



Journal Homepage: [-www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)

INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI:10.21474/IJAR01/18242

DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/18242>



RESEARCH ARTICLE

ANALGESIE POSTOPERATOIRE MULTIMODALE: COMBINAISONS D'ANTALGIQUES APRES CHIRURGIE ABDOMINALE AU CHU- JRA ANTANANARIVO (MULTIMODAL POSTOPERATIVE ANALGESIA: COMBINATIONS OF ANALGESICS AFTER ABDOMINAL SURGERY AT CHU- JRA ANTANANARIVO)

Njatomalala TNAS¹, Razafindrafara M.², Rajaonera A.T.¹, Rakotondrainibe A.¹ and Samison L.H³

1. Département Anesthésie- Réanimation- Urgences, Faculté de Médecine Antananarivo.
2. Département Pharmacie, Faculté de Médecine Antananarivo.
3. Département Chirurgie, Faculté de Médecine Antananarivo.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 30 November 2023

Final Accepted: 31 December 2023

Published: January 2024

Key words:-

Postoperative Pain, Digital Scale,
Laparotomy, Multimodal Analgesia

Abstract

Introduction : Intense to severe postoperative pain persists despite routine postoperative analgesia. The objective of the study was to determine a type of analgesic combination proposed in the multimodal technique to properly manage postoperative pain after abdominal surgery by laparotomy.

Method : A single-center prospective observational study over a period of six months was conducted. Pain scores during the first six hours were assessed during the patient's follow-up period. Comparison and correlation tests were used for data analysis (XLSTAT ® v18).

Results : The study included 40 patients, aged 46 [18- 71] years, predominantly female (68%). Twelve types of surgical intervention were found for an average duration of 127 [60- 300] minutes. Seven analgesic molecular combinations were used, always including paracetamol. Moderate to severe pain appeared from the second postoperative hour for patients receiving « Association 7 » while postoperative analgesia lasted until the sixth postoperative hour for those receiving « Association 1 ». No patient treated by « Association 1, 3 and 4 » expressed a need for morphine. This demand was high among those under « Association 7 ».

Conclusion : The number and type of analgesics that made up the combination did not have much influence on postoperative pain. The synergism of action of analgesic combinations determines their effect on reducing the postoperative pain threshold for a given surgical procedure of the same type.

Copy Right, IJAR, 2024,. All rights reserved.

Introduction:-

Selon l'« International Association for the Study of Pain » (IASP), la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à, ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle » [1]. Elle est une composante indissociable de tout geste chirurgical quel que soit le type de l'intervention mais c'est son intensité qui les différencie [2]. Au décours de la laparotomie, la douleur postopératoire (DPO) peut être intense à l'origine d'une morbidité majeure [3]. Afin de palier à cette douleur postopératoire, le concept de la technique

Corresponding Author:- Njatomalala TNAS

Address:- Service des Urgences Chirurgicales, Centre Hospitalier Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Antananarivo, Madagascar.

multimodale analgésique ou analgésie balancée a été initiée. Cette méthode combine plusieurs molécules et/ou techniques analgésiques agissant sur des sites d'action différents et administrées selon différentes manières pour un effet analgésique supérieur voire synergique et présentant moins d'effets indésirables [3, 4]. Son application au sein du Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU JRA) est d'actualité mais aucun protocole n'y est encore bien établi. Ainsi se justifie l'étude portant sur la prise en charge de la douleur postopératoire de chirurgie abdominale dans ce centre hospitalier avec comme hypothèse qu'une association d'analgésiques est jugée utile pour être standardisée dans un protocole de prise en charge de la douleur péri-opératoire car présente une efficacité thérapeutique supérieure à celle des autres avec un rapport bénéfice-risque minime.

De part cette hypothèse découle l'objectif principal qui était de comparer l'effet de chaque association analgésique utilisée en période péri-opératoire de chirurgie abdominale. Le critère de jugement principal était l'intensité de la douleur postopératoire. Le critère de jugement secondaire a été l'effet des combinaisons des molécules analgésiques utilisées.

Méthode:-

Type d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle sur une période de six mois (mois de mars au mois de septembre 2017) au Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU-JRA).

Lieu d'étude :

Elle a été effectuée à la « salle de soins post-interventionnels » (SSPI) du quartier opératoire (QO) puis au service de « chirurgie viscérale B » ou en « réanimation chirurgicale » pour le suivi des patients.

Critères d'inclusion :

Les patients âgés de 18 ans et plus, opérés d'une chirurgie abdominale par laparotomie (médiane ou sous-costale) par une même équipe chirurgicale (celle du service de Viscérale B du CHU JRA), admis en SSPI après leur intervention, où leur réveil anesthésique était effectif et suivis dans ces services ont été inclus. De plus, ces patients devaient bénéficier d'une analgésie débutée en période opératoire et ayant accepté de participer à l'étude avec un consentement éclairé pour être inclus. Cette étude a été approuvée sur le plan éthique et scientifique par le comité d'éthique de l'hôpital universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona. Lors de cette étude observationnelle, aucune intervention de l'enquêteur n'a été faite ; les patients ont été libres de décider à participer ou non à l'étude. Le consentement éclairé des patients a été obtenu avant qu'ils ne soient enrôlés dans l'étude et ont eu le choix de quitter l'étude s'ils le voulaient. Tous les patients ont été par la suite dépersonnalisés et leur anonymat respecté. Toutes les procédures de l'étude ont été menées conformément à la déclaration d'Helsinki.

