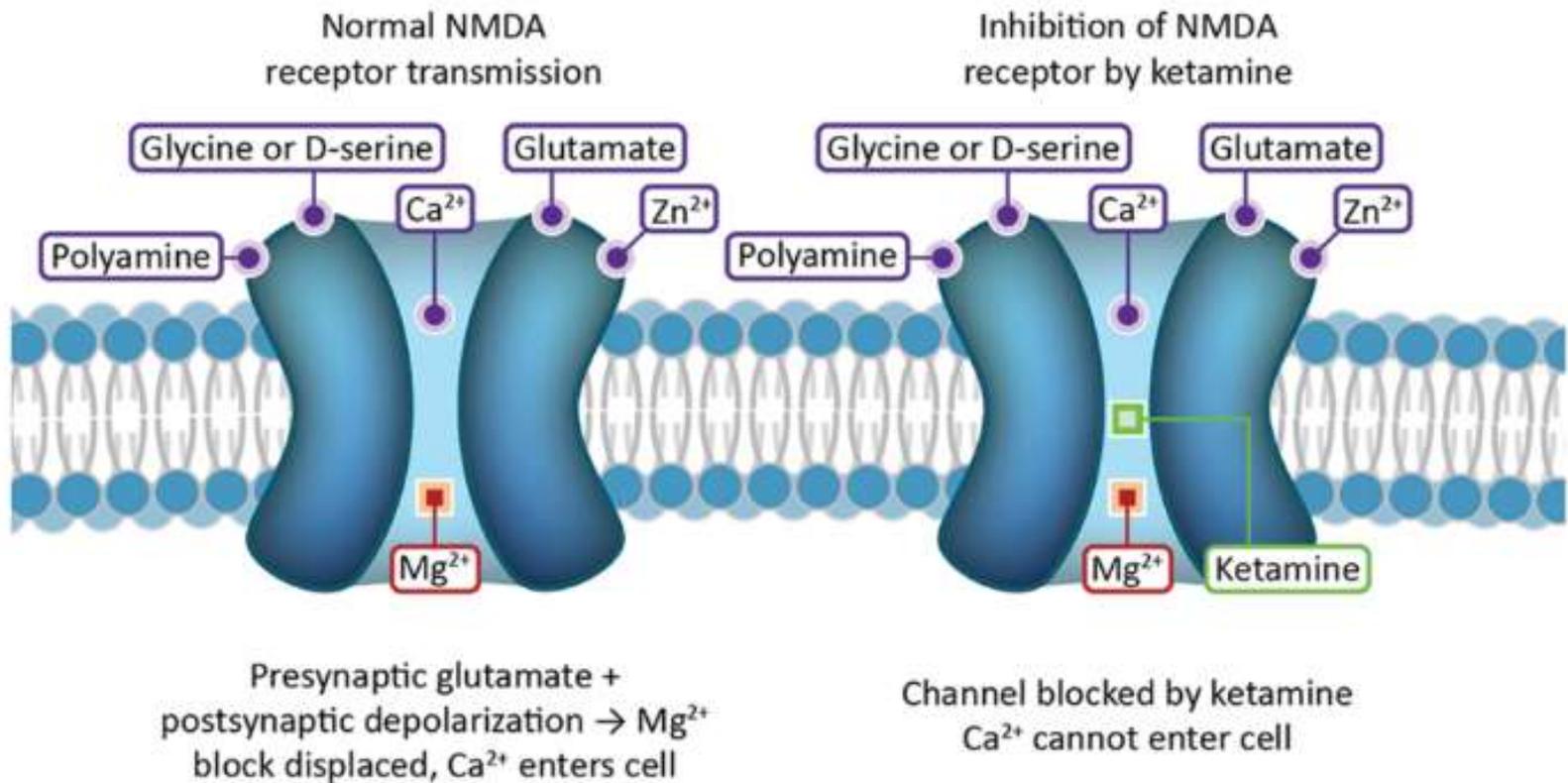


**Kétamine**

# Kétamine - Mécanisme d'action



# Kétamine - Antagoniste NMDA

## Analgésie multimodale

- **Liaison de la kétamine au récepteur NMDA**
  - Blocage non compétitif du canal ionique central
  - Inhibition de l'**entrée intracellulaire du calcium**
  - Inhibition de la dépolarisation du neurone post-synaptique
  - **Arrêt de l'activité neuronale excitatrice**
- Formulation racémique, très liposoluble
- Demi-vie d'élimination courte (2-3h)

# Kétamine - Particularités

## *Ketamine - More mechanisms of action than just NMDA blockade*

### Patients ciblés

- Douleur sévère
- Douleur préop
- Chx thoracique
- Chx abdominale
- Chx orthopédique majeure
- Dose **préop MEQ de > 40 mg/die**

#### Channel effects

- ↓ NMDA
- ↓ HCN1
- ↓ nACh
- ↓ L-type Ca

#### Neuromodulation effects

- ↑ Glutamate
- ↑ Noradrenaline
- ↑ Dopamine
- ↑ Cortical ACh
- ↓ Pontine ACh
- ↕ Opioids & ERK1/2
- ↕ mGluR
- ↕ Neurosteroids
- ↓ NOX
- ↑ AMPAR insertion
- ↑ NMDAR1 phosphorylation and expression

#### Gene expression

- ↑ Immediate Early Genes
- ↑ GFAP expression
- ↑ BDNF
- ↑ mTOR
- ↑ Rgs4

#### Cellular Effects

- Synaptic homeostasis
- Apoptosis

### Régime suggéré

**Bolus** de 0,5 mg/kg IV  
**Perfusion** de 0,5 mg/kg/h IV

**Ou**  
**Bolus de 0,7 mg/kg IN**

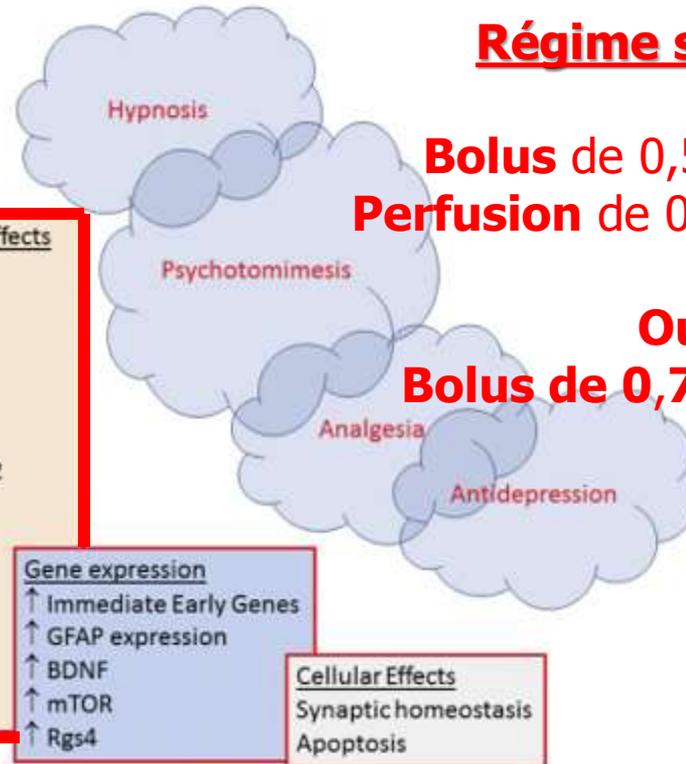


Fig. 1. Summary diagram of the neuropharmacological actions of ketamine, and the resultant clinical effects. The rapid effects and actions are represented at the top left, and the more delayed and prolonged effects and actions represented towards the bottom ri...

# Kétamine

## Propriétés pharmacocinétiques

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| Peak effect                    | 10-15 min (intramuscular)                             |
|                                | 15-30 min (oral)                                      |
|                                | 15-20 min (intranasal)                                |
| Bioavailability                | Oral (16-20 percent)                                  |
|                                | Intramuscular (90-93 percent)                         |
|                                | Intranasal (25-50 percent)                            |
| Volume of distribution         | 3 L/kg  |
| Model of metabolism            | 3-Compartment model                                   |
| $\alpha$ -Elimination phase    | 4-5 min   |
| $\beta$ -Elimination half-life | 2-3 h   |
| Plasma clearance               | 1,000 mL/min  |
| Metabolism                     | 80 percent hepatic                                    |
| Cytochrome P450 system         | CYP2B6, 2C9, and 3A4                                  |
| Metabolites                    | Norketamine (N-demethylation)                         |
| Pharmacokinetic in pediatrics  | Faster peak effect after intramuscular administration |
|                                | Higher norketamine concentration                      |

# Kétamine - Antagoniste NMDA

## Analgésie multimodale

- Anesthésique intraveineux doté de
  - Propriétés analgésiques puissantes et
  - Profil hémodynamique particulier
- Usage souvent limité par **effets secondaires** parfois très **déplaisants**, regroupés en **3 groupes**
  - **Effets psychodysléptiques** (à l'émergence)
  - Pression intracrânienne
  - Hypersympathicotonie

# Kétamine - Antagoniste NMDA

## Effets secondaires

### Effets psychodysléptiques de la kétamine

- Impression de flottement
- Décorporation
- Rêves éveillés
- Hallucinations visuelles, auditives
- Confusion
- Délires

