

Morphiniques périopératoires : où en est-on ?

Pr Frédéric AUBRUN

*Département d'anesthésie réanimation douleur, Groupe Hospitalier Nord de Lyon – hôpital
Croix Rousse, 103 Grande Rue de la Croix Rousse, 69004 Lyon*

Auteur correspondant : Pr Frédéric Aubrun
Email : frederic.aubrun@chu-lyon.fr

Aucun conflit d'intérêts.

Points Essentiels

- Les antalgiques de palier 2 restent massivement prescrits pour les douleurs faibles à modérées en particulier depuis le retrait du dextropropoxyphène. Ils sont le plus souvent proposés en association avec des antalgiques non morphiniques ce qui permet de réduire les doses de morphiniques tout en maintenant une efficacité attendue
- La morphine reste l'antalgique de référence, même si l'oxycodone peut constituer une alternative en cas de mauvaise tolérance de la molécule-mère. Quant au sufentanil par voie sublinguale, sa modalité d'administration et ses propriétés pharmacocinétiques constituent certainement un avantage pour des populations ciblées telles que celles relevant de RAAC
- Le polymorphisme génétique peut concerner les opioïdes, dont les paliers 2, avec d'importantes variations d'efficacité ou d'effets indésirables selon le phénotype des patients. Les résultats semblent plus mitigés pour la morphine.
- Concernant la gestion des risques de dépression respiratoire en secteur de soins, une surveillance clinique plus fréquente et/ou un monitoring non invasif (saturométrie, capnographie en SSPI) sont probablement suggérés pour les patients à risque, en particulier en cas de syndrome d'apnée obstructive du sommeil et d'administration de fortes doses d'opiacés/sédatifs en péri opératoire.
- Le mésusage des opioïdes, qualifié d'épidémie aux Etats Unis, concerne principalement l'oxycodone et les dérivés du fentanyl. Il est pour le moment bien moins sévère en France en particulier pour des raisons liées à la sécurisation des prescriptions postopératoires.
- L'épargne morphinique est la règle grâce à une analgésie multimodale raisonnée qui permet de réduire la consommation en opioïdes et dans certains cas ses effets secondaires et les phénomènes d'hyperalgésie.
- L'OFA (opioid free anaesthesia) prône la suppression des morphiniques en peropératoire au prix d'une combinaison d'antalgiques et d'agents anti-hyperalgésiques. Ce concept doit impérativement s'appuyer sur un monitoring précis (qui fait actuellement défaut) de l'analgésie chirurgicale et sur l'innocuité des médicaments (le plus souvent combinés) qui sont proposés en alternative aux opioïdes.

Introduction

En 1997, la SFAR a décidé d'organiser et de conduire le premier référentiel sur la douleur postopératoire. Il s'agissait d'une conférence de consensus qui a permis de répondre à des questions essentielles sur l'utilisation des morphiniques en postopératoire. Nous étions à l'époque très en retard : si la consommation de morphine en France a été multipliée par 12 entre 1983 et 1996, l'utilisation de morphine dans l'Hexagone rapportée au nombre d'habitants n'atteignait que le tiers environ de celle du Danemark, selon les chiffres de l'Organe international de contrôle des stupéfiants en 2000. En vingt ans, le fossé s'est peu à peu comblé avec une forte progression (plus de 30% par an), grâce notamment aux différents programmes d'action douleur. Les morphiniques sont maintenant largement prescrits en périopératoire, même s'il existe encore quelques « poches de résistance ».

Or, l'effet balancier a entraîné d'autres problèmes tels que l'augmentation de l'incidence des effets indésirables, liés pour la plupart à la dose des morphiniques, ou encore l'effet pro-hyperalgésique des morphiniques quels qu'ils soient.

Les médecins sont désormais invités à évaluer le rapport bénéfices-risques de leurs prescriptions mais aussi à réduire la consommation de morphiniques per et postopératoire, allant pour certains jusqu'à leur suppression complète. On est tenté de se demander s'il faut continuer à développer des galéniques différentes ou des associations avec d'autres antalgiques non morphiniques compte tenu de l'épargne morphinique devenue la règle. Ou en est-on et où va-t-on ? En bref, quel avenir pour les morphiniques en périopératoire ?

Vingt ans de recommandations par la SFAR

Par moins d'une dizaine de référentiels ont été publiés depuis les années 90 sur la douleur et l'anesthésie/ analgésie locorégionale (www.sfar.org/référentiels). Les morphiniques sont abordés dans la plupart de ces recommandations qui restent toujours d'actualité, avec toutefois quelques mises à jour. Certaines de ces recommandations seront rappelées ci-dessous [1].

Quels agents et quelles voies d'administration ?

Les antalgiques de palier 2 (codéine et tramadol après le retrait du dextropropoxyphène en 2011) sont cités en 1997 et en 2008. Il est dit que « la codéine est probablement efficace après chirurgie à douleur faible à modérée mais son efficacité et sa tolérance sont imprévisibles du fait notamment des variations génétiques ». Ce point n'est pas rediscuté lors de l'actualisation de 2016. Concernant l'efficacité, la littérature est assez pauvre et essentiellement orientée vers la chirurgie dentaire ou maxillo-faciale avec des résultats mitigés. La codéine est associée au paracétamol et/ou aux AINS tels que l'ibuprofène comme le souligne Derry et al. dans une revue Cochrane de 2015 [2] malgré le faible niveau de preuve de cette dernière association comparé aux AINS administrés seuls. L'efficacité reste imprévisible du fait de variations génétiques liées à un polymorphisme plus fréquent par exemple chez les asiatiques [3-4]. Pour

cette raison, en avril 2013, l'ANSM a limité l'utilisation de la codéine chez les enfants de plus de 12 ans qu'après échec du paracétamol et/ou des AINS. L'Agence a décidé de contre-indiquer cet agent chez les enfants de moins de 12 ans, après adénoïdectomie et amygdaléctomie ou chez la femme allaitante [5]. Quant au tramadol, il est largement utilisé notamment depuis le retrait du DXP (+ 38% en moyenne en 3 ans) et reste autorisé chez l'enfant de plus de 3 ans (gouttes), de plus de 12 ans (forme LP) et de plus de 15 ans (forme LI) [6]. En 2008, ce médicament est recommandé par la SFAR seul ou en association avec des antalgiques non morphiniques (ANM), en cas de chirurgie à douleur modérée. Il n'est pas contre-indiqué en association avec la morphine. Or, en 2015, Martinez et al. ont réalisé une méta-analyse sur l'association tramadol et morphine en postopératoire. Sur un effectif de 713 patients (14 études), les auteurs ont relevé une épargne morphinique de 6 mg sur 24h sans réduction de l'incidence en effets secondaires liés aux opioïdes [7]. Les scores de douleur n'étaient pas non plus diminués. Les bénéfices de l'association tramadol + morphine semblent ainsi très limités. En revanche, la combinaison entre le tramadol et les ANM apporte un bénéfice comme le témoignent McQuay et al. dans une étude prospective comparant plusieurs groupes de patients opérés d'une arthroplastie de hanche. L'un de ces groupes recevait un AINS (25 mg de dexketoprofène) combiné à 75 mg de tramadol (D+T), et les autres l'AINS seul, le tramadol seul ou du placebo. Non seulement l'association était plus efficace que chaque médicament administré séparément mais les effets indésirables étaient également réduits dans le groupe D + T [8]. L'association entre le tramadol (1 mg/kg) et le paracétamol (1g) semble également plus efficace que le tramadol administré seul (1,5 mg/kg) après une chirurgie à douleur modérée prédictible réalisée sous laparoscopie. Les scores de douleur étaient plus faibles dans le groupe Tramadol + paracétamol et l'incidence des nausées vomissements sévères plus élevée dans le groupe tramadol seul [9].

