



LES NOUVEAUX ENJEUX DE L'ANALGESIE POSTOPERATOIRE

Pr Frédéric Aubrun

« Celui qui ne sait pas d'où il vient ne peut savoir où il va » (Antonio Gramsci). Cette citation s'applique parfaitement à la stratégie de prise en charge de la douleur postopératoire. Elle commence par un constat d'échec....

Un audit externe réalisé en 1993 dans 96 services de chirurgie adulte de 23 hôpitaux de l'AP-HP (473 patients) a permis de souligner de nombreuses failles, dont certaines majeures, dans la prise en charge de la douleur postopératoire (DPO) des 24 premières heures [1]. Le pourcentage d'anesthésies loco-régionales (ALR) n'est alors que de 13% (jamais utilisée pour l'analgésie postopératoire) et celui de l'analgésie auto-contrôlée par voie intraveineuse (PCA) de 2%. Seuls 17% des patients reçoivent de la morphine alors que 46% d'entre eux ont ressenti une douleur forte à très forte dans les suites opératoires. Près de 1 patient sur 5 souffre sans rien demander.

Des actions de correction sont alors proposées, telles que la production et la diffusion de recommandations, le développement de techniques de pointe (PCA, ALR) ou la mise en place d'équipes douleur mobiles. La notion de protocole thérapeutique consensuel apparaît.

1997-2007 : les recommandations successives de la SFAR sur la DPO s'associent aux actions ministérielles, à celles des CLUD et des groupes hospitaliers.

Une conférence de consensus sur la DPO chez l'adulte et l'enfant se tient en 1997 permettant de répondre à 5 questions simples mais essentielles : l'évaluation de la DPO, la fréquence, l'intensité, l'évolution et le retentissement de la DPO en fonction du type de chirurgie, les moyens de prévention de la douleur, les risques, les précautions d'utilisation et les modalités de surveillance des différents traitements analgésiques de la période postopératoire. Enfin, l'organisation la prise en charge de la DPO dans les services de chirurgie [2]. Il s'agit de revenir aux « fondamentaux ». L'analgésie multimodale et anticipée est fortement recommandée et la place

de l'ALR précisée. Des documents de prescription et de surveillance sont proposés ainsi que des recommandations sur l'organisation de l'analgésie dans les unités de soins conventionnelles. Le plan de lutte contre la douleur 1998-2000 du Ministère de la Santé constitue également un engagement fort avec la prise en compte de la demande du patient ou encore l'information du personnel sur les moyens d'évaluer et lutter contre la douleur qui n'est pas une fatalité notamment après une chirurgie. Un carnet douleur est proposé un an plus tard aux patients et des PCA sont enfin localisées dans les unités de soins. Ces progrès sont toutefois insuffisants et un programme de lutte contre la douleur, centré notamment sur la douleur provoquée par les soins et la chirurgie, est mis en œuvre entre 2002 et 2005 avec le concours de la SETD (Société d'Etude et de Traitement de la Douleur). Une Evaluation des pratiques professionnelles est proposée dès 2005 par la HAS (Haute Autorité de Santé) mais c'est encore insuffisant et d'autres référentiels sont alors publiés quelques années plus tard tant sur l'anesthésie loco-régionale tronculaire que périmerveuse (www.sfar.org).

En 2007, le comité douleur-ALR de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) décide de réaliser un nouvel audit auprès de 2000 patients afin de vérifier si les efforts en termes de recommandations se traduisent sur le terrain par une amélioration de la qualité de soins [3]. Les résultats sont globalement rassurants : l'information préalable progresse. Près de 70% des patients reçoivent en consultation une information sur leur douleur. Ce pourcentage n'était que de 21% en 1993. L'évaluation écrite de la douleur était inexistante en 1993 ; elle atteint 93% quatorze ans plus tard. Le pourcentage de protocoles thérapeutiques est de 74%, celui de patients bénéficiant de morphine après leur chirurgie est multiplié par dix entre les deux audits pour atteindre 62%. Quant au nombre de bénéficiaires d'une PCA morphine, il est alors de 21%. Toutefois, des insuffisances persistent et de nouvelles recommandations avec une méthodologie rigoureuse (Grade) sont publiées [4]. Elles se concentrent notamment sur l'hyperalgésie induite par les actes opératoires ou encore par les morphiniques, la douleur chronique post-chirurgicale ou encore la place de l'infiltration et de l'ALR par exemple en chirurgie ambulatoire [5-6].


