

Pharmacologie des antalgiques per- et postopératoires

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

- Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques secondaires à des associations d'antalgiques peuvent être favorables ou défavorables.
- 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 l'analgésie postopératoire.
- 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.
- Il est recommandé d'associer au moins un analgésique non morphinique (ANM) lorsque de la morphine est utilisée en postopératoire par voie systémique
- L'approche moderne utilise toutes les modalités analgésiques (antalgiques, anti hyperalgésiques, anesthésie locorégionale) à différents temps afin de prévenir et contrôler le stimulus douloureux. Il est important d'administrer les médicaments antalgiques en tenant compte de leur délai et durée d'action.
- 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.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) permettent une épargne en morphine d'environ 50 % qui se traduit par diminution des nausées vomissements postopératoire, 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.
- Parmi les associations d'ANM entre eux, celles contenant des AINS ont montré le meilleur bénéfice.
- Le néfopam est probablement recommandé après chirurgie provoquant des douleurs modérées à sévères en association avec les morphiniques
- L'association tramadol et morphine n'est pas contre indiquée. Cependant, nous avons à notre disposition dans l'arsenal thérapeutique, d'autres associations d'antalgiques ayant montré un bénéfice nettement supérieur.

INTRODUCTION

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. Ainsi, les recommandations formalisées d'experts (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. 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. Ceci n'est pas toujours le cas, y compris pour certaines associations couramment utilisées. Après avoir rappelé pour les principaux antalgiques leurs particularités pharmacologiques et leurs conséquences pratiques ainsi qu'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.

PHARMACOCINÉTIQUE

Le principe de « preemptive analgesia » basé sur des notions expérimentales et le bénéfice potentiel d'une analgésie administrée avant le stimulus douloureux chirurgical s'est avéré très décevant dans les études cliniques. On parle, aujourd'hui, de « preemptive anti hyperalgesia » car les médicaments anti hyperalgésiques (comme la kétamine) ont montré un bénéfice lors qu'ils sont administrés avant la sensibilisation du système nerveux par le stimulus chirurgical. En ce qui concerne l'analgésie, l'approche moderne utilise toutes les modalités analgésiques (antalgiques, anti hyperalgésiques, anesthésie locorégionale, nouvelles techniques chirurgicales moins délabrantes) à différents temps afin de prévenir et contrôler le stimulus douloureux. Sans faire de la « preemptive analgesia », il est important d'administrer les médicaments antalgiques en tenant compte de leur délai et durée d'action. Ainsi, par exemple, en ambulatoire l'administration d'AINS se fait en préopératoire, la durée de l'intervention étant très brève.

Paracétamol

Bien que le paracétamol soit l'antalgique le plus prescrit en France, son mécanisme d'action reste mal connu. Il a été montré qu'il agit principalement au niveau du système nerveux central. Le pic de l'effet analgésique du paracétamol survient environ 30 minutes après son administration, d'où l'intérêt d'une administration précoce avant la fin de l'intervention afin de mieux contrôler l'apparition de la douleur postopératoire. Pour une efficacité optimale, le paracétamol doit être administré de façon systématique toutes les 6 heures, sa durée d'action variant 4 à 6 heures. Enfin, 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 1g renouvelé toutes les 6 heures. Cependant, des études ont montré une plus grande efficacité avec une dose initiale de 2 g qui procure une durée

d'analgésie prolongée. 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 est un antalgique central non morphinique de la famille des benzoxacines. Il active les voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques et noradrénergiques en inhibant la recapture de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine. D'autres travaux ont montré que le néfopam peut prévenir le frisson postopératoire en abaissant la température seuil du frisson. Utilisé par voie parentérale, le néfopam a un effet analgésique en postopératoire qui se traduit par une épargne morphinique (2). La demi-vie plasmatique est de quatre heures. Après une administration intraveineuse, le délai d'action est de 15 minutes et l'effet est maximum à 60 minutes, d'où l'intérêt de l'administration précoce. Lorsque l'on détermine la DE50 ou la DE80 (dose efficace 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 et la DE80 proche de 60 mg. A 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.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : le kétoprofène