Les antalgiques de palier 2 restent massivement prescrits pour les douleurs faibles à modérées en particulier depuis le retrait du DXP. Ils sont le plus souvent proposés en association avec des ANM ce qui permet de réduire les doses de morphiniques tout en maintenant une efficacité attendue. La littérature concernant la poudre d'opium reste encore très insuffisante, ce qui ne permet pas encore de la recommander.

Les antalgiques de palier 3 :

Huit opioïdes forts à visée antalgique sont actuellement disponibles en France: la buprénorphine, la nalbuphine, le fentanyl, le sufentanil, l'hydromorphone, la morphine, l'oxycodone et la péthidine. Trois peuvent être proposés en postopératoire chez l'adulte: la morphine, l'oxycodone et le sufentanil.

La morphine est la molécule de référence : elle est la plus étudiée et donc la mieux connue, la moins chère avec des galéniques variées. Toutefois, nous prenons en charge des patients parfois traités par des morphiniques forts qui ne sont pas disponibles en structure de soins ou dont la galénique ne peut être réintroduite en postopératoire. Le tableau d'équivalence avec les autres opioïdes doit donc être connu de tous les prescripteurs d'autant que certains autres paliers 3, tels que l'oxycodone, sont de plus en plus prescrits. Il faut pouvoir les substituer par de la morphine en cas de nécessité.

Tableau 1 tableau d'équivalence en dose de base/ IV : intraveineux, SC : sous-cutané, PO : peros, TD : transdermique [1].

DCI	ratio	Equivalence de la dose de morphine orale
Morphine intraveineuse (IV)	3	1 mg de morphine IV = 3 mg de morphine orale
Morphine sous-cutanée (SC)	2	1 mg de morphine SC = 2 mg de morphine orale
Tramadol (PO)	1/5 1/6	50 à 60 mg de tramadol = 10 mg de morphine orale
Codéine (PO)	1/6	60 mg de codéine = 10 mg de morphine orale
Poudre d'opium (PO)	1/10	25 mg de poudre d'opium = 2.5 mg de morphine
Oxycodone (PO)	2	5 mg d'oxycodone = 10 mg de morphine orale
Oxycodone en mg/j (IV, SC)	3	10 mg d'oxycodone = 30 mg de morphine orale
Hydromorphone (PO)	7,5	4 mg d'hydromorphone = 30 mg de morphine orale
Nalbuphine (SC)	2	5 mg de nalbuphine = 10 mg de morphine orale
Fentanyl (TD) en $\mu\text{g/h}$	variable	25 mg/h de FTD = 60 mg/j de morphine

La voie intraveineuse est recommandée en postopératoire immédiat chez les patients qui présentent des scores de douleur élevés et qui ne peuvent, pour des raisons pharmacocinétiques (iléus), prendre par voie orale un antalgique. La titration intraveineuse de morphine permet de soulager rapidement une douleur modérée à sévère au moyen de bolus de morphine le plus souvent de 2 à 3 mg administrés toutes les 5 minutes afin d'obtenir le soulagement du patient [10]. Il n'existe pas de dose plafond mais on peut considérer qu'une dose de morphine supérieure à 10 mg doit constituer une alerte et introduire la notion de stratégie multimodale complémentaire.

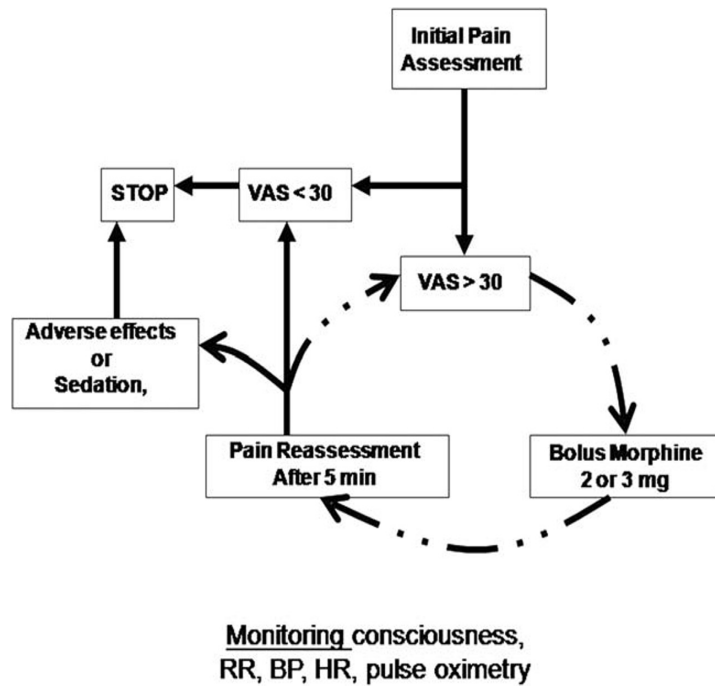


Figure 1 : exemple de protocole de titration Intraveineuse en morphine en salle de surveillance post-interventionnelle (d'après Aubrun F et al. [10])

RR : fréquence respiratoire ; BP ; pression artérielle ; HR : fréquence cardiaque ; VAS : EVA (échelle visuelle analogique de la douleur)

La surveillance des patients en SSPI est neurologique (état de conscience, scores de douleur), respiratoire (fréquence respiratoire et saturation capillaire en oxygène et hémodynamique (pression artérielle et fréquences cardiaque). Il est recommandé d'interrompre la titration en cas d'apparition d'une somnolence car celle-ci précède une dépression respiratoire ; Il est recommandé enfin de surveiller le patient en SSPI une heure après la fin de la titration car il s'agit du pic d'apparition de l'efficacité mais également des effets indésirables en particulier respiratoires. Enfin, une titration IV en morphine n'est pas recommandée en structure de soins conventionnelle pour des raisons de sécurité [1,10].

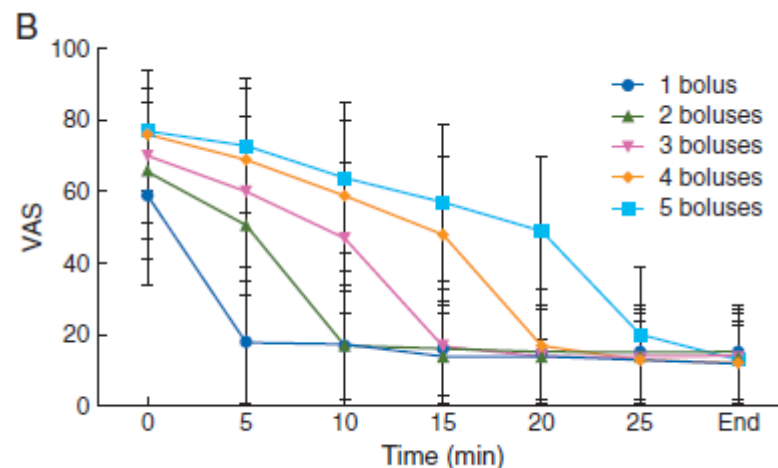


Figure 2 : Réduction non linéaire des scores de douleur en fonction de la dose de morphine titrée [10].

