

## **Analgésiques non morphiniques en postopératoire : médecine factuelle**

H. Beloeil<sup>1</sup>, E. Marret

<sup>1</sup>*Service d'anesthésie-réanimation 1, CHU Pontchaillou, Université Rennes 1, 1, avenue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes cedex 09*

<sup>2</sup>*Département d'anesthésie-réanimation, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20*

### ***POINTS ESSENTIELS***

- La morphine, analgésique de référence ayant montré ses limites, l'épargne morphinique voire l'analgésie multimodale sans opiacés est, aujourd'hui l'objectif d'une prise en charge moderne de la douleur postopératoire.
- L'existence d'une épargne morphinique ne se traduit pas toujours par une réduction des effets secondaires de la morphine ou des scores de douleur et n'est donc pas toujours le reflet d'une association intéressante sur le plan clinique.
- Il est recommandé d'associer au moins un analgésique non morphinique (ANM) lorsque de la morphine est utilisée en postopératoire par voie systémique.
- Tout traitement doit être évalué au regard de ses effets bénéfiques, mais aussi de ces effets délétères.
- L'utilisation simultanée de plusieurs analgésiques vise essentiellement à améliorer les effets recherchés ou à obtenir un meilleur rapport entre les effets analgésiques et les effets indésirables potentiels.
- Le paracétamol en association seul avec la morphine n'apporte pas de bénéfice pour le patient et cette combinaison unique ne doit plus être prescrite dans les chirurgies à douleur modérée à sévère.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) permettent une épargne en morphine d'environ 50 % qui se traduit par diminution des nausées vomissements postopératoire (NVPO), de la sédation et de la durée de l'iléus postopératoire, mais aussi une amélioration des scores de douleur par rapport à la morphine seule
- Il existe aujourd'hui de nombreuses études ayant montré le bénéfice de l'association corticoïdes-morphine en postopératoire de chirurgie laparoscopique et mammaire.

- La gabapentine réduit significativement les scores de douleur postopératoire, la consommation de morphine et l'apparition de douleur chronique en postopératoire.
- L'association tramadol et morphine n'est pas contre indiquée. Cependant, nous avons à notre disposition dans l'arsenal thérapeutique, d'autres associations d'analgésiques ayant montré un bénéfice nettement supérieur.

## INTRODUCTION

Les analgésiques non morphiniques (ANM) sont les médicaments les plus prescrits en postopératoire. Le paracétamol, le néfopam et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) représentent les 3 principaux ANM prescrits en France. D'autres comme les corticoïdes, la gabapentine et la prégabaline sont de plus en plus utilisés. La morphine, analgésique de référence ayant montré ses limites, l'épargne morphinique voire l'analgésie multimodale sans opiacés (1) est, aujourd'hui l'objectif d'une prise en charge moderne de l'analgésie postopératoire. La place des ANM dans le traitement de la douleur postopératoire est ainsi renforcée. Leur puissance analgésique, leur mécanisme d'action et leur bénéfice au sein de stratégies de prise en charge analgésique postopératoire sont cependant différents et les niveaux de preuve dans la littérature sont variables. Ainsi, ce texte détaille les différents mécanismes d'action des ANM et fait le point sur les bénéfices à leur utilisation en postopératoire.

## BASES DE LA MÉDECINE FACTUELLE ET ANALGÉSIE POSTOPÉRAIRE

La médecine factuelle repose sur le principe d'une pratique médicale basée sur des preuves ou des faits clairement établis. La décision médicale repose alors, en partie, sur des données publiées, qu'elles soient de type avis de l'expert, cas clinique isolé ou série de patients, cohortes de patient, essai clinique contrôlé randomisé et/ou métaanalyse regroupant plusieurs études. Ces différents types de publications apportent cependant des réponses plus ou moins précises. Les essais contrôlés et les métaanalyses permettent de mesurer, avec le biais le plus faible, la quantité de bénéfice qu'apporte une thérapeutique ou une stratégie à une population de patients donnés. Leur niveau de preuve est considéré *a priori* (sous réserve d'erreur(s) méthodologique(s)) comme élevé. Les études de cohorte, cas-témoin sont considérées comme apportant des éléments avec un niveau de preuve moins important, mais ont l'avantage d'évaluer les stratégies sur des populations sélectionnées sur des critères plus larges que ceux des essais randomisés. À côté des limites méthodologiques propres à chaque type d'étude, la médecine factuelle, notamment dans le domaine des analgésiques non morphiniques, a été confrontée récemment à un biais particulier, la fraude scientifique. Plusieurs articles issus d'un même auteur et concernant principalement les, AINS ont été rétractés par plusieurs revues. La médecine factuelle reposant sur les preuves scientifiques, cet aspect peut remettre

en cause certains aspects de la médecine factuelle, notamment les métaanalyses. Il est cependant apparu que la fraude scientifique a une influence toute relative voire non significative si les données issues d'un auteur sont isolées et représentent moins de 30% de la littérature sur le sujet (2). La médecine factuelle ne doit pas reposer sur un article ou les publications issues d'une équipe, mais bien sur plusieurs faits.

