

Les associations médicamenteuses antalgiques

H. Beloeil

Service d'anesthésie-réanimation 1, CHU Pontchaillou, Université Rennes 1, 2 avenue Henri-Le-Guilloux, 35033 Rennes cedex 09
helene.beloeil@chu-rennes.fr

POINTS ESSENTIELS

- L'analgésie balancée est la règle, aujourd'hui, afin d'optimiser l'analgésie tout en limitant les effets indésirables de chacun des antalgiques.
- Les associations d'antalgiques peuvent être favorables ou défavorables et doivent être justifiées sur le plan physiopathologique.
- La morphine, analgésique de référence, a montré ses limites : efficacité moindre sur les douleurs au mouvement, effets secondaires invalidants, retard de la réhabilitation postopératoire, source d'hyperalgésie et de chronicisation de la douleur.
- Il est recommandé d'associer au moins un analgésique non morphinique lorsque la morphine est utilisée en postopératoire.
- Il n'est pas recommandé d'associer le paracétamol seul avec la morphine en postopératoire de chirurgie à douleur modérée à sévère.
- L'association morphine-AINS est très synergique et permet une réduction significative des effets secondaires de la morphine.
- L'association kétamine-opiacés est antihyperalgésiante, limite la tolérance aiguë aux opiacés et la chronicisation de la douleur postopératoire.
- Les associations multiples (plus de 2 antalgiques) sont probablement recommandées, mais la littérature est très pauvre sur le sujet.
- L'association des deux médicaments agissant sur les mêmes voies de signalisation expose au risque d'inefficacité et de majoration des effets secondaires (par ex : médicaments agissant sur les voies sérotoninergiques comme le tramadol, néfopam, les antidépresseurs et les sétrons...).

PREUVES FONDAMENTALES

Le principe d'analgésie balancée décrit par Kehlet en 1990 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. Ainsi, les recommandations formalisées d'expert (RFE) publiées par la SFAR en 2008 (1) précisent qu'il est recommandé d'associer au moins un analgésique

non morphinique (ANM) lorsque de la morphine est utilisée en postopératoire par voie systémique. Ces associations d'antalgiques doivent être justifiées sur le plan physiopathologique. Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques secondaires à ces associations d'antalgiques peuvent être favorables ou défavorables. Elles devraient ainsi toutes faire l'objet d'une évaluation pharmacologique et clinique rigoureuse faisant la preuve de leur intérêt. L'intérêt clinique de l'association morphine,-AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien) est, par exemple, bien documenté. Ceci n'est pas toujours le cas, y compris pour certaines associations couramment utilisées. Après avoir rappelé un certain nombre de concepts pharmacologiques utiles (synergie, additivité, antagonisme), cet exposé détaille les différentes associations ayant montré un intérêt en pratique clinique ainsi que les associations à éviter.

Bases rationnelles de l'association d'antalgiques

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). On peut également citer, l'association d'un opiacé et d'un dérivé monoamine qui agissent au niveau central, mais par un mode d'action différent. La **figure 1** et le **tableau 1** rappellent les différents sites et mécanismes d'action des principaux antalgiques.

