

Pharmacologie de la douleur aiguë Co-analgésie

Anh Nguyen, MD, FRCPC
Professeure agrégée de clinique d'anesthésie
Directrice, Centre de gestion de la douleur
Hôpital Maisonneuve-Rosemont
Centre affilié de l'Université de Montréal
Novembre 2018

Plan

- 1) Prévalence de la douleur aiguë postopératoire
- 2) Acétaminophène
- 3) AINS et inhibiteurs sélectifs de COX-2
- 4) Tramadol-Acétaminophène
- 5) Kétamine
- 6) Gabapentinoïdes
- 7) Dexaméthasone
- 8) Lidocaïne
- 9) Alpha-2-agonistes

Prévalence de la douleur aiguë postopératoire

Douleur aiguë postopératoire

Prévalence

Thirty percent of patients have moderate to severe pain 24 hours after ambulatory surgery: a survey of 5,703 patients

- **Entrevue téléphonique** 24 heures post-op
- **Échelle verbale de douleur** (0-10)
- Suite d'une première étude (1997) chez 3,729 patients de **chirurgie ambulatoire**

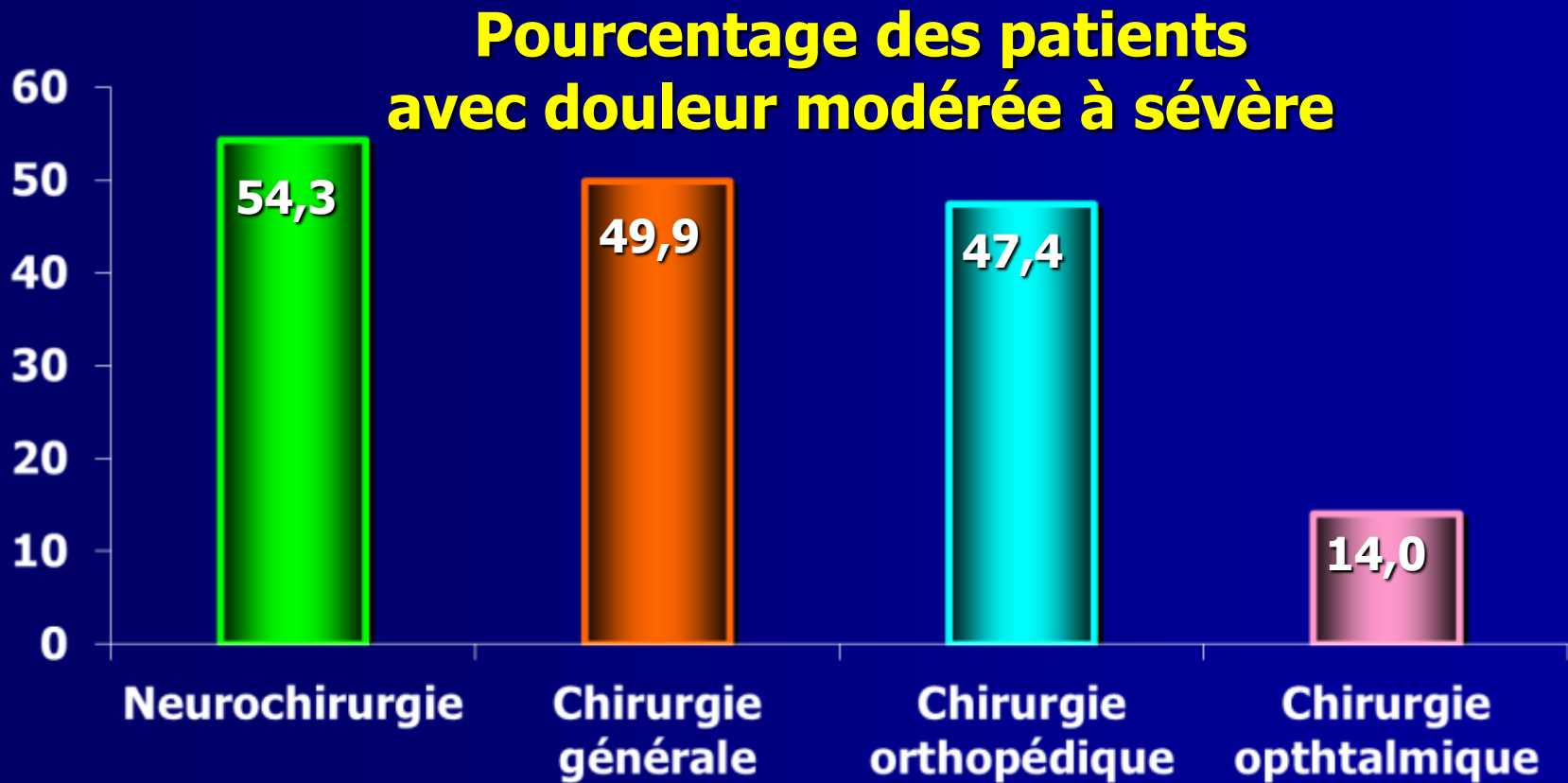
Douleur aiguë postopératoire

Prévalence

- **Protocole standardisé en chirurgie ambulatoire**

- **Naproxen** 500 mg PO 30 minutes en prémédication
- Anesthésie locale ou blocs régionaux (si possible)
- Douleur postop sévère: Fentanyl 25 mcg IV
- Douleur postop légère: Acétaminophène ou Acétaminophène et Codéine 30 mg PO
- **Nausée ou vomissement** post-op: Dimenhydrinate 25-50 mg IV ou Granisetron 1 mg IV

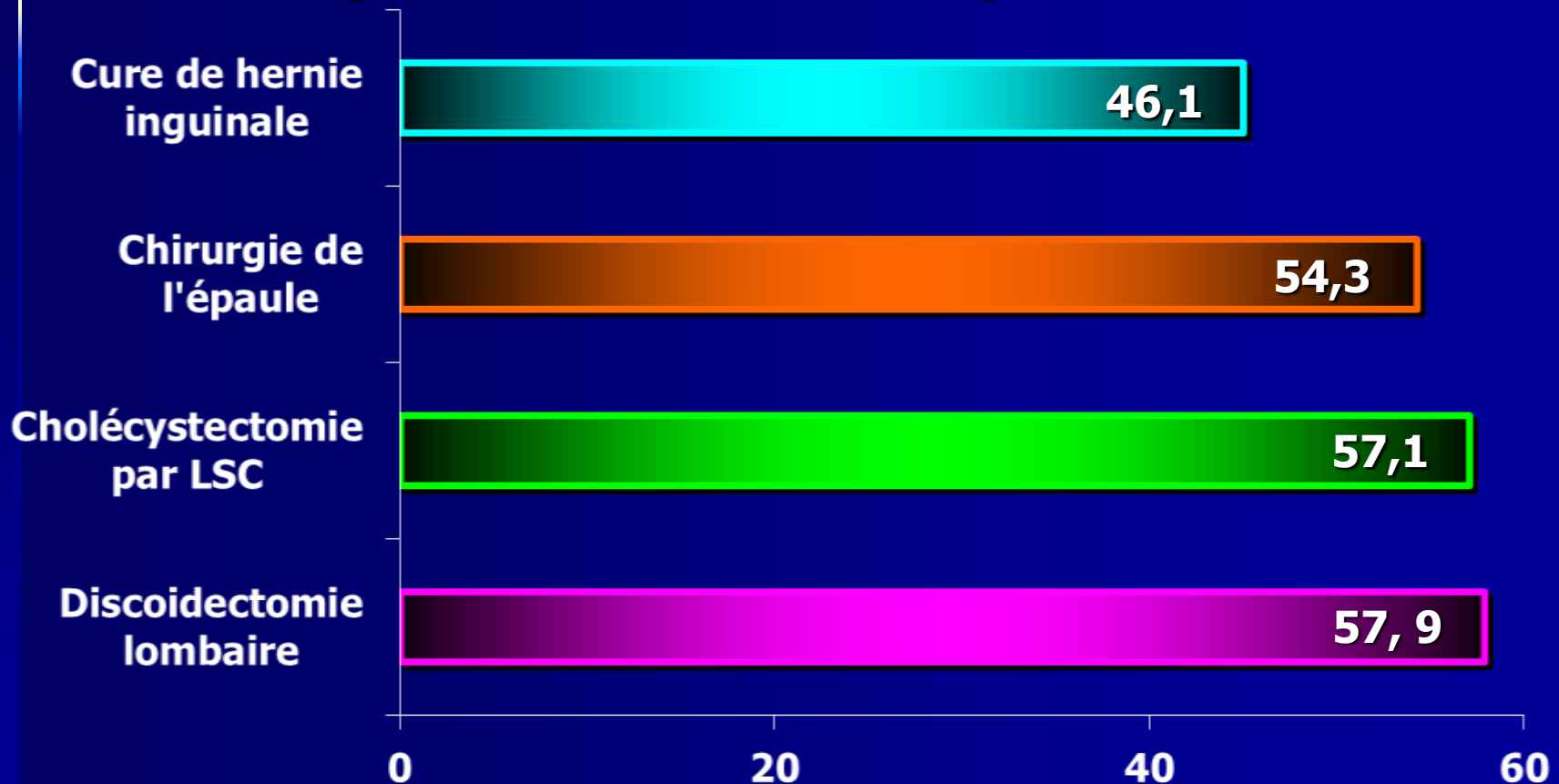
Douleur aiguë postopératoire Prévalence



Douleur modérée: 4-6/10
Douleur sévère: 7-10/10

Douleur aiguë postopératoire Prévalence

Chirurgies ambulatoires les plus douloureuses



Excellente satisfaction chez
78,1% des patients

Douleur aiguë postopératoire

Facteurs prédictifs

Predictors of Postoperative Pain and Analgesic Consumption: A Qualitative Systematic Review