Le relais analgésique peut être pris par une analgésie auto- contrôlée (ACP), ceci pour les douleurs modérées à sévères prédictibles. Un débit continu n'est pas recommandé sauf si une substitution d'un traitement préopératoire par opioïde est nécessaire après la chirurgie. Toutefois, la voie IV ou même SC n'est recommandée que si la voie orale n'est pas disponible. Cette dernière est fortement recommandée dès que le patient peut reprendre une alimentation orale; la morphine à libération immédiate est alors recommandée [1].

L'oxycodone est un agoniste semi-synthétique μ et k ayant des propriétés similaires à celles de la morphine. Le ratio d'équianalgésie est de 2/1 entre morphine orale et oxycodone orale (1 mg d'oxycodone = 2 mg de morphine), de 3/1 entre la forme injectable et la morphine orale et de 4/1 entre l'oxycodone orale et l'hydromorphone (1 mg d'hydromorphone = 4 mg d'oxycodone) (Tableau 1). La forme parentérale possède 75 % de la puissance de la morphine parentérale. Depuis 2012, l'AMM des spécialités à base d'oxycodone a été étendue au « traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse ». Dans les douleurs sévères d'origine cancéreuses, les douleurs neuropathiques et les douleurs aiguës sévères, l'intérêt clinique de ces spécialités est établi. Le rapport efficacité/effets indésirables de l'oxycodone est similaire à celui de la morphine. Enfin, le service médical rendu par ces spécialités reste important dans le traitement des douleurs sévères d'origine cancéreuse qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. Dans les douleurs non cancéreuses (douleur aiguë postopératoire ou douleurs neuropathiques), le service médical rendu par ces spécialités est important. Cette disposition a permis un développement important de ce médicament en France.

Quel bénéfice de l'oxycodone en douleur aiguë ?

L'oxycodone apparaît en France sous un nouvel angle pour cet opioïde centenaire [11]. Son intérêt semble se manifester seul, en alternative à la morphine ou surtout en association avec des antalgiques de palier 1, que ce soit des AINS ou du paracétamol.

L'administration préopératoire et postopératoire d'oxycodone à libération prolongée (Oxy-LP), à raison de 20mg toutes les 12h jusqu'à J2, permet de réduire la consommation postopératoire de morphine sur les 24 premières heures et entre J1 et J2 après une chirurgie lombaire de type discectomie. De plus, les scores de douleur au repos et la toux sont améliorés pendant les 48 premières heures ainsi que l'incidence des nausées et vomissements postopératoires mais aussi le délai de reprise du transit intestinal [12]. En se basant sur le fait qu'une ACP-IV (analgésie autocontrôlée par le patient par voie intraveineuse) tend à retarder la mobilisation d'un patient opéré d'une prothèse de hanche, Rothwell et al. ont comparé l'analgésie procurée par de l'oxycodone orale (20 mg/12h d'oxycodone à libération prolongée + 10 mg en interdosages si nécessaire d'oxycodone à libération immédiate) à une analgésie de type ACP pendant 72h. L'ensemble des patients bénéficiait également d'une analgésie multimodale comportant des AINS et du paracétamol. Dans les deux groupes, l'analgésie était comparable avec une incidence identique de NVPO (plus faible consommation d'agents antiémétiques dans le groupe oxycodone). Les auteurs soulignent ainsi le bénéfice d'une analgésie par voie orale, de surcroît avec un opioïde puissant et bien toléré pour un moindre coût par rapport à la voie IV [13]. Ce bénéfice a été également souligné chez des patients opérés d'une chirurgie colorectale sous laparoscopie avec une efficacité comparable et donc alternative à l'ACP morphine et un coût de traitement plus faible qu'avec un traitement par voie parentérale [14]. Quant à l'efficacité d'un traitement oral par oxycodone à libération prolongée et à libération immédiate, elle semble avoir été prouvée après césarienne en comparaison à une analgésie par rachianesthésie à la morphine. Si les scores de douleur et donc l'efficacité entre les deux groupes comparés est globalement comparable, l'incidence du prurit et sa sévérité sont plus élevées dans chez les parturientes ayant bénéficié de la morphine par voie intrathécale [15].

L'association synergique entre l'oxycodone et le paracétamol a été signalée comme particulièrement efficace –avec un effet-dose– après certaines douleurs modérées ou même sévères en postopératoire par exemple [16]. Une revue Cochrane a permis de clarifier les avantages d'une telle association [17]. L'analyse de 20 travaux regroupant 2641 patients a permis de démontrer que pour une association de 10 mg d'oxycodone et de 650 mg de paracétamol, le NNT pour soulager au moins 50% des patients était de 2,7 (2,4 à 3,1) contre 4,6 en moyenne pour 15 mg d'oxycodone. La durée d'efficacité d'une telle association oxycodone et paracétamol était de 10 heures environ contre 4 heures pour une association avec des doses deux fois plus faibles [18]. D'autres types d'association ont été également étudiés : la combinaison entre 5 mg d'oxycodone et 400 mg d'ibuprofène offre par exemple une efficacité analgésique supérieure à celle obtenue par chaque agent administré séparément à l'exception de la durée d'action analgésique, identique entre les groupes oxycodone + ibuprofène et ibuprofène seul. Quant aux effets indésirables, ils ne sont pas plus fréquents dans le groupe oxycodone + ibuprofène que pour chaque groupe étudié séparément [19].

La voie injectable offre également un avantage, notamment par rapport à la morphine de par la puissance plus élevée et la durée d'efficacité qui semble plus longue avec l'oxycodone. Dans une étude de Lenz et al., la comparaison entre une ACP morphine et une ACP oxycodone, avec les mêmes modalités d'attribution et de programmation des pompes, est en faveur de l'oxycodone : cette dernière est plus puissante (moindre consommation d'opioïdes et scores des douleurs plus faibles au repos et à la mobilisation après une hystérectomie) et d'une durée d'efficacité plus longue (délai d'utilisation plus long de l'ACP dans le groupe oxycodone après une dose de charge de 0,07 mg/kg d'opioïde 15 minutes avant la fin de la chirurgie [19]. Certaines équipes suggèrent d'associer l'oxycodone avec le paracétamol pour augmenter encore l'efficacité analgésique. Divella et al. ont comparé dans un travail prospectif un groupe de patients bénéficiant d'une analgésie péridurale (bupivacaïne et sufentanil) à un groupe sous rachianesthésie et recevant une association oxycodone (10 mg/12h) et paracétamol IV (1g/6h). Cette dernière association offrait une efficacité comparable à l'analgésie par voie péridurale sur les 72h postopératoire (après arthroplastie de hanche). Les scores de douleur en condition dynamique étaient toutefois meilleurs dans le groupe péridural dans les premiers jours qui suivaient l'intervention chirurgicale [20].

La SFAR s'est positionnée dernièrement pour recommander de prescrire un opiacé fort (morphine ou oxycodone), préférentiellement par voie orale, en cas de douleurs postopératoires sévères ou insuffisamment calmées par les antalgiques des paliers inférieurs, et ceci quel que soit l'âge (G1+, accord fort) [1]. La balance bénéfices-risques et surtout cout bénéfices reste toutefois à préciser pour l'oxycodone dont la consommation a fortement augmenté depuis ces dernières années. Si l'intérêt de la voie orale sur le plan pharmacocinétique (biodisponibilité orale en moyenne de 60 %, soit près du double de celle de la morphine) semble être un atout [21], la forme injectable, bien plus onéreuse que celle de la morphine, doit être évaluée.

