

# HORIZONS NOUVEAUX POUR L'ANALGÉSIE POSTOPÉRATOIRE

S. LAUWICK (1, \*), A. KABA (1), J. JORIS (2)

**RÉSUMÉ :** Les nouvelles stratégies pour l'analgésie postopératoire visent à diminuer la consommation des morphiniques pour en diminuer les effets secondaires. Outre les effets secondaires respiratoires et digestifs bien connus, d'autres doivent être maintenant considérés : l'hyperalgie induite par les morphiniques, la dysfonction immunitaire. Notre compréhension de la physiopathologie des douleurs postopératoires s'est fortement enrichie ces dernières années. Les mécanismes responsables de l'hyperalgie, qui s'exprime cliniquement par les douleurs à la mobilisation et qui peut contribuer à la chronicisation des douleurs, méritent notre attention. Nous disposons d'agents capables de réduire ces phénomènes tant au niveau périphérique que spinal : les anti-inflammatoires, la kétamine, la clonidine, la lidocaïne. La stratégie analgésique actuelle devrait inclure des analgésiques non morphiniques et des anti-hyperalgesiques pour tous les patients; c'est l'analgésie balancée. Ce concept mais également le recours à des analgésies loco-régionales, offrent les conditions optimales pour accélérer la récupération fonctionnelle postopératoire et raccourcir la durée d'hospitalisation.

**MOTS-CLÉS :** *Douleur postopératoire - Hyperalgie - Analgésiques morphiniques - Non morphiniques - Anesthésique local*

## INTRODUCTION

La fin des années 80 voit naître une prise de conscience des lacunes dans le traitement des douleurs postopératoires. Depuis, l'analgésie postopératoire est devenue une préoccupation majeure des anesthésistes - réanimateurs. De nos jours encore, tous les numéros des revues d'anesthésie - réanimation publient des articles sur ce sujet. Notre compréhension des mécanismes biochimiques et physiopathologiques de la douleur postopératoire et nos connaissances des mécanismes d'action des analgésiques morphiniques et non morphiniques ne cessent de s'améliorer. Les progrès de nos connaissances et les raffinements des techniques d'analgésie nous permettent maintenant de traiter plus efficacement les douleurs postopératoires. Les découvertes de ces dernières années ouvrent des horizons nouveaux pour l'analgésie postopératoire.

Depuis le début des années 90, l'administration plus généreuse et mieux adaptée des morphiniques a permis d'améliorer l'analgésie postopéra-

## NEW HORIZONS FOR POSTOPERATIVE ANALGESIA

**SUMMARY :** The new strategies to provide postoperative analgesia aim at decreasing opioid consumption to reduce their undesirable side-effects. Beside the well-known respiratory and digestive side-effects, others have now to be taken into account: opioid-induced hyperalgesia, immune dysfunction. Our understanding of the pathophysiology of postoperative pain has significantly improved over this last decade. Mechanisms responsible for hyperalgesia which result in pain during movement and contribute to pain chronicisation, deserve our attention. Agents capable to prevent or reduce these phenomena in the periphery or at the spinal level are available: anti-inflammatory drugs, ketamine, clonidine, lidocaine. The current analgesic strategy should combine non-opioid analgesics and anti-hyperalgesic drugs for all patients; this is balanced analgesia. This concept as well as the use of locoregional analgesia provide optimal conditions to accelerate postoperative recovery and shorten hospital stay.

**KEYWORDS :** *Postoperative pain - Hyperalgesia - Opioid analgesics - Non-opioids - Local anesthetic*

toire. La technologie a mis à notre disposition des pompes qui peuvent être activées à la demande par le patient en fonction de l'intensité de ses douleurs; c'est l'analgésie auto-contrôlée par le patient (PCA : Patient-Controlled Analgesia). Toutefois, la crainte des effets secondaires des morphiniques, surtout la dépression respiratoire, reste un obstacle à une prescription efficace. De plus, d'autres limites et effets secondaires des morphiniques se sont révélés au cours des dix dernières années. Différentes stratégies se sont alors développées pour réduire, voire éviter, le recours aux morphiniques pendant la phase postopératoire : analgésie loco-régionale, analgésie balancée. Avec l'amélioration de nos connaissances physiopathologiques et pharmacologiques de la douleur, une attention particulière est accordée aux phénomènes de sensibilisation spinale postopératoire responsable de l'hyperalgie qui ralentit la récupération postopératoire. De plus, les mécanismes qui sous-tendent l'hypersensibilisation spinale contribueraient à une mémorisation des douleurs, voire à une chronicisation des douleurs aiguës postopératoires.

Dans cet article, nous commencerons par un rappel physiopathologique de la douleur postopératoire, centré sur les phénomènes de l'hyperalgie; puis, nous décrirons quelques limites et nouveaux effets secondaires des morphiniques. Les médicaments récemment utilisés dans les stratégies d'analgésie balancée ou multimodale pour réduire l'usage des morphiniques seront

(1) Chef de Clinique, (2) Professeur, Chef de Service Associé, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Liège.