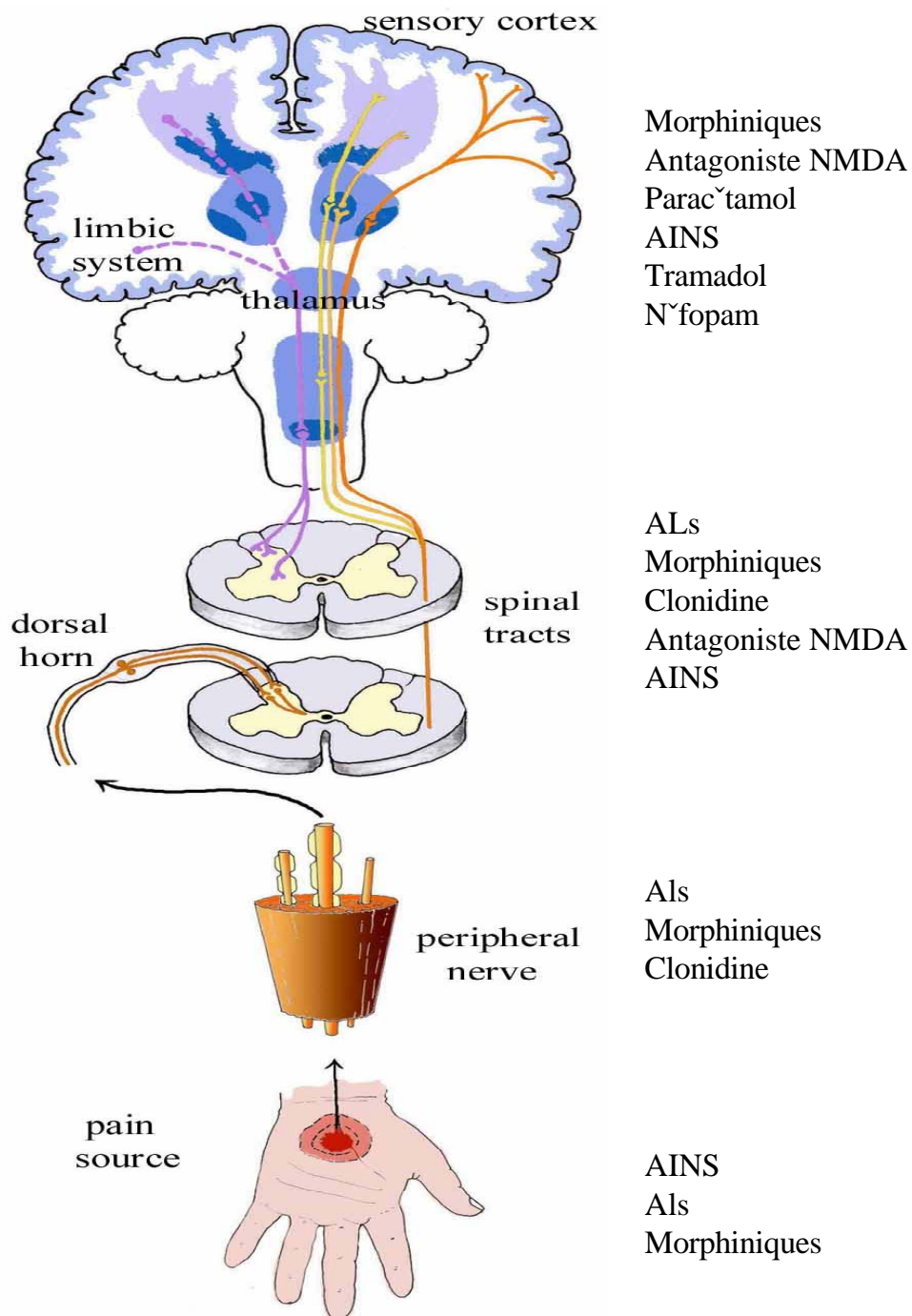


Figure 1.- Site d'action des principaux antalgiques utilisés en pratique courante. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, ALs : anesthésiques locaux. COX : cyclooxygénase.

Médicaments	Mécanismes d'action
Morphiniques	Récepteurs spécifiques cérébraux, médullaires et périphériques (lors de processus d'inflammation, de récepteurs qui n'existent pas à l'état basal vont apparaître).
AINS	Inhibition de COX-1 et/ou COX-2 en périphérie. Action centrale suggérée.
ALs	Blocage de la conduction nerveuse par inhibition des canaux sodiques. Action anti-inflammatoire et anti-NMDA.
Paracétamol	Mal connu. Action centrale (inhibition sérotoninergique ? inhibition de COX-3 ?)
Néfopam	Action centrale : inhibition de la recapture de la sérotonine, noradrénaline et dopamine.
Tramadol	Action centrale : agoniste mu et augmente le tonus inhibiteur des voies descendantes sérotoninergiques et noradrénergiques au niveau supra-spinal et spinal.
Kétamine	Antagoniste des récepteurs NMDA.
Clonidine	Agoniste des récepteurs alpha 2 centraux.
Gabapentine	Inhibition des canaux calciques voltage-dépendants

Tableau 1.- Mécanisme d'action des principaux antalgiques utilisés en pratique courante. AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens, ALs : anesthésiques locaux. COX : cyclooxygénase.

Sur le plan pharmacologique, une association d'antalgiques implique des interactions pharmacocinétiques (au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination des médicaments associés) et pharmacodynamiques. Il est nécessaire d'exclure les interactions indésirables, voire nuisibles, notamment sur les effets secondaires.

