

Anesthésiologie

CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES^{MC}

TEL QUE PRÉSENTÉ
DANS LE DÉPARTEMENT
D'ANESTHÉSIOLOGIE,
FACULTÉ DE MÉDECINE,
UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens dans le traitement de la douleur postopératoire

PIERRE BEAULIEU, M.D., PH.D., FRCA

Le traitement de la douleur postopératoire aiguë demeure sous-optimal. En effet, près de 80 % des patients signalent une douleur modérée à extrême après une intervention chirurgicale. L'utilisation d'une analgésie équilibrée – une association d'opioïdes, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'anesthésie locale – permet un meilleur soulagement de la douleur et réduit le risque d'effets indésirables¹. Les AINS non sélectifs jouent un rôle dans le traitement de la douleur postopératoire, mais les craintes à propos de leurs effets indésirables, tels qu'un taux accru d'hémorragie, ont limité leur utilisation. Les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase (COX)-2 (coxibs) procurent le même soulagement de la douleur que les AINS non sélectifs, mais ils sont associés à des effets indésirables moins nombreux²⁻⁴. Des essais cliniques ont également démontré l'efficacité et l'innocuité du célécoxib et du rofécoxib pour soulager la douleur postopératoire et procurer une analgésie préventive. De nouveaux agents tels que le valdécoxib et l'étoricoxib ont également démontré leur efficacité dans ces situations, bien que certaines études n'aient pas montré ces effets bénéfiques. En plus des effets indésirables, des facteurs tels que le délai d'action, la durée d'action, le degré maximum de soulagement de la douleur et d'autres facteurs utiles dans le contexte de la douleur postopératoire, peuvent jouer un rôle dans la détermination de l'efficacité analgésique globale de ces composés.

L'objectif du soulagement de la douleur postopératoire est d'obtenir une analgésie optimale, permettant un rétablissement rapide des fonctions physiologiques de l'organisme avec des effets indésirables minimes. En outre, le traitement efficace de la douleur postopératoire aiguë peut réduire l'incidence de la douleur chronique après une intervention chirurgicale.

DOULEUR INFLAMMATOIRE

Le traumatisme chirurgical entraîne une réponse systémique que l'on a bien décrite. Les métabolites provenant des réactions en cascade de l'acide arachidonique dont sont issues les prostaglandines, peuvent jouer un rôle important dans la médiation de certaines de ces réponses¹. Des progrès récents dans la neurobiologie de la douleur inflammatoire ont démontré que de nombreux médiateurs et systèmes peuvent activer et sensibiliser des nocicepteurs tels que le potassium et les ions hydrogène, les kinines, les peptides, les prostaglandines (PGE₂, PGI₂), l'histamine, la sérotonine, les cytokines inflammatoires, les neurotrophines, le NO, les protéases, les acides aminés excitateurs, etc. Le processus inflammatoire déclenché par les prostaglandines est caractérisé par une vasodilatation et une perméabilité vasculaire accrue, suivies d'une hyperalgie et d'une diminution du seuil de la douleur².

LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

De nombreux AINS ont été mis au point depuis la découverte de l'aspirine en 1853. En fait, plus de 50 AINS et plus de 200 composés à base d'aspirine sont actuellement commercialisés aux États-Unis. Plus de 13 millions de personnes utilisent un AINS tous les jours et le nombre annuel de prescriptions d'AINS au Canada est de 10 millions.

Comité de l'éducation médicale continue

Département d'anesthésiologie
Université de Montréal

Pierre Drolet, MD
Président et Éditeur
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Jean-François Hardy, MD
Directeur du département

François Donati, MD
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Edith Villeneuve, MD
Hôpital Ste-Justine

Robert Blain, MD
Institut de Cardiologie de Montréal

Normand Gravel, MD
CHUM

Robert Thivierge, MD
Vice-doyen

Formation Continue
Université de Montréal

Université de Montréal Département d'anesthésiologie Faculté de médecine

C.P. 6128, Succursale Centre-ville
Montréal (Québec) H3C 3J7
Pavillon principal, bureau S-712
Tél. : (514) 343-6466
Fax : (514) 343-6961
Courriel : anesth@medclin.umontreal.ca


**Université
de Montréal**
Faculté de médecine
Département d'anesthésiologie

Le contenu rédactionnel d'*Anesthésiologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par le Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

Disponible sur Internet
www.anesthesiologieconferences.ca

Les AINS comprennent divers agents appartenant à des classes chimiques différentes : les salicylates (aspirine, diflunisal), les dérivés de l'indole (indométhacine, kétorolac), les oxicams (piroxicam, méloxicam), les dérivés de l'acide propionique (ibuprofène, kétoprofène, naproxène) et les fénamates (acide ménémanique). L'acétaminophène (le paracétamol en Europe), un dérivé de l'acétanilide, qui n'est pas à proprement parler un AINS, est utilisé comme un analgésique pour le soulagement de la douleur d'intensité légère à modérée et comme un agent antipyrétique. Une préparation intraveineuse, qui est commercialisée dans certains pays européens sous la forme d'un promédicament (propacétamol), devrait être bientôt disponible au Canada.

La plupart des AINS ont trois principaux types d'effets : effets analgésiques, effets anti-inflammatoires et effets antipyrétiques. Ils sont pratiquement tous analgésiques et antipyrétiques, mais le degré de leur effet anti-inflammatoire varie.

