

ORIGINAL ARTICLE

Pharmacotherapy of acute postoperative pain: update.

Ouarda GUERZA¹, Fadila FELOUAT² Rachida DJEBAILI¹, Hanane BENALDJIA¹

1. Faculte de medecine, universite batna 2 (Algérie)

2. Faculte de medecine, universite constantine 3 (Algérie)

ABSTRACT

Postoperative pain (POP) is acute pain resulting from the stimulation of nociceptors due to tissue trauma during a surgical procedure. Its intensity varies depending on the nature of the surgery and the individual's sensitivity. Effective management of POP requires accurate pain assessment followed by appropriate titration of analgesics. Proper prescription helps minimize risks to the patient while optimizing postoperative pain relief. Effective pain management is crucial for ensuring optimal recovery, with pharmacotherapy playing a key role in this process. Postoperative acute pain pharmacotherapy requires an individualized approach, considering the nature of the pain, the type of surgery performed, and the characteristics of the patient. A combination of medications and techniques, while minimizing side effects, helps optimize the management of postoperative pain and improves overall patient recovery.

ARTICLE HISTORY

Received 30 July 2024

Accepted 06 Oct 2024

KEYWORDS

Postoperative pain, systemic analgesia, locoregional analgesia, opioids, multimodal analgesia, co-analgesics, preventive analgesia.

CORRESPONDING AUTHOR

Ouarda GUERZA

o.guerza@univ-batna2.dz

1. INTRODUCTION

L'IASP (Association Internationale pour l'Étude de la Douleur) définit la douleur comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle [1]. La douleur post-opératoire (DPO) résulte directement des lésions tissulaires causées par une intervention chirurgicale programmée, et elle est habituellement résolue en 2 à 4 jours [2]. Cependant, une gestion inadéquate de la DPO peut favoriser le développement d'une douleur chronique post-chirurgicale (DCPC), affectant jusqu'à 30 % des patients[3].

Les analgésiques, conçus pour atténuer ou éliminer la douleur sans induire de perte de conscience, sont essentiels pour améliorer la qualité de vie des patients. Une compréhension approfondie des différentes classes d'antalgiques et de leurs mécanismes d'action est cruciale pour adapter la prescription en fonction de l'intensité de la douleur. Il est également primordial d'éviter les erreurs courantes telles que les posologies

inadéquates, les intervalles d'administration mal ajustés, et de surveiller attentivement les effets secondaires et les signes de surdosage pour assurer une prise en charge efficace et sécurisée de la douleur.[4]

Les co-analgésiques sont des thérapies, souvent médicamenteuses, dont l'objectif principal n'est pas de soulager la douleur elle-même. Leur utilisation varie : certains augmentent l'efficacité des analgésiques en renforçant leur action, tandis que d'autres visent à améliorer le confort en ciblant spécifiquement certains symptômes associés à la douleur. [5]

L'introduction de la pharmacothérapie de la douleur aiguë postopératoire souligne l'importance de gérer efficacement la douleur chez les patients après une intervention chirurgicale tout en minimisant les effets secondaires. Les avancées dans ce domaine ont permis de développer des stratégies thérapeutiques plus ciblées et efficaces. Cette discipline

médicale est de plus en plus reconnue pour son rôle crucial dans le soulagement de la douleur postopératoire. [6]

2. CLASSIFICATIONS DE L'OMS

En 1986, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a établi la première classification de la douleur. Initialement conçue pour le traitement de la douleur cancéreuse, cette échelle de douleur a ensuite été appliquée à divers autres domaines. Elle se compose de trois paliers. La classification de l'OMS de 1996 associe l'intensité de la douleur à l'efficacité présumée des analgésiques. En 2008, l'OMS a introduit une nouvelle classification basée sur la classe pharmacologique des analgésiques (Tableau 1) [7].

Tableau 1. Echelle de la douleur de l'OMS révisé en 2008[7].

Classe analgésique	Antalgique
Analgésie non opioïde	Paracétamol, AINS, néfopam.
Analgésie opioïde	Codéine, tramadol, nalbuphine, buprénorphine, morphine.
Co-analgésiques	Antidépresseurs, antiépileptique, kétamine et anesthésiques locaux
Adjuvants	Corticostéroïdes, relaxants musculaire, et biphosphonates.

Nouvelle classification des antalgiques

Cette nouvelle classification intègre tous les médicaments, y compris ceux initialement développés dans d'autres indications, ainsi que les nouvelles molécules. Elle classe les médicaments en fonction de leurs différents mécanismes d'actions[7] (Tableau 2).

3. PHARMACOLOGIES DES ANTALGIQUES

A-Analgésie par voie générale

I-Le paracétamol

Le paracétamol (acétaminophène pour les anglophones) est un antalgique et antipyrétique indiqué pour les douleurs faibles à modérées. Il agit à la fois de manière périphérique, en inhibant les cyclo-oxygénases de type 3 (COX-3), et de manière centrale, au niveau de la corne postérieure de la moelle. Son action centrale est distincte de celle de la morphine, permettant ainsi un gain d'efficacité lorsqu'ils sont associés.

Disponible sous forme orale, intra-rectale et injectable, le paracétamol peut être administré en perfusion en 15 minutes. La dose unitaire optimale est de 1g (15 mg/kg), répétée toutes les six heures, avec une dose maximale de 60 mg/kg/jour. Son délai d'action est de 15 à 30 minutes, avec un pic d'action entre 60 et 90 minutes, et une durée d'action de 4 à 6 heures. L'administration en perfusion continue est déconseillée car elle n'atteint pas des taux plasmatiques analgésiques efficaces.