Critères d'exclusion :

Parmi ces patients inclus, ceux qui avaient présenté une ou des contre-indications aux médicaments analgésiques (telles qu'une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque), des manifestations allergiques aux analgésiques utilisés ou ceux ne pouvant pas se procurer ces molécules étaient exclus.

Mode d'échantillonnage :

Un échantillonnage exhaustif a été effectué pour la réalisation de cette étude.

Variables étudiées :

Les variables évaluées comprenaient (i) **les paramètres socio-démographiques** (l'âge, le genre, le poids), (ii) **les paramètres cliniques** (les antécédents médicaux hépatique, rénale ou cardiaque, la clairance de la créatinine), (iii) **la prise en charge chirurgicale** (le type d'intervention chirurgicale, la durée de l'intervention chirurgicale) et (iv) **la prise en charge analgésique postopératoire** (score de la douleur postopératoire au réveil, à H1, H2, H3, H4, H5 et H6 en postopératoire ; le délai et la durée d'action de chaque association d'analgésiques, le type d'effets indésirables retrouvés, la fréquence de ces effets indésirables).

Réalisation de l'étude :

En per-opératoire, ont été réalisés entre autres : (i) **une induction de l'anesthésie générale** (avec le fentanyl à 3 à 5 µg/kg, suivi de bolus répétés de 0,5- 2 µg/kg toutes les heures durant l'intervention selon les besoins) ; (ii) **une analgésie peropératoire facultative par la kétamine** (soit en perfusion continue de 1- 6 µg/kg/min soit en single shoot à 1 mg/kg avant la fin de l'intervention soit en des injections répétées toutes les heures si besoin jusqu'à 30

minutes avant la fin de l'intervention avec un bolus initial de 0,15 mg/kg) ; (iii) **une analgésie postopératoire par la bupivacaïne** (envoie péridurale thoracique posée par le médecin anesthésiste-réanimateur à 0,1 % à 0,125 %, 250ml sur 24 heures ou par infiltration cicatricielle unique de 20 ml de la solution à 0,125 à 0,25 % par le chirurgien) ; (iv) **une analgésie postopératoire parentérale** par paracétamol 1g et/ou néfopam 20mg et/ou 100 mg de kétoprofène (suivi de 120 mg/24h de néfopam en perfusion continue) 30 minutes à une heure avant la fermeture chirurgicale. Ces molécules étaient administrées et étaient poursuivies systématiquement pendant au moins les 48 premières heures postopératoires.

En postopératoire, la douleur a été évaluée par l'échelle numérique ou EN (une note de 0 à 10 est attribuée par le patient pour décrire l'intensité douloureuse : 0 pour aucune douleur et 10 pour la douleur la plus intense). Le délai d'action des analgésiques était défini par l'heure où le patient commence à ne plus sentir de la douleur tandis que la durée d'action des analgésiques par l'heure de la première demande d'analgésique autres que ceux administrés en peropératoire. La population d'étude était divisée par la suite en patients « non douloureux » ou « groupe 0 » regroupant les postopérés ayant un score inférieur ou égal à 3 à l'EN et en patients « douloureux » ou « groupe 1 » pour les postopérés ayant un score supérieur à 3 à l'EN.

Analyse statistique :

La collecte des données a été faite sur un tableur Excel® et l'analyse statistique a été réalisée par le logiciel XLSTAT® 2018x64 (v18). Les variables quantitatives sont exprimées en médiane avec extrême tandis que les variables qualitatives en proportions. Les tests statistiques utilisés pour l'analyse des variables quantitatives ont été ceux de Mann Whitney (pour la comparaison de deux échantillons) et de Kruskal Wallis (comparant plus de deux échantillons). Les variables qualitatives ont été analysées par le test de Khi². Une différence statistiquement significative est déterminée par la valeur de p inférieure à 0,05.

L'étude observationnelle répondait au fait qu'aucune participation de l'enquêteur sur la prise en charge n'a été faite. La prise en charge analgésique des patients ont été observée et prise en note pour être exploitée. Les données ont été collectées sur une fiche de collecte avec respect de l'anonymat. Chaque fiche a été codée par un code à deux chiffres (premier pour la date de collecte, deuxième pour le numéro d'ordre des patients).

Durant l'interprétation des résultats, le caractère monocentrique de l'étude fait qu'une généralisation de ces résultats doit être prudente. De plus, la faible taille de l'échantillon serait à considérer. Une rupture de stock des produits analgésiques voire la non disponibilité de certaines molécules suggérées dans les recommandations d'experts limite l'interprétation des résultats valables uniquement dans notre pays.

Résultats:-

Durant la période d'étude, 44 patients étaient inclus parmi les 126 patients hospitalisés dans le service de chirurgie viscérale B durant la période d'étude (Figure 1).