# Kétamine - Antagoniste NMDA

## Effets psychodysléptiques

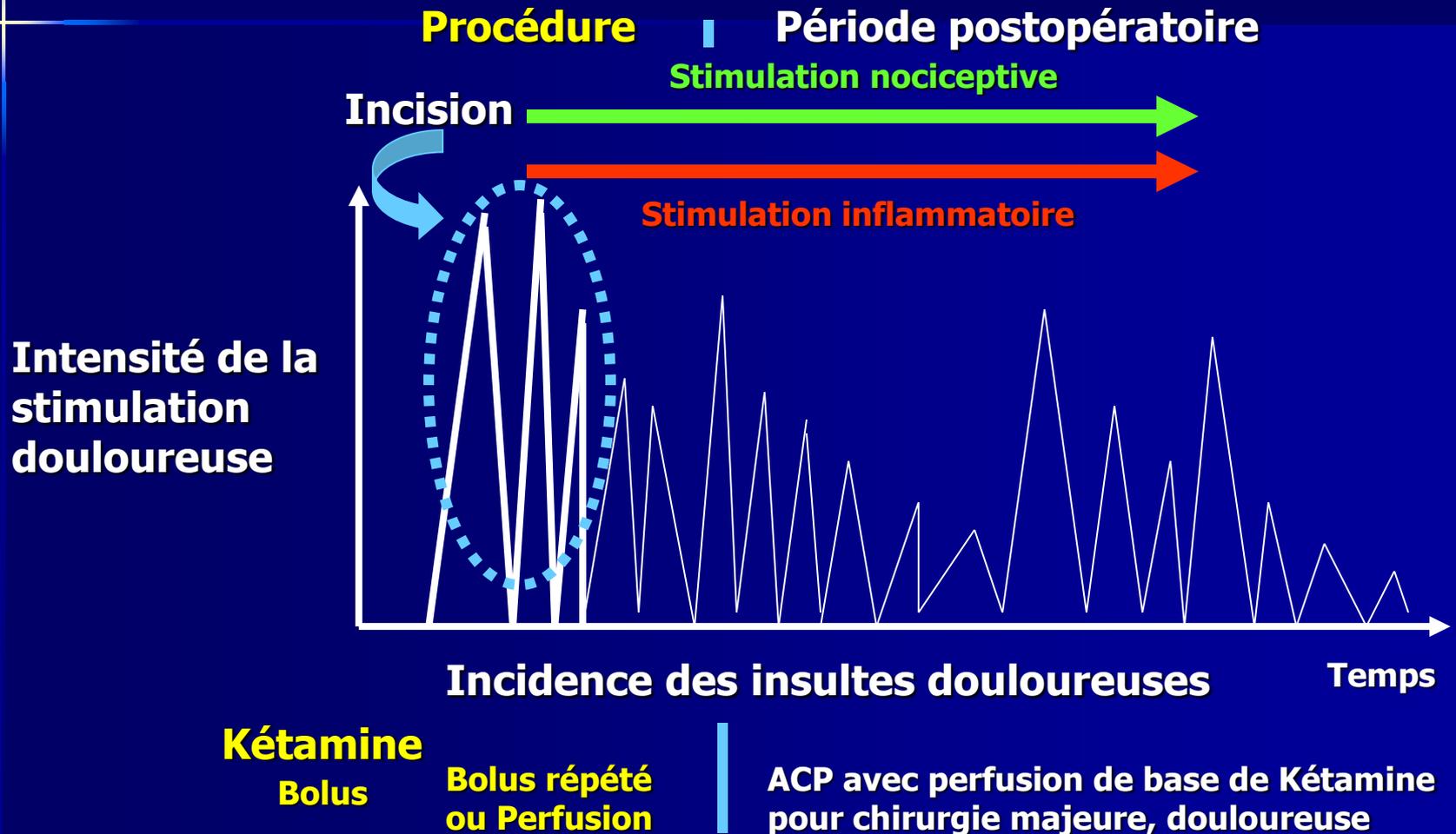
### Facteurs de risque

- Âge (moins fréquent chez enfants)
- Sexe (plus fréquent **chez hommes**)
- **Troubles psychiatriques préexistants**
- **Éthylisme chronique**
- **Dose élevée** ou **bolus rapides**

**Midazolam peut permettre de prévenir la survenue de ces manifestations**

# Kétamine - Antagonistes NMDA

## Analgésie multimodale



# ***Clinical Uses of Low-Dose Ketamine in Patients Undergoing Surgery***

## **Suggestion de Kétamine IV comme adjuvant à l'anesthésie générale**

| <b>Kétamine</b>  | <b>Procédure</b>           | <b>Doses IV<br/>Pré-incision</b> | <b>Doses IV<br/>Pendant chirurgie</b>                                   |
|------------------|----------------------------|----------------------------------|---|
| <b>Racémique</b> | <b>Douleur<br/>intense</b> | 0,5 mg/kg                        | Perfusion 0,5 mg/kg/h ou<br>Bolus 0,25 mg/kg répétés<br>aux 30 minutes  |
| <b>Racémique</b> | <b>Douleur<br/>légère</b>  | 0,25 mg/kg                       | Perfusion 0,25mg/kg/h ou<br>Bolus 0,125 mg/kg<br>répétés aux 30 minutes |

Cesser les doses au moins 30 minutes avant la fin de la chirurgie (si durée > 2 hres)

# Kétamine - Antagoniste NMDA

## Dose prophylactique

- Dose prophylactique médiane **0,4 mg/kg** (0,1-1,6 mg/kg)
- **À l'induction, pendant l'anesthésie** ou **en fin de Chx**
- **16 études** RC, **850 pts** (sur total de 37 études)
- Chirurgies: abdominale, gynécologique, orthopédique

### Résultats

- **↓ EVA d'un point à 6h**
- **↓ dose cumulative de morphine de 16 mg (32%)**
- **↑ délai de la première dose d'analgésie de 16 min**
- **Pas de relation dose-efficacité**

# Kétamine - Antagoniste NMDA

## Dose prophylactique

### Profil d'innocuité

**Hallucinations (pas de relation avec la dose donnée)**

**Haut risque si patient éveillé/sédaté**

Sans BZD      OR → 2,32      NNH → 21  
(10,4 % vs 5,7 %)

**Avec BZD**      OR → 2,19      **NNH → 35**  
(4,1% vs 1,3 %)

**Bas risque si A/G (avec ou sans BZD)**

OR → 1,49      **NNH → 286**  
(0,8 % vs 0,4 %)

# Kétamine - Antagoniste NMDA

## Dose prophylactique

## Profil d'innocuité

### Hallucinations (pas de relation avec la dose donnée)

**Risque général**

OR → 2,28

NNH → 27

(7,4 % vs 3,7 %)

### Cauchemars

OR → 2,64

**NNH → 62**

(2,4% vs 0,8%)

# Kétamine - Antagoniste NMDA

## Dose prophylactique

## Profil d'innocuité

**Rêves plaisants** OR → 1,96      **NNH → 12**  
(18,2 % vs 9,7 %)

**Troubles de vision** (diplopie, nystagmus)  
OR → 2,34      **NNH → 28**  
(6,12 % vs 2,6 %)

# Kétamine - Antagoniste NMDA

## Dose prophylactique

### Mais

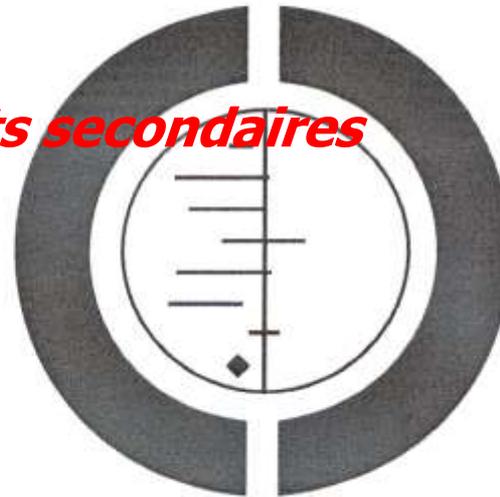
- Petites RCT, petits groupes de patients (30 pts)
- Régime fort hétérogène
  - Moment d'administration (pré-incision, avant fermeture de la plaie)
  - Route d'administration (IV, péridurale)
  - Dosage (bolus seul ou répétés, perfusion continue)
  - Types de chirurgie
- **Efficacité démontrée** toujours **débattable** car **dose et méthode optimales restent à déterminer**

# ***Perioperative Ketamine for Acute Postoperative Pain***

Perioperative ketamine for acute postoperative pain (Review)

Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso EA

- ***Dose < 1 mg/kg (0,15-1 mg/kg)***
- ***↓ Dose de morphine en ACP de 16 mg***
- ***↓ Douleur***
- ***↓ NVPO***
- ***Peu d'effets secondaires***



**Mais:**

→ ***Régime trop hétérogène et variable***

→ ***Pas de méta-analyse possible***

THE COCHRANE  
COLLABORATION®

# Analgesie multimodale

## Antagonistes NMDA - Kétamine

### *A Systematic Review of Intravenous Ketamine for Postoperative Analgesia*

- **Revue systématique précédente** incluent études avec
  - Toutes les voies d'administration
  - Méthodologies très hétérogènes
- 79 études RC (91 comparaisons) (1966-2010) (4,700 pts)
- **Kétamine IV (bolus/perfusion), doses variables**  
**( $\leq 0,5$  mg/kg ou 0,5-1 mg/kg ou  $> 1$  mg/kg)**
- 47 études incluses dans la méta-analyse

# ***A Systematic Review of Intravenous Ketamine for Postoperative Analgesia***

- **Aucune limite sur dose, âge, langue de publication**
- **Exclusion si anesthésie régionale**
- **Inclusions** → Étude RC versus placebo
  - Kétamine IV seulement
  - Kétamine en période périopératoire (pré-incision, intraopératoire, postopératoire, usage concomitant avec ACP)
  - Scores de douleur et consommation postopératoire d'analgésiques

# *A Systematic Review of Intravenous Ketamine for Postoperative Analgesia*

## Conclusions

- ↓ *Dose d'opioïdes avec kétamine IV*, surtout en chx
  - **thoracique**
  - **abdominale haute**
  - **orthopédique majeure**
- ↓ *Dose d'opioïdes avec kétamine IV* si **EVA  $\geq$  7/10**
  - **Aucune réduction d'opioïdes si EVA  $<$  4/10**
- ↓ *Score de douleur* précoce et tardive postop

# ***A Systematic Review of Intravenous Ketamine for Postoperative Analgesia***

## **Conclusions**

- ***Pas de différence*** pour âge, dose, durée, moment d'administration, type d'opioïde peropératoire, N2O
- ***Pas de relation dose-dépendante***
- ***Si Kétamine est efficace***
  - ***↑ Effets neuropsychiatriques*** (hallucinations, cauchemars)
  - ***↓ NVPO***
  - ***Pas de différence en sédation***

# *The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature*

- **RTC ou méta-analyse** sur faible dose de kétamine en perfusion IV
- Entre **1966 et 2013**
  
- Au total, **5 méta-analyses et 39 études RC**
- **2482 pts dont 1403 pts ayant reçu kétamine**
  
- **Efficacité** de la kétamine **selon régime de Rx** et site de chirurgie ?
- **Profil d'innocuité** ?
- **Effet à long terme** ?