Tableau 2. la classification de Pierre Beaulieu et David Lussier (IASP International Association for the Study of Pain 2010) [7].

ANALGESIQUE	<ul style="list-style-type: none"> Non opioïdes : Paracétamol, AINS
ANTI NOCICEPTIFS :	<ul style="list-style-type: none"> Opioïdes : Codéine, Morphine Cannabinoïdes
ANTI HYPERALGESIQUES	<ul style="list-style-type: none"> Antagonistes NMDA : kétamine Des antiépileptiques : Gabapentinoïdes (Gabapentine, Prégabaline) Néfopam Coxibs
Modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs ou excitateurs :	<ul style="list-style-type: none"> Antidépresseurs tricycliques Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) Agonistes Alpha2 adrénergique (Clonidine)
Modulateurs de la transmission périphérique et de la sensibilisation :	<ul style="list-style-type: none"> Anesthésiques locaux Carbamazépine Oxcabamazépine Topiramate Capsaïcine Tramadol Tapentadol
Mixtes : Analgésiques anti nociceptifs et modulateurs de l'inhibition ou de l'excitation descendante	

Le paracétamol est métabolisé par le foie et éliminé par les reins, nécessitant une adaptation de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale, hépatique, une déshydratation ou une malnutrition. La toxicité hépatique est une préoccupation en cas d'utilisation prolongée à fortes doses, en particulier chez les patients alcooliques. En cas d'ingestion massive (> 10 g ou 120 mg/kg chez adulte et 150 mg/kg chez enfant en 1 prise), un traitement d'urgence avec de la N-acétylcystéine en milieu hospitalier est nécessaire. L'effet d'épargne morphinique est de 20 à 30 % pour les douleurs modérées, et l'association du paracétamol à un AINS est plus efficace que l'AINS seul. De plus, la majorité des études conclut que l'association de la codéine au paracétamol est plus efficace que le paracétamol seul. Dans le cadre de l'analgésie postopératoire anticipée, le timing de l'injection de paracétamol peut varier entre 15 et 90 minutes avant le réveil, avec un timing idéal entre 60 et 90 minutes avant le réveil [8-10].

II-Anti-inflammatoires non stéroïdiens(AINS)

Les AINS sont des médicaments antipyrétiques, antalgiques, anti-inflammatoires (à dose plus élevée) et antiagrégants plaquettaires. Ils jouent un rôle crucial dans l'analgésie

postopératoire, en agissant principalement au niveau périphérique mais aussi central. Leur mécanisme d'action implique l'inhibition de la production de prostaglandines par la cyclo-oxygénase (COX), ce qui réduit la stimulation et la sensibilisation des nocicepteurs (récepteurs de la douleur), et potentialise l'action de médiateurs comme l'histamine, la sérotonine et les cytokines [11].

Les AINS se classent en deux catégories :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens conventionnels non spécifiques : les AINS classiques : inhibent à la fois les COX-1 et COX-2 et sont couramment utilisés après de nombreuses interventions chirurgicales, seuls ou dans le cadre de protocoles d'analgésie multimodale. Ils se présentent sous forme orale, rectale, injectable et transcutanée, la voie intraveineuse étant la plus utilisée en postopératoire.

Le kétoprofène et le diclofénac ont une efficacité analgésique similaire et les mêmes effets secondaires. En France, le kétoprofène est le seul AINS autorisé pour l'administration intraveineuse en postopératoire, avec une dose variant de 25 à 100 mg toutes les 12 heures, sans dépasser 300 mg par jour

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens d'action anti-cyclo-oxygénase préférentielle et sélective

ou COXIBS) : Ces AINS, comme le Celecoxib et le Parécoxib, agissent principalement par inhibition de la COX-2. Ils offrent une puissance analgésique comparable aux AINS non sélectifs, tout en réduisant les effets indésirables gastriques, rénaux et sur l'hémostase. La durée du traitement postopératoire avec les Coxibs doit être limitée à moins de quatre jours. Cependant, plusieurs études ont démontré une augmentation des complications vasculaires, telles que l'ischémie et l'infarctus du myocarde, ainsi que les accidents vasculaires cérébraux liés à leur utilisation. Le parécoxib, par exemple, a montré une efficacité analgésique avec un effet d'épargne morphinique variant de 30 à 50 % (Tableau 3).

Tableau 3. Propriétés des Anti-inflammatoires non stéroïdiens traditionnels et des inhibiteurs sélectifs de la cyclo oxygénase 2 (COX-2)

Effets	AINS-T	ISCOX2	Enzyme cible
Anti-inflammatoire	Oui	Oui	COX-2
Analgésie	Oui	Oui	COX-2
Antipyrétique	Oui	Oui	COX-2
Augmentation de la pression artérielle	Oui	Oui	COX-2
Reduction de l'élimination urinaire des métabolites de TXA2	Oui	Oui	COX-2
Inhibition des plaquettes	Oui	Non	COX-1
Augmentation du temps de saignement	Oui	Non	COX-1
Toxicité gastro-intestinale	Oui	Non	COX-1
Toxicité rénale	Oui	Oui	COX-1/2

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont efficaces pour réduire la douleur et l'inflammation, mais ils sont associés à des effets indésirables sérieux. En inhibant la COX-1, ils peuvent causer des ulcérations, perforations et hémorragies gastro-intestinales. L'inhibition de la COX-2 perturbe l'équilibre thrombotique, augmentant les risques de thrombose. Ils affectent aussi la fonction rénale via l'inhibition des prostaglandines rénales, pouvant mener à une insuffisance rénale aiguë. Les interactions avec d'autres médicaments, comme le lithium, les anticoagulants et le méthotrexate, augmentent les risques de toxicité et de complications [11-15].