\*S. Lauwick a bénéficié d'un mandat de recherche clinique de 2006 à 2008, accordé par le Conseil Médical du CHU de Liège.

ensuite présentés; enfin, nous expliquerons le concept de revalidation accélérée qui repose avant tout sur une analgésie de qualité.

#### RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA DOULEUR POSTOPÉRATOIRE (1, 2).

La douleur postopératoire est une douleur de type inflammatoire. Après la phase nociceptive proprement dite, se développent assez rapidement une hyperalgie (sensibilité accrue à un stimulus nociceptif) et une allodynie (douleur provoquée par un stimulus normalement non nociceptif). Les allodynies trouvent une expression clinique dans les douleurs à la mobilisation de la région opérée. De plus, les caractéristiques temporelles des douleurs déclenchées dans la zone inflammatoire changent, la sensation douloureuse reste perçue pendant une période plus longue que la durée de la stimulation qui lui a donné naissance. Les zones d'hyperalgie et d'allodynie subissent des modifications spatiales. Ces phénomènes se manifestent d'abord dans la région lésée (l'hyperalgie primaire), puis s'étendent progressivement en zone saine autour de l'incision chirurgicale (l'hyperalgie secondaire).

L'hyperalgie primaire résulte de l'hyperexcitabilité des terminaisons nerveuses périphériques des nocicepteurs. Plusieurs substances et médiateurs contribuent à la réaction inflammatoire et à l'hypersensibilité périphérique : des facteurs tissulaires ( $H^+$ ,  $K^+$ ), les kinines d'origine plasmatique, des médiateurs libérés par les cellules sanguines (histamine, sérotonine, cytokines, prostaglandines, ...), des neuropeptides libérés par les terminaisons périphériques des nocicepteurs (substance P, CGRP), .... Les cytokines stimulent les cyclooxygénases de type 2 (COX-2) dans le site inflammatoire. La libération secondaire de prostanoïdes joue un rôle important dans l'hyperexcitabilité des nocicepteurs périphériques. La multiplicité des médiateurs constituant cette «soupe inflammatoire» explique l'impossibilité de bloquer correctement cette réaction inflammatoire avec une seule drogue.

Plusieurs mécanismes contribuent à l'hyperalgie secondaire : des réflexes d'axone, l'activation du système orthosympathique, et surtout l'hyperexcitabilité de neurones localisés dans les couches superficielles et profondes de la corne dorsale de la moëlle. Certains de ces neurones, les neurones convergents (*Wide Dynamic Range neuron*, WDR) reçoivent les projections centrales des nocicepteurs périphériques, mais également des terminaisons de neurones transmettant des informations non nociceptives, comme la sensibilité tactile. La stimulation répétée des nocicepteurs

entraîne, au niveau de ces neurones convergents, des modifications électrophysiologiques qui rendent compte des phénomènes de sommation spatiale et temporelle décrits ci-dessus. Ainsi, on enregistre une augmentation de l'amplitude des potentiels d'action et un accroissement du nombre de potentiels d'action en réponse à la stimulation répétée du nocicepteur. C'est le phénomène du remontoir ou «wind-up» en anglais. Les neurones convergents excités répondent de façon excessive même à une stimulation tactile, non nociceptive. D'un point de vue biochimique, la stimulation des nocicepteurs périphériques provoque, au niveau de la corne dorsale de la moëlle, la libération de neuropeptides, dont la substance P, et d'acides aminés excitateurs comme le glutamate. Ces neuromédiateurs vont se fixer au niveau de leurs récepteurs spécifiques. Il existe plusieurs sortes de récepteurs au glutamate : les récepteurs NMDA et les récepteurs non-NMDA, dont les récepteurs AMPA. Le glutamate ne peut activer d'emblée les récepteurs NMDA. En effet, à l'état basal, un véritable bouchon de magnésium obstrue leur canal ionique central. Toutefois, la stimulation des récepteurs de la substance P et des récepteurs AMPA des neurones post-synaptiques conduit à l'expulsion de ce bouchon de magnésium. Le canal ionique ainsi ouvert permet une entrée massive de calcium dans la cellule. L'augmentation de calcium intracellulaire aboutit à l'activation d'une protéine kinase C qui va secondairement activer les récepteurs AMPA et NMDA. De véritables cercles vicieux s'enclenchent. L'augmentation de calcium intracellulaire stimule également l'induction de COX-2 et active la NO synthase. Il s'ensuit une production de prostaglandine E2 (PGE2) et de NO qui facilite la libération présynaptique de neuromédiateurs et abaisse le seuil d'excitabilité des neurones post-synaptiques. La microglie spinale est également activée et libère des médiateurs excitateurs. Le processus d'hyperexcitabilité des neurones de la corne dorsale de la moëlle et ses expressions cliniques, l'hyperalgie et l'allodynie, sont ainsi entretenus.