- **48 études** (1950-2008), **23,037 pts**, à **7 jours postop**)
- Exclusion si chirurgie sous anesthésie locale
- Patients > 18 ans, **publication en anglais**
- Divers types de chirurgies
 - Mixte
 - Générale
 - Obstétricale
 - Gynécologique

Douleur aiguë postopératoire

Facteurs prédictifs

Prédicteurs de la douleur postopératoire

Douleur préopératoire
Âge
Anxiété
Type de chirurgie
(thoracique, abdominale
et orthopédique)

Prédicteurs de la consommation analgésique

Âge
Type de chirurgie
Détresse psychologique
(incluant anxiété)

- **Données conflictuelles** sur la relation entre le **genre** et la **douleur**
- **Données insuffisantes** sur **IMC, poids, classes d'ASA** et **niveau de scolarité**

Douleur aiguë postopératoire

Facteurs prédictifs

« *Pensées catastrophiques* »

- Ruminantion

→ « Je ne peux cesser de penser **à quel point ce sera douloureux** »

- Amplification

→ « J'ai bien peur que **quelque chose de grave puisse m'arriver** »

- Désespoir

→ « Il n'y a **rien que je puisse faire pour diminuer la douleur** »

Douleur aiguë postopératoire

Facteurs prédictifs

Facteurs psychologiques: 3 catégories

1) **Anxiété**

→ Corrélation importante avec score de douleur postop

2) **Détresse psychologique**

→ Humeur, affect, traits de personnalité

3) Attitudes collaboratives (« coping strategies »)

→ « **Pain Catastrophizing** »

Analgésie inadéquate

Conséquences

- ↑ Séjour à la salle de réveil
- ↑ Séjour à l'unité de chirurgie
- ↑ Délai du congé
- ↑ **Admissions non anticipées (première cause)**
- ↑ **Incidence des névralgies postopératoires**
- ↑ Consultation chez médecins de famille
- ↑ Délai du retour aux fonctions quotidiennes normales
- ↓ Satisfaction des patients

Douleur chronique post-chirurgicale

Critères diagnostiques

- **Douleur à la suite d'une procédure chirurgicale**
(Condition préopératoire comme cause persistante de la douleur est excluse)
- **Durée > 2 mois** (*suggestion initiale*)
(**Pas toujours** avec caractéristiques de **douleur neuropathique** (**hyperalgésie et allodynie**))
- **Autres causes de douleur doivent être éliminées**
(Récidive de néoplasie ou infection chronique)

Douleur chronique post-chirurgicale

Définition

- Plusieurs autres suggestions → **Révision de la définition** et **des critères diagnostiques** par **IASP** («Association of the Study of Pain»)
 - **Critère de durée: 3 mois**
(Possibilité de l'extension du processus inflammatoire postopératoire lié aux nocicepteurs)
 - **Critère de sévérité de la douleur: $\geq 4/10$**
- **Incidence générale** estimée à **20-50%**

Douleur chronique post-chirurgicale

Définition officielle

- Douleur **directement liée** à **procédure chirurgicale**
- Qui persiste **au-delà du processus normal** de **cicatrisation tissulaire (> 2 mois après opération)**
- **Autres causes** possibles de cette douleur sont éliminées (infection, récidence tumorale)
- Douleur n'a **pas de lien avec douleur pré-existante avant intervention chirurgicale**

«**Selon nouvelle classification** (ICD-11) de **l'OMS** (Organisation mondiale de la santé)»

Douleur chronique post-chirurgicale

Composante neuropathique

Incidence



PAIN® 154 (2013) 95–102

PAIN®

www.elsevier.com/locate/pain

The neuropathic component in persistent postsurgical pain: A systematic literature review ☆

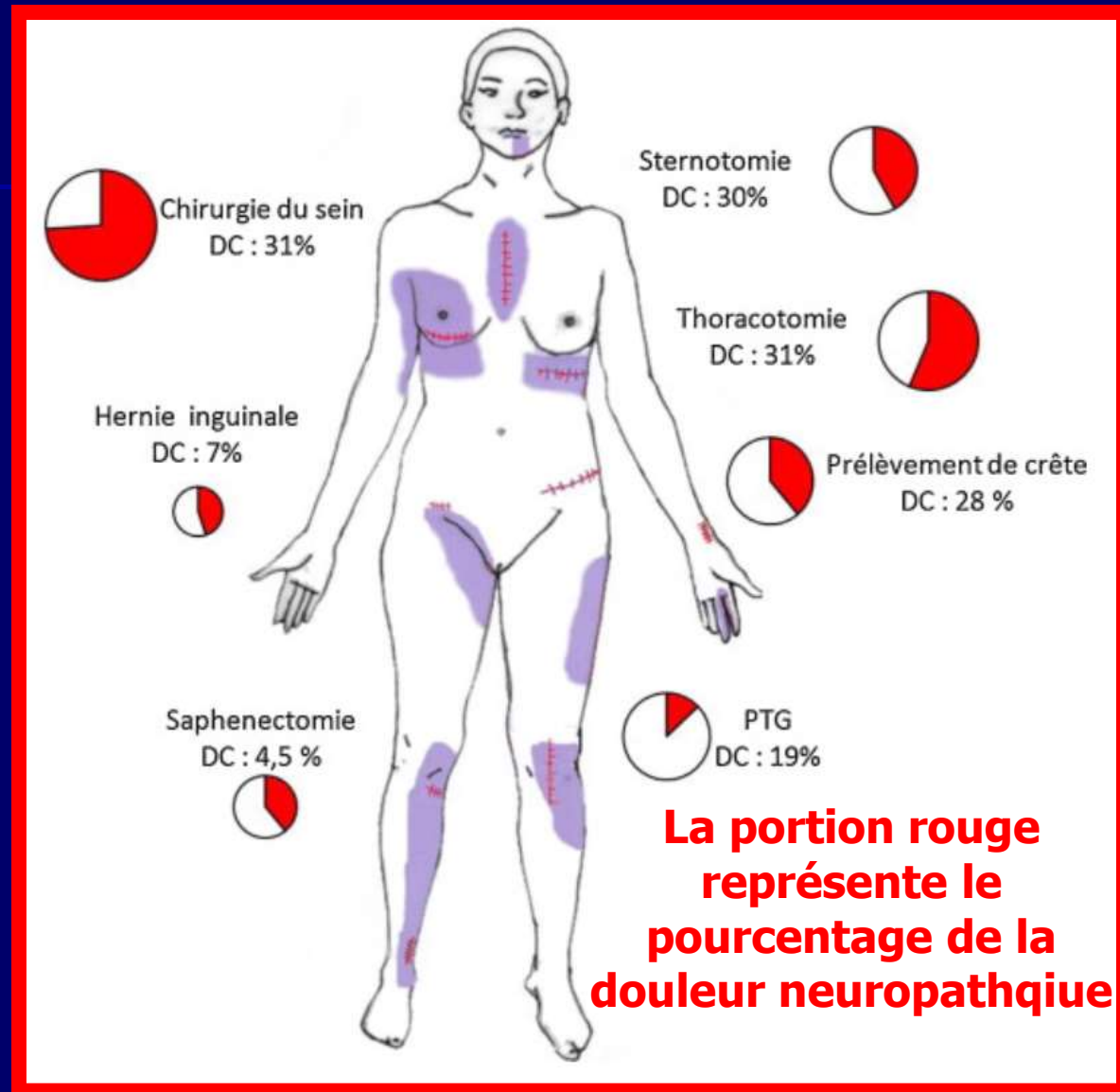
Simon Haroutiunian ^{a,*}, Lone Nikolajsen ^{a,b}, Nanna Brix Finnerup ^a, Troels Staehelin Jensen ^{a,c}

^a Danish Pain Research Center, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