LES ÉICOSANOÏDES ET LES PROSTAGLANDINES

Les éicosanoïdes sont produits à partir de l'acide arachidonique après sa libération de la membrane cellulaire par la phospholipase A₂ en réponse à divers stimuli³. L'acide arachidonique est ensuite métabolisé par l'arachidonate cyclooxygénase (COX) pour produire les prostaglandines et les thromboxanes. En 1990, deux isoformes de la COX (COX-1 et COX-2) ont été découverts et ultérieurement clonés. La COX-1 est présente sous forme constitutive dans presque tous les tissus. Elle produit les prostaglandines et des substances connexes, assurant la transmission de signaux entre cellules et l'homéostasie dans de nombreux organes (p. ex. l'estomac, les poumons, les reins et autres). En revanche, la COX-2 s'exprime sous forme constitutive dans le système nerveux central et dans les voies urogénitales où elle a une faible activité basale. Dans les états inflammatoires, la production de COX-2 est induite dans les macrophages, les cellules endothéliales et les synoviocytes par les médiateurs de l'inflammation, incluant les cytokines et les lipopolysaccharides. On pense que l'inhibition de la COX-1 est responsable des effets indésirables gastro-intestinaux et rénaux des AINS traditionnels, alors que l'inhibition de la COX-2 produit les effets anti-inflammatoires. La plupart des AINS utilisés actuellement sont des inhibiteurs des deux isoenzymes, bien que le degré d'inhibition puisse varier (tableau 1)⁴.

EFFETS INDÉSIRABLES FRÉQUENTS DES AINS

Les AINS sont responsables de près d'un quart des réactions indésirables signalées officiellement. La commercialisation récente des inhibiteurs de la COX-2 offre les moyens potentiels de réduire les effets indésirables des AINS. On estime que la fréquence de l'hémorragie des voies digestives hautes, de l'insuffisance cardiaque congestive et de l'insuffisance rénale aiguë associées à l'utilisation des AINS est de 18, 22 et 10 épisodes,

TABLEAU 1 : Sélectivité des AINS pour la COX-1 et la COX-2⁴

Inhibiteur préférentiel de la COX-1	– aspirine, indométhacine, piroxicam;
Inhibiteur non sélectif de la COX	– diclofénac, ibuprofène, naproxène;
Inhibiteur préférentiel de la COX-2	– méloxicam, nimésulide;
Inhibiteur sélectif de la COX-2	– célécoxib, rofécoxib, valdécoxib, parécoxib, étoricoxib

respectivement, pour 100 000 patients chaque année⁵. Le grand nombre de patients présentant des complications est un problème sous-estimé.

Troubles gastro-intestinaux

La COX-1 est responsable de la synthèse des prostaglandines qui inhibent normalement la sécrétion d'acide au niveau gastrique, protègent la muqueuse et modulent son flot sanguin. Les effets indésirables des AINS les plus fréquents et importants sont l'ulcération gastro-intestinale et les complications gastro-intestinales graves (p. ex. perforation et hémorragie). Les estimations montrent qu'aux États-Unis, environ 107 000 patients (3900 au Canada) sont hospitalisés chaque année en raison de complications gastro-intestinales liées aux AINS et 16 500 (365 au Canada) décès liés aux AINS sont enregistrés uniquement chez des patients atteints d'arthrite⁶. En outre, le taux de mortalité parmi les patients hospitalisés pour des complications hémorragiques graves liées aux AINS est de 10 à 15 %⁷. Fréquemment, des complications gastro-intestinales graves surviennent en l'absence de signes avant-coureurs et des études prospectives montrent que plus de 80 % des patients présentant ces complications ne souffraient pas antérieurement d'une affection gastro-intestinale.

Des études épidémiologiques et cliniques ont identifié d'importants facteurs de risque de gastropathie liée aux AINS : l'âge avancé, de fortes doses d'AINS, des complications gastro-intestinales antérieures, une infection par *Helicobacter pylori* et l'utilisation d'anticoagulants ou de corticostéroïdes.

Des études sur l'innocuité gastro-intestinale des inhibiteurs de la COX-2 ont été effectuées récemment. Les études sur le rofécoxib (VIGOR⁸ et ADVANTAGE⁹) et le célécoxib (CLASS¹⁰ et SUCCESS¹¹) menées auprès de plus de 39 000 patients atteints d'arthrose ou de polyarthrite rhumatoïde ont démontré une efficacité équivalente à celle notée avec les AINS non sélectifs et un taux moins élevé d'effets indésirables gastro-intestinaux. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 offrent un traitement efficace de la douleur et de l'inflammation tout en réduisant le risque de gastropathie. Cependant, dans l'étude CLASS (célécoxib), l'utilisation concomitante d'aspirine pour la prophylaxie cardiovasculaire annule les avantages gastro-intestinaux du coxib comparative-

ment aux AINS non sélectifs. En outre, dans cette étude, la tendance du célécoxib à être supérieur n'était plus apparente à la fin de l'étude (12 mois), alors qu'elle était apparente à 6 mois¹².

Réactions cutanées

Les réactions cutanées sont le deuxième effet indésirable souvent retrouvé avec les AINS, en particulier de l'acide méfénamique (fréquence de 10 à 15 %) et du sulindac (fréquence de 5 à 10 %). Les patients peuvent présenter des affections cutanées variant de l'éruption légère, l'urticaire et la photosensibilité, à des affections plus graves et potentiellement mortelles, bien que rares.