Enfin, tout ce processus de «wind-up» s'accompagne de l'activation de différents gènes et de modifications phénotypiques du neurone, qui pourraient contribuer à la mémoire et la chronicisation de la douleur.

#### EFFETS SECONDAIRES DES MORPHINIQUES

Les morphiniques restent les analgésiques les plus puissants de notre arsenal thérapeutique et restent incontournables pour traiter certaines douleurs postopératoires intenses. Toutefois, la crainte de leurs effets secondaires, dont la dépres-

sion respiratoire, explique les sous-dosages et l'analgésie insuffisante rapportée par certains patients. La survenue des effets secondaires gastro-intestinaux (nausées, vomissements) peuvent compromettre leur emploi. Enfin, ces analgésiques contribuent à l'iléus après chirurgie abdominale, effets secondaires indésirables surtout lors d'un programme de réalimentation précoce postopératoire. D'autres effets secondaires se sont précisés au cours de ces dernières années.

#### *MAUVAISE ANALGÉSIE DYNAMIQUE*

Assurer une analgésie même en cas de mouvement constitue maintenant un des objectifs d'une bonne analgésie postopératoire. Les morphiniques produisent une analgésie au repos, mais s'avèrent nettement moins efficaces pour soulager les douleurs déclenchées par la mobilisation de la zone opérée. Cette différence d'efficacité rend compte des différences des mécanismes et des médiateurs responsables des douleurs en conditions statique ou dynamique.

#### *HYPERALGIE ET TOLÉRANCE AIGUË (3, 4).*

Au niveau de la corne dorsale de la moëlle, les analgésiques opiacés bloquent la libération des médiateurs nociceptifs par les terminaisons centrales des nocicepteurs. Il en résulte une analgésie transitoire aussi longtemps que les récepteurs opiacés pré-synaptiques sont activés. Simultanément, les morphiniques exercent une action pronociceptive prolongée, masquée au début par l'effet analgésique. Il s'ensuit une véritable hyperalgie qui se manifeste d'autant plus brutalement que la durée d'action analgésique du morphinique est courte. Cela explique que cet effet secondaire ait été considéré et étudié depuis l'utilisation du rémifentanil, caractérisé par une demi-vie d'action très courte. Plusieurs mécanismes contribuent à l'hyperalgie induite par les morphiniques (5). Parmi ceux-ci, le mieux documenté est l'activation, dès la première administration, des récepteurs opiacés post-synaptiques. Leur stimulation active la protéine kinase C intracellulaire et, secondairement, les récepteurs NMDA. Un état d'hyperexcitabilité semblable à celui décrit ci-dessus s'installe. L'effet analgésique observé après l'administration d'un morphinique est donc la résultante de l'effet antinociceptif et de l'effet pronociceptif. L'hyperalgie dépend de la dose de morphinique et dure plus longtemps que l'effet antinociceptif. L'hyperexcitabilité de longue durée ainsi induite entraîne une résistance ou une tolérance aux effets analgésiques des morphiniques (tolérance aiguë). De plus, cette sensibilisation prolongée

à la douleur pourrait faciliter les processus de chronicisation de celle-ci. Les antagonistes des récepteurs NMDA, comme la kétamine, préviennent les effets pronociceptifs et amplifient l'effet analgésique des morphiniques (6).

Plusieurs études cliniques confirment la pertinence clinique de cette tolérance aiguë. Ainsi, la consommation de morphiniques, l'intensité des douleurs postopératoires, et l'extension de la zone cutanée d'hyperalgie sont plus importantes quand les doses de morphiniques administrées pendant la période peropératoire sont plus élevées (6, 7). Les effets pronociceptifs des morphiniques pourraient expliquer l'inefficacité relative des morphiniques à soulager les douleurs dynamiques.

#### *DYSFONCTION IMMUNITAIRE ET CANCER*

Les opiacés endogènes et exogènes modulent le système immunitaire (8-10). Ils inhibent les réponses immunitaires humorale et cellulaire. Des interactions avec la fonction immunitaire, tant innée qu'acquise, sont décrites. Ces propriétés sont médiées par des récepteurs opiacés localisés sur les cellules immunitaires ou par des interactions neuroendocrines (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, système nerveux autonome). Ainsi, l'exposition chronique aux morphiniques facilite l'infection par le virus du SIDA. Les morphinomanes présentent un risque accru d'infection de tout genre. Quelle est la pertinence clinique de ces interactions immunitaires lors d'une exposition de courte durée comme après une chirurgie? Cette question est préoccupante en cas de chirurgie oncologique. Deux études rétrospectives récentes suggèrent que le recours à une analgésie loco-régionale à la place d'une analgésie morphinique permet de réduire de façon significative l'incidence des récidives tumorales et des métastases postopératoires après chirurgie pour cancer du sein et de la prostate (11, 12). Ces études ne permettent pas de déterminer si les différences observées entre les deux groupes sont dues à un effet bénéfique de la loco-régionale ou à l'abstention de morphiniques postopératoires.