^b Department of Anesthesiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

^c Department of Neurology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

Incidence selon les procédures



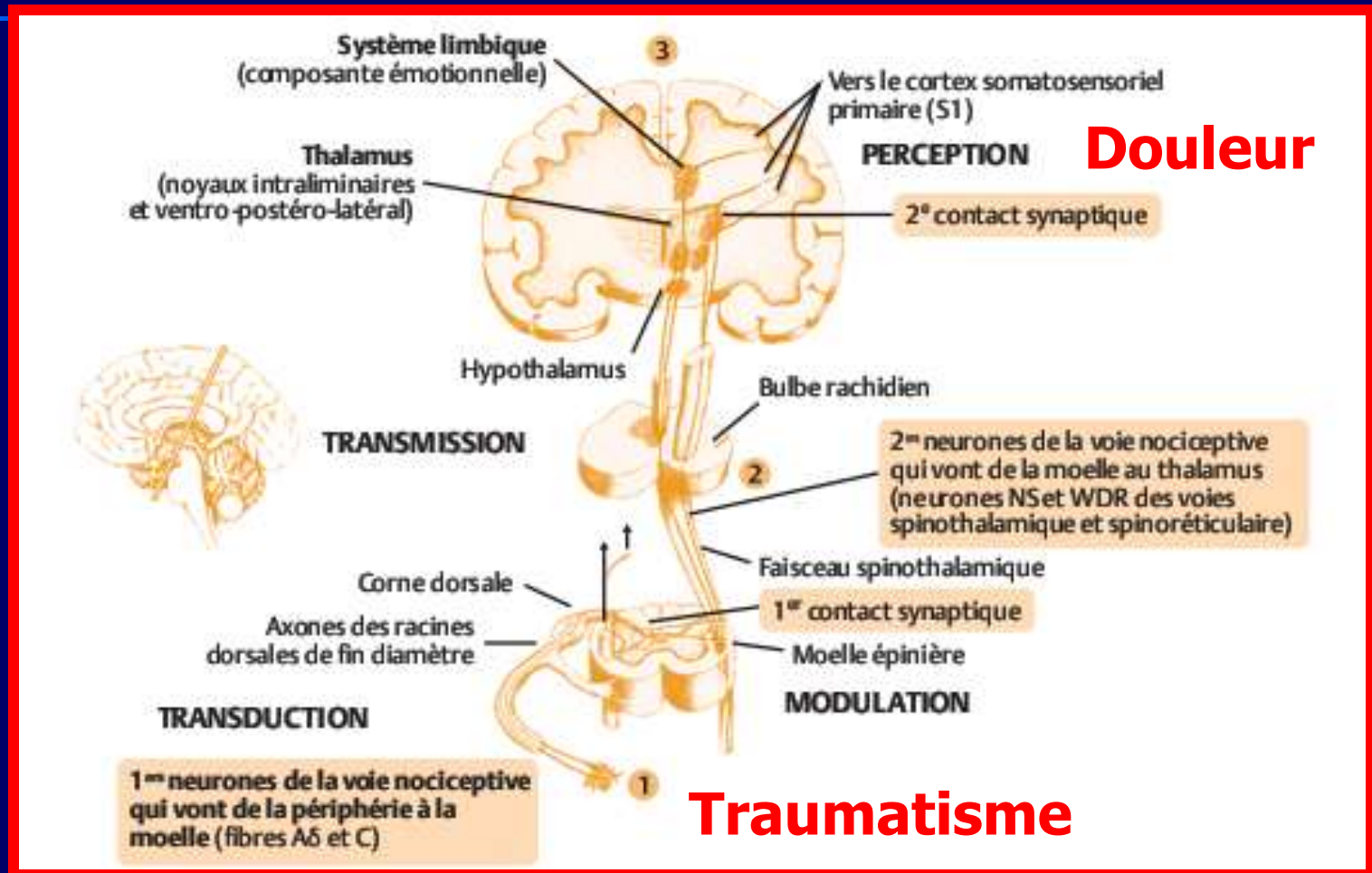
Névralgies postopératoires

Prévalence

- Post-mastectomie: 20-30 %
- Post-thoracotomie: 30-50 %
- Post-cholécytectomy: 30 %
- Post-cure de hernie inguinale: 35 %
- Post-amputation: 50-85 %
- Césarienne: 10 %
- Arthroplastie de la hanche: 28 %
- Arthroplasite du genou: 12 %

Principes de l'analgésie multimodale

Voies de la douleur nociceptive



Douleur nociceptive

Fibres nerveuses impliquées

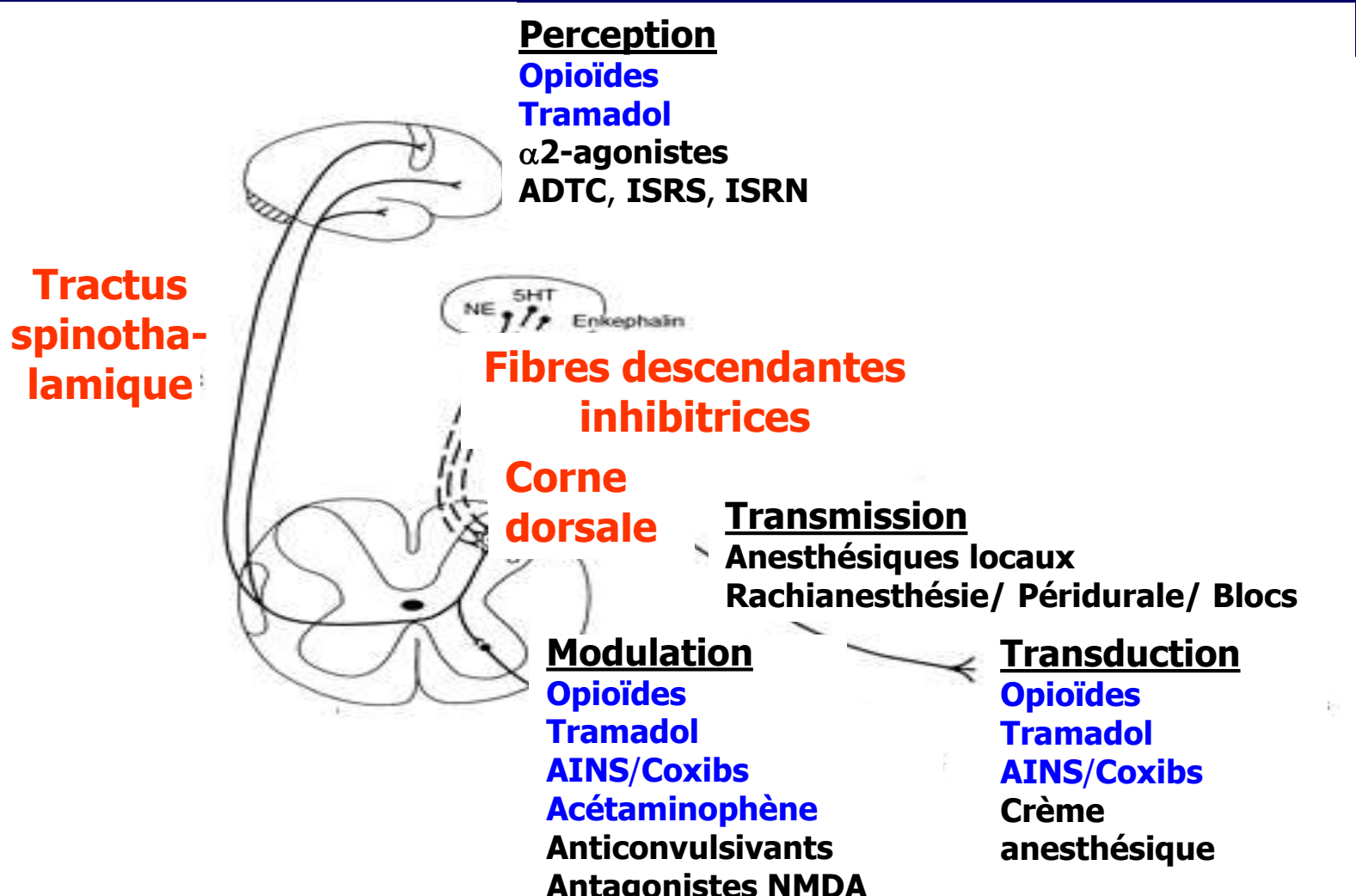
Fibres A δ

- Fibres de **gros calibre, myélinisées**, vitesse de conduction intermédiaire
- Normalement activées par des stimulations nocives
- Transmission d'une **douleur primaire vive**

Fibres C

- Fibres de **petit calibre, non myélinisées**, vitesse de **conduction lente**
- Normalement activées par des stimulations nocives
- Responsables de la **douleur secondaire sourde**

Analgesie multimodale



Adverse Events Associated With Postoperative Opioid Analgesia: A Systematic Review

Table 1. Incidence of Side Effects by Route; Summary Data from Randomized Controlled Trials

ADVERSE EVENT	EPIDURAL (%)	PCA (%)	INTRATHECAL (%)	INTRAVENOUS/ INTRAMUSCULAR (%)	TRANSDERMAL (%)	ORAL (%)	TOTAL (%)
Respiratory	12/635 (1.9)	8/442 (1.8)	3/182 (1.6)	4/164 (2.4)	17/154 (11.0)	0/19 (0)	44/1596 (2.8)
Pruritus	149/636 (23.4)	82/557 (14.7)	28/162 (17.3)	7/40 (17.5)	27/194 (13.9)	NR	291/1589 (18.3)
Gastrointestinal	158/688 (23.0)	282/761 (37.1)	29/170 (17.1)	71/252 (28.2)	88/144 (61.1)	5/19 (26.3)	630/2034 (31.0)
Urinary retention	36/138 (26.1)	36/220 (16.4)	32/90 (35.6)	4/97 (4.1)	4/95 (4.2)	NR	112/640 (17.5)
CNS effects	79/447 (17.7)	132/389 (33.9)	11/60 (18.3)	104/137 (75.9)	6/64 (9.4)	NR	332/1097 (30.3)

Abbreviation: NR, not reported.