# *The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature*

## **- Types de chirurgies étudiées**

- Chirurgie spinale (7 études)
- Chirurgie cardiaque (1 étude)
- Chirurgie intestinale (22 études)
- Arthroplastie ou réparation ligamentaire (6 études)

## **- Différents régimes** de bolus et perfusions

- Bolus seuls
- Perfusion intraopératoire seule
- Bolus et perfusion intraopératoire
- Bolus et perfusion intraopératoire et 24h postop
- Bolus et perfusion intraopératoire et 48h postop

# ***The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature***

## **Conclusions**

- **Bolus et perfusion intraopératoires** de kétamine efficaces
  - ↓ **douleur de 40%**
  - ↓ **Consommation d'opioïdes de 40%**
  - **Aucun impact sur la sédation, hallucinations, diplopie**
  - ↓ **NVPO**
- **Régime de bolus et perfusion >>> bolus seuls**
  - Bolus de 0,15 mg/kg et perfusion de 0,12 mg/kg/h
  - **Bolus de 0,5 mg/kg et perfusion de 0,6 mg/kg/h**

# ***Ketamine for Managing Perioperative Pain in Opioid-dependent Patients with Chronic Pain A Unique Indication ?***

- Population vieillissante
- Pathologies chroniques nécessitant analgésiques
- Sensibilisation à traiter la douleur chronique par les médecins de première ligne
  
- **↑ Besoin en opioïdes chez pts tolérants (3X)**
- **Prédiction difficile du vrai besoin en opioïdes**
- **Défi périopératoire** concernant corrélation entre **tolérance, hyperalgésie induite** par les opioïdes et **dépendance physique**

# ***Guidelines on the Management of Postoperative Pain from American Pain Society, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine and American Society of Anesthesiology***

## **Recommandation 18**

- **Régimes posologiques variables de la kétamine**
  - Bolus 0,15 mg/kg - 2mg/kg (avant/après incision)
  - Perfusion 0,12 mg/kg/h - 2 mg/kg/h
- **Dose fortement recommandée (avec consensus du panel d'experts)**
  - **Bolus de 0,5 mg/kg et**
  - **Perfusion de 0,5 mg/kg/h (10 mcg/kg/min)**

# ***Guidelines on the Management of Postoperative Pain from American Pain Society, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine and American Society of Anesthesiology***

## **Considérations surtout en présence de**

- Chirurgie **majeure**
- **Douleur postopératoire sévère**
- Patients **tolérants aux opioïdes**
- Patients **sous haute dose d'opioïdes**
- **SHAS** avec obésité

# ***Guidelines on the Management of Postoperative Pain from American Pain Society, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine and American Society of Anesthesiology***

## **Recommandation 18**

- **Contre-indications de la kétamine chez**
  - **MCAS non contrôlée**
  - **Grossesse**
  - **Psychose**
  - **Cirrhose**
  - **↑ PIC**
  - **↑ PIO**

# Guidelines on the Infusion of Ketamine for Acute Pain Management from ASRAPM, AAPM and ASA

TABLE 4. A Summary of Results of Systematic Reviews and Meta-Analyses on the Role of Ketamine as an Adjunct for Perioperative Analgesia

| Authors and Year                              | No. RCTs Included | Goal of Study  | Conclusions   | Comments   |
|---|-------------------|--|---|--|
| Laakowski et al <sup>42</sup> (2011)          | 70                | Determine the effect of IV ketamine on postoperative analgesia                               | Ketamine reduced pain scores and opioid consumption; greatest efficacy in thoracic, upper abdominal, major orthopedic surgeries | Effect independent of type of intraoperative opioid, dose, or timing of ketamine<br>Hallucinations and nightmares more common with ketamine                    |
| Jouguelet-Lacoste et al <sup>41</sup> (2015)* | 39                | Determine the effect of an IV single dose or infusion of ketamine on postoperative analgesia | Ketamine reduced pain scores and opioid consumption for the first 48 postoperative hours  | Evaluated a low-dose infusion rate of less than 1.2 mg/kg per hour with or without bolus dose of 1 mg/kg   |
| Wang et al <sup>42</sup> (2016)               | 36                | Determine the effect of IV ketamine added to opioid IV-PCA                                   | Ketamine reduced pain scores, opioid consumption, and PONV in the first 72 postoperative hours                                  | Adverse events of ketamine were probably underreported   |
| Assouline et al. <sup>43</sup> (2016)         | 19                | Determine the effect of ketamine added to an opioid IV-PCA in surgical patients              | Ketamine reduced pain scores, opioid consumption and PONV at 24 hours.  | No significant change in the incidence of hallucinations. Data insufficient to draw conclusions on respiratory adverse events or a dose-response relationship. |
| Pendi et al <sup>33</sup> (2018)              | 14                | Determine the effect of ketamine on analgesia after spine surgery                            | Ketamine reduced pain scores and opioid consumption for the first 24 postoperative hours  | No increase in adverse effects with ketamine   |

\*Evidence-based review.

PONV indicates postoperative nausea and vomiting.

# ***Guidelines on the Infusion of Ketamine for Acute Pain Management from ASRAPM, AAPM and ASA***

## **ACP Kétamine et morphine (hydromorphone)**

### **Wang et al. (2016)**

**36 études RC, 2502 pts**  
**(22 études à faible risque de biais)**

↓ **douleur** au repos et aux mouvements

↓ **dose d'opioïde**  
(5-20 mg)

↓ **NVPO (30%)** (RR 0,7)

**Aucune augmentation d'effets secondaires**

*Anh Nguyen, 2021*

### **Assouline et al. (2016)**

**19 études RC, 1453 pts**  
(104 pts pédiatriques)

↓ **douleur de 25%**

↓ **dose d'opioïde (30%)**  
(13-15 mg)

↓ **NVPO (44%)** (RR 0,56)

↓ **2X dépression respiratoire**

*Schwenk ES et al. 2018; 43(5): 456-466*



## Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults (Review)

Brinck ECV, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, Kontinen V

- **130 études** RC, **8341 pts** dont **4588 avec kétamine**
- Multiples types de chirurgies
  - ORL
  - Thoracotomie
  - PTH/PTG
  - Mastectomie
  - Césarienne
  - Hémorroïdectomie
  - Réparation de ligament croisé
  - Discoïdectomie mini-invasive
  - Extraction de dent de sagesse
  - Fusion spinale lombaire
  - Arthroscopie
  - Chirurgie abdominale/LSC
  - Prostatectomie radicale
  - Chirurgie thyroïdienne

# ***Perioperative Intravenous Ketamine for Acute Postoperative Pain in Adults (Review)***

## **Conclusions**

- **Régime prédominant:** formule surtout **RACÉMIQUE**
  - **Bolus** de **0,25 à 1 mg/kg** et
  - **Perfusion** de **2 à 5 mcg/kg/min**
- ↓ **Dose totale d'opioïde à 24h** (**8 mg** ou 19 %)
- ↓ **Dose totale d'opioïde à 48h** (**13 mg** ou 19 %)
- ↓ **Douleur (repos et mouvements) à 24h et 48h**
- ↑ **Délai** pour **analgésique de secours** (**54 min**)
- ↓ **fort probable de NVPO**
- **Peu/pas de différence en effets secondaires du SNC**

# Dexaméthasone

# Corticothérapie - Caractéristiques

| Drug               | Anti-Inflammatory Potency* | Sodium-Retaining Potency* | Biologic Half-Life (hr) | Equivalent Dose (mg) | Mineralocorticoid Potency* | Glucocorticoid Potency* |
|--------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------------|-------------------------|
| Short-acting       |                            |                           |                         |                      |                            |                         |
| Hydrocortisone     | 1                          | 1                         | 8-12                    | 20                   | 1                          | 1                       |
| Cortisone          | 0.8                        | 0.8                       | 8-12                    | 25                   | 0.8                        | 0.8                     |
| Intermediate       |                            |                           |                         |                      |                            |                         |
| Prednisolone       | 4                          | 0.8                       | 18-36                   | 5                    | 0.8                        | 4                       |
| Prednisone         | 4                          | 0.8                       | 18-36                   | 5                    | 0.8                        | 3.5-5                   |
| Methylprednisolone | 5                          | 0.5                       | 18-36                   | 4                    | 0.5                        | 5-7.5                   |
| Triamcinolone      | 5                          | 0                         | 18-36                   | 4                    | 0                          | 5                       |
| Long-acting        |                            |                           |                         |                      |                            |                         |
| Dexamethasone      | 25                         | 0                         | 36-54                   | 0.75                 | 0                          | 25-80                   |
| Betamethasone      | 25                         | 0                         | 36-54                   | 0.75                 | 0                          | 25-30                   |

\*The relative potency, with hydrocortisone used as the standard with a value of 1.

# Corticothérapie - Effets secondaires

## **Dermatologic and Soft Tissue**

- Skin thinning and purpura
- Cushingoid appearance
- Alopecia
- Acne
- Hirsutism
- Striae
- Hypertrichosis

## **Eye**

- Posterior subcapsular cataract
- Elevated intraocular pressure/glaucoma
- Exophthalmos

## **Cardiovascular**

- Hypertension
- Perturbations of serum lipoproteins
- Premature atherosclerotic disease
- Arrhythmias with pulse infusions

## **Gastrointestinal**

- Gastritis
- Peptic ulcer disease
- Pancreatitis
- Steatohepatitis
- Visceral perforation

## **Renal**

- Hypokalemia
- Fluid volume shifts

## **Genitourinary and reproductive**

- Amenorrhea/infertility
- Intrauterine growth retardation

## **Bone**

- Osteoporosis
- Avascular necrosis

## **Muscle**

- Myopathy

## **Neuropsychiatric**

- Euphoria
- Dysphoria/depression
- Insomnia/akathisia
- Psychosis
- Pseudo tumor cerebri

## **Endocrine**

- Diabetes mellitus
- Hypothalamic-pituitary–adrenal insufficiency

## **Infectious disease**

- Heightened risk of typical infections
- Opportunistic infections
- Herpes zoster

# Dexaméthasone

## Mécanismes d'action

### Actions puissantes anti-inflammatoires génomiques et non-génomiques

- **Inhibition des voies cyclooxygénase/lipooxygénase**
- **Stabilisation** de la membrane neuronale
- **Modulation des voies nociceptives** périphériques et médullaires
- **Diminution** de la concentration tissulaire **de bradykinines**
- **Suppression** de la **relâche des neuropeptides** tels **CGRP, substance P...**
- Rôle préventif dans **défense primaire neurohumorale**