#### *L'ANALGÉSIE BALANCÉE*

Grâce à leur puissance et leur rapidité d'action, les morphiniques conservent une place essentielle dans le traitement des douleurs aiguës traumatiques et postopératoires. L'intensité de leurs effets secondaires, dont la tolérance aiguë, dépend de la dose administrée. Plutôt que d'abandonner les morphiniques, apprenons à les

utiliser à bon escient, en réduisant les doses et en prévenant les effets secondaires.

Il y a 20 ans, H. Kehlet introduit le concept de l'analgésie balancée (13, 14). Plusieurs analgésiques et/ou techniques agissant à différents endroits dans la genèse et/ou la transmission de la douleur postopératoire sont associés pour améliorer l'analgésie et réduire la consommation et, secondairement, les effets nocifs de l'analgésique le plus toxique, le plus souvent le morphinique. Plusieurs études ont démontré les bénéfices de différents analgésiques non morphiniques, notamment les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le paracétamol, et le tramadol. L'amélioration de nos connaissances physiopathologiques nous permet maintenant de jeter un nouveau regard sur les résultats de ces études, de mieux définir les indications et le moment d'administration le plus opportun de ces analgésiques (15).

#### *LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)* (16-18).

L'inhibition des COXs périphériques activées par le traumatisme chirurgical sous-tend l'effet anti-inflammatoire des AINS. Leurs propriétés analgésiques s'expliquent par cet effet périphérique ainsi que par l'inhibition des COXs spinales stimulées au cours du processus de «wind-up» décrit ci-dessus. Dès lors, les AINS sont non seulement analgésiques, mais ils réduisent également l'hyperalgie. L'effet analgésique des AINS, on le voit, peut être indépendant de leur effet anti-inflammatoire. Par conséquent, les propriétés analgésiques des AINS s'observent après toute chirurgie, et pas seulement après les chirurgies généralement associées à une réaction inflammatoire importante, comme la chirurgie orthopédique. Il faut souligner que les AINS réduisent la consommation des morphiniques et diminuent les douleurs postopératoires tant au repos qu'à la mobilisation. Les AINS occupent une place déterminante dans l'analgésie postopératoire. Ils devraient être utilisés pour toutes les chirurgies en l'absence de contre-indications dictées par les antécédents du patient et/ou par la chirurgie (19).

Récemment, deux isoformes de la COX ont été individualisées. La COX-1, une forme constitutive présente dans tous les tissus, remplit plusieurs fonctions physiologiques : fonction plaquettaire, protection de la muqueuse gastrique, vasodilation rénale... L'induction des COX-2 par les stimuli inflammatoires, nous l'avons vu, est responsable de la formation des prostaglandines pendant l'inflammation. Les effets analgésiques

et anti-inflammatoires des AINS proviennent, dès lors, de l'inhibition des COX-2, tandis que l'inhibition des COX-1 constitutives explique la plupart des effets secondaires. De fait, les nouveaux AINS bloquant spécifiquement les COX-2 n'affectent pas la coagulation et diminuent les complications gastro-intestinales. Dès lors, ces AINS anti-COX-2 devraient réduire le nombre des contre-indications (20).

#### *LE PARACÉTAMOL (21-22).*

Le paracétamol est un analgésique central. Ses mécanismes d'action restent toutefois mal connus. Aux doses utilisées habituellement en clinique (1 g de paracétamol / 6 heures), le pouvoir analgésique est peu puissant. Il n'a aucun effet sur les COXs périphériques. Il n'exerce donc pas d'effet anti-inflammatoire. En conséquence, son efficacité est faible pour la chirurgie orthopédique douloureuse. Les bénéfices du paracétamol se manifestent essentiellement par une réduction de la consommation de morphinique, sans modification de l'intensité douloureuse à la mobilisation.

Bien que le paracétamol ait été apparenté longtemps aux AINS, leurs mécanismes d'action respectifs sont différents. Plusieurs études démontrent un effet additif en cas de combinaison du paracétamol et d'un AINS (23). Enfin, la dose de 1 g de paracétamol ne semble pas la dose efficace maximale. Certains préconisent d'initier le traitement par une dose de charge de 2 g de paracétamol. Cette proposition semble pertinente pour augmenter le pic sérique de paracétamol et en améliorer le passage au travers de la barrière hémato-encéphalique (15).