(45 études randomisées et contrôlées)

Adverse Events Associated With Postoperative Opioid Analgesia: A Systematic Review

Table 2. Incidence of Side Effects by Medication Summary Data from Randomized Controlled Trials

ADVERSE EVENT	BUPRENORPHINE (%)	<u>HYDROMORPHONE</u>			SUFENTANIL		TOTAL (%)
		<u>FENTANYL (%)</u>	(%)	MEPERIDINE (%)	<u>MORPHINE (%)</u>	(%)	
Respiratory	NR	19/609 (3.1)	5/134 (3.7)	0/160 (0)	17/481 (3.5)	3/212 (1.4)	44/1596 (2.8)
Pruritus	2/23 (8.7)	87/514 (16.9)	63/158 (39.9)	25/169 (14.8)	100/541 (18.5)	14/184 (7.6)	291/1589 (18.3)
Gastrointestinal	12/23 (52.2)	228/722 (31.6)	59/158 (37.3)	57/256 (22.3)	240/636 (37.7)	34/239 (14.2)	630/2034 (31.0)
Urinary retention	3/23 (13.0)	19/172 (11.0)	13/107 (12.1)	4/97 (4.1)	60/186 (32.3)	13/55 (23.6)	112/640 (17.5)
CNS effects	NR	29/347 (8.4)	59/138 (42.7)	112/165 (67.9)	90/300 (30.0)	42/147 (28.6)	332/1097 (30.3)

Abbreviation: NR, not reported.

(45 études randomisées et contrôlées)

Analgésiques non-opioïdes en périopératoire

A
N
A
L
G
É
S
I
E

Local anesthetics

Lidocaine 0.5%–2% SC/IV

Bupivacaine 0.125%–0.5% SC

Ropivacaine 0.125%–0.5% SC

Nonsteroidal antiinflammatory drugs

Ketorolac 15–30 mg PO/IM/IV

Diclofenac 50–100 mg PO/IM/IV

Ibuprofen 300–800 mg PO

Indomethacin 25–50 mg PO/PR/IM

Naproxen 250–500 mg PO

Celecoxib 100–200 mg PO

Rofecoxib 25–50 mg PO ← Retiré du marché

Miscellaneous analgesic compounds

Acetaminophen 0.5–2 g PO/PR

Propacetamol 0.5–2 g IV

Ketamine 10–20 mg PO, IM/IV

Clonidine 0.15–0.3 mg PO, IM/IV

**Tramadol PO (format seul ou combiné
avec acétaminophène)**

M
U
L
T
I
M
O
D
A
L
E

Traitement de la douleur aiguë

Options pharmacologiques

Agents analgésiques oraux

- Acétaminophène (PRN ou régulièrement)
- AINS (PRN ou régulièrement)
- Inhibiteurs de la COX-2 (PRN ou régulièrement)
- Tramadol seul ou avec acétaminophène (PRN ou régulièrement)
- Opioïdes (PRN ou régulièrement)

Échelle analgésique modifiée de l'OMS

Intensification de la douleur

**Douleur
légère**



Acétaminophène
AINS
Inhibiteurs COX-2

**Douleur
modérée**



Codéine
Codéine-Acétaminophène
Tramadol
Tramadol-Acétaminophène
Buprénorphine
Tapentadol