Concepts pharmacologiques

Les interactions pharmacologiques entre deux médicaments (et plus) peuvent être regroupées en trois catégories :

- l'absence d'interaction, c'est-à-dire une analgésie égale à l'addition des effets des deux molécules prises individuellement (additivité) ;
- l'interaction positive, c'est-à-dire une analgésie supérieure à l'addition des effets des deux molécules prises individuellement (synergie) ;
- l'interaction négative, c'est-à-dire une analgésie inférieure à celle de l'addition de l'effet des deux molécules prises individuellement (infra additivité ou antagoniste)

D'un point de vue pharmacodynamique, l'effet de l'interaction entre deux analgésiques peut être précisé à l'aide d'une étude isoblographique. Dans un premier temps, la dose permettant d'obtenir un effet déterminé pour chaque molécule est calculée par allocation séquentielle encore appelée méthode « up and down ». En pratique, il s'agit le plus souvent de la médiane de la dose efficace (l'efficacité étant par exemple : score de douleur EVA \leq 30 mm) chez 50 % des patients, encore appelée ED50. L'allocation séquentielle consiste en l'administration de posologies initiales prédéfinies pour le premier patient de chaque groupe, puis en l'administration, pour les patients suivants, de posologies dépendantes de l'efficacité ou de l'inefficacité de la dose utilisée chez le patient précédent dans le même groupe. Ainsi pour un effet déterminé, une dose efficace est suivie d'une

diminution de dose pour le patient suivant. Une dose inefficace entraîne une augmentation de dose. On obtient pour chaque médicament, une courbe caractéristique (figure 2) :

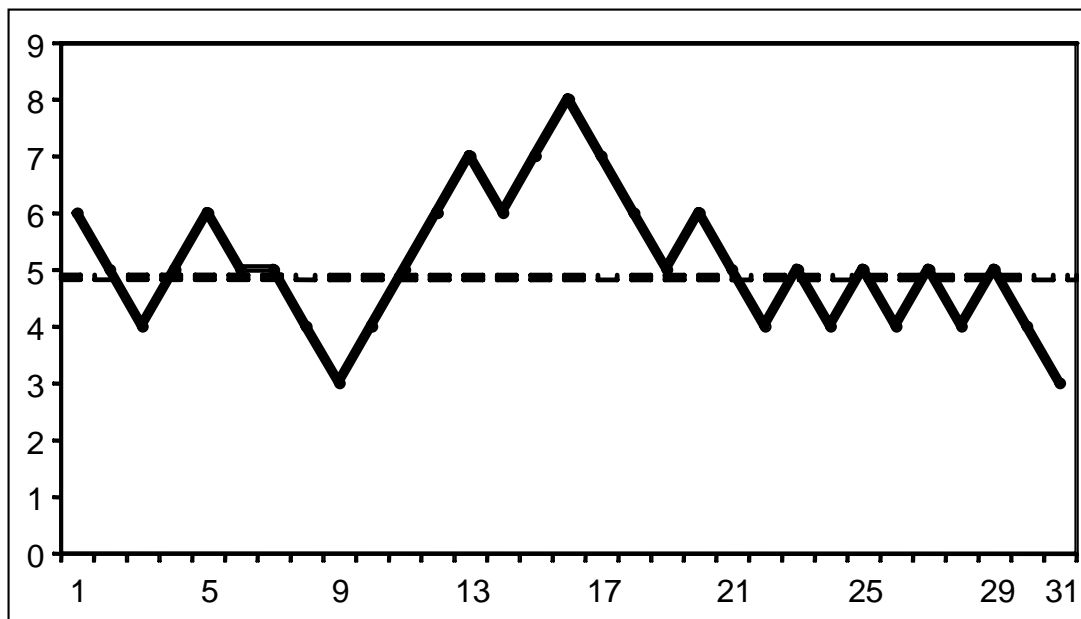


Figure 2.- Courbe d'allocation séquentielle et ED50 de la morphine. D'après Beloeil et al (2).

Une droite est ensuite tracée entre les deux ED50 prédéterminées. Elle représente la ligne théorique d'additivité. Les combinaisons des deux molécules sont alors étudiées par allocation séquentielle. Si l'ED50 de la combinaison se situe sous la courbe, l'association est considérée comme étant synergique. À l'inverse, l'association des deux antalgiques peut être infra-additive lorsque le point se situe au-dessus de la courbe (figure 3).