Son effet repose, bien sûr, sur une inhibition de la synthèse des prostaglandines via une inhibition des COX-1 et/ou COX-2. Les AINS sont de puissants antalgiques, anti-inflammatoires et anti-hyperalgésiques. Le délai d'action est de 10 à 15 minutes avec un effet maximum à 30 minutes après une administration intraveineuse de kétoprofène. La durée d'action varie de 4 à 5 heures.

Tramadol

Il possède un double mécanisme d'action : opiacé faible (agoniste μ) et il augmente le tonus inhibiteur des voies descendantes sérotoninergiques et noradrénergiques au niveau supra-spinal et spinal. 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 μ 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 IV ou orale est bonne. Le pic d'action du tramadol est obtenu en 20 minutes à 2 heures après une administration I.V.

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). 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)

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. 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.

STRATÉGIES D'UTILISATION DES ANTALGIQUES EN ASSOCIATION EN POSTOPÉRATOIRE

Association ANM-morphiniques

Association paracétamol et morphine

Plusieurs méta-analyses (3-6) 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. 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 (1).

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 (7). La méta-analyse la plus récente a mis en évidence que l'épargne morphinique obtenue avec un AINS était statistiquement supérieure à celle obtenue avec le paracétamol (5, 6). Sur le plan mécanistique, des études animales ont montré une synergie de l'association AINS morphine

(8). En association avec la morphine, Les inhibiteurs de COX-2 permettent une épargne morphinique significative équivalente aux AINS traditionnels.

Association néfopam et morphine

La seule méta -analyse disponible 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 (2). La seule étude pharmacologique de l'association morphine-néfopam retrouvait une infra-additivité du mélange ce qui semble limiter son intérêt. 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 des ANM

L'association paracétamol-néfopam utilisée couramment après chirurgie peu douloureuse, n'a, en fait, jamais été étudiée dans la littérature. Une seule étude expérimentale suggère un effet anti hyperalgésique. Les associations d'ANM contenant un AINS ont globalement montré une efficacité en postopératoire de chirurgie modérément douloureuse (10). Les associations paracétamol-AINS et néfopam AINS sont synergiques. 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 (11). L'association néfopam-AINS

PRINCIPALES ASSOCIATIONS PEU FAVORABLES A CONNAITRE

Association tramadol et morphine

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. D'autre part, une étude isobologique de l'association 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. 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.

MEDICAMENTS AYANT UNE ACTION SUR LES VOIES SEROTONINERGIQUES (ANTIDEPRESSEURS, TRAMADOL, NEFOPAM, SETRONS)

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. Or, cette association est utilisée quotidiennement dans le cadre de la prévention des 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. Une étude animale a rapporté que cette association était antagoniste. 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 (16)(17). Enfin, une seule étude animale a rapporté que l'association néfopam et sétron ne serait pas antagoniste.

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.

RÉFÉRENCES

- 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 Evans MS, Lysakowski C, Tramer MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth* 2008; 101: 610-7.
- 3 Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005; 94: 505-13.
- 4 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.
- 5 McDaid C, Maund E, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: a systematic review. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-153, iii-iv.

- 6 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.
- 7 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.
- 8 Miranda HF, Puig MM, Dursteler C, Prieto JC, Pinaridi G. Dexketoprofen-induced antinociception in animal models of acute pain: synergy with morphine and paracetamol. *Neuropharmacology* 2007; 52: 291-6.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Naesh O, Niles LA, Gilbert JG, et al. A randomized, placebo-controlled study of rofecoxib with paracetamol in early post-tonsillectomy pain in adults. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 768-73.
- 12 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.
- 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 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.
- 17 Rauters 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.