EFFETS INDÉSIRABLES CARDIOVASCULAIRES

Effets cardiovasculaires thrombotiques

L'aspirine est un inhibiteur plus puissant de la COX-1 que de la COX-2, et à faibles doses, elle inhibe sélectivement la formation du thromboxane A₂ (TXA₂) sans inhiber la synthèse de la prostacycline (PGI₂). Contrairement à l'aspirine, les autres AINS conventionnels inhibent les cyclooxygénases de façon plus égale. Cependant, les effets cardioprotecteurs de ces agents n'ont pas été définis clairement. Les conséquences de l'inhibition de l'activité de la prostacycline en l'absence de l'inhibition concomitante du TXA₂ (comme c'est le cas avec les coxibs) ne sont pas claires actuellement. Les données provenant d'une étude clinique (étude VIGOR) ont révélé une divergence d'un facteur de 5 dans les taux d'infarctus du myocarde entre un coxib et un AINS conventionnel⁸.

Fonction cardiaque

L'une des craintes à propos de l'usage des AINS est leur association apparente avec l'insuffisance cardiaque congestive¹³. L'insuffisance cardiaque congestive associée aux AINS est plus probable chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie de quelque forme que ce soit¹⁴. L'utilisation des AINS chez les patients âgés prenant des diurétiques est associée à un risque deux fois plus élevé d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive comparativement au traitement avec un diurétique uniquement¹⁵.

Tension artérielle et œdème

Les AINS ont des effets potentiels sur la tension artérielle systémique et l'œdème périphérique par la voie de la rénine-angiotensine, causant une altération de la rétention du sodium et de l'eau dans les reins et l'inhibition des prostaglandines vasodilatatrices. Dans deux méta-analyses, les AINS ont eu des effets légers, mais significatifs, sur la tension artérielle, principalement chez les patients hypertendus recevant des antihypertenseurs chez qui les AINS causent une légère élévation (< 5 mm Hg) de la tension artérielle systolique^{16,17}. L'incidence et le degré d'hypertension associés aux inhibiteurs de la COX-2 se situent dans les limites de ceux observés avec les AINS non spécifiques¹⁸. L'œdème

périphérique est un effet indésirable occasionnel associé à tous les AINS. Le degré de l'œdème est généralement mineur et réversible lorsque l'on arrête le traitement.

Effets indésirables rénaux

Les doses thérapeutiques d'AINS chez les sujets en bonne santé ne constituent qu'une faible menace pour la fonction rénale. Cependant, chez certains patients sensibles, elles causent une insuffisance rénale due à l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines (PGE₂, PGI₂) intervenant dans le maintien du flot sanguin rénal, et plus particulièrement dans la vasodilatation compensatoire produite par la PGE₂ en réponse à l'action de la norépinéphrine ou de l'angiotensine II. Les patients qui présentent un risque d'apparition d'une dysfonction rénale sont les patients âgés et ceux qui souffrent de diabète, d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque congestive. Les deux isoformes de la COX sont exprimés dans les reins sous forme constitutive et inductible. Par conséquent, les inhibiteurs de la COX-2 peuvent causer une rétention sodique et réduire le débit de filtration glomérulaire comme les AINS non sélectifs¹⁷.

Effet des AINS sur l'hémostase

Le taux d'hémorragie pendant l'arthroplastie de la hanche a été de 1 à 2 fois plus élevé comparativement à celui noté chez les témoins lorsqu'on a utilisé des AINS non sélectifs pendant la période préopératoire immédiate¹⁹. En raison de l'inhibition réversible qu'ils exercent sur l'activité de la COX, les AINS peuvent inhiber l'agrégation plaquettaire. Cependant, cela n'est pas toujours le cas des nouveaux inhibiteurs de la COX-2. De fait, l'inhibition de la COX-2 par les coxibs peut augmenter le risque de formation d'un thrombus vasculaire en déséquilibrant les effets pro- et anti-plaquettaires : la synthèse de TXA₂ est principalement un effet induit par la COX-1, alors que la synthèse de la PGI₂ est un effet de la COX-2. Cet effet indésirable n'a pas été signalé avec les inhibiteurs non sélectifs de la COX. Bien que l'inhibition de la COX-1 entraîne une dysfonction plaquettaire, aucune étude prospective, randomisée et contrôlée démontrant une augmentation du taux d'hémorragie chez les patients qui recevaient des AINS n'a été effectuée²⁰.

Effets sur l'ostéogenèse et sur la cicatrisation

Ostéogenèse

Certains centres orthopédiques n'autorisent pas l'utilisation des AINS pour une analgésie postopératoire après des fractures ou une chirurgie orthopédique, car on pense qu'ils entravent l'ossification. Les seules données démontrant que les AINS entravent l'ossification proviennent d'expériences chez des animaux et d'une étude rétrospective chez des humains utilisant de fortes doses de kétorolac par voie intramusculaire après la fusion lombaire²¹, ainsi que d'une étude cas-témoins avec peu de patients examinant l'absence de guérison après fracture du fémur²². Les données précliniques démontrent que le rofécoxib n'inhibe pas l'activité

ostéogénique. Actuellement, une étude est en cours visant à démontrer que le rofécoxib n'entrave pas la fusion lombaire. En outre, une étude rétrospective regroupant plus de 300 patients qui ont subi une chirurgie de fusion spinale a démontré que le rofécoxib était associé à un taux de non-fusion similaire à celui noté avec le placebo²³.

Cicatrisation

Il n'existe pas de données spécifiques sur l'effet des AINS non sélectifs ou des coxibs sur la résistance des plaies, et les effets des AINS sur la cicatrisation sont donc incertains. Cependant, sur la base des résultats de nombreuses études cliniques chez des patients ayant subi une intervention chirurgicale, il n'y a pas de raison de soupçonner que l'une ou l'autre classe d'agents retarde ou empêche la guérison²⁴.