III-Néfopam

Le néfopam, un analgésique central non morphinique, récemment réactualisé dans le cadre de l'analgésie post-opératoire (APO), est indiqué pour les douleurs modérées à sévères. Contrairement à d'autres analgésiques, il ne possède ni action antipyrétique ni anti-inflammatoire. Appartenant à la classe des benzoxazocines, le néfopam agit en inhibant la recapture des monoamines, notamment la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline. Son métabolisme est hépatique et son élimination est rénale.

Le néfopam est disponible sous forme injectable, en flacon de 20 mg, administrable par voie intramusculaire ou intraveineuse. Chez l'adulte, la dose standard est de 20 mg en mini-perfusion, diluée dans une solution de chlorure de sodium ou glucosée, et administrée sur une durée de plus de 15 minutes, répétée 4 à 6 fois par jour. En perfusion sur seringue électrique (PSE), la dose recommandée est de 100 à 120 mg par jour. Cette posologie permet d'éviter les effets indésirables. Le délai d'action du néfopam est de 15 à 30 minutes, avec un pic d'efficacité entre 60 et 90 minutes, et une durée d'action de 4 à 6 heures. Une dose de 20 mg de néfopam est équivalente à 10 mg de morphine en termes de puissance analgésique.

Bien que le néfopam ne provoque pas de dépression respiratoire, il peut entraîner des nausées et vomissements chez 10 à 30 % des patients, ainsi que des sueurs, vertiges, éruptions cutanées, douleurs à l'injection et effets anticholinergiques tels que la tachycardie, la sécheresse buccale et la rétention aiguë d'urine. Il est contre-indiqué chez les patients épileptiques, ceux présentant des lésions neurologiques, les patients coronariens, les femmes enceintes, les enfants, et en cas de glaucome à angle fermé.

Dans le cadre de l'analgésie postopératoire anticipée, l'administration du néfopam est recommandée entre 15 et 90 minutes avant le réveil, avec un timing idéal entre 60 et 90 minutes avant le réveil. L'effet d'épargne morphinique du néfopam varie de 20 à 50 % selon les études[16-21].

IV-Tramadol

Le tramadol présente un effet analgésique central complexe, ce qui en fait un agent antalgique essentiel dans les stratégies

courantes d'analgésie postopératoire pour les douleurs modérées à sévères. Son efficacité est probablement due à des mécanismes opioïdes et non opioïdes, notamment de type monoaminergiques (sérotoninergiques et noradrénergiques). Ainsi, l'action analgésique du tramadol est réduite mais non supprimée par la naloxone. Métabolisé par le foie via le cytochrome P450, ses métabolites sont ensuite éliminés par les reins.

Le tramadol est administré par voie orale, sous formes à libération immédiate (LI) ou prolongée (LP), et par voie intraveineuse à une dose de 1 à 1,5 mg/kg (50 à 100 mg), répétée toutes les six heures sans dépasser 400 mg par jour. Par voie intraveineuse, la dose maximale est de 100 mg par injection, équivalente à 5 à 10 mg de morphine, administrée lentement sur 15 minutes pour éviter les effets indésirables. Son délai d'action est de 20 minutes avec un pic à 60 minutes et une durée de 4 à 6 heures. Le relais oral est assuré par des formes intermédiaires ou à libération prolongée (LP) toutes les 12 heures.

Les effets secondaires courants comprennent nausées, vomissements, vertiges et sédation. La dépression respiratoire est rare, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère. Il existe un risque accru de convulsions chez les patients à risque ou recevant des substances abaissant le seuil épiléptogène, tels que les tricycliques. Une surveillance est nécessaire lors de l'association avec des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et des inhibiteurs de la monoamine oxydase en raison du risque de syndrome sérotoninergique.

Les contre-indications incluent : grossesse, allaitement, insuffisance respiratoire sévère, insuffisance hépatocellulaire grave, enfants de moins de 15 ans (12 ans pour la forme LP), épilepsie non contrôlée par un traitement, hypersensibilité au tramadol, à l'un de ses excipients ou aux opiacés. Dans le cadre de l'analgésie postopératoire anticipée, l'injection peut être réalisée entre 20 et 60 minutes avant le réveil, avec un timing idéal 60 minutes avant le réveil [16, 22-25].

V-Codéine

Ce dérivé semi-synthétique de la morphine est environ 5 à 10 fois moins puissant que la morphine. Son délai d'action est de 30 à 60 minutes, avec une durée d'efficacité d'environ 4 heures. La codéine est souvent combinée au paracétamol.

La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures, ce qui correspond à 20 à 30 mg de codéine et 300 à 500 mg de paracétamol par prise. Il est recommandé de réduire les doses de moitié chez les sujets âgés.

Les principaux effets indésirables de la codéine sont similaires à ceux des autres opiacés, incluant des troubles digestifs tels que la constipation, les nausées et les vomissements, ainsi que des troubles neurologiques comme la somnolence et les vertiges [16, 25-27].

VI-Morphine

La morphine est un alcaloïde phénantrénique dérivé de l'opium, lui-même obtenu par dessiccation du latex de la plante appelée pavot (*Papaver somniferum*). Utilisée depuis des millénaires, la morphine reste un analgésique pur de choix pour l'analgésie

postopératoire, avec un coût très faible. Les opiacés exercent leur action en se fixant sur les récepteurs des endorphines (opiacés endogènes), à savoir les récepteurs μ (mu), κ (kappa) et δ (delta, non spécifique), influençant ainsi la transmission des influx douloureux, principalement dans les régions médullaires et cérébrales. L'antagoniste des opiacés est la naloxone, qui agit comme un antagoniste des récepteurs μ et κ . La morphine, étant peu liposoluble, possède un volume de distribution relativement faible et traverse la barrière hémato-encéphalique plus lentement, atteignant son effet maximal environ 20 minutes après une injection intraveineuse.