#### *LE TRAMADOL (24, 25)*

Le tramadol est un morphinique de synthèse, dont l'affinité pour les récepteurs opioïdes est faible. Cette faible affinité explique la quasi-absence d'effet dépresseur respiratoire, le faible risque d'accoutumance, mais également l'absence de compétition significative pour ces récepteurs avec un morphinique agoniste pur (à l'inverse des agonistes partiels et agonistes antagonistes). Le tramadol peut donc être associé à un morphinique agoniste pur en cas d'analgésie insuffisante. Outre cette action morphinique, il agit sur le système monoaminergique central en bloquant la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

L'administration peropératoire du tramadol présente plusieurs avantages. Elle assure une analgésie de qualité avec récupération de la fonction psychomotrice plus rapide qu'avec

les morphiniques purs. De plus, les nausées et vomissements, souvent concomitants de l'administration de tramadol surtout quand celle-ci est rapide, sont moins fréquents en cas d'administration peropératoire. Après la dose de charge, une perfusion continue de tramadol augmente l'efficacité du traitement et diminue l'incidence de ses effets secondaires. Le tramadol inhibe moins la motricité intestinale que les morphiniques agonistes purs et s'avère dès lors intéressant après chirurgie viscérale. Il diminue la consommation de morphinique postopératoire et permet, en association avec les autres analgésiques non morphiniques, d'éviter régulièrement le recours aux morphiniques (15, 19). On le voit les morphiniques ne constituent plus la base de l'analgésie postopératoire, mais deviennent des analgésiques de secours.

#### **NOUVELLES STRATÉGIES DE L'ANALGÉSIE BALANCÉE**

Lors de notre rappel physiopathologique de la douleur postopératoire, nous avons insisté sur les phénomènes de l'hyperalgie. En limitant et freinant la mobilisation et la mobilité du patient, l'hyperalgie contribue à prolonger la convalescence. En outre, des données de plus en plus convaincantes suggèrent que les mécanismes responsables de l'hyperalgie font le lit de la chronicisation des douleurs postopératoires. Notre stratégie analgésique ne doit plus se limiter à soulager la douleur, mais nous devons en plus atténuer, voire prévenir, l'hyperalgie.

Le rôle central joué par les récepteurs NMDA dans les phénomènes d'hyperalgie secondaire et les propriétés pronociceptives des morphiniques en font des cibles logiques des nouvelles stratégies analgésiques. La kétamine et le magnésium qui bloquent ces récepteurs sont devenus des constituants de l'analgésie balancée. D'autres agents interférant avec la genèse et la transmission de la douleur (clonidine, lidocaïne) peuvent également trouver une place dans le traitement des douleurs postopératoires. L'activation des récepteurs NMDA commence pendant la chirurgie. Il est donc logique d'administrer ces analgésiques dès la période peropératoire.

#### **LA KÉTAMINE (26, 27)**

La kétamine est un agent anesthésique et un analgésique de courte durée d'action utilisé depuis plus de 40 ans. La découverte récente des récepteurs NMDA et de leur implication dans la physiopathologie de la douleur a suscité un intérêt nouveau pour la kétamine. En effet, antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, la

kétamine devient un agent potentiellement anti-hyperalgitique. L'intérêt de la kétamine comme agent anesthésique est resté limité à cause de ses effets secondaires psychomimétiques (hallucinations, mauvais rêves). Toutefois, une distinction doit être faite entre les hautes doses nécessaires pour l'action anesthésique de la kétamine et les faibles doses, dépourvues de ces effets secondaires, utilisées pour ses propriétés analgésique et anti-hyperalgitique.

Le mécanisme précis de l'analgésie induite par la kétamine doit encore être élucidé. La kétamine est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. La kétamine interagit avec plusieurs autres systèmes : les systèmes opioïdergique, cholinergique, et monoaminergique. Elle est également capable de bloquer les canaux sodiques comme les anesthésiques locaux. Enfin, elle inhibe l'activation des leucocytes et produit ainsi un effet anti-inflammatoire.

Le blocage précoce des récepteurs NMDA atténue ou prévient les phénomènes d'hyper-sensibilité spinale et améliore secondairement l'analgésie postopératoire. L'administration peropératoire de faibles doses de kétamine réduit la consommation de morphinique. De plus, elle permet d'accélérer la revalidation postopératoire tant en association avec une analgésie loco-régionale (28) qu'avec une analgésie systémique. Elle réduit également l'incidence des douleurs résiduelles six mois après la chirurgie (29).

#### **LE SULFATE DE MAGNÉSIUM (30)**

Les récepteurs NMDA sont, à l'état de repos, bloqués par un véritable bouchon de magnésium qui empêche l'entrée intracellulaire de calcium, responsable de l'activation de plusieurs processus impliqués dans l'hypersensibilité spinale. L'administration de magnésium amplifie ce blocage des récepteurs NMDA. L'administration peropératoire de sulfate de magnésium, suivie d'une perfusion postopératoire, réduit la consommation de morphinique postopératoire. Quelques contradictions persistent, toutefois, dans la littérature.