**Douleur
intense**



Tapentadol
Morphine
Oxycodone
Hydromorphone
Fentanyl
Méthadone

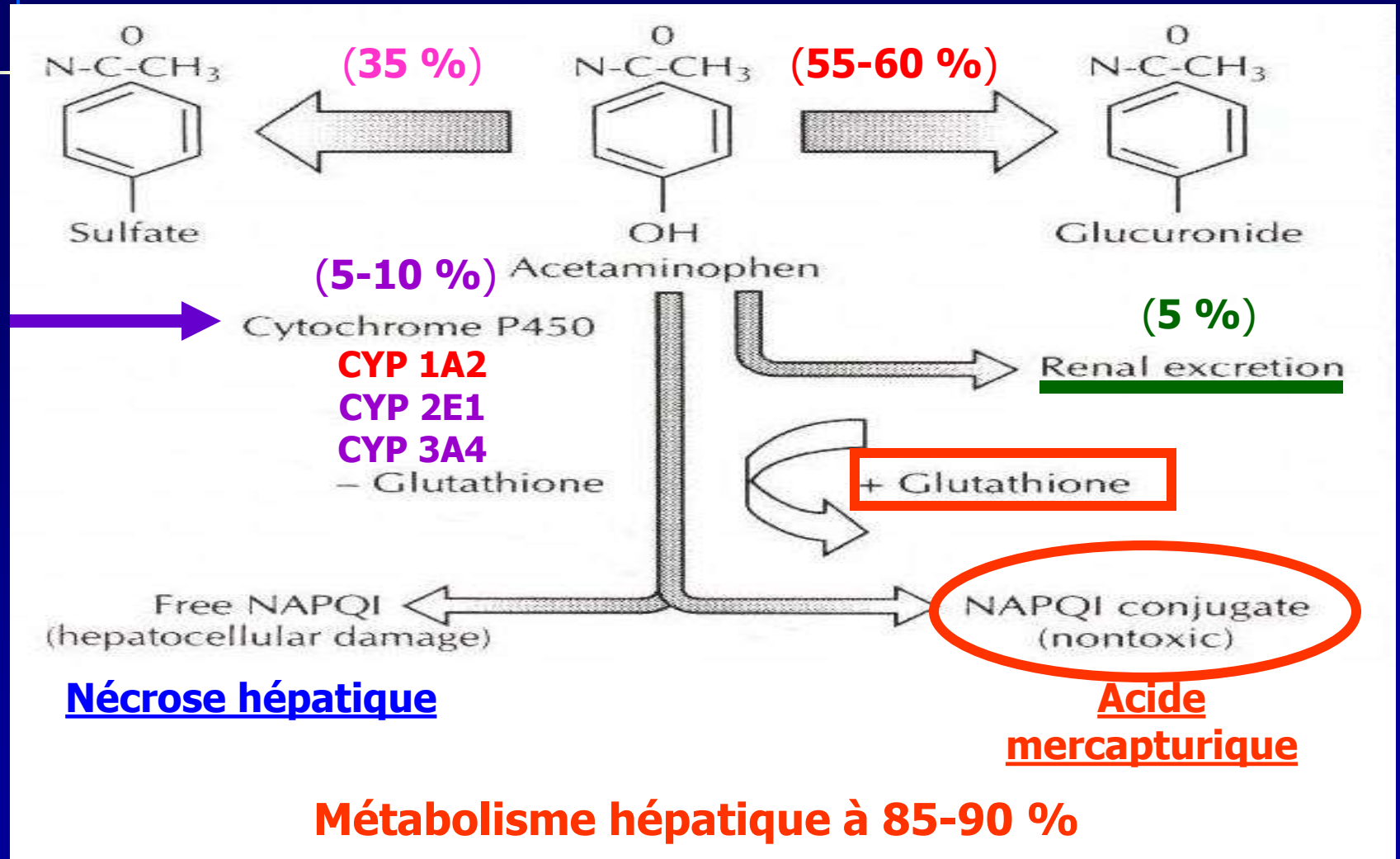
Acétaminophène

Acétaminophène

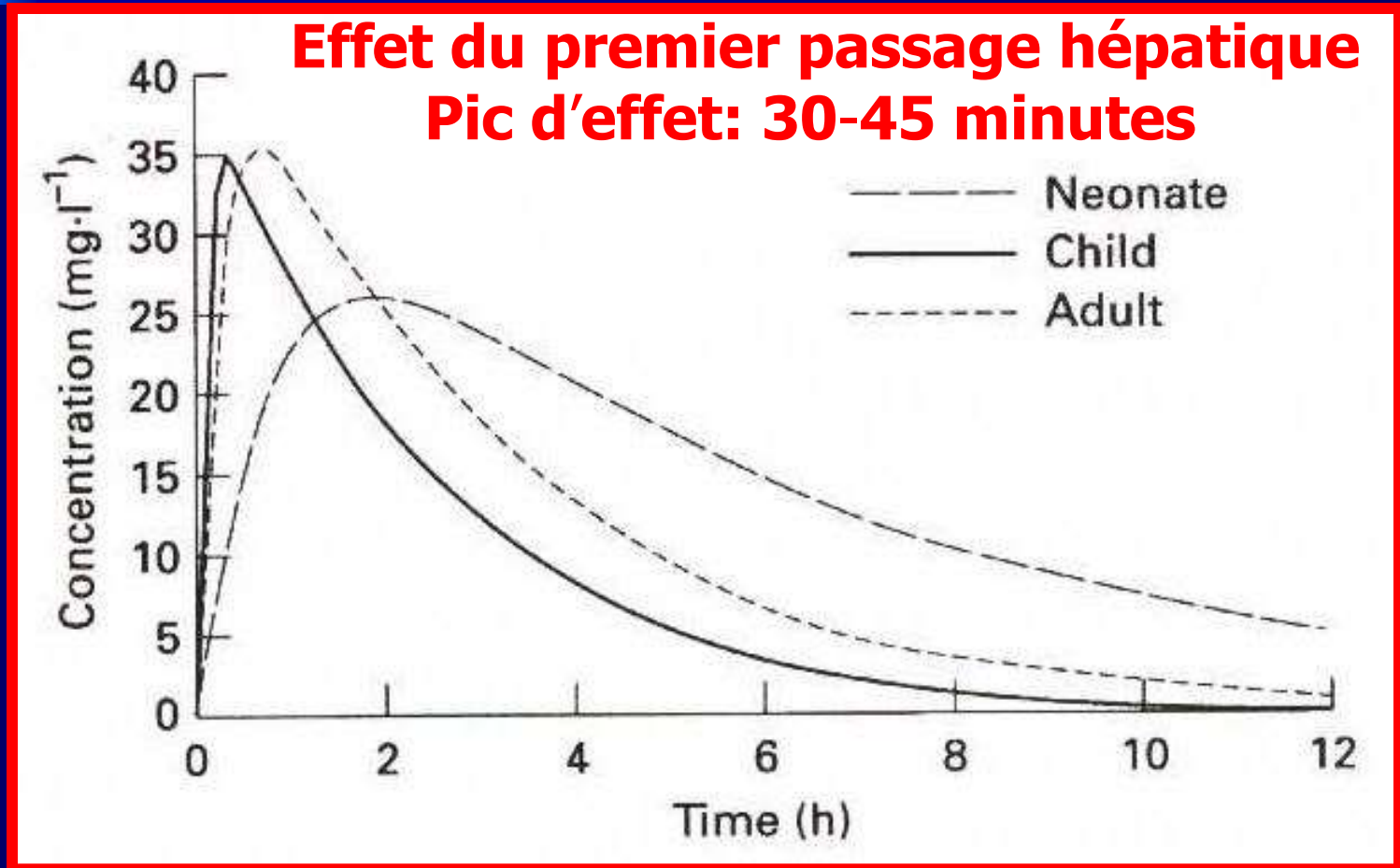
Mécanismes d'action - Hypothèses

- Inhibition de la libération des **prostaglandines** E2 au **système nerveux central** (Inhibiteur COX-3 central)
- Activation des **voies sérotoninergiques inhibitrices descendantes**
- Augmentation de l'intervention du **système cannabinoïde endogène**
- **Antagonisme** des récepteurs **NMDA** ou de la **substance P** (action faible)

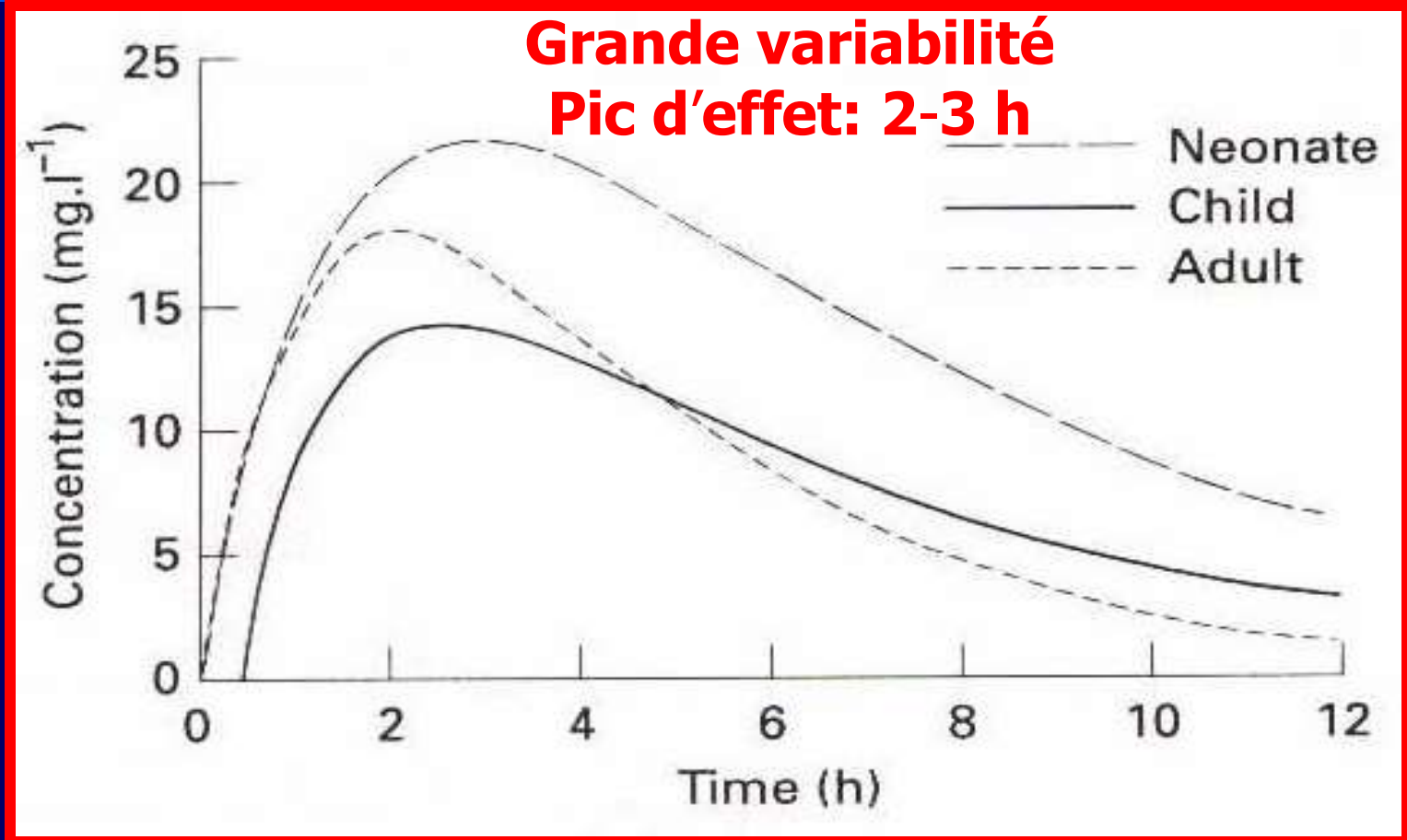
Acétaminophène - Métabolisme



Acétaminophène: Pharmacocinétique ***Absorption d'une dose orale de 40 mg/kg***



Acétaminophène: Pharmacocinétique ***Absorption d'une dose rectale de 40 mg/kg***



Acétaminophène

Pharmacocinétique

- Voie orale**
- Peu de «first-pass» hépatique
 - Extraction hépatique estimée à 0,11-0,37

Voie rectale

- **Variabilité** selon taille, dose
- 10-20 % < à celle PO
- **Partie proximale du rectum** drainée par veines hémorroïdales supérieures → veine mésentérique inférieure → **veine porte** → **foie** («first-pass»)
- **Partie distale du rectum** drainée par veines hémorroïdales inférieures → **VCI** (pas de «first-pass»)

Acétaminophène

Notions importantes

- **Indication selon OMS** (Organisation mondiale de la santé) pour **douleur légère (échelle 1)**
- **Hépatotoxicité** rapportée en **doses thérapeutiques**
- Facteurs de risque: alcool, atteinte cardiaque, rénale et hépatique, MPOC, personnes âgées, polypharmacie
- Attention: **Coumadin®**, états de jeûne prolongé, mauvais régime alimentaire

Acétaminophène

Interaction avec Warfarine

Isoenzymes	Inhibiteurs	Substrats		
CYP1A2	<ul style="list-style-type: none">■ Anastrozole■ Ciprofloxacine■ Fluvoxamine■ Interferon alfa-2b■ Isoniazid■ Methoxsalen	<ul style="list-style-type: none">■ Aromatic Amines <table><tbody><tr><td><ul style="list-style-type: none">■ Cinacalcet■ Clozapine■ Duloxetine■ Flutamide■ Mexiletine■ Olanzapine■ Rasagiline■ Tacrine■ Trifluoperazine■ Warfarine</td><td><ul style="list-style-type: none">■ Acétaminophène■ Aminophylline■ Caffeine■ Clomipramine■ Dacarbazine■ Frovatriptan■ Imipramine■ Oxtriphylline■ Pentazocine■ Primaquine■ Ropinirole■ Theophylline■ Tizanidine■ Zolmitriptan</td></tr></tbody></table>	<ul style="list-style-type: none">■ Cinacalcet■ Clozapine■ Duloxetine■ Flutamide■ Mexiletine■ Olanzapine■ Rasagiline■ Tacrine■ Trifluoperazine■ Warfarine	<ul style="list-style-type: none">■ Acétaminophène■ Aminophylline■ Caffeine■ Clomipramine■ Dacarbazine■ Frovatriptan■ Imipramine■ Oxtriphylline■ Pentazocine■ Primaquine■ Ropinirole■ Theophylline■ Tizanidine■ Zolmitriptan
<ul style="list-style-type: none">■ Cinacalcet■ Clozapine■ Duloxetine■ Flutamide■ Mexiletine■ Olanzapine■ Rasagiline■ Tacrine■ Trifluoperazine■ Warfarine	<ul style="list-style-type: none">■ Acétaminophène■ Aminophylline■ Caffeine■ Clomipramine■ Dacarbazine■ Frovatriptan■ Imipramine■ Oxtriphylline■ Pentazocine■ Primaquine■ Ropinirole■ Theophylline■ Tizanidine■ Zolmitriptan			

Acétaminophène

Toxicité à dose thérapeutique ?