Le fentanyl et le sufentanil sont des molécules de synthèse couramment utilisées en peropératoire. Ces molécules lipophiles ont un délai d'action rapide et une durée d'action courte, pouvant être administrées en bolus ou en perfusion continue. La puissance des opiacés de synthèse est nettement supérieure à celle de la morphine. Le métabolisme des morphiniques se fait principalement au niveau hépatique, tandis que leur élimination est rénale. Une adaptation des doses est nécessaire chez les patients âgés ainsi que chez ceux présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Les effets indésirables des opiacés dépendent de la dose et peuvent être atténués par la naloxone. Aux doses courantes, ils incluent la constipation nécessitant des laxatifs, la somnolence généralement passagère, et les nausées et vomissements temporaires. D'autres effets fréquents sont la confusion, la sédation ou l'excitation, les cauchemars, et parfois des hallucinations chez les personnes âgées. Une dépression respiratoire, une augmentation de la pression intracrânienne, des troubles urinaires, ainsi que des démangeaisons et rougeurs après certaines injections sont également possibles. L'usage prolongé des opiacés peut mener à la tolérance et à la dépendance, avec un risque de syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal. Les contre-indications comprennent l'insuffisance respiratoire, les troubles intestinaux graves, l'insuffisance hépatique ou rénale, les traumatismes crâniens, la colique biliaire, l'intoxication alcoolique aiguë, l'hypotension, l'épilepsie, et la grossesse.

Le traitement morphinique peut être administré par plusieurs voies selon les besoins cliniques du patient. La voie parentérale inclut la titration intraveineuse pour un soulagement rapide de la douleur, suivie éventuellement par une transition vers la voie sous-cutanée ou l'Analgésie Contrôlée par le Patient (PCA IV) pour un ajustement continu de la dose (Tableau 4). La voie intramusculaire est évitée en raison de la douleur et des contraintes d'anticoagulation. Pour les douleurs légères à modérées en postopératoire, la voie orale, notamment l'oxycodone, offre une alternative efficace avec un dosage

adapté par rapport à la voie intraveineuse de la morphine [14-16, 28-31].

Tableau 4. Cinétique d'action de la morphine selon les voies d'administration (dose chez l'adulte en bolus) [28].

	Dose (mg)	Pic d'action	Durée d'action
Voie IV	2-15	7 -15min	3 -4 h
Voie SC	5-10	1h	3 -4 h
Voie péridurale	2-5	1h	12 -24h
Voie intrathécale	0,1-0,3	1h	12 -24h

La surveillance de l'analgésie morphinique est cruciale et doit inclure une attention particulière à la respiration. Cela implique de vérifier la régularité de la respiration et de mesurer la fréquence respiratoire. La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) recommande un score spécifique pour évaluer cette fonction vitale. R0 : respiration régulière et fréquence respiratoire (FR) > 10 cycles par minute. R1 : ronflements et FR > 10 cycles par minute. R2 : respiration irrégulière, obstruction, tirage ou FR < 10 cycles par minute. R3 : pauses respiratoires ou apnée. L'état de conscience est également surveillé à l'aide d'un score de sédation : S0 : éveillé. S1 : somnolent par moments, facilement réveillable. S2 : somnolent la plupart du temps, réveillable par stimulation verbale. S3 : somnolent la plupart du temps, réveillable par stimulation tactile.

En outre, les effets indésirables tels que le prurit, les nausées, les vomissements et la rétention aiguë d'urine doivent être systématiquement recherchés par un questionnement et un examen régulier. Une attention particulière doit être portée à la rétention d'urine pour éviter tout retard dans la mise en place d'un sondage évacuateur si nécessaire [32].

VII- Agoniste –antagonistes

Ils ont un intérêt limité en raison de leur effet plafond et des interférences avec les autres spécialités morphiniques. Ils ne doivent jamais être associés à un autre opioïde dont ils pourraient annihiler l'effet antalgique.

a) Buprénorphine :

C'est un agoniste partiel des récepteurs mu, delta et kappa pour lequel le récepteur mu a une affinité élevée. Cette caractéristique rend compte du fait que cette molécule est difficilement déplacée du récepteur par la naloxone, cette absence de sécurité pharmaceutique est un élément défavorable à son utilisation clinique aiguë en raison de la difficulté à reverser une éventuelle dépression respiratoire [33].

b) Nalbuphine

Antagoniste des récepteurs morphiniques mu et agoniste des récepteurs kappa 1 et 2, sa demi-vie est courte (2 à 4 heures) et

l'effet analgésique est modéré. Le risque déresseur respiratoire évolue parallèlement à l'analgésie, pour un effet plafond qui n'apparaît qu'à des doses importantes. La dose unitaire par voie intraveineuse est de 0,2 à 0,3 mg/kg [34].

VIII- Autres molécules pour traitement de la DPO

Kétamine

La kétamine, synthétisée en 1962, est un agent anesthésique agissant comme antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Bien qu'elle ait été initialement utilisée comme anesthésique général, elle a été progressivement abandonnée en raison de ses nombreux effets secondaires, notamment psychodysléptiques. Cependant, au début des années 2000, son utilisation a refait surface à des doses plus faibles pour l'analgésie périopératoire. Il est recommandé, lors de chirurgies très ou modérément douloureuses, d'administrer de faibles doses de kétamine en peropératoire pour prévenir l'apparition de douleurs postopératoires chroniques. La dose conseillée est de 0,5 mg/kg après l'induction anesthésique, car à ces doses, les effets indésirables habituels (comme la sédation et les hallucinations psychodysléptiques) ne sont généralement pas observés. On peut également administrer la kétamine en continu à une dose de 0,125 à 0,25 mg/kg/h, en arrêtant la perfusion 30 minutes avant la fin de la chirurgie.

