

CONCEPT DE « PREEMPTIVE ANALGESIA » : OU EN EST-ON ?

Dr M Chauvin

Service d'Anesthésie Réanimation, INSERM U-987, Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle, 92104 Boulogne Cedex

I. INTRODUCTION

Les stimulations nociceptives créées par la lésion chirurgicale sont transmises par les fibres afférentes A δ et C vers les cordons postérieurs de la moelle épinière. Ces stimulations chirurgicales intenses et prolongées libèrent en présynaptique les neurotransmetteurs constitués par plus d'une vingtaine de peptides et des acides aminés excitateurs (glatamate et aspartate) qui vont activer en post-synaptique les récepteurs qui leur sont spécifiques et sensibiliser la membrane post-synaptique dans une première phase (via une phosphorylation des canaux ioniques) et dans une deuxième phase (via des changements transcriptionnels dans la « machinerie » moléculaire de la cellule à l'origine de changements phénotypiques des neurones). Ceux-ci vont générer l'activation d'un certain nombre de gènes à l'origine d'activations cellulaires à long terme (1). Une fois initiés, ces mécanismes de sensibilisation s'autonomisent par rapport aux stimulations nociceptives initiales et vont perdurer alors même que celles-ci peuvent avoir cessé et générer des douleurs chroniques. Par ailleurs, cette sensibilisation centrale participe à amplifier la perception de la douleur postopératoire immédiate et notamment la douleur provoquée.

Le concept de « preemptive analgesia » est né de cette découverte de la sensibilisation centrale de la douleur postopératoire.

II. « PREEMPTIVE ANALGESIA »

La « preemptive analgesia » consiste à bloquer, par une action anti-nociceptive, le message nociceptif chirurgical avant que celui-ci ne soit généré afin de prévenir la sensibilisation centrale péri-opératoire, si bien que le traitement analgésique à dose unique administré immédiatement avant la chirurgie devrait être plus efficace que le même traitement administré à la même dose après la chirurgie (2). Ce concept de « preemptive analgesia » est donc basé sur le « timing » d'administration du médicament.

Longtemps, nous ne disposions pas de suffisamment d'études bien menées méthodologiquement respectant ce timing. Mais, depuis une quinzaine d'années, plusieurs études ont été publiées avec les différents analgésiques (AINS, anesthésiques locaux, morphiniques, antagonistes NMDA...) avec des résultats contradictoires, si bien que des méta-analyses n'ont pas pu conclure au bénéfice de ce concept (3). La raison principale de cet échec est la persistance de la transmission des influx nociceptifs au-delà de la période opératoire, via la réaction inflammatoire locale, expliquant que le traitement doit être poursuivi en postopératoire. Par ailleurs, un traitement unique ne peut pas être suffisamment efficace compte-tenu des nombreuses cibles mises en jeu. Il a bien été démontré qu'il faut associer différents médicaments analgésiques entre eux dans le cadre d'une analgésie multimodale (4).

Néanmoins, il apparaît qu'un traitement morphinique, par l'hyperalgésie qui lui est liée, crée un phénomène inverse, d'accroissement de la douleur et de la consommation de morphine postopératoire (5). Par ailleurs, selon une dernière méta-analyse, il apparaît qu'une « preemptive analgesia » peut être obtenue avec les anesthésiques locaux par voie locale, l'infiltration locale d'anesthésiques locaux étant plus efficace quand elle est réalisée avant l'incision qu'à la fin de la chirurgie, tout du moins dans le cadre de la chirurgie digestive (6,7) et avec les AINS. Avec les antagonistes NMDA, il n'a pas été observé d'effet de « preemptive analgesia » (6).

La raison réside dans la nécessité d'avoir un canal NMDA ouvert pour que la Kétamine puisse le bloquer et par la suite exercer son action anti-hyperalgésique.

III. LE CONCEPT DE « PREEMPTIVE ANALGESIA » S'EST ETENDU A CELUI D'ANALGESIE PREVENTIVE

L'analgésie préventive vise à contrôler l'hyperalgésie péri-opératoire par un traitement anti-hyperalgésique, débuté dès le per-opératoire et prolongé en post-opératoire durant au moins 2 jours afin de contrôler de manière optimale la douleur post-opératoire (8). De la qualité de l'analgésie post-opératoire dépend le risque de chronicisation de la douleur chirurgicale (9).