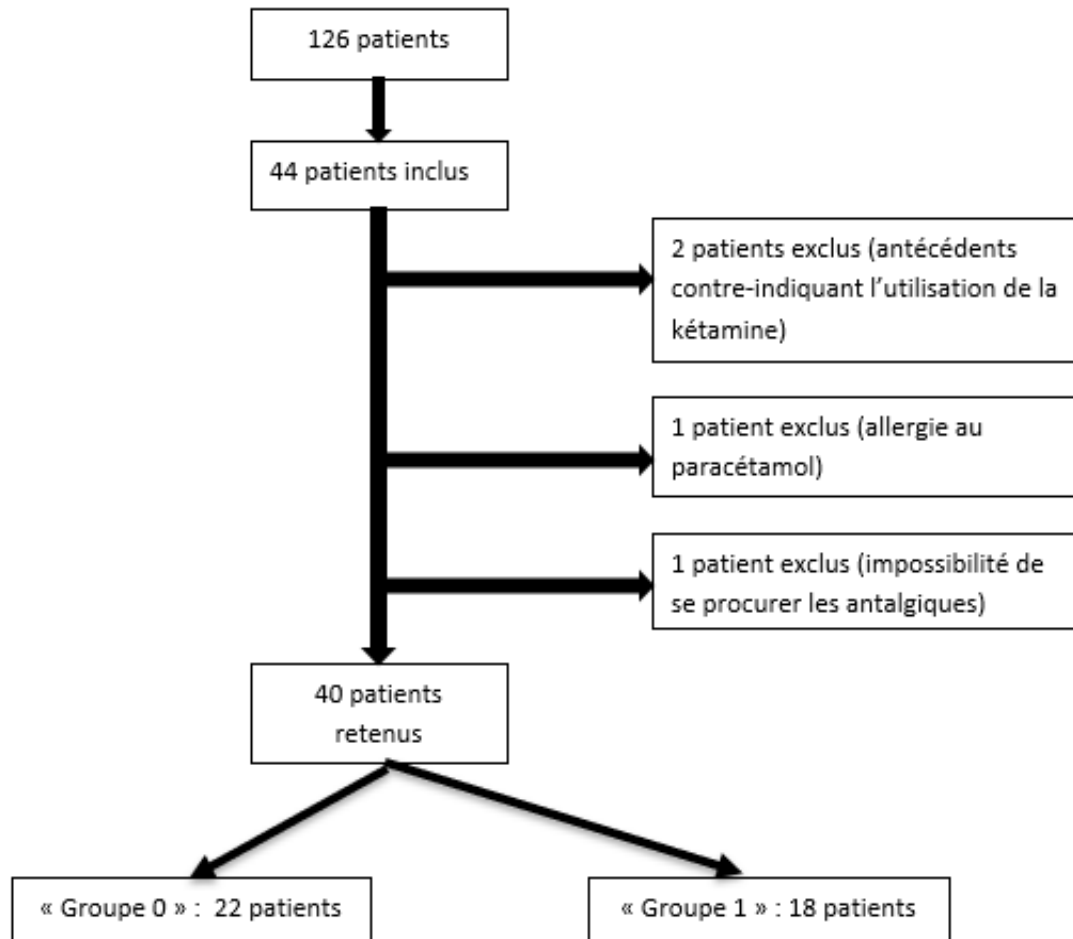


Figure 1:- Diagramme de flux de la population d'étude.

Le tableau I montre la répartition des deux groupes de patients selon les caractéristiques cliniques et chirurgicales. Une prédominance féminine a été retrouvée durant l'étude (sex ratio à 0,48). L'âge médian était de 46 [18- 71] ans. Le poids de la population étudiée est de 61,5 [37- 80] kg. La clairance rénale de la population d'étude était de 90 [60- 153,4] ml/min.

Suivant l'indication chirurgicale, trois interventions chirurgicales étaient les plus représentées : la cholécystectomie (n= 6), l'hystérectomie (n= 6) ainsi que les dérivations bilio-digestives (n= 4). Les autres interventions chirurgicales étaient les anastomoses digestives (iléo-iléale n= 3 ; gastro-jéjunale n= 2), les kystectomies (ovarienne n= 4, pancréatique n= 1), les biopsies sur tumeur (digestive, utérine, pancréatique n= 9), la colostomie (n= 5). La durée de l'intervention chirurgicale était de 127 minutes [60- 300].

Tableau I:- Répartition des deux groupes de patients selon les caractéristiques cliniques.

		Groupe « 0 » n (%)	Groupe « 1 » n (%)	p
Âge (ans)	[18-37]	6 (60)	4 (40)	0,614
	[38-57]	13 (52)	12 (48)	
	[58-71]	2 (40)	3 (60)	
Genre	Féminin	14 (52)	13 (48)	0,542
	Masculin	8 (62)	5 (38)	
Poids (kg)	[37-50]	5 (71)	2 (29)	0,636
	[50-60]	4 (33)	8 (67)	
	[60-70]	9 (64)	5 (36)	
	[70-80]	4 (57)	3 (43)	

Clairance ($\mu\text{g/ml}$) (ml/min)	≤ 60 [60-120] ≥ 120	2 (50) 17 (53) 1 (25)	2 (50) 15 (47) 3 (75)	0,159
Antécédents médicaux	- Insuffisance cardiaque - Hypertension artérielle grade 2	1 (100) 1 (100)	0 (0) 0 (0)	-
Type d'incision	- Médiane - Sus- ombilicale - Sous- ombilicale	12 (52) 6 (75) 4 (44)	11 (48) 2 (25) 5 (56)	0,963
Durée de l'intervention (minutes)	- [60 - 120] - [120 - 180] - [180 - 300]	11 (48) 9 (54) 2 (67)	12 (52) 5 (36) 1 (33)	0,382

En post-opératoire, différentes molécules analgésiques étaient administrées aux patients : le paracétamol à 1g/6h, le kétoprofène (1mg/kg/8h), le néfopam (1mg/kg/24h), la kétamine (en bolus intraveineux répétés), la bupivacaïne (en infiltration cicatricielle ou en péridurale) (Tableau II).