EFFICACITÉ DES AINS DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR POSTOPÉRATOIRE

Utilisation de l'acétaminophène et synergie entre l'acétaminophène et les AINS

Lorsque l'on s'efforce d'améliorer la maîtrise de la douleur postopératoire, on devrait utiliser l'acétaminophène de façon optimale²⁵. Cet agent peut être administré par voie orale, par voie rectale et dans de nombreux pays, par voie intraveineuse également. Trop souvent, les cliniciens utilisent l'acétaminophène à des doses trop faibles, en particulier lorsqu'il est administré par voie rectale. Chez les patients adultes, on doit administrer une dose d'au moins 1 g par voie orale, toutes les 6 heures. La dose maximale idéale est de 4 g par jour, mais des doses allant jusqu'à 6 g ont été utilisées sans problèmes chez des sujets en bonne santé. À cette dose, l'acétaminophène réduit la consommation de morphine et ses effets indésirables. Il améliore l'analgésie et augmente la satisfaction globale du patient²⁶. L'administration par voie rectale est très répandue dans de nombreux pays, mais par cette voie l'absorption du médicament est lente et variable. C'est pourquoi, certains ont recommandé l'utilisation d'une dose rectale initiale de 2 g, suivie de 1 g toutes les 4 heures. L'administration intraveineuse de propacétamol est préférable et à une dose de 1 g, 4 fois/24 heures, elle réduit la consommation de morphine (analgésie contrôlée par le patient) de près de 40 % après une intervention chirurgicale orthopédique²⁷.

On a également tendance à administrer des doses d'acétaminophène beaucoup trop faibles aux enfants. La dose recommandée, pour l'administration par voie rectale, est de 40 mg/kg pour la dose initiale, avec des doses subséquentes de 20 mg/kg toutes les 6 heures jusqu'à un maximum de 120 mg/kg sur une période de 24 heures²⁸.

On peut administrer conjointement des médicaments qui influent sur le même processus par des modes d'action différents pour obtenir des effets additionnels ou même synergiques. Des études chez l'animal ont documenté des effets synergiques entre l'acétaminophène et les AINS traditionnels^{29,30}.

Les auteurs d'une revue systématique récente de 33 études cliniques ont examiné les effets de l'acétaminophène par voie rectale et par voie parentérale avec ou sans AINS pour une analgésie postopératoire³¹. Ils ont constaté que l'acétaminophène par voie rectale et par voie parentérale avait un effet analgésique cliniquement significatif. En outre, l'utilisation concomitante de l'acétaminophène et d'un AINS était supérieure à l'acétaminophène seul, bien que l'association ne soit pas considérée comme étant supérieure à un AINS seul.

On a également signalé récemment une revue qualitative systématique d'études sur la douleur postopératoire comparant l'acétaminophène (minimum 1 g) aux AINS selon une méthodologie à double insu et randomisée³². Les auteurs ont démontré que l'acétaminophène avait une efficacité analgésique comparable à celle des AINS dans nombre des études examinées. Cependant, dans l'ensemble, les AINS semblaient être supérieurs pour le traitement de la douleur postopératoire, bien que les différences apparentes dans l'efficacité de l'acétaminophène et des AINS dépendent du type de chirurgie réalisée. Dans les chirurgies majeures et orthopédiques, l'efficacité des AINS et de l'acétaminophène semblait être comparable, alors que dans la chirurgie dentaire, les AINS semblaient être supérieurs.

Le très faible risque apparent associé au traitement par l'acétaminophène semble indiquer un rapport risque-bénéfice extrêmement favorable pouvant justifier que l'acétaminophène soit prescrit quasi-systématiquement comme traitement analgésique de fond. Lorsque les propriétés analgésiques additionnelles d'un AINS sont particulièrement souhaitables (p. ex. après une chirurgie relativement mineure ou ambulatoire) et lorsque les risques perçus associés aux AINS sont faibles, on peut donner la préférence aux AINS comme traitement analgésique de fond.

On notera que contrairement à l'ibuprofène, le rofécoxib, un inhibiteur spécifique de la COX-2, n'a pas eu d'effets analgésiques additifs lorsqu'il était administré conjointement avec l'acétaminophène dans une étude à double insu, contrôlée avec placebo sur les effets analgésiques de ces médicaments administrés à des enfants ayant subi une amygdalectomie³³.

Utilisation des AINS traditionnels

L'efficacité des AINS pour soulager la douleur postopératoire est bien établie lorsque des doses adéquates sont utilisées par rapport au type de chirurgie et au médicament spécifique choisi³⁴. Après une chirurgie mineure, les AINS sont aussi efficaces que les opioïdes pour maîtriser la douleur. Ils sont particulièrement efficaces pour soulager la douleur éprouvée après une chirurgie orthopédique et dentaire. Bien que l'on convienne généralement que les AINS sont moins puissants que les opioïdes pour le traitement de la douleur viscérale, ils peuvent réduire de 40 à 70 % la quantité d'opioïdes nécessaire après une chirurgie abdominale, lorsque les deux médicaments sont administrés en même temps³⁴. De fait, plusieurs AINS permettent de

réduire la consommation de morphine et améliorent l'analgésie lorsqu'ils sont administrés conjointement avec de la morphine (analgésie contrôlée par le patient). Cette interaction peut être pharmacocinétique ainsi que pharmacodynamique. Les AINS réduisent temporairement la fonction rénale, et l'administration conjointe de morphine et d'AINS empêche l'excrétion rénale de métabolites actifs de la morphine. Cela accroît la concentration plasmatique de la morphine et intensifie ses effets opioïdes et ses effets indésirables si les doses ne sont pas notablement réduites^{35,36}.