# **Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials**

- Méta-analyse, **24 études** RC, **1997-2010**
- **2751 pts**, **> 18 ans**
- Comparaison entre **3 régimes posologiques**
  - **Faible dose** ( $\leq 0,10$  mg/kg) (8 études)
  - **Dose intermédiaire** (**0,11 - 0,2 mg/kg**) (**14 études**)
  - **Dose élevée** ( $\geq 0,2$  mg/kg) (7 études)

# ***Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials***

## **- Divers types de chirurgies**

- Chx endoscopique ORL
- Hystérectomie LSC
- Chirurgie gynécologique majeure
- Arthroplastie
- Discoïdectomie lombaire
- Chirurgie orthopédique majeure
- Cholécystectomie LSC
- Chirurgie anorectale

# **Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials**

## **Conclusions**

- Régime de **dose intermédiaire** semble être fort **intéressant**, surtout pour
  - ↓ **VAS** (au repos et aux mouvements, ad 24h postop)
  - ↓ **dose d'opioïdes en périopératoire**
- **Pas de bénéfice avec régime faible**
- **Aucun avantage de la dose élevée par rapport à la dose intermédiaire**

# **Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials**

## **Conclusions**

- **Dose intermédiaire (0,11-0,2 mg/kg)** pourrait être utile pour atteindre plusieurs buts dont
  - **Prophylaxie** efficace des **NVPO**
  - **Stratégie multimodale** en **périopératoire**
  - **Sans complication majeure** (infection de la plaie, déhiscence de la plaie, cicatrisation tardive)
- Moyen efficace **pour éviter le prurit périnéal extrême** (50-70 % des pts): perfusion de la dexaméthasone dans 50 ml de NS sur 10 minutes

# ***Safety of Perioperative Glucocorticoids in Elective Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis***

- **RCT chez adultes** sur l'innocuité, ad **avril 2016**
- **56 études**, 18 pays, **5607 pts**
- **Sous-analyses** selon **doses équivalentes de dexaméthasone**
  - Faible dose → < 8 mg IV
  - Dose moyenne → 8 à 16 mg IV
  - Haute dose → > 16 mg IV
- **Issues cliniques primaires recherchées**
  - **Infection de plaie (définition du CDC)**
  - **Pic périopératoire de la glycémie**

# ***Safety of Perioperative Glucocorticoids in Elective Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis***

## **Conclusions**

- **Aucune incidence accrue** de
  - **Infection** superficielle et profonde de plaie
  - **Fuite anastomotique**
  - **Mauvaise cicatrisation**
  - Hémorragie
  - **Séjour hospitalier**
- **↓ du pic postopératoire** de la **protéine C réactive**
- **↑ du pic périopératoire de la glycémie** (12ères heures) (**signification clinique minime**)

# ***The Impact of Prophylactic Dexamethasone on Postoperative Sore Throat: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis***

- **14 études** RC, **1837 pts**
- **Versus placebo ou autres Rx**
- Classe ASA 1-2 en majorité
- **Anesthésie générale, dose UNIQUE**
- **Administration** entre **30 minutes avant et 30 minutes après INTUBATION**
- **Comparaison** entre **3 régimes** de dexaméthasone
  - **$\geq 0,2$  mg/kg (régime le plus efficace)**
  - **0,1 - 0,2 mg/kg**
  - **$\leq 0,1$  mg/kg**

# ***The Impact of Prophylactic Dexamethasone on Postoperative Sore Throat: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis***

## **Exclusions spécifiques**

- **Aucune chirurgie d'amygdalectomie ou du larynx**
- Grossesse
- DM
- Obésité
- Toute contre-indication aux corticostéroïdes

# ***The Impact of Prophylactic Dexamethasone on Postoperative Sore Throat: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis***

## **Issue primaire**

- **Incidence de «POST» (PostOperative Sore Throat)**
- Comparaison **avec placebo ou contre autres Rx** (ondansétron, kétamine, Mg, gel de bétaméthasone ou kétorolac)

## **Issues secondaires**

- **Incidence de la raucité de la voix**
- **Incidence de la toux**

# ***The Impact of Prophylactic Dexamethasone on Postoperative Sore Throat: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis***

## **Conclusions**

- Régime **HAUTEMENT efficace et RECOMMANDÉ**:  
**dose de  $\geq 0,2$  mg/kg**, administration **en dedans de 30 minutes avant ou après INTUBATION**
- **↑ glycémie** seulement **à 12h de suivi**
- **Efficacité et innocuité consistantes** (seule ou en **concomitance** avec autres Rx)
  - **↓ Douleur à la gorge post-intubation (OR 0,44)**
  - **↓ NVPO (OR 0,06)**
  - **↓ Raucité de la voix (OR 0,42)**

**Lidocaïne**

# Lidocaïne

## Mécanismes d'action

### MECHANISMS OF ACTION OF INTRAVENOUS LIDOCAINE INFUSION

| EFFECT                             | MECHANISM OF ACTION   | REFERENCE                               |        |
|------------------------------------|---|---|--------|
| Antinociceptive                    | Blockade of sodium gated channels   | 16, 17, 30, 47                          |        |
|                                    | Blockade of presynaptic muscarinic and dopamine receptors                         | 18, 19, 31, 32                          |        |
|                                    | Blockade of potassium current   | 17                                      |        |
|                                    | Reduce excitability and conduction of unmyelinated C fibers                       | 20                                      |        |
|                                    | Decreased excitability of the spinal dorsal horn                                  | 20, 34                                  |        |
|                                    | Modulation of NMDA-receptors  | 21, 35                                  |        |
|                                    | Increased in CSF acetylcholine aggravating the descending inhibitor pain pathways | 31                                      |        |
|                                    | Inhibiting release of endogenous opioids  | 33                                      |        |
|                                    | Anti-hyperalgesic   | Inhibition of NMDA receptor             | 21     |
|                                    |   | Affecting mechanoinensitive nociceptors | 36, 37 |
| Anti-inflammatory                  | Inhibits leukotriene B4   | 22                                      |        |
|                                    | Inhibiting release of superoxide anion  | 48, 49                                  |        |
|                                    | Blocking of interleukin 1   | 22-24                                   |        |
|                                    | Inhibiting histamine release  | 25                                      |        |
|                                    | Reduction of pro-inflammatory cytokines   | 38-41                                   |        |
|                                    | Inhibiting prostaglandin release  | 26-29, 45, 46                           |        |
|                                    | Attenuating vascular inflammation   | 42                                      |        |
| Increase in cell mediated immunity | 43, 44  |   |        |

# ***A Review of Opioid-Sparing Modalities in Perioperative Pain Management: Methods to Decrease Opioid Use Postoperatively***

- Comme **dose utilisée de la lidocaïne est très faible**, n'engendre **pas un niveau plasmatique assez élevé pour exercer son effet direct en tant que bloqueur des canaux sodiques**
- Plusieurs **hypothèses de mécanismes d'action**
  - **↓ Cytokines proinflammatoires (IL-6, IL-8)**
  - **Down regulation de l'expression de ARNm**
  - **Inhibition des récepteurs NMDA**

# ***Continuous Intravenous Perioperative Lidocaine Infusion for Postoperative Pain and Recovery (Review)***

- **45 études** RC, **2800 pts** (versus placebo)
  - 13 études en LSC abdominale
  - 12 études en chirurgie abdominale ouverte
- **Régime commun pour 40 études**
  - **Bolus 1-3 mg/kg** (souvent 100 mg ou 1,5mg/kg)
  - **Perfusion 1,5-2,5 mg/kg/h** (2-4 mg/minute)
  - **Ad fermeture de la peau**

## **Conclusions**

- **↓ douleur et NVPO**
- Pas d'effet clair sur durée du séjour et dose d'opioïde

# ***Efficacy and Safety of intravenous Lidocaine for Postoperative Analgesia and Recovery after Surgery: a Systematic Review with Trial Sequential Analysis***

- **45 études** RC, **2800 pts** (versus placebo)
  - **Bolus** de **100 mg** ou **1-3 mg/kg**
  - **Perfusion** de **1-5 mg/kg/h** (2-4 mg/minute)

## **Conclusions**

- ↓ **douleur au repos ad 24h postop**
- ↓ **NVPO (30%)**
- ↓ **consommation d'opioïdes (10 mg)**
- ↓ **Iléus paralytique postopératoire (3X moins)**  
**(4,8% vs 13,9%)**
- ↓ **8h du séjour hospitalier**

# ***Guidelines on the Management of Postoperative Pain from American Pain Society, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine and American Society of Anesthesiology***

## **Recommandation 19**

- **Dose fortement recommandée (avec consensus du panel d'experts)**
  - **Bolus de 1,5 mg/kg à l'induction**
  - **Perfusion de 2 mg/kg/h**

# Intravenous Lidocaine Infusion for the Management of Early Postoperative Pain: A Comprehensive Review of Controlled Trials

*By Robert Chu, Nelly Umukoro, Tiashi Greer, Jacob Roberts, Peju Adekoya, Charles A. Odonkor, Jonathan M. Hagedorn, Dare Olatoye, Ivan Urits, Mariam Salisu Orhurhu, Peter Umukoro, Omar Viswanath, Jamal Hasoon, Alan D. Kaye, Vwaire Orhurhu*