Le critère utilisé pour évaluer un traitement est un élément important à prendre en considération, en médecine factuelle. Une stratégie analgésique peut ainsi agir sur plusieurs paramètres : les scores de douleur au repos et/ou mouvement, la consommation de morphine ou l'utilisation d'antalgiques de secours, mais aussi sur la satisfaction des patients, la récupération fonctionnelle (angulation d'une articulation, capacité à marcher pendant une période donnée), les effets secondaires (nausées, vomissement, sédation), la durée de séjour voire les complications postopératoires (iléus, infarctus du myocarde, pneumopathie, douleur chronique) et, même pour certaines études, la mortalité. Un traitement antalgique n'aura pas le même intérêt s'il est efficace sur plusieurs paramètres, notamment avec un fort impact clinique, ou, à l'inverse, s'il diminue uniquement la consommation de morphine sans autres effets. Tout traitement doit être évalué au regard de ses effets bénéfiques, mais aussi de ces effets délétères. Un moyen simple de rapporter cette balance bénéfice-risque est de calculer le nombre de sujets qu'il faut traiter, lors de la prise d'un antalgique par exemple, pour obtenir soit un effet bénéfique (*number-needed to treat (NNT)*) ou soit un effet secondaire (*number needed to harm (NNH)*). Par exemple, Moiniche et al. (3) ont montré que les, AINS, utilisés pour l'analgésie lors d'une amygdalectomie, diminuent le risque de nausées et/ou vomissements postopératoires (NNT=9), mais augmentent le risque de reprise chirurgicale (NNH=60). Le NNT est un moyen simple pour exprimer l'efficacité des antalgiques et les comparer entre eux lors qu'ils sont utilisés pour le même type de chirurgie et comparés au placebo. Plus le NNT est faible, moins il sera nécessaire de traiter de patients pour qu'un malade en bénéficie, plus le traitement sera efficace. La valeur du NNT peut cependant varier pour une prise d'antalgique donnée en fonction du seuil que l'on prend pour définir l'efficacité antalgique (diminution de la douleur de 25% versus 75%), de la durée d'observation (6 premières heures versus les 24 premières heures) ou du type de chirurgie (chirurgie avec douleur de faible intensité versus forte intensité). L'interprétation des preuves (méthodologie et résultat) est donc une étape importante en médecine factuelle.

La médecine factuelle s'est imposée au cours des dernières années, dans de nombreuses situations médicales, au vu, d'une part, de l'importance des données cliniques publiées facilement accessibles et, d'autre part, de leur synthèse sous la forme de recommandations formalisées d'experts (RFE), recommandations pour la pratique clinique (RPC) ou autres formes de recommandations. Elle n'est pas figée et à pour but de suivre les évolutions de la médecine. Les recommandations sur la prise en charge de la douleur postopératoire ont été ainsi réactualisée sous la forme d'une RFE en 2009 permettant ainsi d'inclure des nouvelles stratégies comme l'utilisation des nouveaux, AINS (coxibs) ou, mais aussi de refaire le point sur l'intérêt des autres ANM (4). Finalement, la médecine factuelle a pour but d'intégrer les meilleures preuves scientifiques actualisées dans la pratique du clinicien en fonction de ses compétences et de son environnement ainsi que des valeurs du patient. La stratégie antalgique doit ainsi être réalisable ou administrable au patient en tenant de son choix et de la situation chirurgicale à laquelle il est confronté. Une approche par

procédures s'est développée au cours des dernières années prenant en compte l'efficacité d'un traitement, mais aussi sa tolérance, son acceptabilité par le patient ainsi que la possibilité de le mettre en place de manière optimale dans la structure où est pris en charge le patient.

## MÉCANISMES D'ACTION DES ANALGÉSQUES NON MORPHINIQUES

### Paracétamol

Bien que le paracétamol soit l'antalgique le plus prescrit en France après une chirurgie, son mécanisme d'action reste mal élucidé. Il est utilisé pour son action analgésique et antipyrétique, non associée à une action anti-inflammatoire. Il a été montré qu'il agit principalement au niveau du système nerveux central (5). Il existe dans la littérature plusieurs hypothèses concernant son mécanisme d'action: Il a été montré que le paracétamol pénètre dans le cerveau où il est métabolisé en p-aminophénol qui sous l'influence de la FAAH (*fatty acid amide hydrolase*) interagit avec l'acide arachidonique pour donner le métabolite actif, l'AM404. L'AM404 inhiberait la cyclooxygénase 1 et 2 (COX-1 et COX-2) et serait, de plus, un activateur du TRPV1, *Transient Receptor Potential Vanilloid-1*, récepteur-canal dont l'activation prolongée conduit à un effet antalgique. Le paracétamol n'aurait pas d'action directe sur les COX-1 et COX-2, mais l'existence d'une COX-3, sur laquelle agirait spécifiquement le paracétamol, a été proposée. D'autres mécanismes d'action ont été évoqués : une inhibition de l'enzyme prostaglandine H<sub>2</sub> synthase (PGHS), qui comporte notamment un site actif COX et un site « peroxydase » (ou POX), sur lequel agirait le paracétamol, un effet sur les voies sérotoninergiques, une action sur les récepteurs aux cannabinoïdes endogènes. Le mécanisme reste donc encore mal connu.