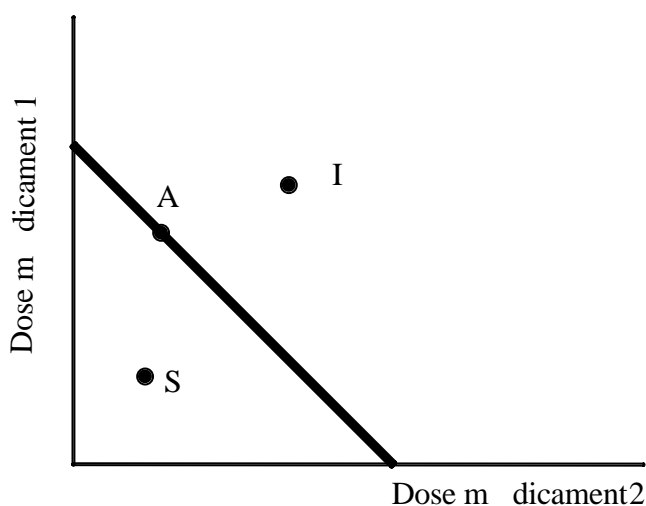


Figure 3.- La figure schématise une analyse isobologique et les différentes situations lors de la coadministration de deux produits. Le point A représente une additivité, le point S une synergie et le point I une infra-additivité.

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 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.

INTERET CLINIQUE

Associations synergiques ou additives

Association ANM-morphiniques

Association paracétamol et morphine

Plusieurs méta-analyses (3, 4) 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 méta analyse sur le sujet regroupait 60 études et ne retrouvait également pas de bénéfice en terme d'effets secondaires (4). 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 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) en 2008 (1). 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 postopératoires (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 (5). La méta analyse la plus récente (publiée sous 2 versions) a mis en évidence que l'épargne morphinique obtenue avec un, AINS était statistiquement supérieure à celle obtenue avec le paracétamol (4). La réduction des effets secondaires et notamment des nausées 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% (3), 0.4 vs 2.4 % (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 (1) 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 méta-analyses, l'association ISCOX2- morphine ne permettait pas de bénéfice en terme d'effets secondaires de la morphine (3, 4).

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 (6). Il existe aujourd'hui de nombreuses études ayant montré le bénéfice de l'association corticoïdes morphine en postopératoire de chirurgie laparoscopique et mammaire (7). Les auteurs de ces études rapportent une épargne morphinique associée à une réduction des NVPO et de la fatigue (7) 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 (8). Une méta analyse sur le sujet permettra peut être de clarifier la place des corticoïdes.

Enfin, en association avec un, AINS de type ISCOX2, la dexaméthasone semble améliorer les scores de douleur postopératoire sans effet sur la consommation de morphine (9). L'innocuité de cette association mérite également d'être étudiée.

Association antagoniste des récepteurs NMDA (kétamine) et morphine

En antagonisant les récepteurs NMDA, la kétamine permet de prévenir les phénomènes d'hyperalgésie postopératoire. Bien que la kétamine à faibles doses soit un antalgique peu puissant utilisé isolément, de nombreuses études ont montré qu'il s'agit d'un adjuvant intéressant en association avec les morphinomimétiques. La morphine et la kétamine ont une action démontrée synergique. Plusieurs méta-analyses ont rapporté que l'effet bénéfique de la kétamine sur l'intensité des douleurs postopératoires, la consommation

d'analgésiques et la réduction des effets secondaires de la morphine dépassait la période de temps des cinq demi-vies d'élimination du produit (10). L'association aux morphiniques administrés en peropératoire de kétamine à doses antihyperalgésiantes doit, aujourd'hui faire partie de la prise en charge globale de la douleur en chirurgie très ou modérément douloureuse (1).

Association clonidine et morphine

Elle permet une épargne en morphine d'environ 20 à 30 % ainsi qu'une diminution de l'hyperalgésie induite par les opiacés. Cette diminution de la consommation de morphine, tout comme les effets secondaires (sédation, baisse de la pression artérielle systémique) sont dose-dépendants. En raison des effets secondaires notamment hémodynamiques marqués, l'utilisation de la clonidine en prévention de l'hyperalgésie postopératoire n'est pas recommandée par les RFE (1).