Les défis des années 2007-2017 : quelques exemples

▪ Le développement de la pharmacogénétique

Le polymorphisme génétique et les interactions médicamenteuses ont un rôle important dans le traitement de la douleur. L'étude et l'évaluation du polymorphisme des transporteurs transmembranaires comme la glycoprotéine P (P-gp qui tend à réduire l'accumulation intracellulaire d'une drogue) et du polymorphisme enzymatique, en particulier celui du cytochrome P450 (Cyt P450), sont pertinentes dans le domaine de l'analgésie. A titre d'exemple, lorsqu'un patient dispose d'une faible quantité de P-gp intestinale, la quantité de substrat absorbée augmente, ce qui accroît

les concentrations plasmatique de ce substrat. Les Cyt P450 sont des catalyseurs de l'oxydation de substances lipophiles endogènes et exogènes (médicaments). Ces enzymes de phase 1 transforment ces substances en produits plus polaires, facilitant ainsi leur élimination. Ces enzymes de fonctionnalisation sont classées en familles et sous familles dont les Cyt P2D6. Sous l'effet d'un polymorphisme, leur activité peut varier de 1 à 200%. Pour exemple, le métabolisme de la codéine est un cas d'école. Pour être efficace, cet antalgique de palier 2 doit être activé et donc transformé par les Cyt P2D6 au niveau hépatique (O-déméthylation) en morphine. Il existe de bons métaboliseurs (70% environ des sujets caucasiens), des métaboliseurs lents et des ultrarapides (1 à 10% des Caucasiens). Dans ce cas, l'effet de la codéine est accentué, la production de morphine augmentée avec le risque d'intoxication sévère avec coma à des posologies pourtant standardisées [7].

Jusqu'alors, la codéine était indiquée chez l'enfant à partir de 1 an dans les douleurs d'intensité modérée à intense ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls. L'observation, aux Etats-Unis, d'un risque augmenté chez des enfants ayant reçu de la codéine après une intervention chirurgicale (amygdalectomie et adénoïdectomie) est à l'origine d'une alerte relayée très largement. Un très faible nombre de cas graves, voire mortels, de dépression respiratoire ont été rapportés chez des enfants « ultra-métaboliseurs rapides ». Les décès et événements indésirables graves rapportés après son administration, principalement en post amygdalectomie, ont conduit l'ANSM à recommander en avril 2013 ce qui suit.

 HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ Résumé
<ul style="list-style-type: none">- de n'utiliser la codéine chez l'enfant de plus de 12 ans qu'après échec du paracétamol et/ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)- de ne plus utiliser ce produit chez les enfants de moins de 12 ans- de ne plus utiliser ce produit après amygdalectomie ou adénoïdectomie- de ne plus utiliser ce produit chez la femme qui allaite.

Une fiche mémo éditée par l'HAS a été proposée à la suite de l'alerte de l'ANSM (janvier 2016). Des alternatives médicamenteuses à l'utilisation de la codéine dans la prise en charge de la douleur aiguë et prolongée chez l'enfant ont été proposées, dans les situations cliniques problématiques les plus fréquentes [8].

▪ **L'instauration d'une analgésie à la carte et la notion de vulnérabilité à la douleur.**

Les progrès en matière d'analgésie postopératoire ont permis d'envisager une analgésie personnalisée. Pour cela, la notion de vulnérabilité à la douleur et ses conséquences est apparue très nettement depuis quelques années. L'identification des patients à risque est devenue une priorité tant dans la prévention des douleurs postopératoires les plus sévères que dans l'amélioration du

parcours des patients douloureux chroniques rebelles. Ainsi, la recherche dès la consultation d'anesthésie d'une douleur préopératoire, y compris en dehors du site opératoire, est apparue comme étant prioritaire, au même titre que la consommation préopératoire d'agents opiacés au long cours. Il apparaît depuis plusieurs années que l'existence d'une anxiété, d'un phénomène de catastrophisme ou d'une dépression, sont associés à une consommation élevée d'antalgiques en période postopératoire ou à des scores de douleurs sévères dès la salle de surveillance post-interventionnelle [9]. L'utilisation d'une échelle d'anxiété (échelle APAIS par exemple) est donc fortement recommandée dès la période préopératoire de manière à mieux identifier les patients « candidats » à une prémédication anxiolytique (qu'elle soit médicamenteuse ou non), mais aussi mieux cerner la transition entre la douleur aiguë et la souffrance chronique [10].