Le fentanyl et le sufentanil sont des opioïdes présentant un effet analgésique rapide et une courte durée d'action (recommandations ANSM : www.ansm.sante.fr). Le sufentanil et le fentanyl par voie parentérale (IV ou SC) peuvent être utilisés dans les douleurs réfractaires, en cas d'échec ou d'intolérance à la morphine et à l'oxycodone par voie parentérale (Grade C). L'équianalgésie sufentanil/fentanyl est d'environ 10/1. Ainsi, 60 mg de morphine orale par jour est équianalgésique à 600 µg de fentanyl ou 60 µg de sufentanil injectable par jour en perfusion continue IV ou SC (Accord professionnel). De plus l'existence d'un relargage du fentanyl à partir du tissu adipeux fait préférer l'usage de sufentanil (Accord professionnel). Le fentanyl et le sufentanil ayant une élimination rénale faible de principe actif, ils peuvent être utilisés dans l'insuffisance rénale (Accord professionnel). La voie orale en administration autocontrôlée, constitue une alternative possible à la voie injectable ne serait-ce que pour permettre aux patients de mieux se mobiliser dans sa réhabilitation ou de réduire les risques d'erreur de programmation des dispositifs de type ACP. Des comprimés de 15 µg de sufentanil sont ainsi administrés par voie sublinguale [22-24]. La biodisponibilité moyenne après administration sublinguale unique de sufentanil est de 59 % comparé à une perfusion intraveineuse d'une minute par 15 microgrammes de sufentanil. En comparaison, la biodisponibilité de 9 % après une prise orale (déglutie) est considérablement inférieure. Les

concentrations maximales (Cmax) de sufentanil sont atteintes approximativement 50 minutes après une dose unique ; cette durée est raccourcie à environ 20 minutes après des doses répétées. Lorsque le sufentanil est administré toutes les 20 minutes, les concentrations plasmatiques de l'état d'équilibre sont atteintes après 13 doses [22-24]. Ces propriétés pharmacocinétiques constituent un avantage d'autant que le patient ne dépend plus d'une perfusion du fait des modalités particulièrement confortables de l'administration des comprimés. Le système est sécurisé et certains auteurs soulignent les effets positifs de ce dispositif pour les patients opérés d'une chirurgie inscrite dans un programme de réhabilitation accélérée [25].

Quelles modalités d'administration chez le patient âgé ?

Les modifications pharmacologiques et physiologiques liées à l'âge nécessitent une adaptation thérapeutique des opioïdes. Concernant la morphine, il est recommandé de titrer l'administration dès la SSPI, mais aussi s'adapter aux besoins des patients en secteur d'hospitalisation. Les doses administrées sur 24 heures doivent tenir compte également du poids, de l'âge chronologique et de l'âge physiologique. La balance « bénéfices– risques » doit tenir compte tant des conséquences délétères des douleurs non soulagées (sous-dosage en morphine), que des risques de surdosage en morphine. Ceux-ci peuvent se manifester rapidement après l'administration de l'opioïde et/ou à distance du fait d'un risque d'accumulation de la morphine ou de ses métabolites, quelle que soit la voie d'administration. La titration IV en morphine n'est pas contre-indiquée chez le patient âgé. Elle permet au même titre que pour les patients plus jeunes, de soulager rapidement et avec efficacité les douleurs modérées à sévères. Elle doit être toutefois prudente et raisonnée, en particulier chez le grand vieillard, en cas d'altération de la fonction rénale ou hépatique ou de troubles des fonctions supérieures [10]. Si la morphine par voie orale est recommandée quel que soit l'âge (l'absorption de la morphine n'est pas modifiée chez le patient âgé), l'ACP n'est pas pour autant contre-indiquée si les conditions d'attribution et de sécurité sont réunies. Le refus de ce type de dispositif par le patient et les dysfonctions cognitives sont notamment des contre-indications formelles ; les besoins en morphine postopératoire sur 24 heures sont réduits d'environ 50 %. La programmation d'une ACP pour un patient âgé n'est pas différente de celle d'un patient plus jeune à l'exception du fait qu'une oxygénothérapie est systématiquement indiquée et qu'une dose limite par heure ou par quatre heures est recommandée [1].

Quelles modalités de surveillance ?

Les experts de la SFAR soulignent en 2016 que les modalités de surveillance des patients recevant des morphiniques par voie sous cutanée, par analgésie contrôlée par le patient (ACP) ou par voie péridurale ont été précisées dans les conférences de consensus sur la prise en charge de la douleur postopératoire de l'adulte et l'enfant de 1997 et de 1999, et ne nécessitent pas de modification. En 1999, les modalités de surveillance d'un patient bénéficiant d'une ACP morphine sont les suivantes : évaluation du niveau de douleur, de la somnolence, de la respiration (ronflement et fréquence respiratoire), des doses consommées, du rapport entre le nombre de bolus demandés/nombre de bolus délivrés toutes les 4 à 6

heures si ASA I ou II et toutes les 1 à 2 heures si ASA III ou IV, mais aussi toutes les 15 min dans l'heure suivant chaque changement de prescription. La SpO₂ a été proposée dès 1997 mais il a été décidé que ce dispositif n'apportait pas de sécurité supplémentaire par rapport à la surveillance clinique. Depuis ces deux dernières publications de recommandations, des patients à risque ont été mieux identifiés [26-29]. La littérature met en lumière des terrains à risque : patient âgé de plus de 70 ans, naïf aux opiacés, obésité morbide (BMI >35), maladie respiratoire, SAOS, patient présentant une insuffisance hépatique ou rénale ou décrivant une douleur intense qui cesse subitement, l'association entre les opiacés et des médicaments pouvant entraîner une dépression du système nerveux central tels que des benzodiazépines, des barbituriques, des agents antidépresseurs, des antiémétiques, ou des antihistaminiques [1]. De même, l'association des opiacés avec l'alcool ou des drogues illicites, les antécédents de troubles neurologiques et/ou neuromusculaires, ou la voie périmédullaire [30-31] requièrent une surveillance renforcée, comportant en particulier une oxymétrie de pouls. Une surveillance clinique plus fréquente et/ou un monitoring non invasif (saturométrie, capnographie en SSPI) sont probablement suggérées pour les patients à risque, en particulier en cas de syndrome d'apnée obstructive du sommeil et d'administration de fortes doses d'opiacés/sédatifs en péri opératoire. Mis à part ces différents rappels, aucune donnée nouvelle ne permet actuellement la rédaction de recommandations plus précises [1].

Usage et mésusage : le cas de l'oxycodone

L'oxycodone est le premier opioïde détourné à des objectifs toxicomaniaques aux Etats-Unis. Avant 1990, les opioïdes faibles tels que la codéine ou la péthidine étaient prescrits et utilisés plus fréquemment que les opioïdes forts [32]. Entre 1997 et 2006, les ventes de méthadone ont augmenté de 1177% et celles de l'oxycodone de 732%. En France, selon des données de l'Assurance Maladie, Le nombre de prescriptions a augmenté entre 2010 et 2012 de 24,3 % dans le secteur hospitalier et de 75,7 % dans le secteur libéral (dont 92,7 % par les médecins généralistes). Mathématiquement, le risque d'usage détourné et de mésusage augmente donc sans pour autant se retrouver dans la situation soulignée aux USA ou au Canada.