L'utilisation de faibles doses de kétamine en peropératoire permet de réduire l'intensité de la douleur aiguë pendant les 24 heures suivant l'intervention, de diminuer la consommation de morphine, ainsi que le risque de nausées et de vomissements. De plus, elle a un effet préventif sur la chronicisation de la douleur postopératoire. [14-16,35-37].

Déxaméthasone

Les corticoïdes sont couramment utilisés chez les patients sous anesthésie générale, et la déxaméthasone est le corticoïde le plus étudié dans ce contexte. Elle est principalement utilisée pour prévenir les nausées et vomissements postopératoires chez les patients à risque. De nombreuses études ont évalué son effet sur la douleur postopératoire. La dose recommandée de déxaméthasone est de 8 mg chez l'adulte et de 0,15 mg/kg chez l'enfant [14-16,38].

Lidocaïne

La lidocaïne est un anesthésique local habituellement utilisé en périmédullaire ou périmédullaire. Administrée par voie systémique, la lidocaïne intraveineuse présente des propriétés analgésiques, anti-hyperalgésiques et anti-inflammatoires. La dose proposée est de 1 à 2 mg/kg en bolus intraveineux puis en intraveineux continu au maximum à la dose de 1 à 2 mg/kg/h chez les patients adultes opérés d'une chirurgie majeure (abdomino-pelvienne, rachidienne) et ne bénéficiant pas d'une analgésie péri-nerveuse ou péridurale concomitante dans le but de diminuer la douleur postopératoire et d'améliorer la réhabilitation postopératoire [14-16,39].

Clonidine

La clonidine, un agoniste alpha-2 adrénergique, exerce son effet analgésique principalement en agissant sur les récepteurs de la corne postérieure de la moelle épinière. Cependant, en raison de ses effets secondaires notables, tels que la sédation, l'hypotension et la bradycardie, son utilisation pour prévenir l'hyperalgésie postopératoire n'est pas recommandée.

Lorsqu'elle est administrée par voie péridurale, la clonidine peut réduire la douleur postopératoire. La dose efficace se situe entre 0,5 et 1 µg/kg/h, et elle doit être associée à un morphinique ou à un anesthésique local pour optimiser son efficacité [40,41].

Magnésium est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA par inhibition du flux calcique intracellulaire. L'administration intraveineuse de magnésium n'est pas recommandée car elle ne permet pas de réduire les douleurs postopératoires [41].

Gabapentinoïdes : l'utilisation de gabapentine ou de la prégabaline en prémédication permet de réduire l'intensité douloureuse des 24 premières heures postopératoires, la consommation de morphine et le risque de nausées-vomissements. Les gabapentinoïdes n'ont pas leur place en utilisation systématique en péri-opératoire et ne sont pas recommandés pour la prise en charge de la DPO. Les patients qui semblent tirer le plus de bénéfice des gabapentinoïdes en postopératoire immédiat sont les patients opérés de chirurgies lourdes pronociceptives comme les arthroplasties, la chirurgie du rachis et les amputations[14-16,42].

B-Analgésie par voie locorégionale

Les anesthésiques locaux (AL) sont des stabilisants de membrane qui interrompent de manière réversible la transmission de l'influx nerveux en bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants des fibres nerveuses sans endommager le nerf. Cela permet d'anesthésier la zone correspondant à l'innervation du site d'administration. En outre, ces agents possèdent des effets anti-inflammatoires propres et ont la capacité de réguler la réponse inflammatoire, ce qui contribue à diminuer la sensibilisation du système nerveux suite à une lésion tissulaire (responsable de l'hyperalgésie). Cela permet de réduire la morbidité postopératoire et de favoriser une récupération plus rapide. Le métabolisme des AL de type amino-amide (comme la lidocaïne, la ropivacaïne, la bupivacaïne et la mepivacaïne) est principalement hépatique. En revanche, les AL de type amino-ester (comme la procaine et la chlorprocaine) sont hydrolysés par les pseudo-cholinestérases plasmiques. La bupivacaïne (à des concentrations de 0,125 % et 0,25 %) et la ropivacaïne (à 0,1 % et 0,2 %) sont particulièrement privilégiées, cette dernière ayant un indice thérapeutique plus élevé et offrant ainsi une sécurité accrue en cas d'injection intravasculaire accidentelle.

En termes de toxicité, la plupart des anesthésiques locaux peuvent être toxiques à divers niveaux : au niveau du système nerveux central, ils peuvent provoquer des troubles sensoriels,

tels qu'un goût métallique, un engourdissement de la langue ou des lèvres, des troubles auditifs et visuels, des tremblements, des vertiges, des étourdissements, des convulsions généralisées et même un coma. À des concentrations plus élevées, ils peuvent être cardiotoxiques, entraînant des effets inotropes, chronotropes et dromotropes négatifs, ce qui peut conduire à une asystolie, une hypotension et une bradycardie. Il existe également un risque de réaction allergique, qui peut se manifester sous forme d'urticaire ou, dans des cas plus graves, d'un choc anaphylactique.