## Conclusions

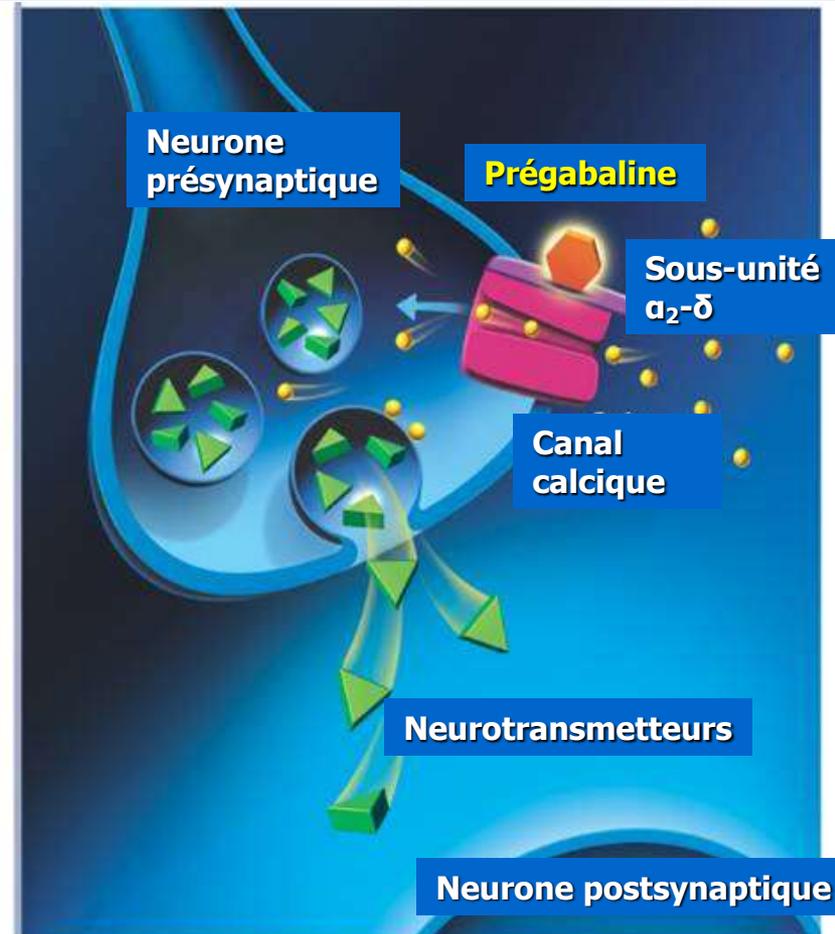
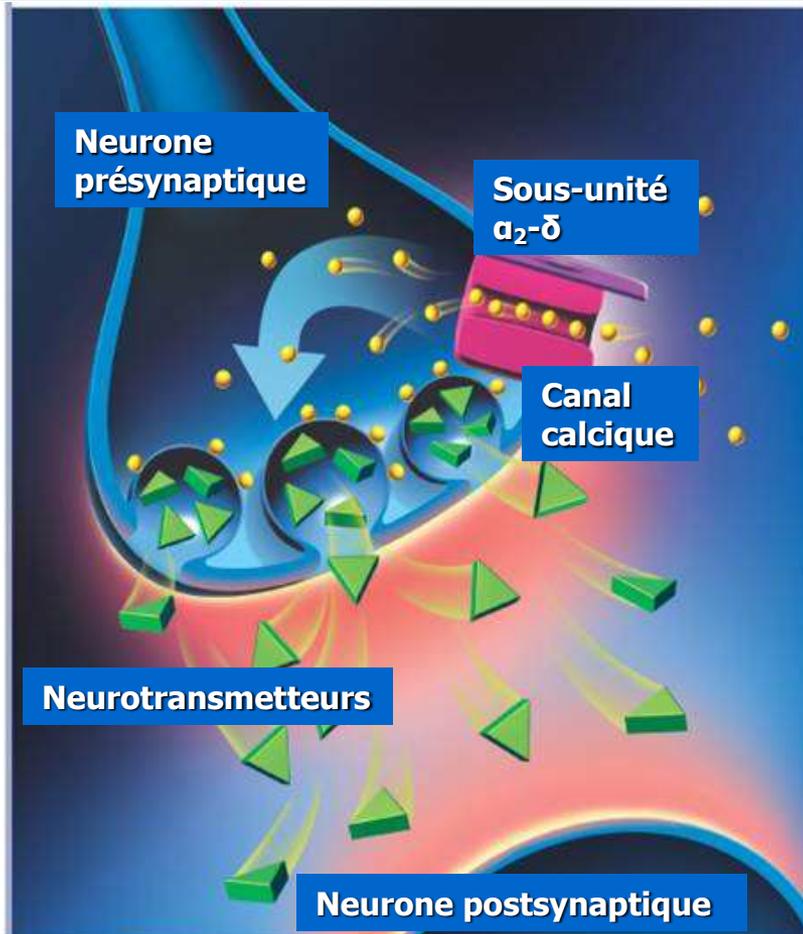
- Régime optimal RECOMMANDÉ:
  - Bolus de 1-2 mg/kg ET
  - Perfusion de 1-2 mg/kg
- Évidences fortes en chirurgies abdominales mais efficacité démontrée dans autres types de chirurgies (médullaires, ORL, sein ...)
- Excellente innocuité (hypotension, céphalée, vomissement)

# Gabapentine et Prégabaline

# Prégabaline - Mécanisme d'action

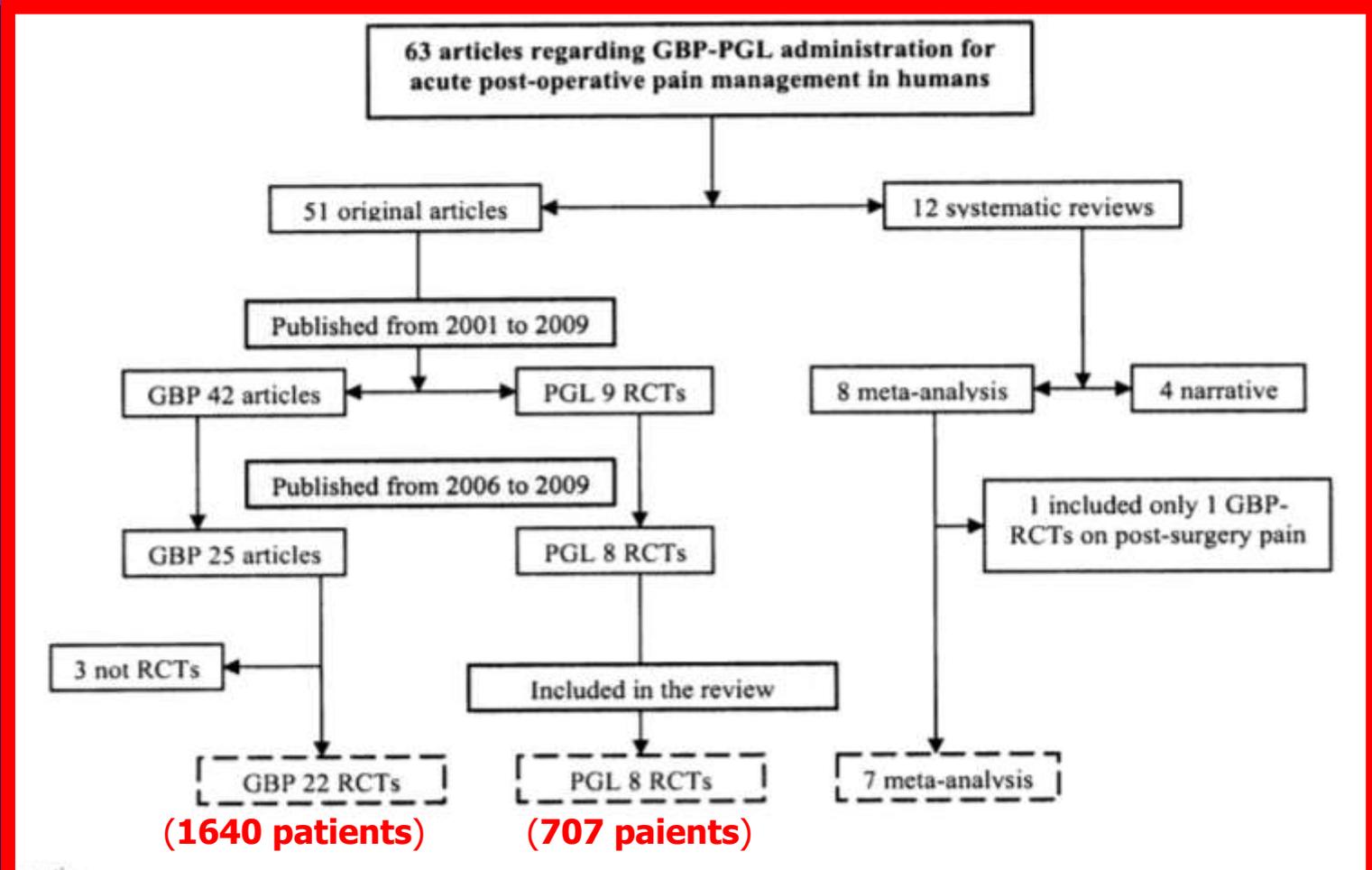
Neurone hyperexcité

Modulation de l'hyperexcitation du neurone par la prégabaline\*



\* N'affecte pas l'entrée de  $\text{Ca}^{++}$  dans les neurones normaux

# Analgésie multimodale Gabapentine et Prégabaline en douleur postopératoire aiguë



# *Gabapentin and Pregabalin for the Acute Postoperative Pain Management: A Systematic-narrative Review of the Recent Clinical Evidences*

## **Gabapentine** étudiée dans diverses chirurgies

- Gynécologique
  - Hystérectomie abdominale
  - Ligature tubaire
- Générale
  - Cholécystectomie LSC
- Urologique
  - Cure de varicocèle
  - Fertilité LSC
- ORL
  - Thyroïdectomie
  - Amygdalectomie
- Orthopédique
  - Arthroscopie
  - Chx du MS et MI

# *Gabapentin and Pregabalin for the Acute Postoperative Pain Management: A Systematic-narrative Review of the Recent Clinical Evidences*

## **Prégabaline** étudiée dans diverses chirurgies

- Gynécologique → Hystérectomie abdominale  
→ Hystérectomie vaginale
- Générale → Cholécystectomie
- Plastique → Mammoplastie
- Orthopédique → Arthroplastie de la hanche

# *Gabapentin and Pregabalin for the Acute Postoperative Pain Management: A Systematic-narrative Review of the Recent Clinical Evidences*

## - Régime posologique variable

- **Gabapentine** → **1200 mg PO** préop et/ou  
→ 400-600 mg PO TID postop
- **Prégabaline** → **150 mg PO** préop et/ou  
→ 150 mg PO BID postop

## - Conclusions

- ↓ **Score de la douleur**
- ↓ **Consommation d'opioïdes**
- ↓ **Anxiété**
- ↑ **Sédation, étourdissement**
- **Pas d'effet sur NVPO**

*Gabapentin and Pregabalin for the  
Acute Postoperative Pain Management:  
A Systematic-narrative Review of the  
Recent Clinical Evidences*