Tableau II:- Répartition des groupes de patients selon le type d'analgésique.

Molécule analgésique utilisée	Groupe « 0 » n (%)	Groupe « 1 » n (%)	p
Paracétamol	22 (55)	18 (45)	-
Kétoprofène	12 (63)	7 (37)	0,04
Néfopam	17 (74)	6 (26)	0,019
Kétamine (en bolus intraveineux répétés)	8 (100)	0 (0)	0,014
Bupivacaïne (analgésie loco-régionale) Infiltration cicatricielle Péridurale	7 (100)	0 (0)	0,024

La présence de chaque molécule analgésique dans la combinaison a fait considérablement diminuer le score de la douleur. Les patients recevant du néfopam présentaient un score de douleur moindre (cas de douleur moindre) par rapport à ceux qui ne l'ont pas reçu ($p=0,019$), de même pour le kétoprofène ($p=0,04$), la bupivacaïne ($p=0,024$) et la kétamine ($p=0,014$). Le paracétamol ne pouvait pas être inclus dans l'analyse car tous les patients l'avaient reçu.

En combinant ces molécules analgésiques, sept associations analgésiques étaient obtenues et utilisées pendant l'étude (Tableau III) :

1. Association 1 : paracétamol + néfopam + kétamine + bupivacaïne
2. Association 2 : paracétamol + kétoprofène + néfopam + kétamine
3. Association 3 : paracétamol + kétoprofène + néfopam
4. Association 4 : paracétamol + néfopam + bupivacaïne
5. Association 5 : paracétamol + kétoprofène + bupivacaïne
6. Association 6 : paracétamol + kétoprofène
7. Association 7 : paracétamol + néfopam
8. Témoin : paracétamol

Tableau III:- Comparaison des associations analgésiques selon les deux groupes.

	Groupe « 0 » n (%)	Groupe « 1 » n (%)	p
Association 1	5 (100)	0 (0)	0,137
Association 2	3 (100)	0 (0)	0,163
Association 3	4 (80)	1 (20)	0,137
Association 4	4 (100)	0 (0)	0,278
Association 5	5 (100)	0 (0)	0,064
Association 6	0 (0)	6 (100)	0,174
Association 7	1 (17)	5 (83)	0,021
Paracétamol	0 (0)	6 (100)	0,001

À partir de la sixième heure postopératoire, une ré-administration d'antalgiques était nécessaire. Cela signifiait que l'effet du premier analgésique administré commençait à se dissiper et ainsi on peut déjà déterminer la durée d'action. Le tableau IV montre les scores douloureux des patients pendant les six premières heures postopératoires selon le type d'association d'antalgiques reçue.

Tableau IV:- Comparaison des moyennes des scores douloureux des sous-populations (selon le type d'analgésie administrée) pendant les 6 premières heures (H) postopératoires.

Heure	Association 1	Association 2	Association 3	Association 4	Association 5	Association 6	Association 7	Témoin	p
H0	0	0	0	0	0	0	1	0,66	0,068
H1	0	0	0,6	0	0	1,33	2,33	3,33	0,027
H2	0	0	2	1	0,4	3	3,5	4	0,06
H3	0,4	1,33	2	1	1,2	4	4	4,3	0,011
H4	1,8	3,66	2,8	2	2,4	4,16	4,33	5,33	0,09
H5	2,8	4,33	3,8	3	3,2	5,16	5	5,83	0,016
H6	3,8	4,33	4,8	4,25	3,2	5,16	5	6,33	0,04

Selon les associations, une durée d'action variant de 2 heures (« association 7 ») à 5 heures (« association 1 ») était retrouvée.

Outre l'intensité de la douleur, la demande en morphine en postopératoire était aussi une variable clé pour déterminer l'efficacité de chaque association. Pendant les six premières heures postopératoires, dans les groupes « Témoin » et « Association 7 », la demande en morphine prédominait (n= 4 chacun) (Figure 2).