Association néfopam et morphine

Les résultats sur cette association restent contradictoires. La seule méta analyse disponible a été publiée en 2008 : elle comprenait 9 études, mais seulement 3 études mesuraient la consommation de morphine à 24 h. Cette méta-analyse 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 (11). La seule étude pharmacologique de l'association morphine-néfopam retrouvait une infra-additivité du mélange ce qui semble limiter son intérêt (2). Le néfopam aurait par ailleurs des propriétés anti hyperalgésiques et pourrait ainsi réduire l'incidence des douleurs chroniques post opératoire. Les RFE (1) 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 tramadol et morphine

Une revue de l'utilisation du tramadol publiée en 2000 avait conclu à l'utilité de ce médicament comme analgésique périopératoire (12). Cependant la littérature reste très controversée sur le sujet. D'une part, il faut 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. De plus, l'ED80 (dose efficace chez 80% des patients) du tramadol utilisé seul en postopératoire est de 260 mg (13). Cette posologie est beaucoup plus importante que les 100 mg habituellement prescrits et ne tend pas à proposer le tramadol comme un analgésique de choix en postopératoire. Enfin, une étude isobographique de l'association tramadol-morphine a montré une relation d'infra additivité minimisant l'intérêt de ce mélange en postopératoire (14). Cependant, il existe des études ayant mis en évidence un bénéfice en terme d'épargne morphinique (15). Ce bénéfice semble modeste car il n'est que rarement associé à une réduction des effets secondaires de la morphine dans les études (15). Les recommandations des sociétés savantes sur le sujet sont, à l'image de la littérature, contrastées (16, 17). Au final, à l'instar des RFE françaises (1) 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 de gabapentine et morphine

Plusieurs études et méta-analyses ont mis en évidence l'intérêt de cette association (18). 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 (1) en tenant compte de son effet sédatif dose-dépendant.

Association morphine et prégabaline

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 (19) les autres études ont montré une réduction des scores de douleur en postopératoire immédiat et/ou de la consommation de morphine sans réduction des effets secondaires de la morphine et souvent au prix d'augmentation des effets secondaires de la prégabaline (sédation et vertiges) (20). Deux études seulement ont rapporté une réduction de la chronicisation des douleurs post opératoires. La place de la prégabaline n'est ainsi pas encore bien définie.

Association lidocaïne et morphine

La lidocaïne administrée par voie intraveineuse en périopératoire de chirurgie abdominale permet une épargne morphinique, une diminution des niveaux de douleur, une meilleure reprise du transit et une durée d'hospitalisation plus courte (21). Il n'existe malheureusement pas d'études ayant mesuré l'hyperalgésie et l'incidence des douleurs à long terme. Les risques et les effets secondaires n'ont que très peu été étudiés à ce jour.

Association paracétamol-tramadol

Cette association est synergique chez l'animal. Une méta-analyse 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 (22). 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 (23).

Association AINS-Tramadol

Des résultats expérimentaux ont montré que cette association était simplement additive suggérant un faible intérêt en pratique clinique (24). D'autres études, notamment cliniques, sont cependant nécessaires.

Association des analgésiques non morphiniques

Association paracétamol-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 antihyperalgésique (25).

Association paracétamol-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-AINS

L'association permet une synergie analgésique importante. Les ED50 du néfopam et du kétoprofène lorsqu'ils sont associés sont ainsi de 1.75 mg (0.9 –2.3 mg) et 4.3 mg (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 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 (28). 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 (29).

Principales associations antagonistes à connaître

Cas particulier du patient dépendant des opiacés

Il a été rappelé par la RFE « gestion des médicaments en périopératoire » (Sfar 2009) qu'en dehors des situations d'urgence, l'administration d'opiacés antagonistes tels que la naloxone ou la naltrexone, d'agonistes partiels ou d'agonistes-antagonistes tels que la nalbuphine, le butorphanol, la buprénorphine et la pentazocine, doit être évitée chez des patients dépendants des opiacés car ils peuvent entraîner un syndrome de sevrage.