**Conclusions**

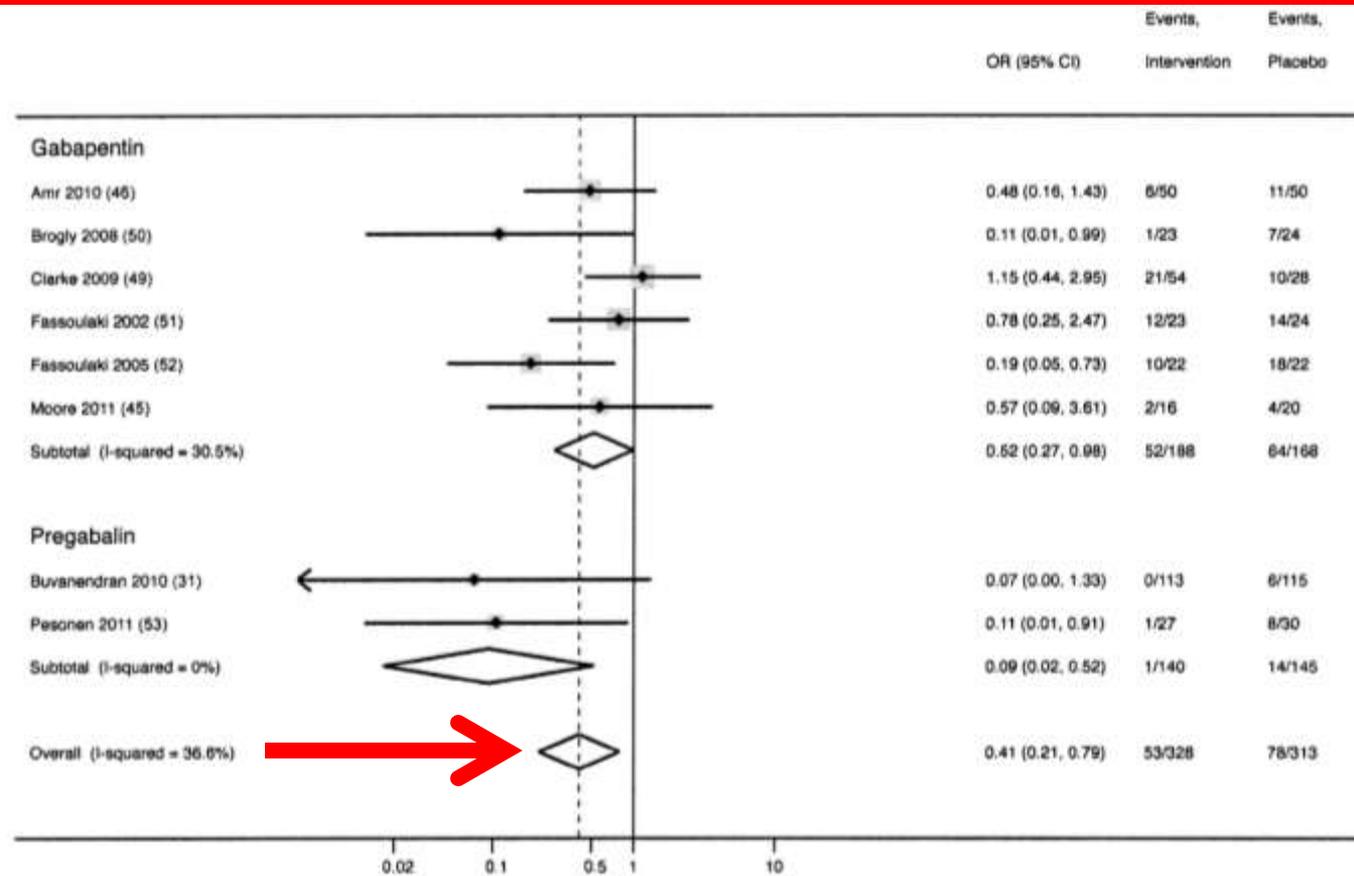
- **Pas d'évidence exhaustive** sur **dose optimale** et **durée du traitement**
- **Pas assez de données** sur **efficacité** dans la **prévention de la douleur chronique postopératoire**

# Gabapentinoïdes peuvent-ils prévenir la douleur chronique postopératoire ?

*The Prevention of Chronic Postsurgical Pain Using Gabapentin and Pregabalin: A Combined Systematic Review and Meta-Analysis*

- 11 études RC (2002-2011) (930 pts)
- **Utilisation périopératoire** de la gabapentine ou de la prégabaline et **incidence de la douleur postopératoire > à 2 mois de suivi**
  - 8 études avec Gabapentine (1,640 pts)
  - 3 études avec Prégabaline (707 pts)
- **Régimes posologiques très hétérogènes**

# The Prevention of Chronic Postsurgical Pain Using Gabapentin and Pregabalin: A Combined Systematic Review and Meta-Analysis



**Treatment reduces chronic pain**

**Treatment increases chronic pain**

administered. The pooled effect is expressed as a pooled odds ratio (OR) with associated 95% confidence intervals (CI). The shaded squares

# ***Perioperative use of Pregabalin for Acute Pain: a Systematic Review and Meta-analysis***

- Méta-analyse, **43 études** RC, **ad 2013, 3378 pts**
- **Régimes posologiques variables**
  - $\leq 150$  mg/jour
  - 150-300 mg/jour
  - $> 300$  mg/jour
- **Durées variables** (24h, 24-48h ou  $> 48$ h)
- **22 études en chirurgie générale/abdominale**
- **7 études en orthopédie (arthroplastie)**

# ***Perioperative use of Pregabalin for Acute Pain: a Systematic Review and Meta-analysis***

## **Conclusions**

- ↓ **modeste (16%) de la douleur nociceptive** surtout
  - **Chirurgie musculosquelettique**
  - **Amputation**
  - **Chirurgie spinale**
  - **Chirurgie plastique**
- ↓ NVPO (NNT = 11)
- ↑ **sédation/somnolence** (41/1000)
- ↑ **vision embrouillée** (10/1000)

# ***Benefit and Harm of Pregabalin in Acute Pain Treatment: A Systematic Review with Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses***

- **97 études RC, 7201 pts**
- **Seulement des études avec faible risque de biais**

## **Conclusions**

- **Réduction faible en morphine/24h → 5,8 mg**
- **Risque important d'effets secondaires → OR = 2,9**  
(sédation, étourdissement, vision embrouillée)
- **Usage de routine de la prégabaline n'est pas recommandé**

# ***Guidelines on the Management of Postoperative Pain from American Pain Society, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine and American Society of Anesthesiology***

## **Recommandation 17**

- **Régimes posologiques hétérogènes** des gabapentinoïdes dont **prégabaline**
- **Dose potentiellement intéressante** → **150-300 mg** à donner **1-2h en préopératoire**
- **Balance entre bénéfices et risques !!!**

***Guidelines on the Management of Postoperative Pain from American Pain Society, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine and American Society of Anesthesiology***

**Considérations surtout en présence de**

- Chirurgie **majeure**
- **Douleur postopératoire sévère**
- Patients **tolérants aux opioïdes**
- Patients **sous haute dose d'opioïdes**

# ***Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain***

## **ANESTHESIOLOGY**

### **Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain**

A Systematic Review and Meta-analysis

Michael Verret, M.D., M.Sc., François Lauzier, M.D., M.Sc., Ryan Zarychanski, M.D., M.Sc., Caroline Perron, M.Sc., Xavier Savard, M.D. candidate, Anne-Marie Pinard, M.D., M.Sc., Guillaume Leblanc, M.D., M.Sc., Marie-Joëlle Cossi, Ph.D., Xavier Neveu, M.Sc., Alexis F. Turgeon, M.D., M.Sc., and the Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials (PACT) Group\*

*ANESTHESIOLOGY* 2020; 133:265–79

- **Méta-analyse** de **281 RCT**
- n = **24682 patients**
- **27 %** en chirurgie orthopédique et spinale
- **23 %** en chirurgie abdominale ouverte....
- **52 % avec gabapentine**
- **43 % avec prégabaline**
- **Dose unique chez 68 %**
- Dose multiple chez 31 %
- **Administration préopératoire chez 71 %**

# Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain

**Table 1.** Summary Estimates from Meta-analyses with the Assessment of the Statistical Heterogeneity and the Quality of the Evidence

| Outcomes   | Number of Patients |                | Summary Estimate |  | Quality of the Evidence |  |
|--|--------------------|----------------|------------------|--|-------------------------|--|
|  | Number of Trials   | Gabapentinoids | Control          | Mean Difference or Risk Ratio [95% CI] | I <sup>2</sup> , %      | Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation Rating |
| Postoperative acute pain (100-point scale) <sup>f</sup>                        |                    |                |                  |  |                         |  |
| 6 h  | 129                | 5,499          | 4,710            | -10 [-12 to -9]                        | 91                      | Low <sup>f</sup>   |
| 12 h   | 130                | 5,871          | 5,198            | -9 [-10 to -7]                         | 90                      | Low <sup>f</sup>   |
| 24 h   | 141                | 6,593          | 5,481            | -7 [-8 to -6]                          | 88                      | Low <sup>f</sup>   |
| 48 h   | 59                 | 3,434          | 2,778            | -3 [-5 to -1]                          | 88                      | Low <sup>f</sup>   |
| 72 h   | 32                 | 2,410          | 1,724            | -2 [-4 to 0]                           | 76                      | Low <sup>f</sup>   |
| Postoperative subacute pain (100-point scale)                                  |                    |                |                  |  |                         |  |
|  | 18                 | 650            | 642              | -6 [-9 to -3]                          | 98                      | Low <sup>f</sup>   |
| Postoperative chronic pain   |                    |                |                  |  |                         |  |
|  | 27                 | 1,767          | 1,431            | 0.89 [0.74 to 1.07]                    | 42                      | Moderate <sup>g</sup>  |
| Postoperative opioid administration, mg of IV morphine equivalent <sup>h</sup> |                    |                |                  |  |                         |  |
| 24 h   | 117                | 4,807          | 4,253            | -7.90 [-8.82 to -6.98]                 | 98                      | Very low <sup>a</sup>  |
| 48 h   | 24                 | 808            | 692              | -9.79 [-12.81 to -6.78]                | 93                      | Very low <sup>a</sup>  |
| 72 h   | 4                  | 200            | 173              | -29.18 [-46.89 to -11.47]              | 94                      | Very low <sup>a</sup>  |
| Length of stay (h)   |                    |                |                  |  |                         |  |
| Postanesthesia care unit   | 10                 | 512            | 383              | -0.01 [-0.09 to 0.07]                  | 73                      | Low <sup>f</sup>   |
| Intensive care unit  | 6                  | 184            | 184              | 0.14 [-3.49 to 3.78]                   | 0                       | Low <sup>f</sup>   |
| Hospital   | 17                 | 1,359          | 1,104            | 2.96 [0.28 to 5.63]                    | 62                      | Moderate <sup>g</sup>  |
| Adverse events   |                    |                |                  |  |                         |  |
| Ataxia or fall   | 14                 | 1,228          | 1,107            | 1.31 [0.88 to 1.95]                    | 40                      | Moderate <sup>++</sup>   |
| Delirium   | 4                  | 452            | 454              | 1.12 [0.85 to 1.47]                    | 0                       | Low <sup>††</sup>  |
| Visual disturbance   | 54                 | 2,494          | 2,143            | 1.89 [1.53 to 2.33]                    | 0                       | Moderate <sup>++</sup>   |
| Respiratory depression   | 42                 | 2,251          | 2,108            | 0.79 [0.46 to 1.35]                    | 0                       | Low <sup>††</sup>  |
| Nausea and/or vomiting   | 187                | 9,337          | 7,808            | 0.77 [0.72 to 0.82]                    | 44                      | Moderate <sup>++</sup>   |
| Dizziness  | 134                | 6,645          | 5,409            | 1.25 [1.12 to 1.39]                    | 39                      | Low <sup>††</sup>  |