- **Revue extensive de la littérature:** 1966-2001
- **Dose maximale quotidienne: 4 g/die**
- **4 cas rapportés** → Doses \leq 4 g/die, durée \geq 4 jours
- **Chez 3/4 cas** → \uparrow transitoire de AST, ALT et bilirubine
→ Retour à la valeur normale à l'arrêt
- **Chez 4^e cas** → Patient en insuffisance cardiaque
→ Porteur de rein unique congénital
→ Retour à valeur de base après 2,5 mois

Does Therapeutic Use of Acetaminophen Cause Acute Liver Failure ?

- **Revue extensive de la littérature: 1966-2003**
- Régime: **≤ 4 g/die** pour **≥ 24 h**, durée médiane **6 jours**
- **30,865 patients, études prospectives**
- 129 patients (**0,4 %**) ont eu \uparrow transaminases
- Aucun cas d'hépatite fulminante, insuffisance hépatique ou transplantaion hépatique

Acétaminophène

Dosage recommandé

- **4 g/jour < 10 jours**, patients en santé, bien nourris
- 3,2 g/jour, usage de longue durée, patients en santé
- **2,6 g/jour, usage de longue durée**, patients à risque
- **2,0 g/jour** si patient **anticoagulé** avec **Warfarine**

Analgesie multimodale

Acetaminophene

- ↓ **20-30 % consommation d'opioïdes**
- Tolérabilité / Coûts moindres / Administration facile (IR)
- **Dose unique 40 mg/kg (IR) (versus placebo)**
- **Doses répétées 20 mg/kg (IR) (max 4 g/24 hres)**
- **1 000 mg PO aux 6h régulièrement (max 4 g/24h)**
- **15 mg/kg PO aux 6h (max 65 mg/kg/24h)**
(Il ne faut pas dépasser un total de 4 g/24h)

Analgesie multimodale

Acetaminophene

- ↓ **20-30 % consommation d'opioïdes**
- Tolérabilité / Coûts moindres / Administration facile (IR)
- **Dose unique 40 mg/kg (IR) (versus placebo)**
- **Doses répétées 20 mg/kg (IR) (max 4 g/24 hres)**
- **1 000 mg PO aux 6h régulièrement (max 4 g/24h)**
- **15 mg/kg PO aux 6h (max 65 mg/kg/24h)**
(Il ne faut pas dépasser un total de 4 g/24h)

Single dose oral acetaminophen for postoperative pain in adults

Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults (Review)

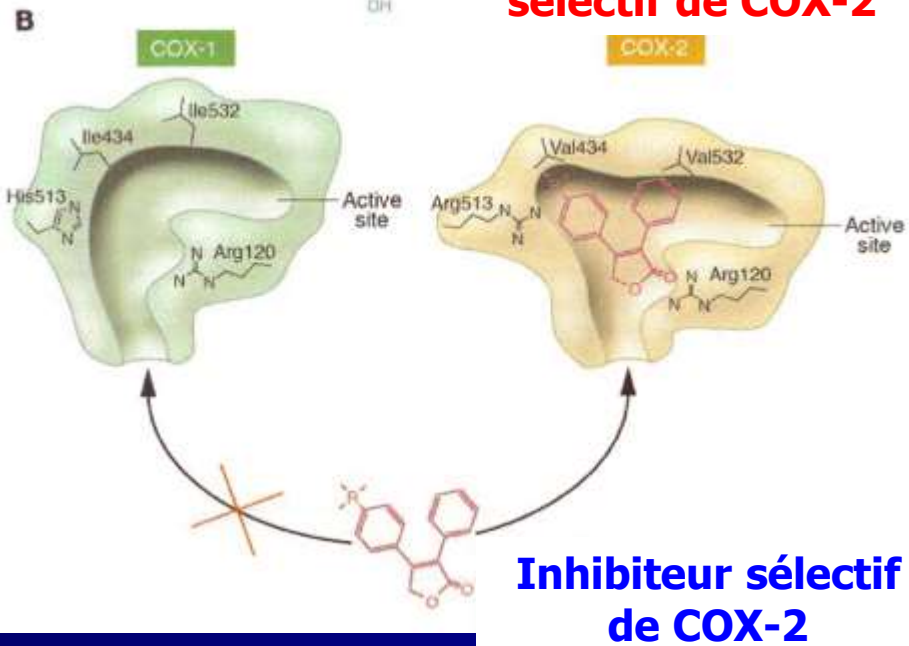
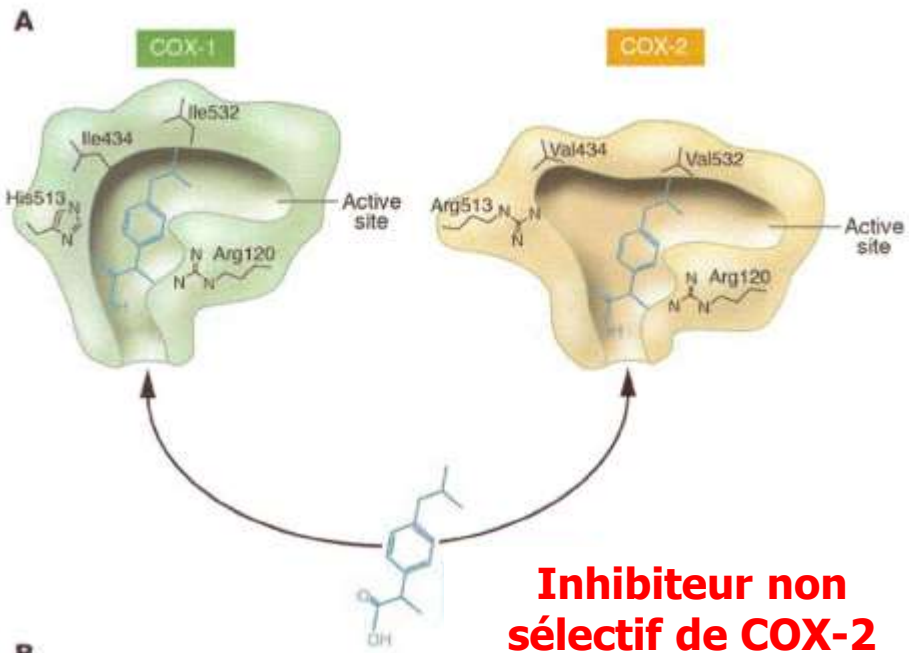
Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA

NNT (500 mg): 3,5
NNT (1000 mg): 3,6



THE COCHRANE
COLLABORATION®

AINS traditionnels et Inhibiteurs de COX-2



Analgésie multimodale

AINS versus Inhibiteurs COX-2

COX-1

Constitutive

Synthétise des prostanoïdes qui régulent **homéostasie**

Importante pour

- **muqueuse gastrique**
- **reins**
- **plaquettes**
- **endothélium vasculaire**