### Néfopam

Le néfopam est un antalgique central non morphinique de la famille des benzoxacines. Il a une action spinale et supraspinale. Il active les voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques et noradrénergiques en inhibant la recapture de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine (6). Il diminue ainsi la transmission de l'information douloureuse entre les neurones de premier et deuxième ordre. Son activité centrale et antalgique a été confirmée chez l'homme par l'étude du réflexe nociceptif de flexion (ou RIII). Des travaux, pour la plupart expérimentaux, ont mis en évidence une activité antihyperalgésique du néfopam. Ce dernier inhiberait les canaux ioniques voltage-dépendants présynaptiques, ce qui diminuerait la libération de glutamate dans la fente synaptique, et réduirait ainsi l'excitabilité des neurones de deuxième ordre. Le néfopam aurait donc peut être une place dans la prévention de l'hyperalgésie. D'autres travaux ont montré que le néfopam peut prévenir le frisson postopératoire en abaissant la température seuil du frisson. En revanche, le néfopam ne possède pas d'activité antipyrétique.

### AINS : AINS traditionnels (AINS-T) et inhibiteurs spécifiques de la COX-2 (ISCOX-2)

Leur effet repose, bien sûr, sur une inhibition de la synthèse des prostaglandines via une inhibition des COX-1 et/ou COX-2. Les prostaglandines participant, au niveau périphérique et

central, aux phénomènes inflammatoires, hyperalgésiques et sensibilisateurs du système nerveux, les, AINS sont de puissants antalgiques, anti-inflammatoires et antihyperalgésiques. Un certain nombre de précisions méritent d'être apportées en ce qui concerne la sélectivité vis-à-vis de l'inhibition de COX-2. En effet, depuis les travaux de Nussmeier et al. (7) ayant mis en évidence un risque cardiovasculaire élevé lors de l'utilisation ISCOX-2 en postopératoire de chirurgie cardiaque, la prescription d'AINS-T tend à progresser. Cependant, l'idée que les, AINS-T et les ISCOX2 ont des effets cardiovasculaires différents est fautive. Elle sous-entend que les, AINS-T inhibent moins la COX-2 que les ISCOX-2, ce qui est fondamentalement faux. Par exemple, le kétorolac est, *in vitro*, un inhibiteur puissant de COX-1, mais aussi un inhibiteur de COX-2 plus puissant que la plupart des ISCOX-2. Indépendamment de leur sélectivité mesurée *in vitro*, tous les, AINS-T et les ISCOX-2 sont utilisés à des doses inhibant significativement COX-2. C'est, en effet, cette inhibition qui produit les effets antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques recherchés. Ainsi, aux doses usuelles, les, AINS-T et les ISCOX-2 entraînent une inhibition de 80% de COX-2. Il est important de se rappeler que c'est le degré d'inhibition de COX-1 qui différencie les, AINS-T et les ISCOX-2. Les ISCOX-2 sont finalement des épargneurs de COX-1 en comparaison aux AINS-T. Cette sélectivité vis-à-vis de l'inhibition de COX-1 va déterminer les effets gastro-intestinaux et antiagrégants des AINS-T. En revanche, l'inhibition de COX-2 détermine le risque thrombotique et cardio-vasculaire des, AINS-T et des ISCOX-2 (**tableau 1**).

<b>Effets</b>	<b>AINS-T</b>	<b>ISCOX2</b>	<b>Enzyme cible</b>
Anti-inflammatoire	Oui	Oui	COX-2
Analgésique	Oui	Oui	COX-2
Antipyrétique	Oui	oui	COX-2
Augmentation de la pression artérielle	Oui	Oui	COX-2
Réduction de l'élimination urinaire des métabolites de PGI2	Oui	Oui	COX-2
Réduction de l'élimination urinaire des métabolites de TXA2	Oui	Non	COX-1
Inhibition des plaquettes	Oui	Non	COX-1
Augmentation du temps de saignement	Oui	Non	COX-1
Toxicité gastro-intestinale	Oui	Non	COX-1
Toxicité rénale	Oui	Oui	COX-1/2

**Tableau 1.-** Propriétés des Anti-inflammatoires non stéroïdiens traditionnels (AINS-T) et des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2 (ISCOX-2): PGI2 = prostaglandine I2, TXA2 = thromboxane A2. Adapté d'après Warner (8).

## **Corticoïdes**

Les corticoïdes sont de puissants anti-inflammatoires. Ils inhibent l'induction de la COX-2 au niveau central et périphérique (9). Ils inhibent également la production de cytokines pro-inflammatoires sécrétées au niveau du site d'agression chirurgicale et impliquées dans le développement et la chronicisation des phénomènes de sensibilisation du système nerveux.