- **La réduction des douleurs chroniques et liées aux soins.**

La définition de la douleur chronique post-chirurgicale (DCPC) date de 2001. Il s'agit d'une douleur persistant plus de 2 mois après une intervention chirurgicale, sans que cette douleur n'ait de rapport ou de lien avec un problème préopératoire ou une complication postopératoire [11]. Une DCPC est très souvent d'une douleur neuropathique et sa prévalence est de 10 à 50% selon certains actes chirurgicaux [12]. Parmi les facteurs de risques de DCPC, figurent par exemple des actes de chirurgie thoracique (thoracotomie, sternotomie), la chirurgie du sein ou encore celle de la hernie inguinale. Il existe d'autres facteurs favorisants tels que les reprises chirurgicales ou encore une durée opératoire dépassant 3 heures. Une intensité élevée ou une prolongation inhabituelle d'une douleur postopératoire, une douleur neuropathique précoce ou encore des signes d'anxiété ou de dépression constituent encore des facteurs de risques qu'il faut impérativement identifier et prendre en charge rapidement [13-14]. Le résultat d'un dépistage positif d'une douleur neuropathique devra être communiqué au patient, au chirurgien et au médecin traitant.

- **La réduction des évènements indésirables des médicaments ou des techniques d'analgésie.**

La règle, en cas de douleur modérée à sévère, est d'associer les antalgiques à sites d'actions différents de manière à réduire les doses de chacun des antalgiques administrés. C'est le principe de l'analgésie multimodale ou balancée [15]. Si l'efficacité et donc le confort du patient est notre priorité, elle est indissociable de la sécurité périopératoire. Les effets secondaires de la morphine sont toujours une inquiétude, en particulier pour les populations aux âges extrêmes. Lors de l'actualisation des recommandations, il a été évoqué la notion de patients à risques de dépression respiratoire [16].

Terrain à risque de dépression respiratoire.

- Patient âgé de plus de 70 ans.
- Naïf aux opiacés.
- Obésité morbide (BMI >35).
- Maladie respiratoire, SAOS
- Patient présentant une insuffisance hépatique ou rénale
- Patient décrivant une douleur intense qui cesse subitement.
- Association entre les opiacés et des médicaments pouvant entraîner une dépression du système nerveux central tels que des benzodiazépines, des barbituriques, des agents antidépresseurs, des antiémétiques, ou des antihistaminiques.
- Association des opiacés avec l'alcool ou des drogues illicites.
- Antécédents de troubles neurologiques et/ou neuromusculaires.
- Voie périmédullaire

▪ **Le développement des techniques d'analgésie loco-régionales et des infiltrations.**