Nous disposons de différents moyens thérapeutiques en péri-opératoire pour prévenir l'hyperalgésie post-opératoire. Ces traitements vont permettre une réelle prévention non seulement de la douleur post-opératoire immédiate mais également des douleurs chroniques post-chirurgicales.

IV. L'ANESTHESIE LOCOREGIONALE

L'anesthésie locorégionale (ALR), par le blocage des influx nociceptifs périphériques et son action anti-inflammatoire, notamment sur les cytokines périphériques et centrales, permet d'atténuer la sensibilisation centrale péri-opératoire. Lavand'homme et al. (10) ont démontré qu'une anesthésie péridurale péri-opératoire avec des anesthésiques locaux permet de prévenir le développement d'une hyperalgésie péri-cicatricielle dans une chirurgie avec laparotomie et la survenue de douleurs résiduelles jusqu'à 1 an après la chirurgie. Il est intéressant de noter, dans cette étude (10), qu'une anesthésie péridurale limitée à la période opératoire était aussi efficace qu'une anesthésie péridurale per et post-opératoire. Par ailleurs, d'autres auteurs ont retrouvé une incidence de douleurs chroniques postchirurgicales moins fréquente chez des patients opérés de chirurgie thoracique et bénéficiant d'une anesthésie péridurale avec des anesthésiques locaux en péri-opératoire (11). Cet effet de « preemptive analgesia » de l'analgésie péridurale débutée dès le per-opératoire par rapport à une utilisation uniquement en post-opératoire a été retrouvé dans 2 études de chirurgie générale (colectomie par laparotomie et hystérectomie par voie abdominale). Dans ces 2 études (12,13), la production de cytokines pro-inflammatoires, les niveaux de douleur postopératoire et la consommation d'anesthésique local par PCEA étaient plus faibles chez les patients ayant bénéficié d'une analgésie péridurale dès le per-opératoire par rapport à des patients n'ayant l'analgésie péridurale qu'en post-opératoire. Ainsi, il semblerait que le blocage des afférences sensitives per-opératoires avec une ALR permet de limiter le développement des mécanismes hyper-algésiants à l'origine d'une amplification de la perception douloureuse post-opératoire.

Néanmoins, l'ALR utilisée seule semble moins efficace pour la prévention des douleurs de membre fantôme après amputation (14,15). En effet, l'ALR peut être insuffisante pour prévenir et/ou traiter la sensibilisation centrale et par la suite éviter la constitution de douleurs chroniques post-chirurgicales : probablement qu'une ALR sur quelques heures, voire quelques jours, ne permet pas, dans certains cas, de traiter la neuroplasticité centrale constituée à la suite de douleurs préexistantes anciennes qui évoluent depuis plusieurs mois, voire années — l'ALR peut créer un blocage incomplet des afférences nociceptives notamment vis-à-vis des stimulations à hautes fréquences — enfin, les afférences nociceptives peuvent se propager indépendamment de la moelle épinière via les nerfs phréniques et vagues dans la chirurgie tronculaire, d'où l'intérêt d'associer des substances anti-hyperalgésiques, comme la Kétamine ou la Gabapentine, à une ALR pour compléter son efficacité.

V. LES ANTAGONISTES NMDA

La Kétamine à dose faible ($\leq 0,3$ mg/kg) est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Ces récepteurs ont été montrés très impliqués dans les mécanismes de sensibilisation centrale. Par exemple, l'une des caractéristiques de la Kétamine, comme d'autres antagonistes NMDA, est de diminuer la sommation temporelle des stimulations à haute fréquence appelée aussi « wind-up » et « long-term potentiation ».