Les effets bien documentés des corticoïdes qui contribuent à l'analgésie sont les suivants : inhibition de l'activation gliale et du facteur nucléaire NF-kappaB, réduction de la libération de neuropeptides par les terminaisons nerveuses, inhibition de la transmission du signal au niveau des fibres nociceptives C et des décharges ectopiques des nerfs traumatisés, réduction de la dysesthésie observée après traumatisme nerveux, amélioration de la régénération et de la récupération des nerfs, inhibition dose-dépendante des canaux calcium dépendant dans les neurones du ganglion rachidien. L'effet anti-inflammatoire nécessitant un délai de 1 à 2 heures, un effet bénéfique des corticoïdes a été mis en évidence lorsqu'ils sont administrés précocement. Un effet antihyperalgésique passant par réduction de la libération de glutamate a également été montré.

### **Gabapentine**

La gabapentine est un anticonvulsivant dont les propriétés analgésiques et antihyperalgésiques ont été découvertes secondairement. Les travaux initiaux ont mis en évidence un effet bénéfique dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique et post-zostérienne. L'action antihyperalgésiante a été uniquement montrée dans des travaux expérimentaux animaux et humains (10). Le mécanisme d'action passe par une liaison avec la sous unité  $\alpha_2\delta$  des canaux calciques voltage dépendant et l'inhibition de la libération de glutamate au niveau pré et post synaptique. Une composante périphérique pourrait également participer au mécanisme d'action.

### **Prégabaline**

La prégabaline est un médicament utilisé dans le traitement des douleurs neuropathiques, des épilepsies partielles et des pathologies liées à l'anxiété. Son action antihyperalgésique a été mise en évidence chez des volontaires sains. Dans le postopératoire, des études récentes ont rapporté un effet analgésique (11). Le mécanisme d'action de la prégabaline est similaire à celui de la gabapentine. La prégabaline se lie à la sous-unité  $\alpha_2\delta-1$  des canaux calciques voltage dépendant. La liaison à ce site réduit l'influx de calcium dans la cellule et réduit la libération de neurotransmetteurs au niveau cérébral et au niveau de la moelle épinière.

### **Tramadol**

Il s'agit d'un analgésique central sous forme racémique. Son mode d'action associe un effet agoniste opioïde  $\mu$  à une inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et à une augmentation de la sécrétion de la noradrénaline. Ces différents modes d'action sont synergiques entre eux. Les deux premiers sont plutôt associés à la forme dextrogyre, tandis que la forme lévogyre agit essentiellement sur la noradrénaline. Le métabolite principal de la biotransformation du tramadol est le O-déméthyl-tramadol (M1). Son potentiel analgésique est 2 à 4 fois supérieur à celui du tramadol. L'affinité de ce composé pour les récepteurs  $\mu$  est 4 à 200 fois plus forte que celle du tramadol. Le M1, par contre, à la différence de la molécule mère, n'inhibe pas les voies monoaminergiques. Le M1 est métabolisé par le cytochrome CYP2D6. Chez les patients dépourvus de capacité de métabolisation, très peu de M1 est

produit et l'efficacité analgésique est réduite. La biodisponibilité par voie intraveineuse ou orale est bonne. Le pic d'action du tramadol est obtenu en 20 minutes à 2 heures après une administration intraveineuse. L'analgésie débute moins d'une heure après l'administration orale et atteint son effet maximum en 2 à 3 heures. Les effets secondaires associés au tramadol sont essentiellement des nausées et vomissements. Le risque de dépression respiratoire est faible.

## **PLACE DES ANM EN POSTOPÉRAIRE**

Le principe d'analgésie balancée décrit par Kehlet en 1990 (12) prévaut actuellement en matière d'analgésie postopératoire. Les prescriptions d'associations d'analgésiques de classes différentes sont la règle, aujourd'hui, afin d'optimiser l'analgésie tout en limitant les effets indésirables attribuables aux différents agents antalgiques. La morphine, analgésique de référence a montré ses limites : efficacité moindre sur les douleurs au mouvement, effets secondaires pouvant être très invalidants pour le patient et retarder la réhabilitation postopératoire et enfin, l'hyperalgésie dose-dépendante induite par la morphine source de douleur aiguë et chronique voire une immuno-modulation pouvant interférer sur les suites à long terme. Ainsi, les recommandations formalisées d'expert (RFE) publiées par la SFAR en 2009 (13) précisent qu'il est recommandé d'associer au moins un ANM lorsque de la morphine est utilisée en postopératoire par voie systémique. L'utilisation simultanée de plusieurs analgésiques vise essentiellement à améliorer les effets recherchés ou à obtenir un meilleur rapport entre les effets analgésiques et les effets indésirables potentiels. Pour être rationnelle une association d'antalgiques doit comporter des molécules agissant en règle générale sur des cibles différentes impliquées dans des mécanismes physiopathologiques identifiés. Un exemple classique est l'association d'un, AINS (réduction de la production de prostaglandines principalement en périphérie) à un opiacé (agissant sur des récepteurs centraux). L'existence d'une additivité ou d'une synergie permet de faire espérer un gain clinique sous forme d'une réduction des scores de douleur, d'une analgésie équivalente pour des doses réduites de chacun des médicaments et d'une réduction des doses de chacun des produits avec possiblement une réduction des effets secondaires. L'épargne en morphine tout comme les effets secondaires sont dose-dépendants. L'épargne morphinique mesurée lors de l'administration de morphine en mode contrôlé par le patient (PCA) est ainsi le critère principal de jugement de la très grande majorité des études sur les ANM. Il convient cependant d'être vigilant lorsque l'on compare des niveaux d'épargne morphinique produite par les différents ANM. L'existence d'une épargne morphinique ne se traduit pas toujours par une réduction des effets secondaires de la morphine ou des scores de douleur et n'est donc pas toujours le reflet d'une association intéressante sur le plan clinique. En d'autres termes, une épargne de 10 mg de morphine sur 24 heures peut n'avoir aucun bénéfice clinique pour le patient. En pratique, l'enquête réalisée en France par Fletcher et al. (14) a montré que le concept d'analgésie balancée et d'association d'ANM est entré dans les mœurs. En effet, dans cette enquête, 95 % des patients recevaient un ANM en postopératoire et 83 % un morphinique. Cependant, certaines stratégies d'utilisation ont montré un bénéfice supérieur et doivent être privilégiées. Le paragraphe ci-dessous détaille ces associations.