#### **LA CLONIDINE (31, 32)**

Les agonistes des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques agissent à plusieurs niveaux impliqués dans la nociception : terminaisons nerveuses des nocicepteurs, neurones de la corne dorsale de la moelle, et plusieurs noyaux du tronc cérébral. L'action analgésique de ces substances s'exerce surtout au niveau spinal où ils reproduisent l'action de la noradrénaline libérée par la stimulation des voies inhibitrices descendantes issues

du tronc cérébral. De plus, des interactions avec d'autres systèmes spinaux (opioïdergique, cholinergique) contribuent également aux propriétés analgésiques des agonistes des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques. Ils modulent, en outre, l'activité des récepteurs NMDA au niveau spinal et, secondairement, pourraient prévenir la tolérance des morphiniques.

La clonidine est le seul agoniste des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques disponible en Europe. Etant donné le mécanisme d'action de la clonidine, il paraît logique d'utiliser la voie d'administration périmédulaire (31). Néanmoins, l'administration intraveineuse s'avère également efficace. La sédatrice et le risque d'hypotension constituent toutefois un frein à son emploi systématique. L'administration peropératoire de clonidine, en plus d'améliorer la stabilité hémodynamique peropératoire et de diminuer les besoins en anesthésiques, diminue la consommation de morphinique postopératoire et améliore l'analgésie.

#### *LA LIDOCAÏNE (33, 34)*

Les anesthésiques locaux sont connus pour leur capacité à bloquer les canaux sodiques. Ce mécanisme explique l'effet antiarythmique des anesthésiques locaux, ainsi que l'anesthésie et l'analgésie produites par les techniques loco-régionales. Les anesthésiques locaux exercent d'autres propriétés par interactions avec d'autres systèmes cellulaires à des concentrations parfois inférieures à celles requises pour bloquer les canaux sodiques. Chez l'homme, l'administration systémique de lidocaïne soulage les douleurs neuropathiques et démontre un pouvoir analgésique et anti-hyperalgie pour différents modèles douloureux (brûlures, capsicin). La perfusion continue de lidocaïne diminue la consommation de morphiniques et l'intensité des douleurs postopératoires (34). Ces effets pourraient être médiés par une action directe sur les fibres nerveuses A $\delta$  et C, voire les neurones de la corne dorsale de la moelle. La lidocaïne intraveineuse inhibe les récepteurs NMDA. On décrit également une action anti-inflammatoire de la lidocaïne administrée par voie systémique par blocage de l'activation de polymorphonucléaires. Enfin, elle atténue l'iléus paralytique après chirurgie viscérale. Toutes ces propriétés en font un analgésique très intéressant pour la chirurgie abdominale.

#### *LES ANTI-ÉPILEPTIQUES : GABAPENTINE ET PRÉGABALINE (35)*

La gabapentine et la prégabaline, initialement synthétisées comme anti-épileptiques, sont effi-

caces pour soulager les douleurs chroniques de type neuropathique, notamment les névralgies post-herpétiques et les douleurs neuropathiques diabétiques. Le mécanisme d'action analgésique est encore mal connu mais est indépendant des récepteurs GABA. Plusieurs études ont récemment exploré les bénéfices potentiels de ces médicaments pour l'analgésie postopératoire. Les premiers résultats suggèrent un effet anti-hyperalgie quand ils sont administrés avant l'opération.

#### **ANALGÉSIES LOCO-RÉGIONALES**

Les stratégies analgésiques les plus efficaces sont certainement celles qui utilisent une analgésie loco-régionale. Elles permettent très souvent de se passer des morphiniques par voie systémique. Ces techniques d'analgésie comprennent les infiltrations péri-médullaires (péridurale et sous-arachnoïdienne), les blocs plexuels des membres supérieurs et inférieurs, ainsi que les blocs de la paroi abdominale. Les nouveautés dans ce domaine sont d'ordre technique et pharmacologique.

D'un point de vue technique, les blocs périphériques sont réalisés de plus en plus souvent sous contrôle échographique. Cette approche combinée à la neurostimulation augmente le taux de succès et permet d'utiliser des doses moindres d'anesthésique local. Comme pour l'analgésie péridurale, un cathéter peut maintenant être positionné au contact des nerfs de façon à prolonger l'administration périneurale d'anesthésique local et l'analgésie postopératoire. Plusieurs équipes ont même fait le pas de laisser rentrer les patients à domicile avec ces cathéters périnerveux alimentés par une infusion continue d'anesthésique local (36).