La pratique de l'ALR s'est fortement développée grâce à l'amélioration des techniques d'abord, à la qualité des agents anesthésiques locaux utilisés. Si la neurostimulation a permis une précision dans la ponction, l'apport de l'échoguidage a été vécu comme un tournant majeur, donnant lieu là encore à des recommandations formalisées [17]. Très récemment, des précisions ont été apportées sous forme d'une actualisation avec quatre messages-clés signalés dans ces recommandations fortes : 1/ La sécurité du patient pour la réalisation de l'ALR doit être au cœur des préoccupations pour les indications et les conditions de réalisation de l'ALR-périnerveuse : les règles d'utilisation des anesthésiques locaux (association, adjuvants, toxicité) sont précisées de même que les problèmes liés au terrain. 2/ L'efficacité et les bénéfices pour le patient : les techniques d'ALR sont laissées à l'appréciation des cliniciens, la RFE précise les techniques pour lesquelles un bénéfice ou une absence de bénéfice sont démontrés (médecine basée sur les preuves), afin d'aider le clinicien dans ses options. 3/ La surveillance du patient après ALR, la RFE apporte des indications sur la réalisation de l'ALR et les modalités de surveillance (durée). 4/ L'échographie est la technique de référence et ouvre les perspectives d'utilisation de l'ALR-périnerveuse par une approche anatomique en vision directe [18]. Quant à l'infiltration peropératoire par des anesthésiques locaux, elle s'est inscrite dans le cadre d'une collaboration attentive entre le chirurgien et le médecin anesthésiste dans un objectif d'amélioration du confort du patient. Celle-ci est le plus souvent à court terme, sauf lors d'une perfusion continue cicatricielle. Parmi les indications d'une perfusion continue, on relève la laparotomie sous-costale et médiane, l'hystérectomie par voie abdominale, la césarienne, et la chirurgie majeure du sein dans les cicatrices de curage axillaire. Cette technique peut être une alternative efficace à un bloc paravertébral qui est toutefois recommandé en priorité [5]. Il est apparu indispensable, afin de réduire les risques de surdosage, de préciser les limites à ne pas dépasser concernant les doses d'anesthésiques locaux, en particulier pour les infiltrations périprothétiques orthopédiques et lors d'association d'infiltrations cicatricielles et de cathéters périmerveux analgésiques [14].

Références bibliographiques :

- 1- Poisson-Salomon AS, Brasseur L, Lory C, Chauvin M, Durieux P et le groupe de pilotage. Audit de la prise en charge de la douleur postopératoire. *Presse Med.* 1996; 25: 1013-17.
- 2- Conférence de consensus. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1998;17: 445-61.
- 3- Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P; Pain and Regional Anesthesia Committee of the French Anesthesia and Intensive Care Society (SFAR). A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain.* 2008;137: 441-51.
- 4- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004; 328:1490.
- 5- Comité douleur-anesthésie locorégionale et le comité des référentiels de la Sfar. [Formalized recommendations of experts 2008. Management of postoperative pain in adults and children]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008; 27: 1035-41.
- 6- Simonnet G. Opioids: from analgesia to anti-hyperalgesia? *Pain.* 2005; 118: 8-9.
- 7- Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2827-31
- 8- http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2010340/fr/prise-en-charge-medicamenteuse-de-la-douleur-chez-l-enfant-alternatives-a-la-codeine
- 9- Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2009; 111:657-77.
- 10- Maurice-Szamburski A, Bruder N, Loundou A, Capdevila X, Auquier P. Development and validation of a perioperative satisfaction questionnaire in regional anesthesia. *Anesthesiology.* 2013; 118: 78-87.
- 11- Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth.* 2001; 87: 88-98.
- 12- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The Lancet,* 2006; 367: 1618-25.
- 13- Martinez V, Baudic S, Fletcher D. Chronic post-surgical pain. *Ann Fr Anesth Réanim* 2013; 32: 422-35.
- 14- Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, Cuvillon P, Dadure C, Lebuffe G, Marret E, Martinez V, Olivier M, Sabourdin N, Zetlaoui P, SFAR. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesth Réanim* 2016; 2: 421-430.
- 15- Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993; 77: 1048-56.
- 16- Gali B, Whalen FX, Schroeder DR, Gay PC, Plevak DJ. Identification of patients at risk for postoperative respiratory complications using a preoperative obstructive sleep apnea screening tool and postanesthesia care assessment. *Anesthesiology* 2009; 110:869-77.
- 17- Bouaziz H, Aubrun F, Belbachir AA, Cuvillon P, Eisenberg E, Jochum D, Aveline C, Biboulet P, Binhas M, Bloc S, Boccara G, Carles M, Choquet O, Delaunay L, Estebe JP, Fuzier R, Gaertner E, Gnaho A, Nouette-Gaulain K, Nouvellon E, Ripart J, Tubert V; Société française d'anesthésie et de réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2011; 30: e33-5. Erratum in: *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012 Sep;31(9):741.
- 18- Recommandations formalisées d'expert. Anesthésie loco-régionale périmerveuse ALR-PN 2016. www.sfar.org/référentiels. In press.