COX-2

Inductible

Synthétise des prostanoïdes qui régulent **inflammation**

douleur

fièvre

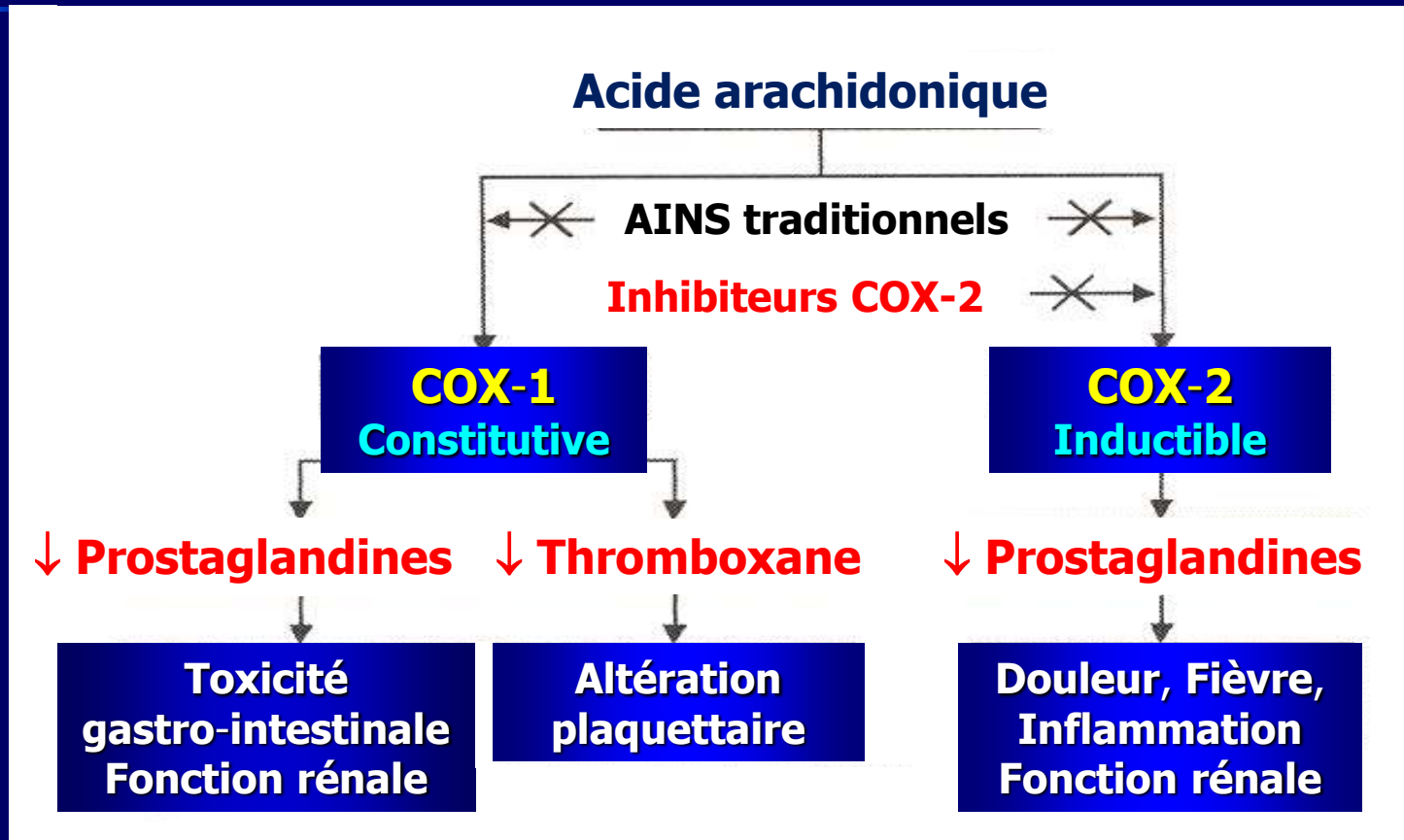
Produite sur site de

l'inflammation

Expression constitutive dans

- cerveau
- **reins**

Analgésiques non-opioïdes AINS versus Inhibiteurs de COX-2



Shang et al. Drugs 2003; 63(9): 855-867

Jayr C. Bull Cancer 2004; 91(Spécial): S125-S131

Stephens et al. Pharmacother 2004; 24(12): 1714-1731

Facteurs de risque associés avec complications gastrointestinales supérieures

Caratéristiques	Risque relatif (RR)
Âge > 60-75 ans	2,0-5,5
Histoire de Sx gastrointestinaux supérieurs	1,2-5,3
Histoire d'ulcère peptique	2,3-3,1
Histoire de saignement gastrointestinal	2,6-13,5
Hautes doses d'AINS	7,0
Multiples AINS	9,0
Usage concomitant de faible dose d'aspirine	1,5-12,7
Usage concomitant d'anticoagulant	6,4-19,3
Usage concomitant de corticostéroïdes	1,6-2,2
Usage concomitant d'ISRS	6,3
Présence d'<i>Helicobacter pylori</i>	1,8-2,4

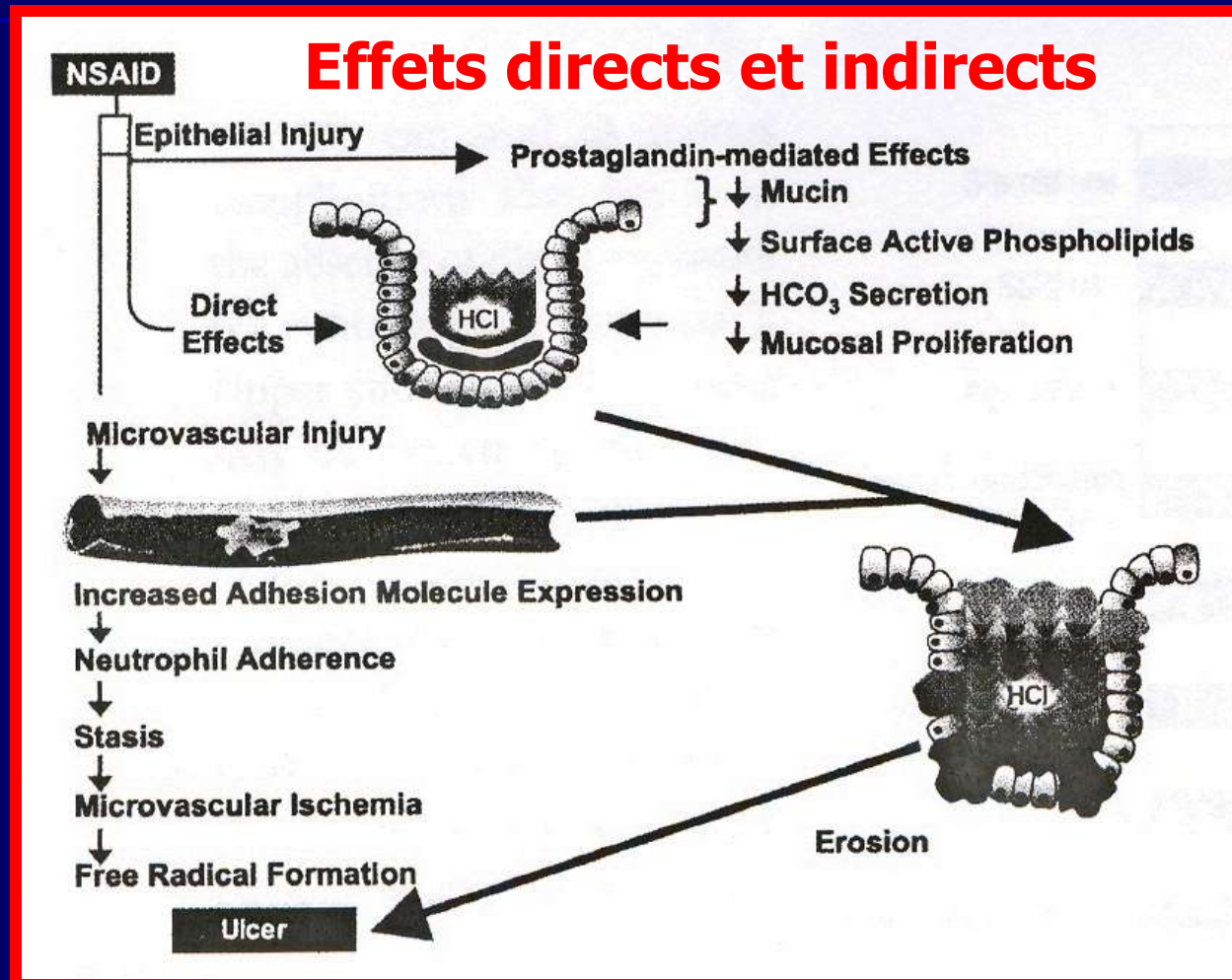
AINS traditionnels

Quelques précisions

- Possibilité de provoquer une **toxicité rénale** sévère
- **Rétention hydro-sodée** peut exacerber l'insuffisance cardiaque congestive et/ou l'hypertension artérielle
- Effet de **plafond**
- Risque de **saignement gastro-intestinal** élevé chez patients âgés de l'ordre **de 3-4 % par année** (**risque annuel** chez la **population générale** est de **1 %**)

AINS traditionnels

Mécanisme des ulcères



AINS traditionnels

Quelques précisions

- **Risque** de saignement gastro-intestinal **accru si**
 - Âge > **60 ans**
 - **Aspirine** en concomitance
 - **ISRS** (risque peut atteindre **10-13 %**)
- Prise d'**AINS pendant > 2 mois consécutifs**
 - 1/5 risque d'**ulcère endoscopique**
 - 1/70 risque d'**ulcère symptomatique**
 - 1/150 risque d'**ulcère hémorragique**
 - 1/1200 risque de **décès** secondaire au **saignement gastro-intestinal**

Fonction rénale selon l'âge

Clairance de la créatinine < 30 ml/min

Groupe d'âge	Prévalence
20-29 ans	0 %
30-39 ans	0 %
40-49 ans	0 %
50-59 ans	0 %
60-69 ans	7,3 %
70-79 ans	21,3 %
≥ 80 ans	53,9 %