D'un point de vue pharmacologique, deux nouveaux anesthésiques locaux sont disponibles depuis quelques années : la ropivacaïne (Naropin®) et le levobupivacaïne (Chirocaïne®) (37,38). Ces anesthésiques locaux sont des énantiomères lévogyres purifiés. Ils se caractérisent par une toxicité cardiaque et neurologique moindre que l'anesthésique local de référence, la bupivacaïne (Marcaïne®), et induisent moins de bloc moteur, entrave à une revalidation fonctionnelle précoce. Ces nouveaux anesthésiques locaux ont maintenant remplacé presque complètement la Marcaïne® pour l'analgésie postopératoire.

#### **STRATÉGIE DE RÉHABILITATION ACCÉLÉRÉE**

Au cours de ces 10 dernières années, la prise en charge périopératoire s'est attelée à accélérer

rer la récupération fonctionnelle du patient et à raccourcir la durée d'hospitalisation. Pour y arriver, la stratégie est dite «multimodale» c'est-à-dire qu'elle combine différentes approches (39). Une composante importante de cette stratégie est l'analgésie postopératoire. Celle-ci doit être de qualité tant dans les conditions de repos que dans les conditions dynamiques. Elle doit également prévenir ou atténuer l'hyperalgie qui, nous l'avons vu, ralentit la récupération postopératoire. Cette analgésie postopératoire doit permettre la réalisation d'une physiothérapie active et renforcée pour accélérer la récupération fonctionnelle du membre opéré. En ce qui concerne la chirurgie viscérale, il est important d'assurer une analgésie postopératoire avec épargne des morphiniques pour éviter les retentissements de ceux-ci sur la fonction intestinale et autoriser une réalimentation précoce. Les techniques d'analgésie loco-régionale sont particulièrement performantes pour offrir les conditions nécessaires à l'application de pareille stratégie. L'analgésie balancée associant des analgésiques non morphiniques et des médicaments anti-hyperalgiques trouve également une place de choix dans ces stratégies de réhabilitation accélérée. Ainsi, l'administration périopératoire de lidocaïne par voie intraveineuse au cours de colectomies coelioscopiques nous a permis de raccourcir à un jour l'iléus paralytique postopératoire et de réduire la durée d'hospitalisation à deux jours (34).

## CONCLUSIONS

Les nouvelles stratégies pour l'analgésie postopératoire visent à diminuer la consommation des morphiniques pour en diminuer les effets secondaires. Outre les effets secondaires respiratoires et digestifs bien connus, il faut prendre également en considération le phénomène d'hyperalgie induite par les morphiniques, le manque d'efficacité pour soulager les douleurs dynamiques et la dysfonction immunitaire qu'ils induisent avec les conséquences pronostiques potentielles en cas de chirurgie oncologique. Notre compréhension de la physiopathologie des douleurs postopératoires s'est fortement enrichie ces dernières années. Ces connaissances permettent de jeter un regard nouveau sur les mécanismes d'action des analgésiques non morphiniques et d'affiner leurs indications et leur cinétique d'action. Les mécanismes responsables de l'hyperalgie, qui s'exprime cliniquement par les douleurs à la mobilisation et qui peut contribuer à la chronicisation des douleurs, méritent notre attention. En effet, nous dispo-

sons d'agents capables de réduire ces phénomènes tant au niveau périphérique que spinal : les AINS, la kétamine, la clonidine, la lidocaïne. Notre stratégie analgésique devrait inclure plusieurs de ces analgésiques pour tous les patients en l'absence de contre-indication; c'est l'analgésie balancée. Les morphiniques ne sont plus la base de l'analgésie postopératoire, mais deviennent des analgésiques de secours. L'analgésie balancée de même que le recours à des analgésies loco-régionales offrent les conditions optimales pour accélérer la récupération fonctionnelle postopératoire et raccourcir la durée d'hospitalisation.

## BIBLIOGRAPHIE

- Dickenson AH, Chapman V, Green GM.— The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acids mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol*, 1997, **28**, 633-638.
- Mannion RJ, Woolf CJ.— Pain mechanisms and management : a central perspective. *Clin J Pain*, 2000, **16**, S144-156.
- Simonnet G, Laulin JP.— Tolérance aux effets analgésiques des substances opiacées : données fondamentales et perspectives thérapeutiques. In : *Evaluation et traitement de la douleur*. La collection de la SFAR, Elsevier, Paris, 2001, 77-98.
- Chauvin M.— Y a-t-il une tolérance aux opiacés en périopératoire? In : *Evaluation et traitement de la douleur*. La collection de la SFAR, Elsevier, Paris, 2001, 99-108.
- Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L.— Postoperative hyperalgesia : its clinical importance and relevance. *Anesthesiol*, 2006, **104**, 601-607.
- Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al.— Acute opioid tolerance. Intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiol*, 2000, **93**, 409-417.
- Joly V, Richebe P, Guignard B, et al.— Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiol*, 2005, **103**, 147-155.
- Welters ID.— Is immunomodulation by opioid drugs of clinical relevance? *Curr. Opin. Anaesthetol*, 2003, **16**, 509-513.
- Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R.— Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am J Ther*, 2004, **11**, 354-365.
- Molina PE.— Opioids and opiates: analgesia with cardiovascular, haemodynamic and immune implications in critical illness. *J Intern Med*, 2006, **259**, 138-154.
- Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, et al.— Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiol*, 2006, **105**, 660-664.
- Biki B, Mascha E, Moriarty DC, et al.— Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiol*, 2008, **109**, 180-187.
- Kehlet H, Dahl JB.— The value of «multimodal» or «balanced analgesia» in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*, 1993, **77**, 1048-1056.