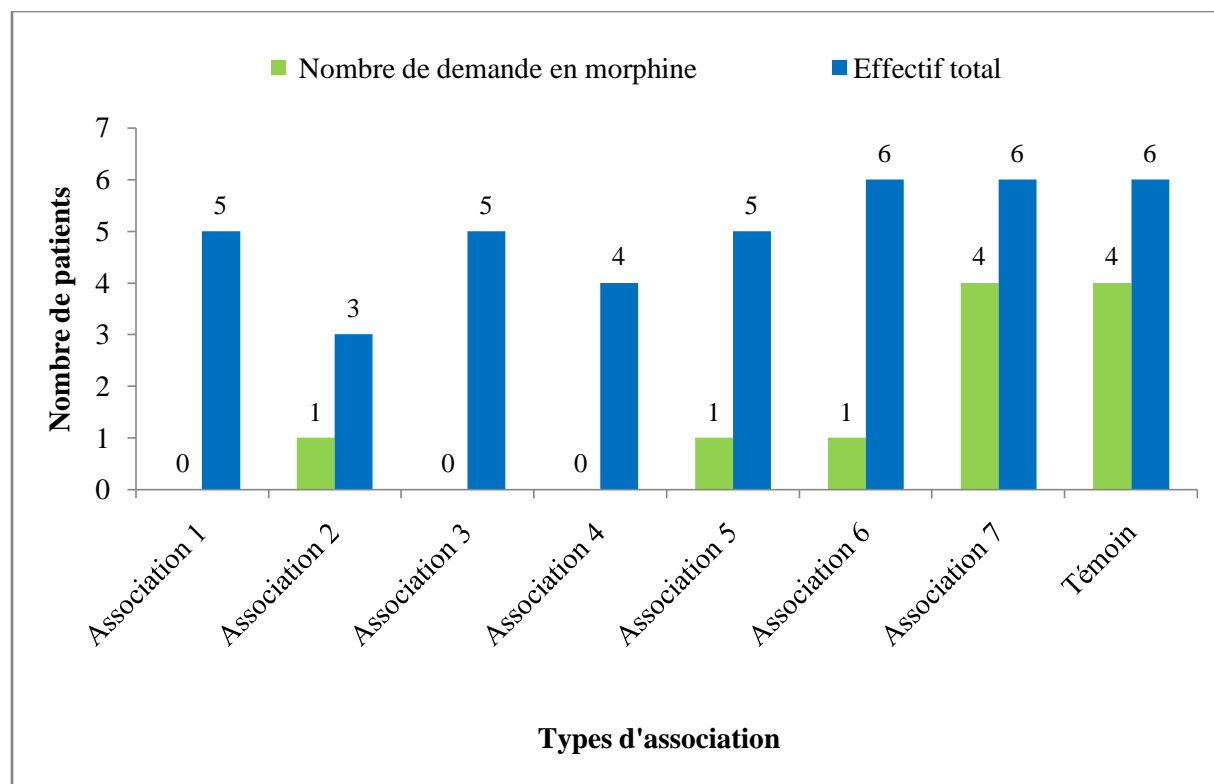


Figure 2:- Répartition de la population d'étude de chaque association d'analgésiques selon la demande en morphine.

L'apparition des effets indésirables est une variable importante pour souligner le rapport bénéfice-risque pour chaque type d'association. Ainsi, l'association qui a un rapport bénéfice-risque élevé sera évaluée comme l'association qu'on recherche. Les associations 1 et 5 étaient accompagnées de paresthésie des extrémités et de nausées/vomissements.

Discussion:-

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité de chaque type d'association d'analgésiques utilisés pour gérer la douleur postopératoire après une chirurgie abdominale par voie laparotomie. Cette évaluation a été effectuée par recueil de l'intensité de la douleur par l'EN au repos dès le réveil du patient en salle de soins post-interventionnelle jusqu'à une administration d'antalgiques en réanimation ou en secteur.

Quarante patients ont été retenus éligibles à l'étude, âgés de 46 [18- 71] ans, à prédominance féminine. Des douleurs modérées à intenses apparaissent dès la deuxième heure postopératoire pour les patients recevant l'« Association 7 » tandis que l'analgésie postopératoire durait jusqu'à la sixième heure postopératoire pour ceux sous « Association 1 ». Aucun patient traité par les « Associations 1, 3 et 4 » n'avait exprimé de besoin en morphine. Cette demande était importante chez ceux sous l'« Association 7 ».

L'analyse des données de l'étude n'a pas relevé une correspondance significative entre le genre et la douleur ($p=0,542$). Dans certaines études, le genre féminin est plus souvent sujet à la douleur [5]. Cette différence par rapport à la littérature pourrait être liée au fait qu'il n'y a pas eu une bonne distribution de la population ou qu'il y a d'autres facteurs qui y ont été ajoutés et ont eu des répercussions sur le résultat. De même, bien que le poids et la clairance rénale soient des paramètres essentiels pour l'adaptation posologique des analgésiques, ces paramètres interfèrent peu dans l'évaluation de l'intensité douloureuse dans la littérature et dans la présente étude. En plus de ces trois paramètres, la procédure chirurgicale intervient dans les variations du score douloureux. Borys Met al. [6] soulignent dans leur étude réalisée en 2018, lors d'une étude multicentrique, que malgré une bonne gestion de la douleur postopératoire, beaucoup des patients souffrent encore de douleurs sévères à modérées en période postopératoire. D'après une étude réalisée par Bonica JJ et al. [7], le type de chirurgie est le principal facteur influençant l'intensité de la douleur postopératoire. Ainsi, une chirurgie en sus-mésocolique engendre le plus souvent des douleurs sévères qui

durent plus longtemps que lors de la chirurgie sous-mésocolique. La littérature rapporte, en plus, qu'une réduction du score douloureux ou d'utilisation des antalgiques est observée chez les patients opérés d'une chirurgie abdominale à incision transversale comparé à ceux ayant une incision médiane [8]. Ce qui n'est pas le cas dans notre étude car on n'a trouvé aucune différence significative entre les types d'incision réalisés ($p > 0,05$). En outre, la durée de l'intervention chirurgicale est un facteur prédictif de douleur postopératoire intense selon la littérature [7]. Aucune relation significative n'a été retrouvée entre les scores douloureux et la durée de l'intervention dans la présente étude ($p > 0,05$).