L'analgésie locorégionale comprend deux principales modalités : l'analgésie péri-médullaire, avec l'analgésie intrathécale utilisant la morphine pour sa simplicité et son efficacité dans les douleurs intenses mais limitée par la nécessité d'une injection unique sans cathéter pour éviter les risques neurologiques et infectieux, et l'analgésie péridurale postopératoire recommandée pour les chirurgies thoraciques ou abdominales majeures, offrant diverses méthodes d'administration comme le bolus, la perfusion continue et l'analgésie contrôlée par le patient. Les blocs péri-nerveux plexiques ou tronculaires, tels que le bloc interscalénique pour l'épaule et le bloc du nerf sciatique pour le membre inférieur, sont privilégiés pour leur efficacité et leurs faibles effets adverses par rapport aux techniques péri-médullaires, tandis que les infiltrations locales utilisant des anesthésiques comme la ropivacaïne offrent une alternative sans repérage nerveux spécifique pour bloquer la douleur dans les zones chirurgicales spécifiques.

La surveillance postopératoire de l'analgésie par voie périmédullaire vise à évaluer la qualité de l'analgésie et du bloc sensitif, ainsi que la satisfaction des patients, tout en détectant les effets secondaires et complications éventuelles. Les patients à faible risque peuvent être surveillés dans des services chirurgicaux réguliers, tandis que ceux présentant des risques médico-chirurgicaux particuliers nécessitent une surveillance en soins intensifs. Cette surveillance inclut la mesure de la pression artérielle, l'évaluation du niveau sensitif par des tests simples comme le « pique-touche » ou l'utilisation de glaçons, et l'évaluation du bloc moteur avec le score de Bromage. [32]: 0 : absence de bloc moteur ; 1 : impossibilité de surélever les jambes étendues ; 2 : flexion des genoux impossible ; 3 : flexion des chevilles impossible.

Pour la voie intrathécale, la surveillance en SSPI ou soins intensifs est indiquée à l'exception des patients jeunes et ayant reçu une dose inférieure ou égale à 200 µg de morphine. Pour l'analgésie locale périphérique, caractérisée par une absence notable d'effets adverses, l'accent est mis sur la vérification régulière de l'efficacité du bloc sensitif et la prévention des blocs moteurs intempestifs pouvant compromettre la rééducation ou le positionnement du membre.

Les complications de l'analgésie périmédullaire peuvent survenir à différents niveaux et impliquent le cathéter, les médicaments administrés et les techniques utilisées. Les céphalées

postopératoires précoces peuvent résulter d'une brèche méningée, plus fréquente lors des injections intrathécales, ou involontaire lors des injections péridurales, bien que leur risque diminue avec l'âge du patient et le type d'aiguille utilisée. Les complications neurologiques, telles que les paresthésies ou la paraplégie due à un hématome péridural, bien que rares, nécessitent une décompression rapide pour éviter des dommages permanents. La migration accidentelle du cathéter dans l'espace sous-arachnoïdien est rare mais peut entraîner une rachianesthésie intense avec bloc moteur. Les erreurs de branchement sur la voie veineuse, surtout avec les anesthésiques locaux, sont graves et nécessitent des mesures préventives rigoureuses. Les complications liées aux anesthésiques locaux incluent des effets hémodynamiques et peuvent causer des troubles du rythme ou un collapsus en cas d'injection intra-vasculaire ou intrathécale. Les solutions à faible concentration de bupivacaïne réduisent les risques de complications sympathiques et permettent de prévenir l'hypotension artérielle et la rétention urinaire. Enfin, l'administration de morphiniques par voie périmédullaire présente un risque accru de dépression respiratoire, surtout à des doses élevées, nécessitant une surveillance attentive.

Les échecs de l'analgésie postopératoire peuvent être causés par une insuffisance de dose, une tachyphylaxie ou des problèmes techniques comme le mauvais positionnement du cathéter, nécessitant parfois l'ajustement du traitement pour assurer une analgésie adéquate [42-46].

APPROCHE MULTIMODALE DE L'ANALGESIE POSTOPERATOIRE.

L'analgésie multimodale implique la combinaison de divers médicaments analgésiques et techniques qui agissent sur des sites différents et complémentaires, entraînant des interactions potentielles additive ou synergique. Le choix de la stratégie analgésique doit prendre en compte de nombreux facteurs, tels que le parcours personnel du patient, ses expériences antérieures en matière de gestion de la douleur, et le type de chirurgie, notamment le risque de chronicisation de la douleur postopératoire.

Les combinaisons médicamenteuses incluent largement l'analgésie locorégionale ainsi que des agents antihyperalgésiques, dès la prémédication. L'épargne morphinique est une règle fondamentale, car elle peut diminuer les effets secondaires morphiniques et les phénomènes d'hyperalgésie périopératoire. Le concept d'analgésie multimodale a considérablement évolué au cours des 15 dernières années, s'intégrant dans une approche globale visant à optimiser les soins pour améliorer le confort du patient et réduire la morbidité postopératoire tout en raccourcissant le parcours de soins[47-48].

CONCLUSION

La pharmacothérapie de la douleur postopératoire aiguë repose sur une approche multimodale, combinant différents types

d'analgésiques pour optimiser le soulagement de la douleur tout en minimisant les effets indésirables. Il est essentiel que les praticiens évaluent soigneusement les besoins en analgésiques de chaque patient et ajustent le traitement en fonction de la sévérité de la douleur et des caractéristiques individuelles. Il est essentiel de prendre en compte l'efficacité de la technique d'analgésie postopératoire pour contrôler la douleur postopératoire (DPO) ainsi que les possibilités de surveillance et de traitement afin d'assurer la sécurité du patient. Chez l'adulte et l'enfant, si la structure ne permet pas d'assurer un niveau de surveillance adéquat ou de gérer les complications potentielles, une PCA (Patient-Controlled Analgesia) ou une anesthésie péridurale ne seront pas retenues. Une prise en charge efficace de la douleur postopératoire est essentielle pour assurer le bien-être et la récupération optimale des patients après une chirurgie.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interest.