Sétrons et antalgiques

La littérature montre qu'il faut rester prudent avec les associations non évaluées. Ainsi une étude pharmacologique chez des volontaires sains en rapportant un effet du paracétamol sur les voies sérotoninergiques a mis en évidence une perte de l'efficacité analgésique du paracétamol lorsqu'il est associé à un dérivé des sétrons (30). Or, cette association est utilisée quotidiennement dans le cadre de la prévention des nausées vomissements postopératoires (NVPO). De façon similaire, l'association du tramadol (qui a une action bien démontrée sur les voies sérotoninergiques) et d'un sétron a été rapportée comme inefficace dans au moins deux études: la perte de l'efficacité analgésique du tramadol est associée à une perte de la prévention des NVPO par le sétron (31, 32). Une étude animale a rapporté que cette association était antagoniste (33). Cependant, la question de l'intérêt des associations paracétamol ou tramadol et sétrons reste posée. En effet, deux études plus récentes, n'ont pas confirmé les résultats antérieurs et ont rapporté un bénéfice de l'association: une étude animale pour paracétamol-ondansétron (34) et une étude randomisée chez 179 patients opérés de chirurgie majeure ont montré que l'association tramadol-ondansétron n'augmentait ni la consommation d'antalgiques ni la fréquence des NVPO (35).

Enfin, une seule étude animale a rapporté que l'association néfopam et sétron ne serait pas antagoniste (36).

Médicaments ayant une action sur les voies sérotoninergiques (antidépresseurs, tramadol, néfopam)

Les antidépresseurs les plus prescrits en France sont des inhibiteurs de la recapture sélectifs de la sérotonine (IRSS). Le tramadol augmente le tonus inhibiteur des voies descendantes sérotoninergiques et noradrénergiques au niveau supra-spinal et spinal. Le néfopam inhibe la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Tous ces médicaments agissent sur les voies sérotoninergiques. Sur le plan pharmacologique, l'association de médicaments ayant des mécanismes d'action similaires n'est pas souhaitable. Il existe un risque d'inefficacité et d'augmentation des effets secondaires. Ainsi, parmi les quelques cas cliniques publiés décrivant la survenue d'un syndrome sérotoninergique péri opératoire chez des patients traités par IRSS, un cas rapporte l'association du tramadol (37). En conséquence, malgré la quasi-absence de référence sur le sujet, il est conseillé d'être prudent lors de l'association du néfopam ou du tramadol avec tous les autres médicaments ayant une action sur les voies sérotoninergiques comme les antidépresseurs.

AINS et aspirine

L'administration concomitante d'aspirine à faibles doses et d'ibuprofène réduit la protection myocardique apportée par la prescription d'aspirine. En effet, l'inhibition irréversible de l'agrégation plaquettaire induite par l'aspirine est inhibée par l'ibuprofène réduisant ainsi la protection cardiovasculaire de l'aspirine (38). Il a été montré que ceci n'était pas un effet de classe médicamenteuse ; le rofécoxib (ISCOX-2), le diclofénac et l'acétaminophène ne modifiant pas la pharmacologie de l'aspirine. Il faut rappeler que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par les AINS étant seulement temporaire (contrairement à l'aspirine), ils ne confèrent pas de protection cardiovasculaire. Pour les ISCOX-2, une étude animale récente a montré que le célécoxib interfère avec l'aspirine et pourrait supprimer l'effet protecteur cardiovasculaire de l'aspirine (39).

Au final, il semble donc que l'association aspirine et, AINS (traditionnels ou sélectifs) puisse aggraver le risque d'évènements cardiovasculaires. Dans l'attente, de données plus probantes, il pourra être conseillé de ne pas administrer d'AINS en postopératoire chez un patient traité par aspirine.

CONCLUSION

Malgré le manque d'évaluation pharmacologique et clinique dans la plupart des cas, les prescriptions d'associations d'analgésiques de classes différentes sont très fréquentes en pratique clinique. Les antalgiques non opiacés permettent une épargne en morphine variable d'une molécule à l'autre. Cependant, la diminution des besoins en morphine ne s'accompagne pas toujours d'une diminution de ces effets secondaires. L'épargne en morphine ne doit pas être le seul objectif et les antalgiques doivent être évalués sur d'autres critères cliniques (effets secondaires, sédation, score de douleur, durée de l'iléus, etc.) et pharmacologiques (synergie, additivité et antagonisme). Enfin, rappelons que la meilleure épargne morphinique (permettant une réduction très significative des effets secondaires de la morphine) est obtenue avec les techniques d'anesthésie locorégionale.

REFERENCES

- 1 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.
- 2 Beloeil H, Delage N, Negre I, Mazoit JX, Benhamou D. The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: a prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. *Anesth Analg* 2004; 98: 395-400.
- 3 Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 103: 1296-304.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 Wang JJ, Ho ST, Liu YH, et al. Dexamethasone reduces nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1999; 83: 772-5.
- 7 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.
- 8 Czarnetzki C, Elia N, Lysakowski C, et al. Dexamethasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 2621-30.