En peropératoire, le principe de l'analgésie consistait à combiner deux ou trois voire quatre types d'analgésiques : le paracétamol, le kétoprofène, le néfopam, la bupivacaïne et la kétamine. Certaines molécules ont été exclues dans l'étude pour de nombreuses raisons. Le tramadol injectable n'était pas encore disponible à Madagascar pendant la réalisation de l'étude, de plus son association à la morphine donne un effet infra-additif (non synergique) qui n'apporte pas plus d'avantage à l'analgésie (pas d'épargne morphinique) [9]. La gabapentine et la prégabaline sont sous forme de gélules et peu présents sur le marché malgache et leur coût est trop élevé pour une utilisation systématique (car soins à la charge de la famille et du patient), lors de la période d'étude. De plus, ils agissent surtout sur le système nerveux central, ce qui peut entraîner quelques effets indésirables (une augmentation du risque de sédation, des vertiges et troubles visuels). Quant aux corticoïdes (dexaméthasone) et antispasmodiques, ils étaient parfois administrés dans le cadre de l'analgésie multimodale. Cependant, du fait que l'effet analgésique d'une dose de 8mg de dexaméthasone soit lent et aussi par le fait que peu de littérature soutient l'utilisation du phloroglucinol en postopératoire ; les patients qui ont bénéficié de ces deux molécules n'ont pas été inclus dans l'étude, ce qui pourrait également expliquer le faible échantillonnage.

Après association de ces molécules, en postopératoire, huit sous-groupes ou sous-populations ont été individualisés (e)s dont un groupe témoin. Dans chaque sous-population, une ou presque pas de demande de morphine a été observée sauf pour les deux autres sous-populations incluses dans « Association 7 » et « Témoin ». Les associations d'antalgiques peuvent être favorables ou défavorables et doivent être justifiées sur le plan physiopathologique. Selon la littérature, les effets pharmacodynamiques d'une association des deux médicaments analgésiques peuvent être représentés à l'aide d'une étude isoblographique montrant un effet synergique (l'un des médicaments maximise l'effet analgésique de l'autre, interaction positive), un effet additif (l'effet d'un médicament s'ajoute à l'effet analgésique sans qu'on ait vraiment un effet maximal, absence d'interaction) ou un effet antagoniste (l'effet de l'un des médicaments stoppe celui de l'autre, interaction négative) [10].

En effet, durant l'étude, plusieurs combinaisons moléculaires étaient retrouvées dont quatre uniquement avaient une action synergique prouvée.

L'action synergique du **paracétamol- néfopam** a été prouvée depuis longtemps [11]. Étant administrées seules, les doses de ces molécules, celle du paracétamol qui était de 600mg et celle du néfopam qui était de 20mg deviennent considérablement basses (contre 300mg et 9mg) lorsqu'elles sont administrées simultanément (Figure 3). Avec les avancées de la science, cette combinaison serait devenue uniquement additive [12]. Dans la présente étude, cet effet synergique était retrouvé dans les associations 1, 2, 3, 4 et 7. D'autres combinaisons à effet synergique existaient puisque dans l'association 7, une douleur d'intensité modérée à intense était présente dès la première heure postopératoire (donc durée d'action moins de 3 heures) et que la demande en morphine était importante. Le **paracétamol- kétoprofène** donne un effet synergique dans la littérature [13] (Figure 3, courbe A). L'effet analgésique de la combinaison paracétamol-kétoprofène est supérieur comparé à celui du paracétamol seul mais comparé au kétoprofène seul ; aucune différence n'est observée [14]. Dans l'étude, lors de l'utilisation de l'association 6, une douleur d'intensité modérée à intense était retrouvée dès la troisième heure postopératoire pour la plupart des patients. L'action de cette combinaison ne dure ainsi que trois heures et ne permettait pas une épargne morphinique [13]. Le **néfopam- kétoprofène** est responsable d'une action synergique dans la littérature [15] (Figure 3, courbe C). Selon Boleil H [10] le synergisme entre le néfopam-kétoprofène est nettement plus fort par rapport au paracétamol- néfopam et paracétamol- kétoprofène. Lors de l'administration de l'association 3, un effet analgésique durant plus de cinq heures était retrouvé sans aucun effet indésirable médicamenteux ni une demande en morphine. Cette combinaison trouve surtout sa place lors de chirurgies à composante douloureuse modérée et une chirurgie de courte durée [7]. La combinaison **kétoprofène- kétamine** donne aussi un effet synergique avec diminution des doses administrées [16] (Figure 3, courbe B). Toutefois, lors de l'utilisation de l'association 2, une douleur d'intensité modérée a été ressentie par les patients dès la quatrième heure postopératoire accompagnée d'une demande en morphine. Cela pourrait être liée au fait que

l'analgésie était insuffisante ou dû au fait qu'il n'y avait aucune différence dans l'analgésie combinant kétamine et néfopam comparée à l'analgésie par ces deux molécules non associées.

La combinaison néfopam-kétamine demeurerait additive car les deux molécules sont comparables pour élever l'analgésie postopératoire. Ceci expliquerait la persistance d'une douleur modérée à intense dès la troisième heure postopératoire avec une demande de morphine malgré la quadrithérapie dans l'association 2.

Par manque de preuves scientifiques, la présente étude n'a pas pu déterminer laquelle des interactions additives (entre le paracétamol- bupivacaïne, le néfopam- bupivacaïne, le kétoprofène- bupivacaïne, la kétamine- bupivacaïne, le paracétamol- kétamine, le néfopam- kétamine) est infra ou supra-additive. Ainsi l'analyse se limite à ces quelques interactions entre deux molécules analgésiques. Toutefois, selon la littérature, la combinaison paracétamol-kétamine diminuait considérablement le score de la douleur par rapport au paracétamol administré seul [16]. La combinaison de la bupivacaïne à d'autres molécules analgésiques n'a jamais fait l'objet d'une étude isoblographique mais la littérature stipule que son adjonction fait considérablement baisser le score de la douleur postopératoire au repos ainsi qu'à la mobilisation sans pour autant dire qu'il y a synergisme d'action.