## **STRATÉGIES D'UTILISATION DES ANALGÉSQUES NON MORPHINIQUES SEULS EN POSTOPÉRATOIRE**

### **Paracétamol**

Le paracétamol est un antalgique de palier I. Il est efficace pour des douleurs faibles à modérées, faisant suite à des actes chirurgicaux mineurs. Après chirurgie dentaire, il a été montré que 1 g de paracétamol IV procure une analgésie équivalente à 10 mg de morphine intramusculaire. Dans une métaanalyse publiée en 2008 incluant 5762 patients et évaluant l'efficacité d'une dose unique de 1g de paracétamol en postopératoire, une analgésie de complément était nécessaire pour 50 % des patients dans les 6 heures suivant l'administration de paracétamol. Les auteurs concluaient que le paracétamol procure une analgésie efficace chez 50% des patients pour une période de 4 heures avec très peu d'effets secondaires (15). Lors d'une administration répétée en postopératoire, le paracétamol apporte un bénéfice analgésique uniquement dans le traitement de douleurs modérées. Il ne procure pas une analgésie suffisante en cas de douleurs sévères. En cas de douleurs intenses, la place du paracétamol devient celle d'un adjuvant associé à d'autres molécules analgésiques.

Il est intéressant de souligner qu'une réflexion sur la posologie optimale de paracétamol en postopératoire se dessine dans la littérature. La dose recommandée, aujourd'hui est de 1 gramme renouvelé toutes les 6 heures. Cependant, des études ont montré une plus grande efficacité avec une dose initiale de 2 grammes qui procure une durée d'analgésie prolongée. Une étude chez le volontaire sain n'a pas rapporté de toxicité lors de l'utilisation d'un schéma à 5 g/j (2 g initialement puis 1 g/6 h). D'autres études sont, bien sûr, nécessaires avant de recommander ce schéma, mais il est probable que la posologie du paracétamol sera revue à la hausse à l'avenir.

### **Néfopam**

Le néfopam n'existe que par voie parentérale en France. Les ampoules destinées à l'usage parentéral sont, cependant, très fréquemment administrées per os. Deux études chez des volontaires sains ont montré que la biodisponibilité sublinguale est faible (autour de 40%), mais qu'un des métabolites (le desméthyl-néfopam) serait probablement actif et expliquerait une partie de l'effet antalgique du sublingual. Les données sur l'efficacité du néfopam per os manquent cruellement. Une tentative de méta analyse réalisée par la Cochrane Data Base en 2009 n'a retrouvé aucune étude dans la littérature des dix dernières années (16). Il n'existe qu'une étude datant de 1980 ayant montré que 45 et 90 mg de néfopam per os étaient plus efficaces que 65 mg de propoxyphène dans les douleurs post épisiotomie. Utilisé par voie parentérale, le néfopam a un effet analgésique en postopératoire qui se traduit par une épargne morphinique (17). Son administration seule (c'est-à-dire sans autre antalgique) n'a pas été étudiée. Lorsque l'on détermine la DE50 ou la DE80 (dose efficace (DE) chez 50% et 80% des patients) en postopératoire de chirurgie modérément douloureuse, les posologies retrouvées sont supérieures à la posologie recommandée de 20 mg. En effet, la DE50 serait de 28 mg (intervalle de confiance à 95% (IC95%) : 17-39) et la DE80 proche de 60 mg. À l'image du paracétamol, les posologies recommandées, notamment pour l'injection initiale



sont probablement trop faibles. Les études de tolérance et de toxicité de telles doses n'ont, cependant, pas été faites.

### **AINS : AINS-T et ISCOX-2**

Contrairement aux autres ANM, il existe de nombreuses études et métaanalyses qui ont mis en évidence l'efficacité analgésique des, AINS-T (18) et des ISCOX-2 (19) en administration unique en postopératoire de chirurgie modérément douloureuse. Utilisés dans le respect des contre-indications et des précautions d'emploi, les, AINS sont d'excellents antalgiques aux bénéfices bien démontrés en postopératoire.