14. Joris J.— Les associations thérapeutiques. In : Douleurs, bases fondamentales, pharmacologiques, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques. L. Brasseur, M. Chauvin, G. Guilbaud eds., Maloine, Paris, 1998, pp 243-251.
15. Joris J, Lamy M.— Transition entre l'anesthésie et l'analgésie postopératoire : importance de la titration peropératoire des analgésiques? In : Le confort de l'opéré. Journées d'Enseignement Post Universitaire 2000, Pitié Salpêtrière, Paris, 2000.
16. Dahl JB, Kehlet H.— Non-steroidal anti-inflammatory drugs : rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth*, 1991, **66**, 703-712.
17. Joris J.— Efficacy of nonsteroidal antiinflammatory drugs in postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1996, **47**, 115-123.
18. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, et al.— Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects : meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiol*, 2005, **102**, 1249-1260.
19. Joris J, Kaba A.— Interactions between systemic analgesics. *Acta Anaesthesiol Belg*, 2001, **52**, 395-401.
20. Greyn J, Lauwers MH, Vanlersberghe C, et al.— COX-1 and COX-2 inhibition : current status and future perspective. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1998, **49**, 175-183.
21. Viel E, Langlade A, Osman M, et al.— Le propacétamol : des données fondamentales à l'utilisation clinique. *Ann Fr Anesth Réanim*, 1999, **18**, 332-339.
22. Remy C, Marret E, Bonnet F, et al.— Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*, 2005, **94**, 505-513.
23. Fletcher D, Nègre I, Barbin C, et al.— Postoperative analgesia with iv propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J Anaesth*, 1997, **44**, 479-485.
24. Lehmann K.A.— Le tramadol dans les douleurs aiguës. *Drugs*, 1997, **53**, 25-33.
25. Shipton EA.— Tramadol - present and future. *Anaesth Intensive Care*, 2000, **28**, 363-374.
26. Schmid RL, Sandler AN, Katz J.— Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain : a review of current techniques and outcome. *Pain*, 1999, **82**, 111-125.
27. Himmelseher S, Durieux ME.— Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiol*, 2005, **102**, 211-220.
28. Adam F, Chauvin M, Du Manoir B, et al.— Small-dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. *Anesth Analg*, 2005, **100**, 475-480.
29. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H.— Balanced analgesia in the perioperative period : is there a place for ketamine? *Pain*, 2000, **92**, 373-380.
30. Roediger L, Joris J.— Place du Magnésium dans la prise en charge des douleurs postopératoires. In Controverses en Analgésie Postopératoire. Journées d'Enseignement Post-Universitaire d'Anesthésie-Réanimation, 2003. CRI, Cergy - Pontoise, pp 459-468.
31. Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W.— Alpha(2)-adrenergic agonists for regional anesthesia. A clinical review of clonidine. *Anesthesiol*, 1996, **85**, 655-674.
32. Kamibayashi T, Maze M.— Clinical uses of alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonists. *Anesthesiol*, 2000, **93**, 1345-1349.
33. Hollmann MW, Durieux ME.— Local anesthetics and the inflammatory response : a new therapeutic indication? *Anesthesiol*, 2000, **93**, 858-875.
34. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, et al.— Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiol*, 2007, **106**, 11-18.
35. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, et al.— Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/ pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg*, 2007, **104**, 1545-1556,
36. Ilfeld BM, Ball ST, Gearan PF, et al.— Ambulatory continuous posterior lumbar plexus nerve blocks after hip arthroplasty : a dual-center, randomized, triple-masked, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2008;109(3):491-501
37. Senard M, Joris J.— Utilisation de la ropivacaïne par voie péridurale pour l'analgésie postopératoire. *Ann Fr Anesth Réanim*, 2002, **21**, 713-724.
38. Senard M, Kaba A, Jacquemin M, et al.— Epidural levobupivacaine 0,1% or ropivacaïne 0,1% combined with morphine provide comparable analgesia after abdominal surgery. *Anesth Analg*, 2004, **98**, 389-394.
39. Kehlet H.— Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*, 1997, **78**, 606-617.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Joris, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.  
E-mail : Jean.Joris@chu.ulg.ac.be