Quelle différence existe-t-il entre les AINS quant à leurs effets indésirables après une chirurgie majeure non urgente? Pour répondre à cette question, une étude multicentrique récente menée auprès de plus de 11 000 patients a démontré que le kétorolac, le diclofénac et le kétoprofène offrent la même innocuité pour soulager la douleur après une chirurgie majeure²⁷. On notera que dans cette importante cohorte (avec aucune différence entre les médicaments à l'étude), 155 patients (1,38 %) ont subi un événement indésirable grave, soit 19 décès (0,17 %), une hémorragie au site chirurgical (1 %), des réactions allergiques (0,12 %), une insuffisance rénale aiguë (0,09 %) et une hémorragie des voies digestives (0,04 %).

L'utilisation d'AINS pendant la période préopératoire chez des adultes, signalée dans la littérature, n'est pas concluante, bien que la plupart des études menées auprès de patients de consultation externe subissant une chirurgie ambulatoire indiquent que l'administration préopératoire d'AINS réduit les besoins d'analgésiques opioïdes pendant la période postopératoire initiale². Cependant, dans une revue systématique qualitative et quantitative, on a récemment évalué le rôle des AINS dans l'analgésie préventive pour soulager la douleur postopératoire³⁸. Les auteurs ont conclu que certains aspects de la maîtrise de la douleur postopératoire ont été améliorés par le traitement préventif dans 4 des 20 études examinées. Dans l'ensemble, les données ont démontré que les AINS administrés à titre préventif n'ont pas d'effets bénéfiques sur le plan analgésique comparativement à l'administration de ces médicaments après l'incision.

Utilisation des coxibs

Afin de minimiser les possibilités de complications hémorragiques au site chirurgical, ainsi que les lésions gastro-intestinales et rénales associées aux AINS classiques, les inhibiteurs plus spécifiques de la COX-2 sont de plus en plus utilisés comme adjuvants non opioïdes pour minimiser la douleur pendant la période périopératoire³⁹.

Douleur dentaire : Plusieurs études sur la douleur dentaire postopératoire aiguë ont été effectuées récemment⁴⁰⁻⁴⁴. Les résultats de ces études montrent que le rofécoxib est supérieur au placebo et est comparable aux AINS non sélectifs couramment utilisés ainsi qu'à la codéine associée à l'acétaminophène. Des résultats

semblables peuvent s'appliquer au parécoxib comparativement au kétorolac. Le délai d'action, l'effet maximum et la durée de l'analgésie sont d'importants facteurs⁴⁵. En outre, on a constaté que le valdécoxib est plus efficace que le rofécoxib pour soulager la douleur associée à une chirurgie buccale⁴⁶.

En ce qui concerne la chirurgie ambulatoire, les données préliminaires indiquent que le célécoxib (200 mg PO) est équivalent à l'acétaminophène (2 g PO) lorsqu'il est administré avant une intervention otorhinolaryngologique ambulatoire⁴⁷. Cependant, dans le contexte ambulatoire, le rofécoxib (50 mg PO) a produit une analgésie significativement plus efficace que l'acétaminophène (2 g PO) et le soulagement de la douleur était plus soutenu après la sortie de l'hôpital⁴⁸. Récemment, un inhibiteur de la COX-2 actif par voie parentérale, le parécoxib (20 à 40 mg IV), a été proposé comme alternative au kétorolac⁴⁹ et au diclofénac⁵⁰. En outre, en chirurgie orthopédique, le célécoxib (200 mg, 3 fois par jour) a été supérieur à l'hydrocodone (10 mg) associée à l'acétaminophène (1 g) pour réduire l'intensité maximale de la douleur et un moins grand nombre de patients recevant le célécoxib a présenté des effets indésirables⁵¹. L'administration de ce médicament expérimental avant et après l'intervention semble réduire de façon importante la consommation d'opioïdes. Cependant, dans une étude récente menée auprès de patients subissant une chirurgie des voies digestives basses, bien que le parécoxib IV ait diminué significativement les besoins d'opioïdes (analgésie contrôlée par le patient), il n'a pas amélioré le traitement de la douleur ou réduit les effets indésirables liés aux opioïdes pendant la période postopératoire initiale³⁰. Les auteurs ont indiqué que le parécoxib peut être plus efficace dans la prévention (par rapport au traitement) de la douleur aiguë. Une autre étude récente vient de démontrer que le valdécoxib est un analgésique qui réduit efficacement la consommation d'opioïdes chez les patients subissant une arthroplastie de la hanche et que son efficacité analgésique est supérieure à celle de la morphine seule⁵². Le degré d'efficacité du valdécoxib pour réduire la consommation d'opioïdes dans cette étude était comparable à celui d'autres inhibiteurs spécifiques de la COX-2. Les données actuelles confirment également les observations faites dans des études précédentes qui examinaient l'effet d'épargne du parécoxib sodique sur les opioïdes^{53,54}. Le parécoxib a démontré un effet postchirurgical d'épargne sur les opioïdes chez les femmes qui avaient subi une intervention gynécologique (incisions abdominales basses transverses et médianes)⁵⁵ et chez les patients qui avaient subi une chirurgie orthopédique⁵³.

En conclusion, les coxibs peuvent améliorer la qualité du rétablissement et la satisfaction du patient à l'égard du traitement de la douleur postopératoire. Cependant, d'autres études cliniques comparatives sont nécessaires pour définir le rôle optimal de l'inhibition de la COX-2 dans une chirurgie ambulatoire. L'utilisation d'analgésiques à longue durée d'action avant l'interven-

tion chirurgicale peut aider à éviter un état de sensibilisation, réduisant ainsi la douleur postopératoire.