# ***Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain***

## **Résultats**

- ↓ **Douleur postopératoire aiguë** à

- 6h (-10)

- 12h (-9)

- 24h (-7)

- 48h (-3)

mais **pas de changement MINIMAL CLINIQUEMENT significatif** ( $\geq 10/100\text{mm}$ )

- **Aucun effet sur intensité** de la douleur à **72h** ni en **douleur subaiguë et chronique**

- **Aucune différence entre gabapentine et prégabaline**

# Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain

**Table 2.** Summary Estimates from Meta-analyses with the Assessment of the Statistical Heterogeneity: Subgroup Analyses for the Type of Drug (Gabapentin and Pregabalin)

| Outcomes   | Gabapentin       |                    |   |                    | Pregabalin       |                    |   |                    |
|--|------------------|--------------------|---|--------------------|------------------|--------------------|---|--------------------|
|  | Number of Trials | Number of Patients | Summary Estimate (Mean Difference or Risk Ratio [95% CI]) | I <sup>2</sup> , % | Number of Trials | Number of Patients | Summary Estimate (Mean Difference or Risk Ratio [95% CI]) | I <sup>2</sup> , % |
| Postoperative acute pain (100-point scale) <sup>a</sup>                        |                  |                    |   |                    |                  |                    |   |                    |
| 6 h  | 70               | 5,371              | -12 [-15 to -10]  | 89                 | 56               | 4,568              | -8 [-11 to -6]  | 92                 |
| 12 h   | 71               | 6,301              | -10 [-12 to -8]   | 83                 | 51               | 3,988              | -8 [-10 to -5]  | 93                 |
| 24 h   | 76               | 6,355              | -7 [-9 to -6]   | 83                 | 59               | 5,169              | -6 [-8 to -4]   | 91                 |
| 48 h   | 34               | 3,578              | -3 [-6 to -1]   | 76                 | 24               | 2,484              | -2 [-6 to 1]  | 92                 |
| 72 h   | 15               | 1,933              | -2 [-5 to 2]  | 78                 | 16               | 2,051              | -2 [-6 to 1]  | 75                 |
| Postoperative subacute pain (100-point scale)                                  | 7                | 588                | -5 [-14 to 3]   | 99                 | 11               | 804                | -6 [-10 to -1]  | 94                 |
| Postoperative chronic pain   | 13               | 1,237              | 0.94 [0.77 to 1.14]                                       | 34                 | 14               | 1,961              | 0.77 [0.52 to 1.15]                                       | 51                 |
| Postoperative opioid administration, mg of IV morphine equivalent <sup>b</sup> |                  |                    |   |                    |                  |                    |   |                    |
| 24 h   | 68               | 5,458              | -8.58 [-10.04 to -7.12]                                   | 98                 | 42               | 2,937              | -7.09 [-8.30 to -5.88]                                    | 96                 |
| 48 h   | 12               | 858                | -5.46 [-9.60 to -1.33]                                    | 80                 | 12               | 642                | -13.46 [-17.98 to -8.94]                                  | 95                 |
| 72 h   | 2                | 203                | -5.38 [-17.25 to 6.49]                                    | 0                  | 1                | 80                 | -48.60 [-56.39 to -40.81]                                 |                    |
| Length of stay, h  |                  |                    |   |                    |                  |                    |   |                    |
| Postanesthesia care unit   | 5                | 584                | -0.03 [-0.17 to 0.10]                                     | 45                 | 5                | 311                | 0.01 [-0.09 to 0.11]                                      | 83                 |
| Intensive care unit  | 1                | 60                 | -2.40 [-9.69 to 4.89]                                     |                    | 5                | 308                | 0.98 [-3.20 to 5.17]                                      | 0                  |
| Hospital   | 8                | 1,165              | 4.11 [-1.64 to 9.87]                                      | 62                 | 9                | 1,298              | 1.31 [-1.44 to 4.06]                                      | 51                 |
| Adverse events   |                  |                    |   |                    |                  |                    |   |                    |
| Ataxia or fall   | 7                | 1,582              | 1.14 [0.80 to 1.62]                                       | 51                 | 7                | 753                | 1.79 [0.74 to 4.30]                                       | 34                 |
| Delirium   | 2                | 774                | 1.15 [0.87 to 1.51]                                       | 0                  | 2                | 132                | 0.26 [0.03 to 2.26]                                       | 0                  |
| Visual disturbance   | 15               | 1,715              | 1.49 [1.14 to 1.95]                                       | 0                  | 37               | 2,742              | 2.78 [1.97 to 3.92]                                       | 0                  |
| Respiratory depression   | 15               | 1,850              | 0.79 [0.30 to 2.10]                                       | 0                  | 22               | 2,059              | 1.09 [0.50 to 2.39]                                       | 0                  |
| Nausea and/or vomiting   | 92               | 8,248              | 0.77 [0.70 to 0.85]                                       | 40                 | 85               | 7,919              | 0.76 [0.69 to 0.84]                                       | 43                 |
| Dizziness  | 57               | 4,914              | 1.05 [0.95 to 1.16]                                       | 0                  | 69               | 6,420              | 1.47 [1.25 to 1.74]                                       | 52                 |

# ***Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain***

## **Conclusions**

- **PAS d'effet analgésique significatif** de l'utilisation périopératoire des gabapentinoïdes
- **PAS d'effet sur la prévention** de la **douleur chronique postopératoire**
- **PLUS GRAND RISQUE** de **certaines effets secondaires** dont **étourdissements** et **troubles visuels** (**RR = 1,25** et **RR = 1,89** respectivement)
- **Réduction du risque de NVPO** (**RR = 0,77**)

**$\alpha$ -2 agonistes**

# Dexmédétomidine

## Agoniste $\alpha$ -2 adrénergique

- **Indication** → sédation, anxiolyse, **analgésie**
- **Mécanisme d'action** →  $\alpha$ -2 agoniste
  
- **Dosage habituellement recommandé**
  - **Bolus 1mcg/kg sur 10 minutes**
  - **Perfusion 0,2-1,0 mcg/kg/h**
- Demi-vie de distribution → 6 minutes
- **Demi-vie d'élimination** → **2h**
- **Élimination** → **95% par voie rénale**

# Dexmédétomidine

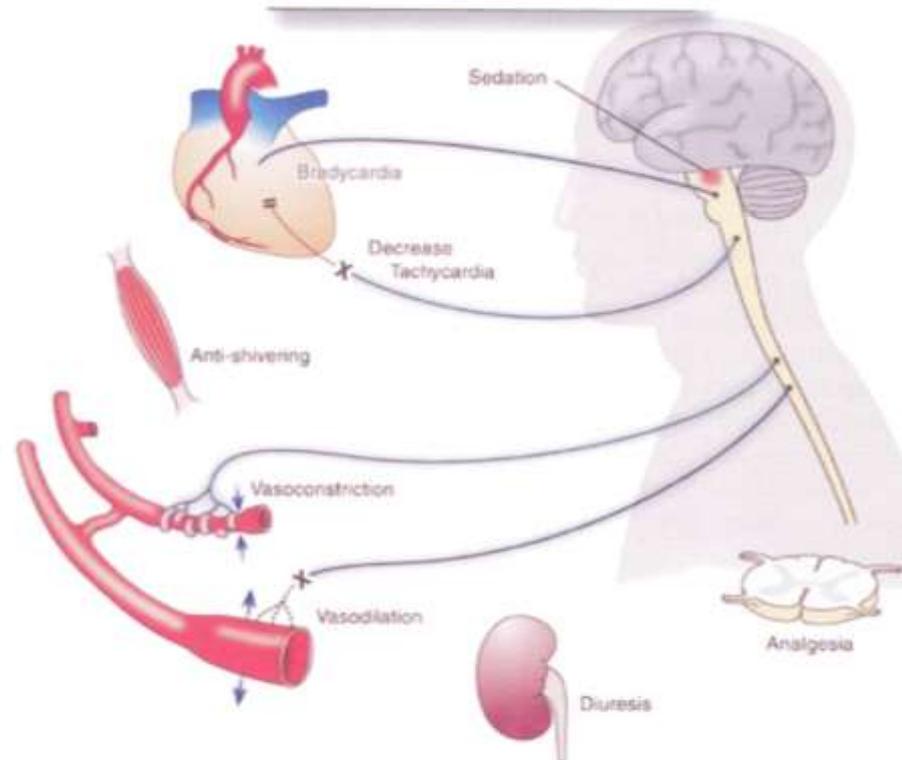
## Agoniste $\alpha$ -2 adrénergique

- Grande sélectivité pour récepteurs  $\alpha$ -2 adrénergiques (8 fois plus d'affinité avec récepteurs adrénergiques présynaptiques que clonidine)

|                 | Sélectivité $\alpha$ -2 | Sélectivité $\alpha$ -1 |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| Clonidine       | 200                     | 1                       |
| Dexmédétomidine | 1620                    | 1                       |

# Dexmédétomidine

## Agoniste $\alpha$ -2 adrénergique



**FIGURE 20-1** Schematic depiction of effects that are mediated by  $\alpha_2$ -adrenergic receptors. The site for sedation is the locus ceruleus of the brainstem, whereas the principal site of analgesia is most likely the spinal cord. In the heart, the dominant effect of  $\alpha_2$  stimulation is attenuation of tachycardia through block of the cardioaccelerator nerves and bradycardia through vagal stimulation. In the peripheral vasculature, there are vasodilatory effects reflecting sympatholysis and vasoconstriction mediated by  $\alpha_2$  receptors in smooth muscle cells. (From Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonists. *Anesthesiology*. 2000;93:1345–1349, with permission.)