L'oxycodone à action prolongée mise sur le marché des Etats-Unis en 1995, est formulée pour libérer de l'oxycodone sur une longue période. Or, s'il est écrasé ou croqué ou encore inhalé par le nez, injecté ou avalé, l'oxycodone sera libéré et absorbé rapidement, produisant un effet d'euphorie semblable à celui de l'héroïne. Pour cette raison, on qualifie souvent cet opioïde à libération prolongée « d'héroïne des pauvres » [33].

L'augmentation de la prescription et de l'utilisation des opioïdes correspond certainement à un réajustement des besoins consécutif à un retard quant aux stratégies de soulagement des patients souffrant de douleurs chronique (jusqu'à 30% des américains selon certaines sources). Il n'en demeure pas moins qu'un mésusage et un détournement se sont installés obligeant les industriels à revoir leur galéniques. Ainsi, un laboratoire pharmaceutique a développé un nouveau médicament contenant à la fois l'oxycodone, et un antagoniste des opioïdes, la naltrexone. La naltrexone est un antagoniste des opioïdes indiqué comme traitement de soutien dans le sevrage aux opiacés ou à l'alcool. L'intérêt de coupler ces deux

molécules sur la douleur, est de réduire les risques de mésusage liés à l'oxycodone. En effet, le médicament consiste en une capsule contenant des microsphères constituées d'une couche d'oxycodone autour d'un noyau renfermant la naltrexone. Utilisé dans son indication par voie orale, la naltrexone reste dans son noyau alors que l'oxycodone est libérée progressivement. Mais lorsque les comprimés sont écrasés, ce qui est une pratique fréquente lors du détournement de l'oxycodone à des fins addictives, la naltrexone va bloquer les effets de l'oxycodone [34].

Pharmacogénétique : 3 exemples

Le polymorphisme est une variation de la séquence génétique (au moins deux versions d'un gène) à une fréquence supérieure à 1% de la population. Les SNP (single nucleotide polymorphisms, ou polymorphisme d'un nucléotide) représentent plus de 90% de toutes les différences entre individus. Le polymorphisme est qualifié d'important quand un médicament est éliminé à plus de 50% par un enzyme polymorphique, quand le médicament a une fenêtre thérapeutique étroite et quand l'activité du médicament dépend d'un métabolite formé par un enzyme polymorphique. C'est justement le cas de certains opioïdes. L'analyse de certains transporteurs transmembranaires tels que la P glycoprotéine ou de certains enzymes tels que les dérivés du cytochrome P450 (CYT P2D6) est pertinente dans le domaine de l'analgésie et de nombreuses publications soulignent des polymorphismes éventuels dans certaines populations et/ou avec certains morphiniques.

Les antalgiques de palier 2 : la codéine et le tramadol

Le métabolisme de la codéine est un cas d'école : pour être efficace, ce palier 2 doit être activé et donc transformé par le CYT P2D6 en morphine au niveau hépatique. Chez un individu « bon métaboliseur » (EM, « extensive metabolizer » qui représentent environ 70% des caucasiens), son activité enzymatique normale permet de produire de la morphine dont la proportion est d'environ 10% de la dose de codéine. Les métaboliseurs intermédiaires (10 à 15% des caucasiens) ont une activité enzymatique réduite. Quant aux métaboliseurs ultrarapides (« UM »), ils concernent 10 à 15% de la population et produisent plus rapidement la morphine avec un risque d'effets indésirables qui peuvent être sévères [5]. Le tramadol est également un opioïde faible par interaction avec les récepteurs μ . Il a un métabolisme voisin de celui de la codéine (métabolisé à 80% par le CYT P2D6) mais diffère par une activité complémentaire d'inhibition de la recapture des monoamines. En cas d'altération de l'activité enzymatique des CYT P2D6, le tramadol peut exercer son effet analgésique par le second mode d'action via l'activation des voies mono-aminergiques descendantes. Chez les patients « UM », la production de son métabolite actif le M1 est accélérée ce qui peut entraîner des effets indésirables identiques à ceux qui sont décrits avec la codéine. La biodisponibilité du métabolite M1 est ainsi de 63% chez les EM et de 86% chez les UM (retrouvés parmi les Nord-africains, les Iraniens et les Egyptiens) avec plus de nausées, une plus forte tolérance à la douleur [35-36]. Le phénotype PM est plus fréquemment retrouvé chez les Noirs américains chez 6 à 10% des Caucasiens et seulement 1 à 2% des Asiatiques [35-36].

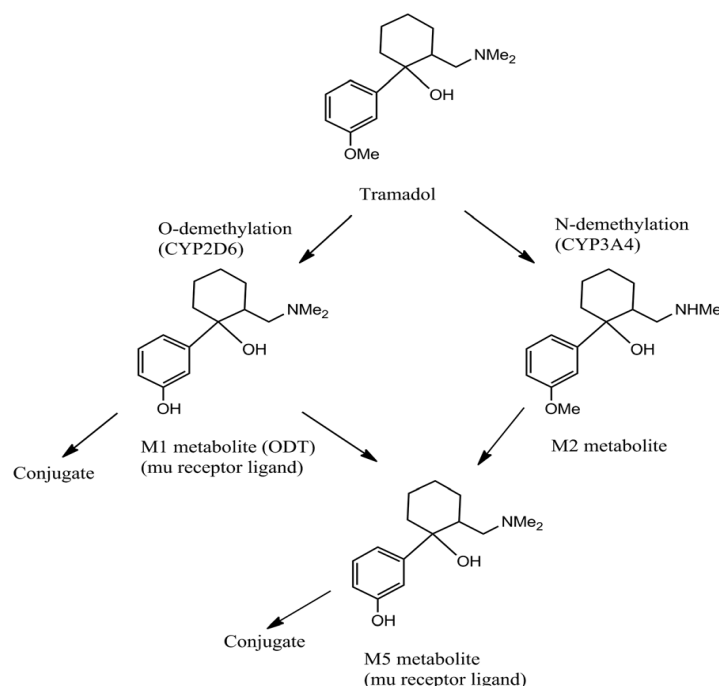


Figure 3 : métabolisme du tramadol [35]

La morphine et fentanyl

Il existe de nombreux travaux qui soulignent l'influence du polymorphisme sur l'efficacité thérapeutique et les effets indésirables. Ils ne sont pas tous concordants, ce qui souligne le fait que d'une part, la génétique n'est pas seule responsable de la variation d'efficacité des médicaments et d'autre part, que l'interaction avec plusieurs polymorphismes ou l'influence phénotypique jouent un rôle essentiel qu'il est parfois difficile de démontrer cliniquement. Deux études le prouvent.

La consommation postopératoire en morphine varie considérablement que ce soit de manière inter et intra-individuelle. Les facteurs qui agissent sur les besoins en morphine dès la salle de surveillance post-interventionnelle ne sont pas tous identifiés. S'il est clair qu'un sujet douloureux chronique ou un patient recevant de fortes doses d'opioïdes pendant sa chirurgie risque de consommer davantage de morphine dès la période postopératoire immédiate, les modifications génétiques sont encore peu étudiées. Afin d'étudier l'influence éventuelle d'un polymorphisme génétique sur les besoins en morphiniques en postopératoire, les auteurs de ce travail ont recherché s'il existait un lien entre quatre types de polymorphismes et la consommation en opioïdes mais également les effets indésirables liés aux morphiniques. Ainsi, des modifications des récepteurs à la morphine (OPRM-1 : efficacité et effets secondaires de la morphine), des P-glycoprotéines (ex-21 et 26) (transfert de la morphine à travers la barrière hémato-encéphalique vers le site effet), du COMT (relation entre la sensation douloureuse et les systèmes catécholaminergiques) ont été analysés chez 404 patients caucasiens opérés d'une chirurgie orthopédique majeure rachis et chirurgie prothétique) [37].