Analgésie préventive : Les données sur les coxibs utilisés pour une analgésie préventive provenant d'études récentes ont démontré qu'une seule dose de rofécoxib, de célécoxib ou de parécoxib avant l'intervention chirurgicale réduisait la douleur postopératoire et l'utilisation de la morphine après l'intervention^{44,47,49,56-59}. Le rofécoxib a été plus efficace que le célécoxib pour une analgésie préventive. Les deux médicaments ont eu un effet analgésique similaire pendant la période postopératoire initiale, mais une dose de rofécoxib avant l'intervention a fourni un soulagement soutenu. En outre, la prémédication par voie orale avec une association d'acétaminophène (2 g) et de célécoxib (200 mg) a été efficace pour réduire la douleur et améliorer la satisfaction du patient après une chirurgie otorhinolaryngologique. Cependant, l'acétaminophène ou le célécoxib seuls n'ont pas été significativement plus efficaces que le placebo pour réduire la douleur postopératoire⁴⁷.

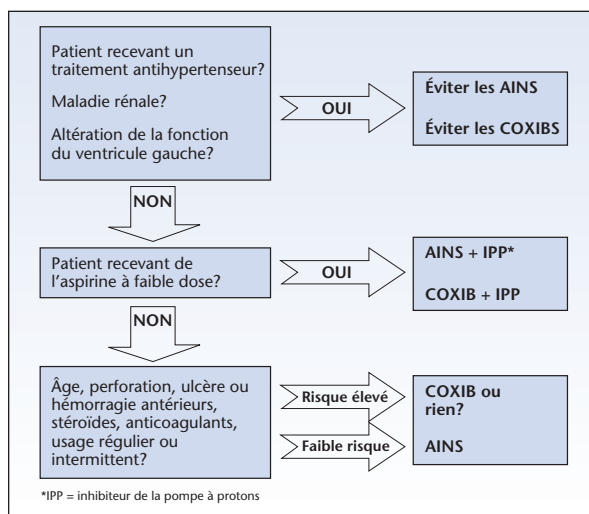
Pour la douleur postchirurgicale, le rofécoxib à 50 mg a été supérieur au placebo et similaire au naproxène dans toutes les mesures du soulagement de la douleur à l'aide d'une seule dose après une chirurgie orthopédique⁶⁰. En outre, le groupe recevant le rofécoxib a utilisé moins d'analgésique à base de narcotique et a signalé une douleur moindre lors de l'évaluation globale par rapport au groupe placebo. Une autre étude a montré que le rofécoxib par voie orale administré avant l'intervention n'a pas réduit la douleur postopératoire ou la consommation de morphine chez les patients ayant subi une prostatectomie radicale⁶¹. Enfin, le parécoxib (20 ou 40 mg IV) a été équivalent au kétorolac (30 mg IV), mais supérieur à la morphine IV (bien qu'à une dose unique de 4 mg) ou au placebo pour soulager la douleur postopératoire aiguë après une laparotomie gynécologique⁶².

LA MÉDECINE FACTUELLE DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR AVEC LES AINS

La médecine factuelle est l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse des meilleures données actuelles dans la prise de décisions concernant les soins des patients. Les analyses systématiques et les essais randomisés à grande échelle constituent les sources les plus fiables de données que l'on peut recueillir et peuvent être trouvés sur le Web à l'adresse suivantes: www.eban-do.com/index.htm. L'efficacité analgésique est exprimée comme le nombre nécessaire pour traiter (NNT) : le nombre de patients qui doivent recevoir le médicament actif pour obtenir un soulagement de la douleur d'au moins 50 % comparativement au placebo pendant une période de traitement de 6 heures. Les médicaments les plus efficaces ont un faible NNT d'environ 2.

Pour le soulagement de la douleur postopératoire, une seule dose orale d'aspirine est efficace. Avec une dose de 600/650 mg, le NNT est de 4,4 (pour une population de 6550 patients), mais elle est associée à des effets indésirables accrus (irritation gastrique et

FIGURE 1 : Usage des AINS et des inhibiteurs spécifiques de la COX-2 dans les traitements actuels



nausées). Une seule dose de 1g d'acétaminophène est également efficace et le NNT est de 3,8, d'après les informations de 2759 patients. Elle n'est pas associée à des effets indésirables accrus. Le piroxicam est un analgésique efficace lorsqu'il est administré en une seule dose de 20 mg et le NNT est de 1,9 (chez 310 patients). Le kétorolac a été évalué et avec des doses orales de 10 ou 20 mg, le NNT est de 2,6 et 1,8, respectivement, alors qu'avec une dose de 30 mg administrée par voie IM ou IV, le NNT est de 3,0 comparativement au placebo chez 607 patients. Avec l'administration d'une seule dose de 50 mg de diclofénac, le NNT est de 2,3 (pour 738 patients), alors que le NNT est de 2,4 avec une seule dose de 400 mg d'ibuprofène (pour 6358 patients).

Dans une revue systématique du rofécoxib chez des adultes souffrant de douleur postopératoire aiguë, les auteurs ont examiné son efficacité analgésique pendant une période de 6 heures, ainsi que la quantité et la qualité des données sur la durée prolongée de l'analgésie et les événements indésirables⁶³. Les auteurs ont conclu que le rofécoxib, à une dose de 2 à 4 fois supérieure à la dose habituelle quotidienne administrée pour la douleur chronique, est un analgésique par voie orale efficace lorsqu'il est administré à une dose unique pour la douleur aiguë. Le NNT pour le rofécoxib à une dose de 50 mg est de 2,3. Les limites dans le rapport des essais ne permettent pas de conclure que le rofécoxib offre une analgésie de plus longue durée ou d'établir son profil d'événements indésirables.