### **Tramadol**

Une revue de l'utilisation du tramadol publiée en 2000 avait conclu à l'utilité de ce médicament comme analgésique péri opératoire (20). Le tramadol est recommandé seul ou en association avec les antalgiques non morphiniques en cas de chirurgie à douleur modérée (13). Une étude a montré que la DE80 (dose efficace chez 80% des patients) du tramadol utilisé seul en postopératoire est de 260 mg. Cette posologie est beaucoup plus importante que les 100 mg habituellement prescrits et posait la question de la place du tramadol en postopératoire. Le délai d'action du métabolite efficace M1 étant de 60 minutes, l'administration du tramadol devra être anticipée en peropératoire.

## **STRATÉGIES D'UTILISATION DES ANALGÉSQUES NON MORPHINIQUES EN ASSOCIATION EN POSTOPÉRATOIRE**

### **Association ANM-morphiniques**

#### ***Association paracétamol et morphine***

Plusieurs métaanalyses portant sur les études réalisées en double-aveugle, randomisées et ayant comparé l'association paracétamol et morphine versus morphine seule ont retrouvé une épargne morphinique, mais sans réduction significative des effets secondaires de la morphine, ou des scores de douleur. L'épargne en morphine des 24 premières heures variait de 6 à 9 mg soit une diminution moyenne de 20 %. La toute dernière métaanalyse sur le sujet regroupait 60 études et ne retrouvait également pas de bénéfice en terme d'effets secondaires (21). Clairement, le paracétamol en association seul avec la morphine n'apporte pas de bénéfice pour le patient et ne doit plus être prescrit dans les chirurgies à douleur modérée à sévère. Ceci est, de plus, très précisément non recommandé par les RFE publiées par la Sfar en 2008 (13). D'autres associations per ou postopératoires ont montré un bénéfice nettement plus important.

#### ***Association, AINS et morphine***

Cette association est la plus intéressante en termes d'épargne morphinique. Les, AINS permettent une épargne en morphine d'environ 50 % qui se traduit par diminution des nausées vomissements postopératoire (NVPO), de la sédation et de la durée de l'iléus postopératoire,

mais aussi une amélioration des scores de douleur par rapport à la morphine seule (22). La métaanalyse la plus récente a mis en évidence que l'épargne morphinique obtenue avec un, AINS était statistiquement supérieure à celle obtenue avec le paracétamol (21). La réduction des effets secondaires, et notamment des nausées et vomissements, était supérieure au placebo. Cependant, les, AINS n'apportaient pas de bénéfice supérieur au paracétamol dans la réduction des effets secondaires. Dans toutes ces études, le bénéfice à l'utilisation des, AINS se fait au prix d'une augmentation significative du saignement par rapport au traitement par placebo (0 vs 1,7%, 0,4 vs 2,4 %). Bien que les, AINS augmentent le risque de saignement au site opératoire, l'incidence de cette complication reste faible. Cependant, dans certaines chirurgies, comme l'amygdalectomie, ce risque hémorragique peut être considéré comme supérieur au bénéfice rendu par les, AINS. Ainsi, bien qu'il existe des résultats contradictoires, plusieurs études et méta analyses ont montré que les, AINS augmentent le risque de réintervention pour saignement postopératoire après amygdalectomie. Sur le plan mécanistique, des études animales ont montré une synergie de l'association AINS morphine. Les RFE (13) précisent qu'il est recommandé d'associer un, AINS à la morphine en l'absence de contre-indication à l'usage de l'AINS.

Qu'en est-il des inhibiteurs sélectifs de la COX2 (ISCOX2) ? En association avec la morphine, ils permettent une épargne morphinique significative équivalente aux AINS traditionnels. Le nombre d'études disponibles étant moins important qu'avec les, AINS traditionnels, dans les métaanalyses, l'association ISCOX2- morphine ne permettait pas de bénéfice en termes d'effets secondaires de la morphine.

#### ***Association néfopam et morphine***

Les résultats sur cette association restent contradictoires. La seule métaanalyse disponible a été publiée en 2008 : elle comprenait 9 études, mais seulement 3 études mesuraient la consommation de morphine à 24 h. Cette métaanalyse rapportait une épargne morphinique moyenne (sur 3 études) de 13 mg, une diminution des niveaux de douleur, une incidence de la tachycardie et des sueurs augmentée et pas de différence sur l'incidence des effets secondaires liés à la morphine (17). La seule étude pharmacologique de l'association morphine-néfopam retrouvait une infra-additivité du mélange ce qui semble limiter son intérêt. Le néfopam aurait par ailleurs des propriétés antihyperalgésiques et pourrait ainsi réduire l'incidence des douleurs chroniques postopératoires. Les RFE (13) précisent que le néfopam est probablement recommandé après chirurgie provoquant des douleurs modérées à sévères en association avec les morphiniques. Toutefois, Il faut probablement utiliser avec prudence le néfopam chez le patient coronarien en raison du risque de tachycardie.