Aucune relation n'a été mise en évidence entre l'existence d'un polymorphisme parmi les quatre analysés et la dose de morphine consommée, la concentration plasmatique en morphine et en métabolites de la morphine (M6-glucuronide et M3-glucuronide) et les effets indésirables liés aux opioïdes [37].

Parmi les explications figure l'absence d'analyse d'une interaction éventuelle entre les gènes qui pourrait influencer les résultats mais aussi l'absence d'effet d'un tel polymorphisme chez des caucasiens, exclusivement étudiés dans ce travail.

La césarienne est considérée comme un modèle de douleur sévère postopératoire et nécessite par conséquent une analgésie puissante pendant quelques jours. L'analgésie par voie périmédullaire est à ce titre efficace et les auteurs de ce travail soulignent le bénéfice d'une administration intrathécale de fentanyl Or, la CGRP (Calcitonine Gene-Related Peptide) est un peptide qui agit sur le développement d'une sensibilisation périphérique à la douleur et sur la sensation même à la douleur. Des auteurs ont souhaité étudier l'influence d'un polymorphisme de ce peptide (CGRP 4218 T/C) sur la consommation en fentanyl et sur les effets secondaires liés à cet opioïde chez des patientes ayant bénéficié de cet agent pour l'analgésie postopératoire de leur césarienne.

Les résultats de cette étude indiquent que les patientes avec un génotypage C/C ont une sensibilité réduite au fentanyl et/ou une perception accrue à la douleur, tout en décrivant une plus faible incidence en nausées-vomissements.

Parmi les pistes pouvant expliquer cette influence génétique figure le fait que les 548 patients étudiées étaient toutes d'origine asiatique. Or, le polymorphisme génétique en Asie a fait l'objet de nombreuses publications soulignant ainsi les effets de certains génotypes sur l'efficacité ou les effets secondaires de certains morphiniques dont les dérivés du fentanyl [38].

L'oxycodone

Cet opioïde est métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome P3A4 (principalement, produisant la noroxycodone très faiblement active par N-déméthylation) et par le cytochrome P2D6 (donnant l'oxymorphone, soit 11% de l'oxycodone métabolisé, par O-déméthylation). A noter que l'oxymorphone a une affinité pour les récepteurs morphiniques 10 fois plus élevée que celle de la molécule-mère mais sa concentration dans le plasma et dans les urines reste très faible [39-40]. L'activité analgésique de l'oxycodone dépend donc de la molécule-mère mais aussi de son métabolite accessoire, l'oxymorphone dont le ratio avec l'oxycodone est significativement réduit chez les patients métaboliseurs lents (PM = poor metabolizers) qui concernent 8% environ de la population caucasienne.

Un polymorphisme génétique des enzymes associés au métabolisme de l'oxycodone et/ou des médicaments interagissent avec ces enzymes ont pour risque l'augmentation de l'efficacité de l'oxycodone. Par exemple, un inhibiteur du Cyt P3A4 peut augmenter la concentration en oxycodone et donc accroître son efficacité analgésique et ses effets secondaires. C'est également le cas pour des patients qui métabolisent très rapidement l'oxycodone en

oxymorphone : les UM (ou ultrarapid metabolizers) sont susceptibles, comme pour les antalgiques de palier 2, d'entraîner des effets secondaires chez des patients traités par ce médicament [39-40].

L'épargne morphinique partielle ou totale

Il existe plusieurs raisons qui motivent l'épargne morphinique peropératoire et postopératoire : les opioïdes quels qu'ils soient induisent un phénomène d'hyperalgésie (HIO) mais aussi des effets indésirables dont la plupart sont liés à la dose. Ils sont accusés de modifier l'immunité en interagissant avec les cellules NK. Concernant l'HIO, elle doit être distinguée de la tolérance, même si les effets s'en rapprochent comme le soulignent Hayhurst et Durieux [41]. L'OIH peut se produire chez un sujet naïf comme chez le patient qui bénéficie d'un traitement chronique. La dose susceptible d'induire une HIO n'est pas connue et cette situation peut se produire après une administration courte ou un traitement de longue durée [42]. Ces incertitudes alimentent les défenseurs du concept OFA (opioid free anesthesia) qui considèrent que cette classe thérapeutique doit être bannie des blocs opératoires. S'il est clair qu'une analgésie multimodale (dont le concept date de 30 ans) doit s'imposer pendant et après une intervention chirurgicale susceptible d'induire des douleurs modérées à sévères, la stratégie d'épargne morphinique totale peropératoire pose deux questions cruciales : en dehors de l'ALR, quelle est l'association antalgique non morphinique la plus adaptée sans accroître les risques pour le patient ? De la même manière, peut-on se passer en postopératoire de morphiniques ? [43-44]. Les agents proposés par certaines équipes adeptes de cette stratégie innovante sont la kétamine, la lidocaïne intraveineuse, les alpha 2 agonistes (clonidine et dexmédétomidine : DXM), le sulfate de magnésium en plus des antalgiques non morphiniques habituels : le paracétamol, les AINS et le néfopam. Or, nous manquons certainement de recul concernant les bénéfices et surtout les risques de certains agents ou associations d'agents administrés en peropératoire. C'est le cas avec la DXM dont les effets sympatholytiques ou à l'inverse vasoconstricteurs à plus forte concentration plasmatique, peuvent aggraver un patient rendu instable par une hypovolémie par exemple. Rappelons les résultats surprenants des travaux sur les betabloquants avec une mortalité plus élevée chez des patients traités en périopératoire par du metoprolol [45-46]. Il est probable que certaines associations soient plus pertinentes que d'autres comme le soulignent Forget et Cata dans une méta-analyse évaluant le bénéfice de la kétamine et du magnésium administrés en peropératoire. Onze études cliniques ont ainsi été analysées sur 352 recensées avec une réduction retrouvée pour ces deux agents, de la variabilité hémodynamique peropératoire [47].

Parmi les objectifs fixés par les défenseurs de l'OFA figure l'épargne en effets secondaires morphiniques. A ce titre, Ziemann-Gimmel et al. ont évalué les bénéfices d'une anesthésie comportant en objectif de concentration du propofol, de la kétamine et de la dexmédétomidine chez des patients opérés d'une chirurgie bariatrique [45]. Le bénéfice d'une telle association s'est traduit par une réduction de l'incidence (-17%) et de la sévérité des nausées postopératoires [48]. Les travaux ne manquent pas pour démontrer l'efficacité de la lidocaïne ou de la kétamine dans l'épargne morphinique (mais qui reste partielle) et la réduction de l'incidence en effets secondaires morphiniques [49-50]. Toutefois, les bénéfices de ces agents

dans un objectif d'OFA restent à démontrer. En effet, deux problèmes se posent : comment évaluer de manière fiable, la profondeur et l'efficacité de l'analgésie chirurgicale. A ce jour, la SFAR n'a pas pu se positionner lors du dernier référentiel par manque d'études fiables permettant de recommander tel ou tel monitoring de l'analgésie peropératoire [1]. Second problème abordé précédemment : comment gérer l'analgésie postopératoire des patients n'ayant reçu aucun opioïde pendant sa chirurgie. Un exemple intéressant, celui de la récupération accélérée qui impose une stratégie d'épargne morphinique afin d'éviter de retarder la sortie du patient de la structure de soins tout en lui offrant des conditions de rééducations satisfaisantes.