La Kétamine à dose faible par voie IV (bolus per-opératoire de 0,15 à 0,30 mg/kg puis débit continu de 2 à 4 mg/h pour 70 kg) diminue de manière importante l'hyperalgésie péri-cicatricielle. Cet effet est très prolongé puisqu'il s'observe encore 4 jours après son arrêt (16). Il s'associe à des réductions de consommation post-opératoire de Morphine, ainsi que des niveaux de douleur. A cet effet immédiat post-opératoire, la Kétamine est également capable de prévenir la survenue de douleurs chroniques post-chirurgicales (17). Des méta-analyses récentes ont confirmé ces données (18,19).

Ces faibles doses de Kétamine ne s'associent pas à des effets indésirables type dysphorie, retard de réveil, nausées, vomissements ou majoration de l'effet dépresseur respiratoire des morphiniques. Dans les chirurgies majeures, il est intéressant de poursuivre en post-opératoire la Kétamine en débit continu à des doses de l'ordre de 2 à 4 mg/h/70 kg (20). La Kétamine doit être débutée chez un malade sous anesthésie générale, le NNH pour les effets dysphoriques ayant été calculé dans ce cas à l'infini. Il est par contre entre 21 et 35 si la Kétamine est débutée chez un malade éveillé ou sous une simple sédation (18).

VI. LA GABAPENTINE ET LA PREGABALINE

La Gabapentine et la Prégabaline, qui sont efficaces pour traiter les douleurs neuropathiques et les algodystrophies, se sont avérées aussi particulièrement utiles pour prévenir les douleurs postopératoires.

La Gabapentine et la Prégabaline sont des analogues structuraux de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), mais elles n'ont pas d'action sur les récepteurs GABAB ou d'autres récepteurs de neurotransmetteurs comme les récepteurs NMDA. Leur mécanisme principal d'action est une fixation à la sous-unité $\alpha_2\delta$ des canaux calciques voltages dépendants. Ces canaux calciques sont surexprimés dans les processus douloureux inflammatoires comme dans les douleurs neuropathiques et participent au développement et au maintien de l'hyperalgésie. Ces récepteurs sont en effet présents en pré-synaptique dans les couches superficielles de la moelle épinière et leur blocage par la Gabapentine et la Prégabaline est à l'origine d'une réduction de la libération des neuromédiateurs, neuropeptides et acides aminés excitateurs.

Elle permet de prévenir la douleur post-opératoire et comme pour la Kétamine, ceci s'est retrouvé dans plusieurs méta-analyses (20,21) : dans des chirurgies variées (mastectomie, hystérectomie par voie abdominale, cholécystectomie par coelioscopie, chirurgie du rachis, chirurgie arthroscopique), une prémédication avec des doses entre 400 et 1 200 mg de Gabapentine per os 2 heures avant la chirurgie, réduit la consommation de Morphine de 30 à 60 %, la douleur spontanée et dans certains travaux la douleur provoquée. Elle permet d'améliorer l'angle de flexion en post-opératoire d'une chirurgie par exemple du genou (22). Non seulement cette prémédication est bien tolérée, mais en plus elle associe un effet anxiolytique pré-opératoire important (22). La Gabapentine a été montrée, dans quelques études, capable de prévenir les douleurs chroniques post-chirurgicales (23-25). Une méta-analyse récente a montré l'intérêt de la Prégabaline pour prévenir la chronicisation des douleurs chirurgicale (26).

L'ensemble de ces études montre la place de la Gabapentine et de la Prégabaline dans une approche pharmacologique multimodale de l'analgésie post-opératoire. La prévention de l'hyperalgésie post-opératoire permettrait de réduire l'incidence des douleurs chroniques post-chirurgicales comme le suggèrent des études, notamment dans la chirurgie du sein et du rachis.

VII. AUTRES ANALGESIQUES

La Clonidine a été montrée capable de réduire la surface d'hyper-algésie péri-cicatricielle et l'incidence des douleurs chroniques post-chirurgicales après laparotomie. Mais les doses utilisées étaient élevées (300 µg) et peuvent exposer à des effets indésirables.

Des propriétés anti-hyperalgésiques ont été également retrouvées dans des conditions expérimentales pour des analgésiques connus pour être anti-nociceptifs comme le paracétamol, les inhibiteurs de COX-2 et le Néfopam. L'hyper-algésie créée par une incision plantaire ou l'injection de Carragénine chez le rat est prévenue et antagonisée par le Néfopam.