#### ***Association corticoïdes et morphine***

L'intérêt de l'effet analgésique des corticoïdes en périopératoire a été initialement surtout étudié en chirurgie maxillo-faciale puis laparoscopique avec des résultats parfois discordants sur l'efficacité elle-même ainsi que sur les doses. Il existe aujourd'hui de nombreuses études ayant montré le bénéfice de l'association corticoïdes morphine en postopératoire de chirurgie laparoscopique et mammaire. Les auteurs de ces études rapportent une épargne morphinique associée à une réduction des NVPO et de la fatigue (23) et une meilleure réhabilitation postopératoire avec les doses recommandées dans la prévention des nausées vomissements,

c'est-à-dire 8 mg. Le point commun de ces études positives semble être le moment de l'administration des corticoïdes : 1 à 2 heures avant l'incision chirurgicale. Des études portant sur des doses plus élevées (jusqu'à 125 mg) ont également mis en évidence un bénéfice notamment en chirurgie orthopédique et mammaire. L'innocuité de ces fortes doses reste, cependant, à démontrer. En effet, à l'image des, AINS, l'innocuité des corticoïdes administrés en périopératoire reste un sujet de controverse. Sur le plan du risque infectieux la relation de cause à effet n'est pas clairement établie; la prise de corticoïdes pouvant apparaître comme étant plus un « marqueur » associé qu'un facteur favorisant une infection grave. Un risque hémorragique dose-dépendant soupçonné lors des amygdalectomies mérite une confirmation. Une métaanalyse sur le sujet en cours de publication permettra de clarifier la place des corticoïdes.

Enfin, en association avec un, AINS de type ISCOX-2, la dexaméthasone semble améliorer les scores de douleur postopératoire sans effet sur la consommation de morphine. L'innocuité de cette association mérite également d'être étudiée.

### ***Association de gabapentine et morphine***

Plusieurs études et métaanalyses ont mis en évidence l'intérêt de cette association (24). La gabapentine réduit significativement les scores de douleur postopératoire, la consommation de morphine et l'apparition de douleur chronique en postopératoire. Le bénéfice sur la réduction des effets secondaires de la morphine est moins constant. Son administration en dose unique en prémédication est actuellement recommandée (13) en tenant compte de son effet sédatif dose-dépendant.

### ***Association prégabaline et morphine***

Le mécanisme d'action de la prégabaline est proche de celui de la gabapentine mais son profil pharmacologique est plus favorable. Les résultats sur l'intérêt de son administration en préopératoire sont contrastés. Sur une quinzaine d'études récentes, 4 étaient négatives, les autres études ont montré une réduction des scores de douleur en postopératoire immédiat et/ou de la consommation de morphine et souvent au prix d'augmentation des effets secondaires de la prégabaline (sédation et vertiges). Deux études seulement ont rapporté une réduction de la chronicisation des douleurs post opératoires. Une métaanalyse regroupant 11 études a montré une réduction de la consommation de morphine dose dépendante associée à une réduction des NVPO (25).

### ***Association tramadol et morphine***

La littérature reste très controversée sur l'intérêt de cette association et donne parfois lieu à des échanges épistolaires intéressants. Il faut, tout d'abord, considérer que l'association de deux médicaments ayant partiellement le même mécanisme d'action n'a pas de sens au niveau pharmacologique. Il existe un risque de majoration des effets secondaires sans bénéfice analgésique. Enfin, une étude isobologique de l'association tramadol-morphine a montré une relation d'infra additivité minimisant l'intérêt de ce mélange en postopératoire. Cependant, il existe des études ayant mis en évidence un bénéfice en terme d'épargne morphinique. Ce bénéfice semble modeste car il n'est que rarement associé à une réduction

des effets secondaires de la morphine dans les études. Les recommandations des sociétés savantes sur le sujet sont, à l'image de la littérature, contrastées. Au final, à l'instar des RFE françaises (13) qui précisent simplement que l'association n'est pas contre indiquée, il est raisonnable d'affirmer que nous avons à notre disposition dans l'arsenal thérapeutique, d'autres associations d'antalgiques ayant montré un bénéfice nettement supérieur.

#### ***Association tramadol et paracétamol***

Cette association est synergique chez l'animal. Une métaanalyse des essais cliniques randomisés menés dans les douleurs dentaires, orthopédiques et gynécologiques postopératoires montrait une supériorité analgésique de l'association tramadol - paracétamol par rapport à chacun des médicaments utilisés seuls (15). L'association de ces deux médicaments à dose fixe est disponible par voie orale (Zaldiar®, Ixprim®). Son efficacité pour la prise en charge des douleurs après chirurgie peu douloureuse a été bien montrée.

#### ***Association tramadol et AINS***

Des résultats expérimentaux ont montré que cette association était simplement additive suggérant un faible intérêt en pratique clinique. D'autres études, notamment cliniques, sont cependant nécessaires.

### **Association des analgésiques non morphiniques**

#### ***Association paracétamol et néfopam***

L'intérêt de cette association utilisée couramment après chirurgie peu douloureuse, n'a, en fait, jamais été étudié dans la littérature. Une seule étude expérimentale suggère un effet anti hyperalgésique.