Le concept de récupération rapide après chirurgie (ERAS : enhanced recovery after surgery) consiste en effet à harmoniser les pratiques de prise en charge périopératoire des patients opérés afin de réduire le stress, l'inconfort, mais aussi la morbidité et la durée de séjour du patient en structure de soins. Un des piliers de ce programme est l'analgésie multimodale et donc l'épargne morphinique. Cette démarche s'inscrit également dans un contexte épidémique qui concerne les Etats Unis : celui d'un usage à des fins non médicales (4 millions d'Américains) ou médicalement détournées. Le but de l'étude coordonnée par Brandal et al. était justement de comparer deux populations de patients opérés d'une chirurgie colorectale : ceux ne bénéficiant pas d'un protocole de type ERAS et ceux en bénéficiant. L'hypothèse était qu'une réduction drastique des scores de douleur à la sortie du centre, l'absence de prise d'opioïdes en préopératoire et une faible consommation de ces médicaments avant la sortie du patient dans le cadre d'un programme ERAS serait associée à une faible prescription d'opioïdes à la sortie du centre de chirurgie.

De façon surprenante, la mise en place d'un programme ERAS en chirurgie colorectale réputée douloureuse, n'a pas été associée à une réduction des prescriptions d'opioïdes et une majorité des patients quittant la structure après ce type de chirurgie a reçu une prescription de morphiniques à domicile. Ce constat indique que le comportement de prescripteur est le principal déterminant des pratiques de prescriptions d'antalgiques puissants de paliers élevés. Il est nécessaire de travailler à la modification de cet état d'esprit si l'on veut réduire cette épidémie de prescription de morphiniques aux Etats Unis [51].

Conclusion

L'analgésie du 21^{ème} siècle se fait « à la carte » en tenant compte des parcours individuels des patients et des objectifs que l'anesthésiste doit se fixer en termes de confort, de réhabilitation et de sécurité des patients. L'analgésie multimodale est la règle d'or incontestable depuis près de 30 ans avec un but clairement annoncé, la réduction de la consommation en opioïdes de manière à diminuer les risques d'événements indésirables dont la plupart sont liés à la dose et l'hyperalgésie induite notamment par les morphiniques qui n'est en revanche pas liée à la dose. Si le concept d'épargne totale en opioïdes per-, voire postopératoire, fleurit actuellement, il s'agit de réfléchir déjà à un moyen de monitorer avec précision la profondeur et l'efficacité de l'analgésie chirurgicale. De même, il est fortement souhaitable d'évaluer et d'étudier les interactions entre les différents agents non morphiniques administrés : en chirurgie réglée, le

bénéfice d'une OFA peut en effet s'imposer mais en cas d'instabilité peropératoire, certains agents pourraient s'avérer délétères, voire dangereux

Références :

- [1] <http://sfar.org/referentiels/tableau-des-referentiels/>
- [2] Derry S, Karlin SM, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus codeine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 5;(2):CD010107. doi: 10.1002/14651858.CD010107.pub3.
- [3] Baber M, Chaudhry S, Kelly L, Ross C, Carleton B, Berger H, Koren G. The pharmacogenetics of codeine pain relief in the postpartum period. *Pharmacogenomics J.* 2015 Oct;15(5):430-5. doi: 10.1038/tpj.2015.3. Epub 2015 Mar 10.
- [4] Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 Mar;81(3):429-44.
- [5] <https://www.has-sante.fr/.../prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l'enfant> Fiche MEMO.
- [6] Van Ganse E, Belhassen M, Ginoux M, Chrétien E, Cornu C, Ecoffey C, Aubrun F. Use of analgesics in France following dextropropoxyphene withdrawal. *BMC Health Serv Res.* 2018 Apr 2;18(1):231. doi: 10.1186/s12913-018-3058-1.
- [7] Martinez V, Guichard L, Fletcher D. Effect of combining tramadol and morphine in adult surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth.* 2015 Mar;114(3):384-95. doi: 10.1093/bja/aeu414. Epub 2014 Dec 16.
- [8] McQuay HJ, Moore RA, Berta A, Gainutdinovs O, Fülesdi B, Porvaneckas N, Petronis S, Mitkovic M, Bucsi L, Samson L, Zegunis V, Ankin ML, Bertolotti M, Pizà-Vallespir B, Cuadripani S, Contini MP, Nizzardo A. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2016 Feb;116(2):269-76. doi: 10.1093/bja/aev457.
- [9] Ali M, Khan FA. Comparison of analgesic effect of tramadol alone and a combination of tramadol and paracetamol in day-care laparoscopic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2009 Jun;26(6):475-9. doi: 10.1097/EJA.0b013e328324b747.
- [10] Aubrun F, Mazoit JX, Riou B. Postoperative intravenous morphine titration. *Br J Anaesth.* 2012 Feb;108(2):193-201. doi: 10.1093/bja/aer458. Review.
- [11] Olkkola KT, Hagelberg NM. Oxycodone: new “old” drug. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 459-62.
- [12] Blumenthal S, Min K, Marquardt M, Borgeat A. Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2007; 105: 233-7.
- [13] Rothwell MP, Pearson D, Hunter JD, Mitchell PA, Graham-Woollard T, Goodwin L, Dunn G. Oral oxycodone offers equivalent analgesia to intravenous patient-controlled analgesia after total hip replacement: a randomized, single-center, non-blinded, non-inferiority study. *Br J Anaesth* 2011; 106 : 865-72.

- [14] Ho HS. Patient-controlled analgesia versus oral controlled-release oxycodone. Are they interchangeable for acute postoperative pain after laparoscopic colorectal surgery ? *Oncology* 2008; 74: 61-5.
- [15] McDonnell NJ, Paech MJ, Browning RM, Nathan EA. A randomised comparison of regular oral oxycodone and intrathecal morphine for postcaesarean analgesia. *Inter J Obst Anesth* 2010; 19: 16-23.
- [16] Gatti A, Sabato E, Rita Di Paolo A, Mammucari M, Sabuto AF. Oxycodone/paracetamol. A low synergistic combination useful in different types of pain. *Clin Drug Investig* 2010 ; 30 : Suppl 3-14.
- [17] Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetamioplen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD002763.
- [18] Derry S, Derry CJ, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus oxycodone for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 26;6:CD010289.
- [19] Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelung CE, Raeder J. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg* 2009 ; 109 : 1279-83.
- [20] Divella M, Cecconi M, Fasano N, Buttazzoni M, Gimigliano I, Della Rocca G. Pain relief after total hip replacement : oral CR oxycodone plus IV paracetamol versus epidural levobupivacaine and sufentanil. A randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiologica*. 2012 ; 78 : 534-41.
- [21] Choi BM, Lee YH, An SM, Lee SH, Lee EK, Noh GJ. Population pharmacokinetics and analgesic potency of oxycodone. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Feb;83(2):314-325. doi: 10.1111/bcp.13101. Epub 2016 Sep 29.
- [22] Van de Donk T, Ward S, Langford R, Dahan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sublingual sufentanil for postoperative pain management. *Anaesthesia*. 2018 Feb;73(2):231-237. doi: 10.1111/anae.14132. Epub 2017 Dec 8.
- [23] Fisher DM, Chang P, Wada DR, Dahan A, Palmer PP. Pharmacokinetic Properties of a Sufentanil Sublingual Tablet Intended to Treat Acute Pain. *Anesthesiology*. 2018 May;128(5):943-952. doi: 10.1097/ALN.0000000000002145.
- [24] Frampton JE. Sublingual Sufentanil: A Review in Acute Postoperative Pain. *Drugs*. 2016 Apr;76(6):719-29. doi: 10.1007/s40265-016-0571-6.
- [25] Scardino M, D'Amato T, Martorelli F, Fenocchio G, Simili V, Di Matteo B, Bugada D, Kon E. Sublingual sufentanil tablet system Zalviso® for postoperative