REFERENCES

1. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979 Jun;6(3):249. PMID: 460932.
2. Boccard E, Deymier V. *Pratique du traitement de la douleur*. 1st ed. Institut UPSA de la douleur; 2006.
3. Martinez VA, Baudic S, Fletcher D. Douleurs chroniques postchirurgicales. In: *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2013 Jun 1;32(6):422-435. Elsevier Masson.
4. Dang-Vu B-H. Maniement des antalgiques en pratique quotidienne. *Douleur Santé Mentale*. 2009 Jun.
5. Perruchoud C, Albrecht E, Moret V. *Manuel pratique d'algologie : Prise en charge de la douleur chronique*. Sciences de la santé. Elsevier; 2017 Aug 29.
6. Serrie A, Delorme C, Navez ML. *Médecine de la douleur pour le praticien*. Sci Santé. Elsevier; 2020 Feb 4.
7. Beaulieu P. *La douleur : Guide pharmacologique et thérapeutique*. Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal; 2013 Sep. 1.
8. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014 Jan-Feb;71(1):11-23. PMID: 24779190.
9. Klotz U. Paracetamol (acetaminophen) - a popular and widely used non opioid analgesic. *Arzneimittelforschung*. 2012 Aug;62(8):355-9. doi: 10.1055/s-0032-1321785. Epub 2012 Aug 1. PMID: 22855300.
10. Kress HG, Untersteiner G. Clinical update on benefit versus risks of oral paracetamol alone or with codeine: still a good option? *Curr Med Res Opin*. 2017 Feb;33(2):289-304. doi: 10.1080/03007995.2016.1254606. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27842443.
11. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2012;11(1):52-64. doi: 10.2174/187152312803476255. PMID: 22934743.
12. 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 Mar;106(3):292-7. doi: 10.1093/bja/aeq406. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21285082.
13. Warner TD, Mitchell JA. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 2008;371(9608):270-3.
14. Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesth Reanim.* 2016 Dec 1;2(6):421-30.
15. Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Wu CL, Sluka KA, Brennan TJ, Chou R. Research gaps in practice guidelines for acute postoperative pain management in adults: findings from a review of the evidence for an American Pain Society clinical practice guideline. *J Pain.* 2016 Feb;17(2):158-66. doi: 10.1016/j.jpain.2015.10.023. Epub 2015 Dec 21. PMID: 26719073.
16. Viel E, Jaber S, Ripart J, Navarro F, Eledjam JJ. Analgésie postopératoire chez l'adulte (ambulatoire exclue). EMC. 2007;36-396.
17. Evans MS, Lysakowski C, Tramèr MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth.* 2008 Nov;101(5):610-7. doi: 10.1093/bja/aen267. Epub 2008 Sep 15. PMID: 18796441.
18. Lee S, Lee S, Kim H, Oh C, Park S, Kim Y, Hong B, Yoon S, Noh C, Ko Y. The analgesic efficacy of nefopam in patient-controlled analgesia after laparoscopic gynecologic surgery: a randomized, double-blind, non-inferiority study. *J Clin Med.* 2021 Mar 3;10(5):1043. doi: 10.3390/jcm10051043. PMID: 33802457; PMCID: PMC7959469.
19. Jung KT, So KY, Kim SC, Kim SH. Effect of nefopam-based patient-controlled analgesia with and without fentanyl on postoperative pain intensity in patients following laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, controlled, double-blind non-inferiority trial. *Medicina (Kaunas).* 2021 Mar 27;57(4):316. doi: 10.3390/medicina57040316. PMID: 33801705; PMCID: PMC8067158.
20. Na HS, Oh AY, Ryu JH, Koo BW, Nam SW, Jo J, Park JH. Intraoperative nefopam reduces acute postoperative pain after laparoscopic gastrectomy: a prospective, randomized study. *J Gastrointest Surg.* 2018 May;22(5):771-7. doi: 10.1007/s11605-018-3681-5. Epub 2018 Jan 26. PMID: 29374350.
21. Lim H, Kang S, Kim B, Ko S. Comparison between preoperative and intraoperative administration of nefopam for acute and chronic postoperative pain in colon cancer patients: a prospective, randomized, double-blind study. *World J Surg.* 2019 Dec;43(12):3191-7. doi: 10.1007/s00268-019-05119-3. PMID: 31485809.
22. Park YB, Ha CW, Cho SD, Lee MC, Lee JH, Seo SS, Kang SB, Kyung HS, Choi CH, Chang N, Rhim HY, Bin SI. A randomized study to compare the efficacy and safety of extended-release and immediate-release tramadol HCl/acetaminophen in patients with acute pain following total knee replacement. *Curr Med Res Opin.* 2015 Jan;31(1):75-84. doi: 10.1185/03007995.2014.975338. Epub 2014 Oct 31. PMID: 25299350.
23. Mattar OM, Abdalla AR, Shehata MSA, Ali AS, Sinokrot M, Abdelazeim BA, Taher A, Samy A, Mahmoud M, Abbas AM. Efficacy and safety of tramadol in pain relief during diagnostic outpatient hysteroscopy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2019 Mar;111(3):547-52. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.026. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30711222.
24. Bonnet F, Vigneau A, Ruscio L. Autres analgésiques postopératoires. *Analgésie postopératoire.* Paris: Masson; 2004. p. 91-100.
25. Aubrun F, Bobineau I, Cognet V. Quel avenir pour les antalgiques de palier II ?. In: 53e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. 2011.