Ainsi, l'« association 2 » répondait plus à des combinaisons moléculaires à effet synergiques. Mais l'association 1 était la plus bénéfique car à effet analgésique durant plus de cinq heures avec un moindre effet indésirable et une importante épargne morphinique. Cette différence entre la littérature et la réalité dans cette étude pourrait s'expliquer par la grande variabilité des indications chirurgicales et type d'incision dans les deux groupes d'associations (pouvant influencer l'intensité de la douleur), mais aussi pouvant être liée à la capacité d'épargne morphinique des molécules utilisées dans l'association 1 (10 à 20 % pour le paracétamol, 30 à 50 % pour le kétoprofène, 20 à 50 % pour le néfopam [17-19]).

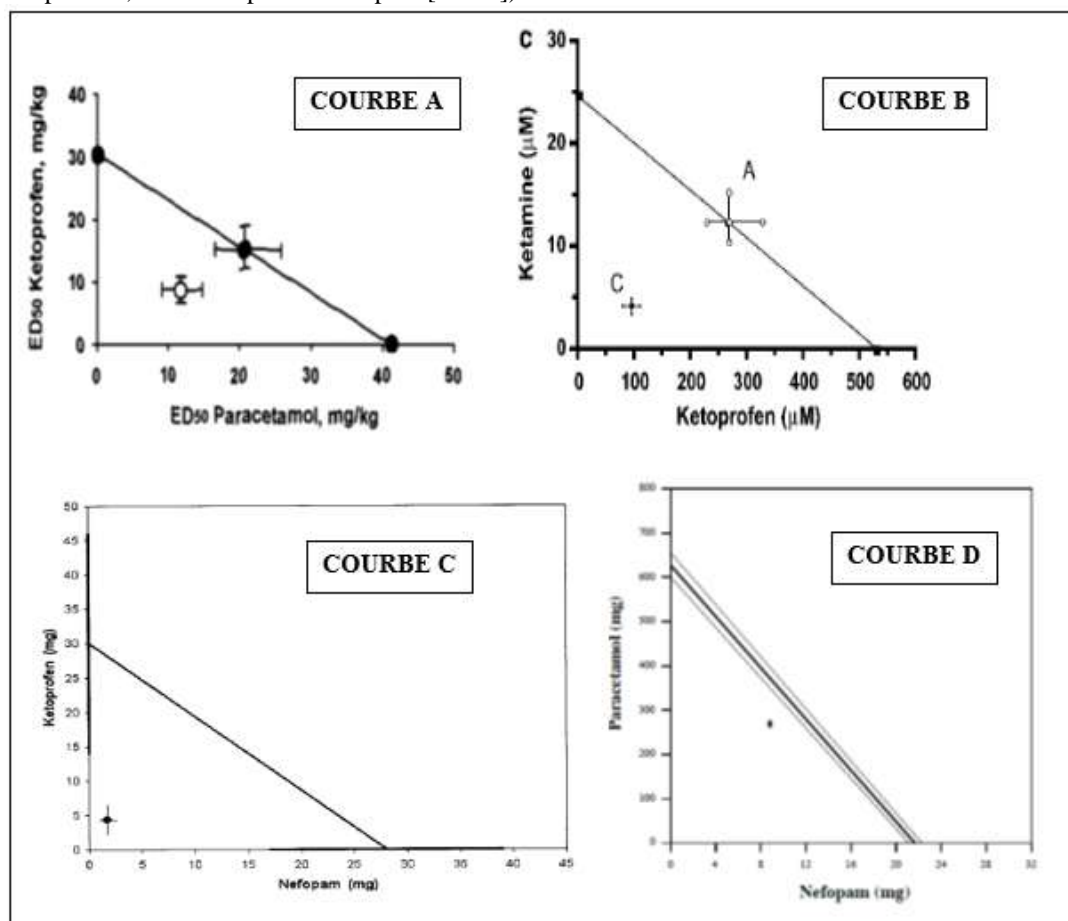


Figure 3:- Courbe isoblographique de la combinaison paracétamol- kétoprofène (courbe A), kétoprofène- kétamine (courbe B), néfopam- kétoprofène (courbe C) et paracétamol- néfopam (courbe D).

L'étude a été réalisée dans le service de chirurgie viscérale où les pathologies sont riches. Il s'agit d'une étude première dans l'évaluation de l'efficacité des associations analgésiques utilisées en postopératoire après une chirurgie abdominale programmée dans ce centre hospitalier. Toutefois, les résultats n'ont pas permis de classer les patients suivant l'incision ou les pathologies chirurgicales. Alors que ces facteurs peuvent compromettre la perception de la douleur et modifier ainsi les résultats.

Conclusion:-

L'analgésie postopératoire multimodale consiste à associer différentes molécules ou techniques à visée analgésique ayant des sites d'action et mode d'action différents et administrés par différentes voies pour avoir un effet synergique ou additif avec le moins d'effets indésirables et une épargne morphinique. Dans la présente étude, il a été constaté que malgré cette combinaison de molécules pour la plus grande partie, des postopérés d'une chirurgie abdominale par laparotomie souffrent encore de douleur intense à sévère en postopératoire et que pour des patients subissant un même type de chirurgie et recevant la même analgésie médicamenteuse, le score douloureux était différent.