Néanmoins, bien que des études chez des volontaires aient montré le potentiel anti-hyperalgésique de ces analgésiques, des études cliniques ultérieures sont nécessaires pour préciser l'impact clinique de la composante anti-hyperalgésique des analgésiques à propriétés anti-nociceptives sur le développement des douleurs chroniques post-chirurgicales.

VIII. EN CONCLUSION

La douleur post-opératoire peut être majorée par la mise en jeu des phénomènes d'activation neuronale à l'origine d'hyper-algésie. Cette sensibilisation centrale observée dans le péri-opératoire a été à la base du concept de « preemptive analgesia ». Mais le « timing » d'administration n'est pas l'élément essentiel du traitement analgésique. Celui-ci doit se prolonger en post-opératoire pour poursuivre le contrôle de la sensibilisation centrale péri-opératoire générée par la réaction inflammatoire. Cela est le seul moyen, associé à l'analgésie multimodale, permettant de réduire l'incidence de la sévérité de la douleur post-opératoire et le risque de chronicisation de la douleur chirurgicale.

REFERENCES

1. **Woolf CJ.** Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;306:986-8.
2. **Kissin I.** Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000;93:1138-43.
3. **Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB.** A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2002;96:725-41.
4. **Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK.** From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:551-5.
5. **Aubrun F, Amour J, Rosenthal D, et al.** Effects of a loading dose of morphine before i.v. morphine titration for postoperative pain relief: a randomized, double-blind, placebo-control study. *Br J Anaesth* 2007;98:124-30.
6. **Ong CKS, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ.** The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;100:757-73.
7. **Dahl JB, Moiniche S.** Relief of postoperative pain by local anaesthetic infiltration: efficacy for major abdominal and orthopedic surgery. *Pain* 2009;143:7-11.
8. **Lavand'homme P.** From preemptive to preventive analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:4-6.
9. **Karanikolas M, Aretha D, Tsolakis I, et al.** Optimized perioperative analgesia reduces chronic phantom limb pain intensity, prevalence, and frequency. *Anesthesiology* 2011;114:1144-54.
10. **Lavand'homme P, De Koch M, Waterloos H.** Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005;103:813-20.
11. **Sentürk M et al.** The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002;94:11-5.
12. **Kuo CP, Jao SW, Chen KM, et al.** Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and IV infusion with lidocaine on cytokines response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 2006; 97:640-6.
13. **Beilin B, Bessler H, Mayburd E, et al.** Effects of preemptive analgesia on pain and cytokine production in the postoperative period. *Anesthesiology* 2003;98:151-5.
14. **Nikolajsen L, Ilkjaer S, Christensen JH, et al.** Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. *Lancet* 1997;350:1353-7.
15. **Nikolajsen L, Ilkjaer S, Jensen TS.** Effect of preoperative extradural bupivacaine and morphine on stump sensation in lower limb amputees. *Br J Anaesth* 1998;81:348-54.
16. **Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, et al.** Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1124-32.
17. **De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H.** Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001;92:373-80.
18. **Elia N, Tramèr MR.** Ketamine and postoperative pain — a quantitative systemic review of randomised trials. *Pain* 2005;113:61-70.
19. **Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E.** Perioperative ketamine for acute postoperative pain (review). *The Cochrane Collaboration.*

20. **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.
21. **Mathiesen O, Moiniche S, Dahl JB.** Gabapentin and postoperative pain; a qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure. *BMC Anesthesiology* 2007;7:6.
22. **Ménigaux C, Adam F, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M.** Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from surgery. *Anesth Analg* 2005;100:1394-9.
23. **Fassoulaki A, Triga A, Melmeni A, et al.** Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005;101:1427-32.
24. **Fassoulaki A, Stamatakis G, Sisafaka I, et al.** Gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesth* 2006;23:136-41.
25. **Brogly N, Wattier JM, Andrieu G, et al.** Gabapentin attenuates late but not early postoperative pain after thyroidectomy with superficial cervical block. *Anesth Analg* 2008;107:1720-5.
26. **Clarke H, Bonin RP, Orser BA, et al.** The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012 (in press).