#### ***Association paracétamol et, AINS***

Une revue de la littérature récente analysant 21 études (1909 patients) montre un bénéfice de l'association (26). L'analgésie de l'association était supérieure au paracétamol seul dans 85 % des études et à un AINS seul dans 64 % des études. Une étude animale a rapporté une synergie de l'association. Le petit nombre d'études disponibles sur l'intérêt de l'association paracétamol et inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2, rapporte un bénéfice chez l'adulte.

#### ***Association néfopam et, AINS***

L'association permet une synergie analgésique importante. Les DE50 (dose efficace permettant de soulager 50 % des patients) du néfopam et du kétoprofène lorsqu'ils sont associés sont ainsi de 1,75 mg (IC95% : 0,9 – 2,3 mg) et 4,3 mg (IC95% : 2,2 – 6,5 mg) respectivement (27). Il existe, malheureusement peu d'études cliniques sur cette association.

### **Associations de plus de deux antalgiques morphiniques ou non morphiniques**

La majorité de la littérature rapporte l'étude de l'administration conjointe de deux antalgiques ce qui ne reflète pas la réalité clinique. Il est, en effet, courant de prescrire après une chirurgie 2 voire 3 ANM en association avec la morphine. Les preuves cliniques restent donc faibles. L'association d'un, AINS avec du paracétamol et de la morphine permet de diminuer la consommation de morphine après différents types de chirurgie. Des résultats plus récents après chirurgie de hanche ont montré que l'association gabapentine, dexaméthasone, kétamine, paracétamol, kétorolac (AINS) et morphine ne permettait que de réduire les scores de douleur postopératoires par rapport à l'association paracétamol, kétorolac et morphine. Les consommations de morphine et l'incidence des effets secondaires étaient les mêmes.

## CONCLUSION

Les stratégies d'association des antalgiques en péri opératoire sont basées sur la recherche du bénéfice le plus favorable avec le risque le plus faible pour le patient. L'objectif, aujourd'hui, est de réduire la consommation de morphiniques en per- et postopératoire. Nous disposons, pour cela, d'un arsenal thérapeutique relativement réduit, mais qui s'étoffe avec des nouvelles molécules comme la gabapentine ou la prégabaline ou anciennes avec un regain d'intérêt comme les corticoïdes. Certaines stratégies ont clairement montré un bénéfice et doivent être privilégiées. Une stratégie d'analgésie périopératoire doit être mise en place avec l'accord du patient, prévue et anticipée en préopératoire.

## RÉFÉRENCES

- 1 Kehlet H, Dahl JB. Anesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003; 362: 1921-8.
- 2 Marret E, Elia N, Dahl JB, et al. Susceptibility to fraud in systematic reviews: lessons from the Reuben case. *Anesthesiology* 2009; 111: 1279-89.
- 3 Moiniche S, Romsing J, Dahl JB, Tramer MR. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of operative site bleeding after tonsillectomy: a quantitative systematic review. *Anesth Analg* 2003; 96: 68-77.
- 4 Marret E, Beloeil H, Lejus C. [What are the benefits and risk of non-opioid analgesics combined with postoperative opioids?]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28: e135-51.
- 5 Bonnefont J, Courade JP, Alloui A, Eschalié A. [Antinociceptive mechanism of action of paracetamol]. *Drugs* 2003; 63 Spec No 2: 1-4.
- 6 Rosland JH, Hole K. The effect of nefopam and its enantiomers on the uptake of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in crude rat brain synaptosomal preparations. *J Pharm Pharmacol* 1990; 42: 437-8.
- 7 Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2005; 352: 1081-91.

- 8 Warner TD, Mitchell JA. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 2008; 371: 270-3.
- 9 Ferreira SH, Cunha FQ, Lorenzetti BB, et al. Role of lipocortin-1 in the anti-hyperalgesic actions of dexamethasone. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 883-8.
- 10 Van Elstraete AC, Sitbon P, Mazoit JX, Benhamou D. Gabapentin prevents delayed and long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats. *Anesthesiology* 2008; 108: 484-94.
- 11 Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010; 110: 199-207.
- 12 Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 1990; 64: 518-20.
- 13 Fletcher D, Aubrun F. [Long texts for the formalized recommendation of experts on management of postoperative pain]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; 28: 1-2.
- 14 Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain* 2008; 137: 441-51.
- 15 McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2003; 28: 19-22.
- 16 Kakkar M, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral nefopam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD007442.
- 17 Evans MS, Lysakowski C, Tramer MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth* 2008; 101: 610-7.
- 18 Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD001548.
- 19 Derry S, Barden J, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD004233.
- 20 Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60: 139-76.
- 21 Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2011; 106: 292-7.
- 22 Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2005; 102: 1249-60.
- 23 Murphy GS, Szokol JW, Greenberg SB, et al. Preoperative Dexamethasone Enhances Quality of Recovery after Laparoscopic Cholecystectomy: Effect on In-hospital and Postdischarge Recovery Outcomes. *Anesthesiology* 2011; Epub ahead of print.
- 24 Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007; 104: 1545-56.
- 25 Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth*; 106: 454-62.

- 26 Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg*; 110: 1170-9.
- 27 Delage N, Maaliki H, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit JX. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology* 2005; 102: 1211-6.