CONCLUSION

Les AINS sont des adjuvants importants pour le traitement de la douleur postopératoire. Ils peuvent être associés à des opioïdes et à des anesthésiques locaux lorsqu'on adopte une approche globale à l'égard du traitement de la douleur. Ils sont efficaces pour réduire la douleur et la consommation de morphine, mais les AINS traditionnels ne sont pas efficaces lorsqu'ils sont

administrés à titre préventif. L'acétaminophène seul ou en association est également efficace. On peut ajouter de l'acétaminophène à la prescription initiale d'AINS par voie orale. À mesure que la douleur diminue, on devrait prescrire de l'acétaminophène et des AINS en complément si nécessaire. On doit prescrire l'acétaminophène à des doses adéquates et à des intervalles réguliers. Les AINS sont associés à d'importants effets indésirables et on doit les prescrire à des groupes très spécifiques de patients (ceux qui n'ont pas d'antécédents de symptômes gastro-intestinaux, qui ont une fonction cardiaque et rénale normale et qui ne prennent pas d'anticoagulants ou de corticostéroïdes). Les nouveaux inhibiteurs de la COX-2, malgré leurs excellentes propriétés pharmacologiques et la publicité répandue sur leur utilisation, ne sont pas des médicaments « miracles ». Il semble également qu'ils soient associés à des effets indésirables et bien qu'ils puissent représenter une option plus sûre que les AINS non sélectifs, leur place définitive dans le traitement de la douleur postopératoire n'a pas encore été établie. L'usage clinique des AINS et des coxibs dans les traitements actuels est résumé dans la figure 1.

Références

- Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991;66:703-12.
- Souter AJ, Fredman B, White PF. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg* 1994;79:1178-90.
- Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 2001;294:1871-5.
- Bertolini A, Ottani A, Sandrini M. Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res* 2001;44:437-49.
- Bandolier, Evidence-based health care: <http://www.ebando.com/index.htm>
- Laine L. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1996;6:489-504.
- Peura DA. Gastrointestinal safety and tolerability of non-selective nonsteroidal anti-inflammatory agents and cyclooxygenase-2-selective inhibitors. *Clev Clin J Med* 2001;69:SI-31-9.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. au nom du VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
- Geba GP, Lisse JR, Polis AB et al. Gastrointestinal tolerability in primary care patients treated with naproxen or rofecoxib for osteoarthritis (OA): the ADVANTAGE trial [résumé]. *European League Against Rheumatism*, Prague, Czech Republic, 13 au 16 juin 2001.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. The CLASS study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000;284:1247-55.
- Goldstein JL, Eisen G, Bensen W et al. SUCCESS in osteoarthritis (OA) trial: celecoxib significantly reduces the risk of upper gastrointestinal (UGI) hospitalisations compared to diclofenac and naproxen in 13,274 randomized patients with OA [résumé]. *European League Against Rheumatism*, Prague, Czech Republic, 13 au 16 juin 2001.
- FDA Arthritis Advisory Committee, disponible à l'adresse : www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/
- Hillis WS. Areas of emerging interest in analgesia: cardiovascular complications. *Am J Ther* 2002;9:259-69.
- Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. *Arch Int Med* 2000;160:777-84.
- Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM et al. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Int Med* 1998;158:1108-12.
- Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.
- Brater DC. Renal effects of cyclooxygenase-2 selective inhibitors. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:15-20.
- Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol* 2002;89(suppl):18D-25D.
- Robinson CM, Christie J, Malcom-Smith N. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, perioperative blood loss, and transfusion requirements in elective hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1993;8:607-10.
- McCrary CR, Lindahl SGE. Cyclooxygenase inhibition for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2002;95:169-76.
- Glassman SD, Rose SM, Dimar JR et al. The effect of postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug administration on spinal fusion. *Spine* 1998;23:834-8.
- Giannoudis PV, MacDonald DA, Matthews SJ et al. Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:655-8.
- Reuben SS. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osteogenesis and spinal fusion. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:590-1.
- Sinatra R. Role of COX-2 inhibitors in the evolution of acute pain management. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:S18-27.
- Breivik H. Postoperative pain: toward optimal pharmacological and epidural analgesia. *Pain 2002 – An Updated Review: Refresher Course Syllabus*, publié sous la direction de MA Giamberardino, IASP Press, Seattle, 2002;337-49.
- Schug SA, Sidebotham DA, McGuinness M, Thomas J, Fox L. Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg* 1998;87:368-72.
- Delbos A, Boccard E. The morphine-sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:279-86.
- Birmingham PK, Tobin MJ, Fisher DM et al. Initial and subsequent dosing of rectal acetaminophen in children. *Anesthesiology* 2001;94:385-9.
- Wong S, Gardocki JF. Anti-inflammatory and antiarthritic evaluation of acetaminophen and its potentiation of tolmetin. *J Pharmacol Exp Therapeut* 1983; 226:625-32.
- Fletcher D, Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology* 1997;87:317-26.
- Romsing J, Moiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2002;88:215-26.
- Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002;88:199-214.
- Pickering AE, Bridge HS, Nolan J, Stoddart PA. Double-blind, placebo-controlled analgesic study of ibuprofen or rofecoxib in combination with paracetamol for tonsillectomy in children. *Br J Anaesth* 2002;88:72-7.
- Rorarius MGF, Baer GA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for postoperative pain relief. *Curr Opin Anaesth* 1994;7:358-62.
- Hobbs GJ. Ketorolac alters the kinetics of morphine metabolites. *Br J Anaesth* 1997;78:95.
- Tighe KE, Webb AM, Hobbs GI. Persistently high plasma morphine-6-glucuronide levels despite decreased hourly patient-controlled analgesia morphine use after single-dose diclofenac: potential for opioid related toxicity. *Anesth Analg* 1999;88:1137-42.
- Forrest JB, Camu F, Greer IA et al. for the POINT Investigators. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth* 2002;88:227-33.
- Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief. *Anesthesiology* 2002;96:725-41.