- 9 Hval K, Thagaard KS, Schlichting E, Raeder J. The prolonged postoperative analgesic effect when dexamethasone is added to a nonsteroidal antiinflammatory drug (rofecoxib) before breast surgery. *Anesth Analg* 2007; 105: 481-6.
- 10 Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004603.
- 11 Evans MS, Lysakowski C, Tramer MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth* 2008; 101: 610-7.
- 12 Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60: 139-76.
- 13 Thevenin A, Beloeil H, Blanie A, Benhamou D, Mazoit JX. The limited efficacy of tramadol in postoperative patients: a study of ED80 using the continual reassessment method. *Anesth Analg* 2008; 106: 622-7.
- 14 Marcou TA, Marque S, Mazoit JX, Benhamou D. The median effective dose of tramadol and morphine for postoperative patients: a study of interactions. *Anesth Analg* 2005; 100: 469-74.
- 15 Webb AR, Leong S, Myles PS, Burn SJ. The addition of a tramadol infusion to morphine patient-controlled analgesia after abdominal surgery: a double-blinded, placebo-controlled randomized trial. *Anesth Analg* 2002; 95: 1713-8.
- 16 Savoia G, Alampi D, Amantea B, et al. Postoperative pain treatment SIAARTI Recommendations 2010. Short version. *Minerva Anestesiol* 2010; 76: 657-67.
- 17 Macintyre PE, Scott DA, Schug SA, Visser EJ, Walker SM. Australian and new Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Third edition. *Acute Pain Management: Scientific Evidence* 2010.
- 18 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.
- 19 Chang SH, Lee HW, Kim HK, Kim SH, Kim DK. An evaluation of perioperative pregabalin for prevention and attenuation of postoperative shoulder pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2009; 109: 1284-6.
- 20 Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2010; 110: 1180-5.
- 21 Vigneault L, Turgeon AF, Cote D, et al. Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth* 2010.
- 22 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.
- 23 Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 711-38.
- 24 Garcia-Hernandez L, Deciga-Campos M, Guevara-Lopez U, Lopez-Munoz FJ. Co-administration of rofecoxib and tramadol results in additive or sub-additive interaction during arthritic nociception in rat. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 87: 331-40.
- 25 Girard P, Niedergang B, Pansart Y, Coppe MC, Verleye M. Systematic evaluation of the nefopam-paracetamol combination in rodent models of antinociception. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011.
- 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.
- 28 Fayaz MK, Abel RJ, Pugh SC, Hall JE, Djaiani G, Mecklenburgh JS. Opioid-sparing effects of diclofenac and paracetamol lead to improved outcomes after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 742-7.
- 29 Rasmussen ML, Mathiesen O, Dierking G, et al. Multimodal analgesia with gabapentin, ketamine and dexamethasone in combination with paracetamol and ketorolac after hip arthroplasty: a preliminary study. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 324-30.
- 30 Pickering G, Loriot MA, Libert F, Eschalier A, Beaune P, Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 371-8.
- 31 Arcioni R, della Rocca M, Romano S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg* 2002; 94: 1553-7.
- 32 De Witte JL, Schoenmaekers B, Sessler DI, Deloof T. The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesth Analg* 2001; 92: 1319-21.
- 33 Dursteler C, Mases A, Fernandez V, Pol O, Puig MM. Interaction between tramadol and two anti-emetics on nociception and gastrointestinal transit in mice. *Eur J Pain* 2006; 10: 629-38.
- 34 Minville V, Fourcade O, Mazoit JX, Girolami JP, Tack I. Ondansetron does not block paracetamol-induced analgesia in a mouse model of fracture pain. *Br J Anaesth* 2010; 106: 112-8.
- 35 Rauers NI, Stuber F, Lee EH, et al. Antagonistic effects of ondansetron and tramadol? A randomized placebo and active drug controlled study. *J Pain* 2010; 11: 1274-81.
- 36 Girard P, Coppe MC, Verniers D, Pansart Y, Gillardin JM. Role of catecholamines and serotonin receptor subtypes in nefopam-induced antinociception. *Pharmacol Res* 2006; 54: 195-202.
- 37 Takeshita J, Litzinger MH. Serotonin syndrome associated with tramadol. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2009; 11: 273.
- 38 Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-17.
- 39 Rimon G, Sidhu RS, Lauver DA, et al. Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 28-33.