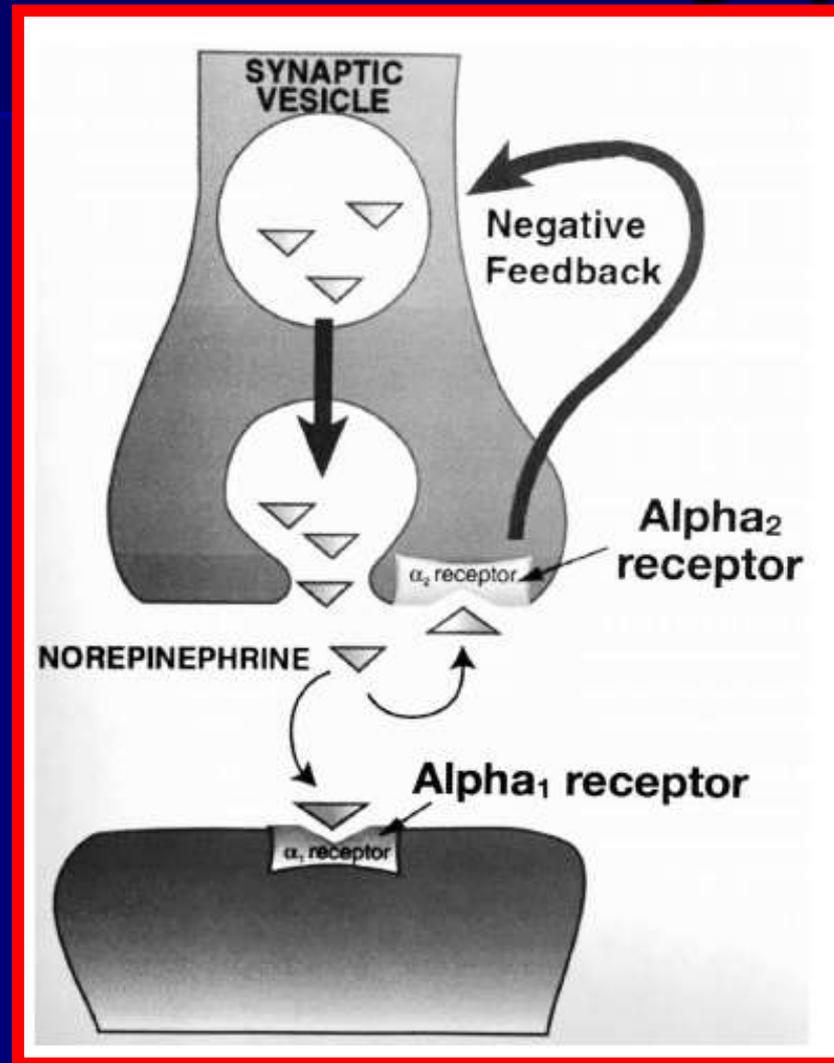
# Dexmédétomidine

## Agoniste $\alpha$ -2 adrénergique

3 sous-types de récepteurs  $\alpha$ -2 adrénergiques

$\alpha$ -2C a/n périphérique (muscles lisses)

$\alpha$ -2A et  $\alpha$ -2C a/n cerveau et moëlle épinière



# Dexmédétomidine

## Agoniste $\alpha$ -2 adrénergique

**Table 1.** Adrenergic Receptor Subtypes and Their Physiologic Functions

| <i>Receptor</i> | <i>Physiologic Action (Agonism)</i>  |
|-----------------|--|
| $\alpha$ 1      | Constriction of vascular smooth muscle<br>Contraction of radial muscle of the eye<br>Contraction of the vas deferens smooth muscle   |
| $\alpha$ 2      | Inhibition of norepinephrine release from presynaptic neuron<br>Centrally induced sedation via locus ceruleus<br>Centrally mediated pain modification via dorsal horn        |
| $\beta$ 1       | Inhibition of insulin release from pancreatic $\beta$ cells<br>Increased cardiac output (increased chronotropy, dromotropy, inotropy)<br>Increased renin release from kidney |
| $\beta$ 2       | Bronchial smooth muscle relaxation<br>Vascular smooth muscle relaxation (vasodilation)<br>Reduction of mast cell degranulation and histamine release                         |
| $\beta$ 3       | Increased adipose tissue lipolysis   |

# Dexmédétomidine

## Agoniste $\alpha$ -2 adrénergique

### Effets secondaires reconnus

- **Hypotension** (surtout si patient hypovolémique)
- **Bradycardie** (sympatholyse)
- **Sédation** (effets centraux a/n du tronc cérébral)

## Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials

A. Schnabel<sup>a,\*</sup>, C.H. Meyer-Frießem<sup>b,1</sup>, S.U. Reichl<sup>c</sup>, P.K. Zahn<sup>b</sup>, E.M. Pogatzki-Zahn<sup>a</sup>

- **28 études** RC, **entre 1992 et 2012**, **1420 pts**
- **Comparaison avec placebo et/ou morphinique**  
(morphine/sufentanil)
- **Bolus et/ou perfusion**
- **Chirurgies variées**
  - Gynécologie
  - Urologie
  - Orthopédie
  - ORL
  - Chirurgie abdominale
  - Chirurgie cardiaque
  - Neurochirurgie

# ***Is intraoperative Dexmedetomidine a New option for Postoperative Treatment: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials***

## **Conclusions**

- ↓ **douleur postopératoire (1,6)** (ad 24h)
- ↓ **dose de d'opioïdes (17 mg à 24h, 39 mg à 48h)**
- ↑ **délai de première dose d'analgésie d'appoint**  
(12 minutes)
- ↓ **NVPO (34%) (RR 0,66)**
- ↓ **frissons postopératoires (64%) (RR 0,36)**
  
- **Bradycardie (RR 2,66) (NNH 6,25)**

# ***Effect of Intravenous Dexmedetomidine During General Anesthesia on Acute Postoperative Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials***

- **40 études** RC, **2504 pts**, adultes aux **4 continents**
- **Divers types de chirurgies** sous **anesthésie générale**
  - Chirurgie abdominale (15)
  - Chirurgie orthopédique (5)
  - Chirurgie ORL (4)
  - Neurochirurgie (5)
  - Chirurgie cardiothoracique (3)
  - Chirurgie gynécologique (5)
- **Plusieurs régimes** d'administration avec **bolus seuls** (22), **perfusion seule** (9) ou **bolus et perfusion** (9)

# ***Effect of Intravenous Dexmedetomidine During General Anesthesia on Acute Postoperative Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials***

## Conclusions

- ↓ **douleur postopératoire à 6h et 24h**
- ↓ **dose de d'opioïdes à la salle de réveil (3 mg de moins) et à 24h (7 mg de moins sur 24h)**
- ↑ **délai de première dose d'analgésie d'appoint à la salle de réveil et à 24h (35 minutes de plus)**
- **Régimes les plus populaires:**
  - **Bolus de 0,5-1 mcg/kg** (21 études à 1 mcg/kg)
  - **Perfusion de 0,2- 0,5 mcg/kg/h** (20 études à 0,5 mcg/kg/h)

# Conclusions

# Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting

*An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management*

**Anesthesiology 2011; 116: 248-273**

- Évidences cliniques (RCT) de bonne qualité
- Opinions d'experts
- Consultation auprès des membres actifs de l'ASA
- Tableaux de comparaisons détaillées et exhaustives
- **Conclusions**: plusieurs méthodes d'analgésie
  - Soulagent la douleur
  - Réduisent la dose d'opioïdes
  - Mais efficacité équivoque/négative a/n réduction des effets secondaires (NVPO, prurit, sédation)
  - **Analgésie multimodale recommandée**

# Conclusions

## Analgésie multimodale

**Tractus  
spinotha-  
lamique**



### Perception

Opioides/Tramadol

**$\alpha$ 2-agonistes**

ADTC, ISRS, ISRN

- General anesthetics

**Fibres descendantes  
inhibitrices**

**Corne  
dorsale**

### Transmission

**Anesthésiques locaux**

Rachianesthésie/ Péridurale/ Blocs

### Modulation

Opioides/Tramadol

AINS/Coxibs

Acétaminophène

**Dexaméthasone**

**Anticonvulsivants**

**Antagonistes NMDA**

### Transduction

Opioides/Tramadol

AINS/Coxibs

Crème

anesthésique

**QUESTIONS ?**

**COMMENTAIRES ?**

## ***Synthèse sur la prévention pharmacologique de la DCPC***

L'efficacité de nombreuses molécules a été évaluée, les études restent cependant peu nombreuses, les effectifs cumulés faibles au regard de la puissance statistique nécessaire. Il existe une grande hétérogénéité en ce qui concerne la durée, la posologie et le type de la chirurgie qui ne permet pas de conclure formellement à leur efficacité à long terme. Cette littérature médicale présente également des biais de publication, mis en évidence dans la classe des gabapentinoïdes dans une récente méta-analyse [115]. Il faut rester prudent et modérer une prescription étendue de ces molécules à tous les opérés, car elles ne sont pas dénuées d'effets secondaires. Dworkin et al. [174] dans un éditorial ont souligné cette problématique : « La valeur ajoutée d'une prévention de la douleur chronique postopératoire n'a de sens que si elle apporte un réel avantage à long terme tout en conservant un rapport bénéfice/risque raisonnable en périopératoire ».

Une utilisation raisonnée réservée aux patients présentant des facteurs de risque est la réponse clinique la plus adaptée aux données de la science actuelle.

# *Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review*

## **Effets préventifs démontrés** selon cette revue

- AINS -
- Gabapentine/Prégabaline -  
(somnolence et dépression respiratoire accrues)
- Glucocorticoïdes -
- Infiltration locale -
- ISRS/ISRN/ADTC -
- **Kétamine IV** +
- **Lidocaïne IV** +
- Péridurale/Bloc paravertébral -