39. White PF. The role of non-opioid analgesic technique in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002;94:577-85.
40. Morrison BW, Christensen S, Yuan S et al. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomised, controlled trial. *Clin Ther* 1999;21:943-53.
41. Malmstrom K, Daniels S, Kotev P et al. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomised, placebo- and active-comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 1999;21:1653-63.
42. Chang DJ, Fricke JR, Bird SR et al. Rofecoxib versus codeine/acetaminophen in postoperative dental pain: a double-blind, randomised, placebo- and active comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2001;23:1446-55.
43. Daniels SE, Grossman EH, Kuss ME et al. A double-blind, randomised comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus ketorolac and placebo in a post-oral surgery pain model. *Clin Ther* 2001;23:1018-31.
44. Khan AA, Brahim JS, Rowan JS, Dionne RA. In vivo selectivity of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor in the oral surgery model. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:44-9.
45. Katz WA. Cyclooxygenase-2-selective inhibitors in the management of acute and perioperative pain. *Clev Clin J Med* 2002;69:51-65-75.
46. Fricke J, Varkalis J, Zwillich S et al. Valdecoxib is more efficacious than rofecoxib in relieving pain associated with oral surgery. *Am J Therapeut* 2002;9:89-97.
47. Issioui T, Klein KW, White PF et al. The efficacy of premedication with celecoxib and acetaminophen in preventing pain after otolaryngologic surgery. *Anesth Analg* 2002;94:1188-93.
48. Issioui T, Klein KW, White PF et al. Analgesic efficacy of rofecoxib alone or in combination with acetaminophen in the ambulatory setting [résumé]. *Anesthesiology* 2001;94:A35.
49. Desjardins PJ, Grossman EH, Kuss ME et al. The injectable cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium has analgesic efficacy when administered preoperatively. *Anesth Analg* 2001;93:721-7.
50. Tang J, Li S, White PF et al. Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology* 2002;96:1305-9.
51. Gimbel J, Brugger AM, Zhao W et al. Efficacy and tolerability of celecoxib versus hydrocodone / acetaminophen in the treatment of pain after ambulatory orthopedic surgery in adults. *Clin Ther* 2001;23:228-241.
52. Camu F, Beecher T, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib, a COX-2-specific inhibitor, is an efficacious, opioid-sparing analgesic in patients undergoing hip arthroplasty. *Am J Therapeut* 2002;9:43-51.
53. Camu F, Kuss M, Talwalker S et al. The COX-2 specific inhibitor parecoxib sodium is an effective, opioid-sparing agent in patients undergoing knee replacement surgery. *American Society Anesthesiology Annual Congress*, Nouvelle-Orléans, LA, 13 au 17 octobre 2001.
54. Malan TP, Marsh G, Grossman E et al. Parecoxib sodium, a new injectable COX-2 specific inhibitor, is opioid-sparing and improves pain relief in postoperative hip arthroplasty patients. *American Pain Society Annual Congress*, Phoenix, AZ, 19 au 22 avril 2001.
55. Wender RH, Desai PM, Snabes MC et al. Parecoxib sodium demonstrates opioid sparing effects in post-laparotomy surgical patients. *American Society of Reproductive Medicine Annual Congress*, Orlando, FL, 2001.
56. Reuben SS, Fingerth R, Krushell R, Maciolek H. Evaluation of the safety and efficacy of the perioperative administration of rofecoxib for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2002;17:26-31.
57. Reuben SS, Connelly NR. Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2000;91:1221-5.
58. Shen Q, Sinatra R, Luther M, Halaszynski T. Preoperative rofecoxib 25 mg and 50 mg: effects on post-surgical morphine consumption and effort dependent pain. [résumé] *Anesthesiology* 2001;95:A961.
59. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar J. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002;9:55-9.
60. Reicin A, Brown J, Jove M et al. Efficacy of single-dose and multi-dose rofecoxib in the treatment of post-orthopedic surgery pain. *Am J Orthop* 2001;30:40-8.
61. Huang JJ, Taguchi A, Hsu H et al. Preoperative oral rofecoxib does not decrease postoperative pain or morphine consumption in patients after radical prostatectomy: a prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Clin Anesth* 2001;1:94-7.
62. Barton SF, Langeland FF, Snabes MC et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynaecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology* 2002;97:306-14.
63. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Single-dose rofecoxib for acute postoperative pain in adults: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiology* 2002;2:4. (Cet article est disponible à l'adresse www.biomedcentral.com/1471-2253/2/4)

Réunions scientifiques à venir

31 janvier au 2 février 2003

41^e Conférence clinique d'anesthésiologie pédiatrique
Anaheim, Californie

Renseignements : Herbert Zarco, coordonnateur
de la conférence
Tél : 323 669-2262
Fax : 323 660-8983
Courriel : hzarco@chla.usc.edu

18 au 23 février 2003

Réunion annuelle de l'American Academy of Pain Medicine
Nouvelle-Orléans, LA

Renseignements : American Academy of Pain Medicine
Tél : 847 375-4731
Fax : 877 734-8750
Courriel : aspm@amctec.com

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement *Anesthésiologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse B.P. 310, Station H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Anesthésiologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Organon Canada Limitée

©2002 Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal seul responsable de cette publication. Édition SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration du Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal™. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Anesthésiologie – Conférences scientifiques* doit être conforme aux renseignements d'ordonnance au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.