

Analgésiques non morphiniques en postopératoire

Hélène Beloeil

Service d'anesthésie - CHU Hôpital Pontchaillou (Rennes)

Le principe d'analgésie balancée décrit par Kehlet en 1990 [1] 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 [2] 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. [3] 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 ANM-morphiniques

1. Association paracétamol et morphine

Plusieurs méta-analyses 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 termes 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 SFAR en 2008 [2]. D'autres associations per ou postopératoires ont montré un bénéfice nettement plus important.

2. Association AINS et morphine

Cette association est la plus intéressante en terme 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 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 %, 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 ré-intervention pour saignement postopératoire après amygdalectomie. Sur le plan mécanistique, des études animales ont montré une synergie de l'association AINS-morphine. Les RFE [2] 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 termes d'effets secondaires de la morphine.

3. 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 [6]. 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 anti hyperalgésiques et pourrait ainsi réduire l'incidence des douleurs chroniques postopératoire. Les RFE [2] 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.

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. 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 [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. Une méta analyse 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.

5. Association de gabapentine et morphine

Plusieurs études et méta-analyses ont mis en évidence l'intérêt de cette association [8]. 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 [2] en tenant compte de son effet sédatif dose-dépendant.

6. 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 postopératoires. Une méta-analyse regroupant 11 études a montré une réduction de la consommation de morphine dose dépendante associée à une réduction des NVPO [9].

7. 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 termes 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 [2] 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.

8. Association tramadol et paracétamol

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 [10]. 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.

9. 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.

Conclusion

Les stratégies d'association des antalgiques en périopératoire 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.

Bibliographie

- [1] Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 1990 ; 64 : 518-20
- [2] 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
- [3] 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
- [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] Evans MS, Lysakowski C, Tramer MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth* 2008 ; 101 : 610-7

- [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 ; 114 : 882-90
- [8] 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
- [9] Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth* ; 106 : 454-62
- [10] 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