26. Lyngstad G, Skjelbred P, Swanson DM, Skoglund LA. Analgesic effect of oral ibuprofen 400, 600, and 800 mg; paracetamol 500 and 1000 mg; and paracetamol 1000 mg plus 60 mg codeine in acute postoperative pain: a single-dose, randomized, placebo-controlled, and double-blind study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021 Dec;77(12):1843-52. doi: 10.1007/s00228-021-03231-9. Epub 2021 Oct 16. PMID: 34655316; PMCID: PMC8585829.
27. Franceschi F, Iacomini P, Marsiliani D, Cordischi C, Antonini EF, Alesi A, Giacobelli D, Zuccalà G. Safety and efficacy of the combination acetaminophen-codeine in the treatment of pain of different origin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Aug;17(16):2129-35. PMID: 23893177.
28. Aubrun F. Morphiniques périopératoires: où en est-on. In: SFAR Le Congrès. 2018;22.
29. Meylan N. Le rôle de la morphine intrathécale dans le contrôle de la douleur postopératoire: une revue systématique et méta-analyse d'essais randomisés et contrôlés. Geneva: University of Geneva; 2009.
30. Lemacha K. Antalgiques morphiniques et dérivés dans la prise en charge de la douleur: limites et contraintes de prescription. 2021.
31. Chevillotte J. L'utilisation de la morphine injectable en postopératoire [Postoperative use of injectable morphine]. *Rev Infirm.* 2009 Jul-Aug;(152):35-7. French. PMID: 19702024.
32. Aubrun F, Benhamou D, Bonnet F, Bressand M, Chauvin M, Ecoffey C, editors. Attitude pratique pour la prise en charge de la douleur postopératoire. Conférence de consensus. Paris: SFAR; Elsevier; 1999.
33. Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage.* 2005 Mar;29(3):297-326. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.07.005. PMID: 15781180.
34. Davis MP, Fernandez C, Regel S, McPherson ML. Does nalbuphine have a niche in managing pain? *J Opioid Manag.* 2018 Mar/Apr;14(2):143-151. doi: 10.5055/jom.2018.0441. PMID: 29733100.
35. Le Daré B, Pelletier R, Morel I, Gicquel T. Histoire de la kétamine : une molécule ancienne qui a toujours la cote [History of Ketamine: An ancient molecule that is still popular today]. *Ann Pharm Fr.* 2022 Jan;80(1):1-8. French. doi: 10.1016/j.pharma.2021.04.005. Epub 2021 Apr 26. PMID: 33915159.
36. Chizh BA. Low dose ketamine: a therapeutic and research tool to explore N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-mediated plasticity in pain pathways. *J Psychopharmacol.* 2007 May;21(3):259-71. doi: 10.1177/0269881105062484. PMID: 17591654.
37. Muir WW. NMDA receptor antagonists and pain: ketamine. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2010 Dec;26(3):565-78. doi: 10.1016/j.cveq.2010.07.009. PMID: 21056300.
38. Liang S, Xing M, Jiang S, Zou W. Effect of Intravenous Dexamethasone on Postoperative Pain in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2022 Mar;25(2):E169-E183. PMID: 35322969.
39. Casas-Arroyave FD, Osorno-Upegui SC, Zamudio-Burbano MA. Therapeutic efficacy of intravenous lidocaine infusion compared with thoracic epidural analgesia in major abdominal surgery: a noninferiority randomised clinical trial. *Br J Anaesth.* 2023 Nov;131(5):947-954. doi: 10.1016/j.bja.2023.07.032. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37758623.
40. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, Kurz A, Mrkobrada M, Alonso-Coello P, Villar JC, Sigamani A, Biccard BM, Meyhoff CS, Parlow JL. Clonidine chez les patients subissant une chirurgie non cardiaque. *N Engl J Med.* 2014 Apr 17;370(16):1504-13.
41. Beloeil H. Anesthésie sans opiacés. *Anesthésie & Réanimation.* 2018 May 1;4(3):215-8.
42. Martinez V, Carles M, Marret E, Beloeil H; Regional Anaesthesia and Pain Committee of the French Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. Perioperative use of gabapentinoids in France. Mismatch between clinical practice and scientific evidence. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2018 Feb;37(1):43-47. doi: 10.1016/j.accpm.2017.01.010. Epub 2017 Mar 28. PMID: 28363848.
43. Nouette-Gaulain K, Capdevila X, Robin F, Beloeil H. Émulsions lipidiques intraveineuses et toxicité systémique des anesthésiques locaux: mécanismes et limites [Intravenous lipid emulsion and local anesthetic-induced systemic toxicity:

mechanisms and limits]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2014 Jun;33(6):411-7. French. doi: 10.1016/j.annfar.2014.03.012. Epub 2014 Jun 20. PMID: 24954124.

44. Van Wicklin SA. Safe and Effective Use of Local Anesthetics. *Plast Aesthet Nurs (Phila).* 2024 Jul-Sep;44(3):172-179. doi: 10.1097/PSN.0000000000000580. Epub 2024 Jul 3. PMID: 39028470.

45. Becker DE, Reed KL. Local anesthetics: review of pharmacological considerations. *Anesth Prog.* 2012 Summer;59(2):90-101; quiz 102-3. doi: 10.2344/0003-3006-59.2.90. PMID: 22822998; PMCID: PMC3403589.

46. Barletta M, Reed R. Local Anesthetics: Pharmacology and Special Preparations. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019 Nov;49(6):1109-1125. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.07.004. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31474415.

47. Aubrun F. Approche multimodale de l'analgésie. *Le Congrès Médecins. Les Essentiels. SFAR.* 2013.

48. Raeder J. Pain treatment and prophylaxis on pain. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2022 Dec;35(6):684-690. doi: 10.1097/ACO.0000000000001190. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36155493.