L'étude justifie que le nombre et le type d'analgésiques utilisés ne déterminent pas pour autant l'efficacité de la thérapie (une bi-thérapie s'avère être plus efficace qu'une quadrithérapie contenant à la fois un anti-hyperalgésiant et un anesthésique local). En effet, l'analyse de l'interaction pharmacodynamique entre les molécules analgésiques à associer peut nuire à l'analgésie car la combinaison des molécules analgésiques doit tenir compte des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des analgésiques à associer. La combinaison néfopam-kétoprofène avait un plus fort synergisme comparé aux associations paracétamol-néfopam, paracétamol-kétoprofène et kétoprofène-kétamine. Trois autres combinaisons d'analgésiques avaient présenté un synergisme dans la littérature : paracétamol-néfopam, paracétamol-kétoprofène, kétoprofène-kétamine. L'association 1 (paracétamol-néfopam-kétamine-bupivacaïne) était la plus efficace durant l'étude grâce à une durée d'action plus longue, moins d'effet indésirable et une efficacité en épargne morphinique.

Toutefois, afin d'obtenir une analgésie optimale, il est conseillé d'appliquer la « vraie » technique d'analgésie multimodale en associant plusieurs analgésiques de site et de mécanisme d'action différents pour avoir un effet analgésique synergique ou du moins additif avec peu d'effets indésirables. Ceci, tout en privilégiant l'association néfopam-kétoprofène en l'absence de contre-indications et sous surveillance continue et rapprochée.

Références:-

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S et al. The revised IASP definition of pain : concepts, challenges and compromises. J Pain. 2020 ; 161 (9) : 1976- 8.
2. Hamitouche Y, Benhamou D. La douleur postopératoire après chirurgie gynécologique. J Gynécol Obstet Biol Reprod. 2004 ; 33 (1 Pt 1) : 7- 13.
3. Fletcher D, Aubrun F, Adam F, Aya G, Beaussier M, Belbachir A et al. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. Recommandations formalisées d'experts 2008. Ann Fr Anesth Réanim. 2008 (27) : 1035- 41.
4. Aubrun F, Fletcher D, Beloeil H, Belbachir A, Cuvillon P, Dadure C et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. SFAR 2016. Anesth Réanim. 2016 ; 2 (6) : 421- 30.
5. Serdaveric M, Striley CW, Cottler LB. Sex differences in prescription opioid use. Curr Opin Psychiatry. 2017 ; 30 (4) : 238- 46.
6. Borys M, Zyzak K, Hanych A, Domalaga M, Galkin P, Galaszkiwicz K et al. Survey of postoperative pain control in different types of hospitals : a multicenter observational study. BMC Anesthesiology. 2018 ; 18 (1) : 83- 91.
7. Bonica JJ. Postoperative pain in Bonica JJ. The management of pain. Malvern : Lea & Febiger ; 1990 ; II : 461- 80.
8. Burger JWA, Van't Riet M, Jeekel J. Abdominal incisions : techniques and postoperative complications. Scand J Surg. 2002 ; 91 : 315- 21.
9. Marcou TA, Marque S, Mazoit JX, Benhamou D. The median effective dose of tramadol and morphine for postoperative patients : a study of interaction. Anesth Analg. 2005 ; 100 (2) : 469- 74.
10. Beloeil H. Les associations médicamenteuses analgésiques. In : SFAR ed. Evaluation et traitement de la douleur. 53^{ème} Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation. Paris : Elsevier, 2011.

11. Van Elstreaete AC, Sitbon P. Median effective dose (ED50) of paracetamol and nefopam for postoperative pain :isobolographic analysis of their antinociceptive interaction. *Minerva Anesthesiol.* 2013 ; 79 (3) : 232- 9.
12. Girard P, Niedergang B, Pansart Y, Coppe MC, Verley M. Systematic evaluation of the nefopam- paracetamol combination in rodent models of antinociception. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011 ; 38 (3) : 170- 8.
13. Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G. Synergim between paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 2006 ; 121 (1- 2) : 22- 8.
14. Göröcs TS, Lambert M, Rinne T, Krekler M, Modell S. Efficacy and tolerability of ready-to-use intravenous paracetamol solution as monotherapy or as an adjunct analgesic therapy for postoperative pain in patients undergoing elective ambulatory surgery. *Int J Clin Pract.* 2009 ; 63 (1) : 112- 20.
15. Delage N, Maalaki H, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit JX, Benhamou D. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients : a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesth.* 2005 ; 102 : 1211- 6.
16. Lizarraga I, Chambers JP, Johnson CB. Synsergic depression of NMDA receptor- mediated transmission by ketamine, ketoprofen and L-NAM combinations in neonatal rat spinal cords in vitro. *Br J Pharmacol.* 2008 ; 153 (5) : 1030- 42.
17. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery : meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anesth.* 2005 ; 94 (4) : 505- 13.
18. Marnet E, Kurdi O, Zuffery P, Bonnet F. Effects of AINS drugs on PCA morphine and side effects : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2005 ; 102 : 1249- 60.
19. Beloeil H, Delage N, Nègre I, Mazoit JX, Benhamou D. The median effective dose of nefopam and morphine administrated intravenous for postoperative pain after minor surgery. *AnesthAnalg.* 2004 ; 98 (2) : 395- 400.