- analgesia after knee replacement in fast track surgery: a pilot observational study. *J Exp Orthop*. 2018 Mar 20;5(1):8. doi: 10.1186/s40634-018-0123-y.
- [26] Ahmad S, Nagle A, McCarthy RJ, Fitzgerald PC, Sullivan JT, Prystowsky J. Postoperative hypoxemia in morbidly obese patients with and without obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg* 2008; 107:138-43.
- [27] Gali B, Whalen FX, Schroeder DR, Gay PC, Plevak DJ. Identification of patients at risk for postoperative respiratory complications using a preoperative obstructive sleep apnea screening tool and postanesthesia care assessment. *Anesthesiology* 2009; 110:869-77.
- [28] Hwang D, Shakir N, Limann B, Sison C, Kalra S, Shulman L, Souza Ade C, Greenberg H. Association of sleepdisordered breathing with postoperative complications. *Chest* 2008; 133:1128-34.
- [29] Weingarten TN, Herasevich V, McGlinch MC, Beatty NC, Christensen ED, Hannifan SK, Koenig AE, Klanke J, Zhu X, Gali B, Schroeder DR, Sprung J. Predictors of Delayed Postoperative Respiratory Depression Assessed from Naloxone Administration. *Anesth Analg* 2015; 121:422-9.
- [30] Kato R, Shimamoto H, Terui K, Yokota K, Miyao H. Delayed respiratory depression associated with 0.15 mg intrathecal morphine for cesarean section: a review of 1915 cases. *J Anesth* 2008; 22:112-6.
- [31] Siriussawakul A, Mandee S, Thonsontia J, Vitayaburananont P, Areewatana S, Laonarinthawoot J. Obesity, epidural analgesia, and subcostal incision are risk factors for postoperative desaturation. *Can J Anaesth* 2010; 57:415-22.
- [32] King NB, Fraser V, Boikos C, Richardson R, Harper S. Determinants of increased opioid-related mortality in the United States and Canada, 1990-2013: a systematic review. *Am J Public Health* 2014; 104: e32-e42.
- [33] Aquina CT, Marques-Baptista A, Bridgeman P, Merlin MA. OxyContin abuse and overdose. *PostGrad Med* 2009 ; 121 : 163-7.
- [34] Pergolizzi JV Jr, Taylor R Jr, LeQuang JA, Raffa RB. Managing severe pain and abuse potential: the potential impact of a new abuse-deterrent formulation oxycodone/naltrexone extended-release product. *J Pain Res*. 2018 Feb 8;11:301-311. doi: 10.2147/JPR.S127602. eCollection 2018.
- [35] Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesth Analg*. 2017 Jan;124(1):44-51.
- [36] Haufroid V, Hantson P. CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to amfetamines, opioid analgesics and antidepressants. *Clin Toxicol (Phila)*. 2015 Jul;53(6):501-10. doi: 10.3109/15563650.2015.1049355. Epub 2015 May 22.

- [37] Aubrun F, Zahr N, Langeron O, Boccheciampe N, Cozic N, Belin L, Hulot JS, Khiami F, Riou B. Opioid-related genetic polymorphisms do not influence postoperative opioid requirement: A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2018 Feb 22. doi: 10.1097/EJA.0000000000000793
- [38] Xie W, Zhuang W, Chen L, Xie W, Jiang C, Liu N. 4218T/C polymorphism associations with post cesarean patient-controlled epidural fentanyl consumption and pain perception. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018; 62: 376-83.
- [39] Samer CF, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap CB, Rebsamen MC, Rossier MF, Hochstrasser D, Dayer P, Desmeules JA. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol*. 2010; 160: 919-30.
- [40] Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L, Pedersen RS, Mikkelsen S, Nielsen F, Brosen K, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of oxycodone in human experimental pain models in relation to the CYP2D6 oxidation polymorphism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009; 104: 335-44.
- [41] Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. *Anesthesiology*. 2016 Feb;124(2):483-8. doi: 10.1097/ALN.0000000000000963.
- [42] Weinbroum AA. Postoperative hyperalgesia – a clinically applicable narrative review. *Pharmacological research* 2017 ; 120 : 188-205.
- [43] Becchi C, Al Malyan M, Coppini R, Campolo M, Magherini M, Boncinelli S. Opioid-free analgesia by continuous psoas compartment block after total hip arthroplasty. A randomized study. *Eur J Anaesthesiol*. 2008 May;25(5):418-23. Epub 2007 Nov 21.
- [44] Sultana A, Torres D, Schumann R. Special indications for Opioid Free Anaesthesia and Analgesia, patient and procedure related: Including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017 Dec;31(4):547-560. doi: 10.1016/j.bpa.2017.11.002. Epub 2017 Nov 16.
- [45] POISE Study Group, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, Villar JC, Xavier D, Chrolavicius S, Greenspan L, Pogue J, Pais P, Liu L, Xu S, Málaga G, Avezum A, Chan M, Montori VM, Jacka M, Choi P. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*, 371 (9627) (2008), pp. 1839-1847
- [46] Wijeyesundera DN, Duncan D, Nkonde-Price C, Virani SS, Washam JB, Fleischmann KE, Fleisher LA. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and manage

ment of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 9;64(22):2406-25. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.939. Epub 2014 Aug 1.

- [47] Forget P, Cata J. Stable anesthesia with alternative to opioids: Are ketamine and magnesium helpful in stabilizing hemodynamics during surgery? A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017 Dec;31(4):523-531. doi: 10.1016/j.bpa.2017.07.001. Epub 2017 Jul 8.
- [48] Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth*. 2014 May;112(5):906-11. doi: 10.1093/bja/aet551. Epub 2014 Feb 18.
- [49] Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Nov;49(10):1405-28
- [50] Kranke P, Jokinen J, Pace NL, Schnabel A, Hollmann MW, Hahnenkamp K, Eberhart LH, Poepping DM, Weibel S. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery. *Cochrane Database Syst Rev* (7) (2015) 1–222. CD00964250.
- [51] Brandal D, Keller MS, Lee C, Grogan T, Fujimoto Y, Gricourt Y, Yamada T, Rahman S, Hofer I, Kazanjian K, Sack J, Mahajan A, Lin A, Cannesson M. Impact of enhanced recovery after surgery and opioid-free anesthesia on opioid prescriptions at discharge from hospital: a historical-prospective study. *Anesth Analg*. 2017 Nov;125(5):1784-1792. doi: 10.1213/ANE.0000000000002510