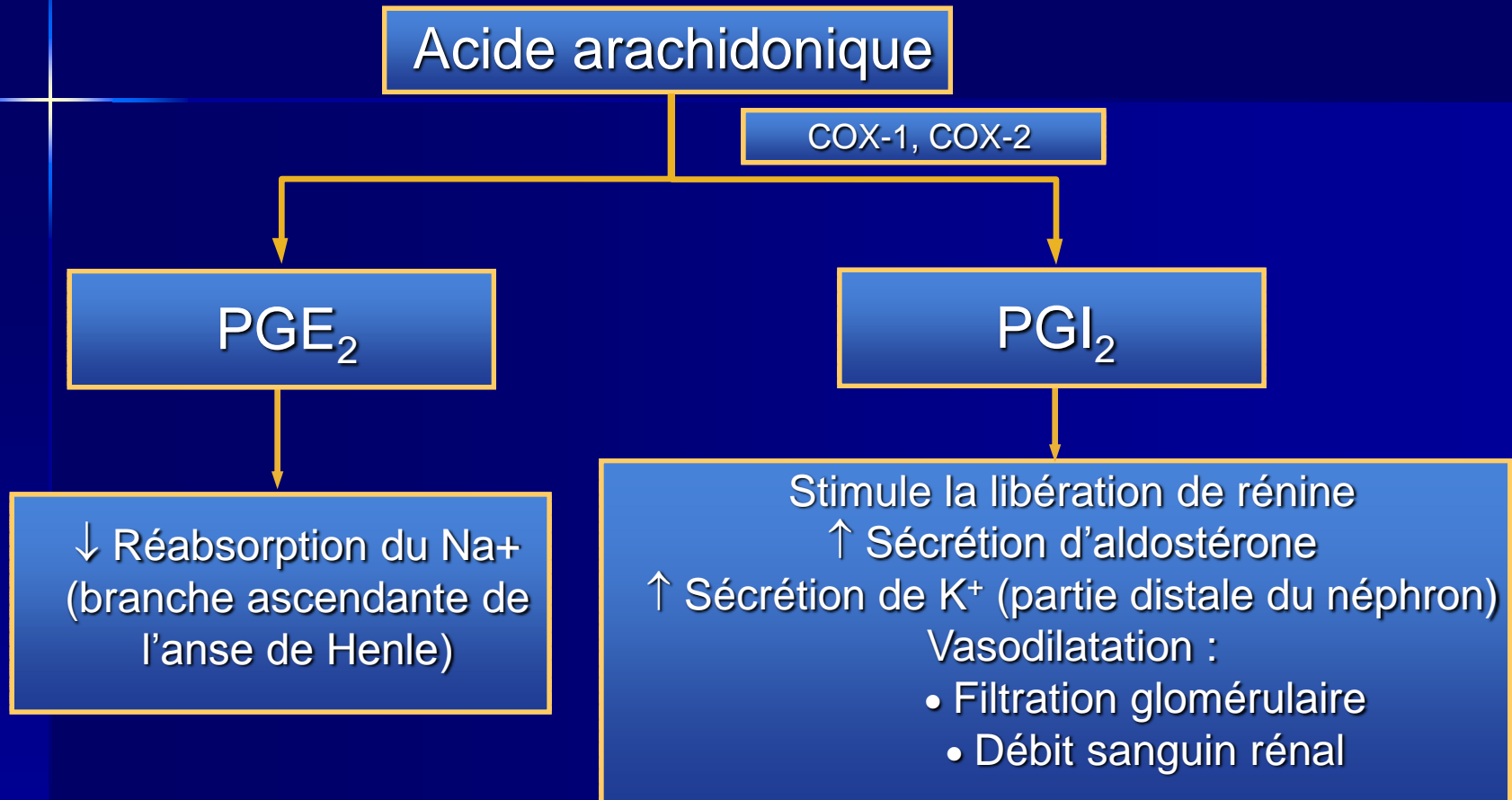
Évaluation de la fonction rénale

Formule de Cockcroft-Gault pour une femme
(x 1,2 pour un homme)

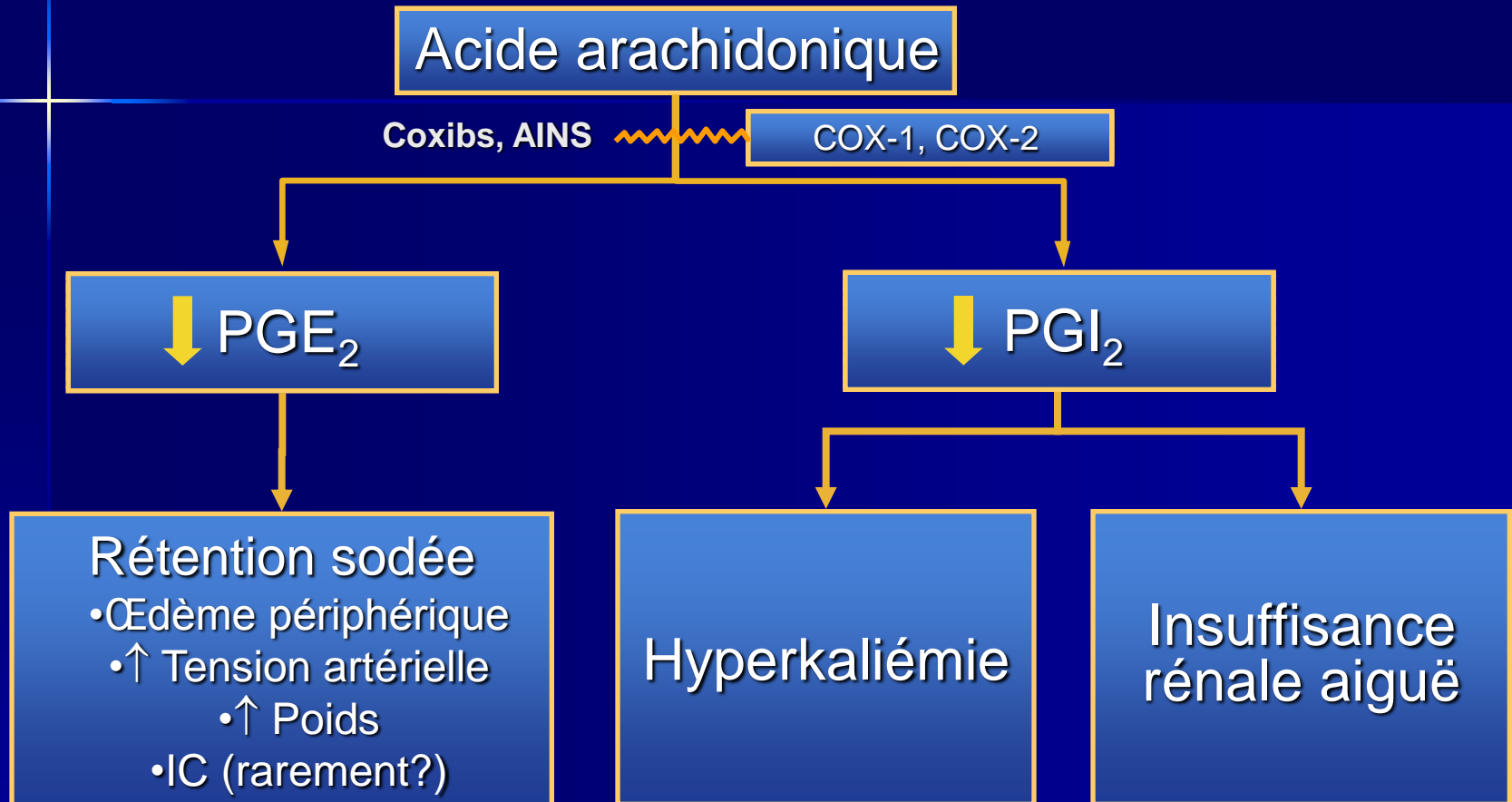
$$\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{Taux sérique de créatinine}} = \text{Clairance de la créatinine (ml/min)}$$

> 70 mL/min = AINS ou coxib OK
< 30 mL/min = **Pas d'AINS ni de Coxib**
Entre 30 et 70 mL/min : AINS ou coxib possibles,
mais seulement sous **supervision stricte**
(réévaluation après 1 semaine et après 1 mois)

Rein et Rôle des prostaglandines



Syndromes rénaux provoqués par les AINS/Coxibs



Analgesie multimodale

AINS intraveineux - Ketorolac

Ketorolac in the Era of COX-2 NSAIDs: A Systematic Review of Efficacy, Side Effects and Regulatory Issues

- Études RC versus placebo (1986-2001)
- ↓ **36 % consommation d'opioïdes (max 73 %)**
- ↑ effets secondaires si haute dose, durée > 5 jours ou patients âgés > 65 ans ou IRC
- **30 mg aux 6 hres IV/IM** (120 mg/j), **durée 5 jours**
- **60 mg/jour si âge > 65 ans ou poids < 50 kg**

Perioperative Single Dose Ketorolac to Prevent Postoperative Pain: A Meta-Analysis of Randomized Trials

- **13 études** RC versus placebo (1994-2010), **782 pts**
- **Dose unique** de **Kétorolac 30 mg** (4 études) ou **60 mg** (9 études) IV/IM
- **Résultats significatifs** seulement si **Kétorolac 60 mg**
- **Conclusions**
- ↓ **2 points de douleur** (échelle 0-10) précoce (0-4h)
- ↓ **consommation d'opioïdes** (équivalence morphine)
- ↓ **NVPO (OR 0,49)**

Ketorolac Does Not Increase Perioperative Bleeding: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (1)

- **27 études** RC, **2314 pts**
- Groupe contrôle avec placebo (Salin) chez 16 études
 - Dose entre 7,5 et **60 mg**
 - Durée entre **1 et 4 jours**
 - **Usage intra-opératoire** chez 18 études
 - 7 études sur population pédiatrique
- **Divers types de chirurgie**
- **Neurochirurgie** (fusion lombaire) - **Urologie**
- **Chirurgie abdominale et LSC** - **Gynécologie**
- **Orthopédie** (PTG, PTH, LCA) - **Amygdalectomie**

Ketorolac Does Not Increase Perioperative Bleeding: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (2)

Conclusions

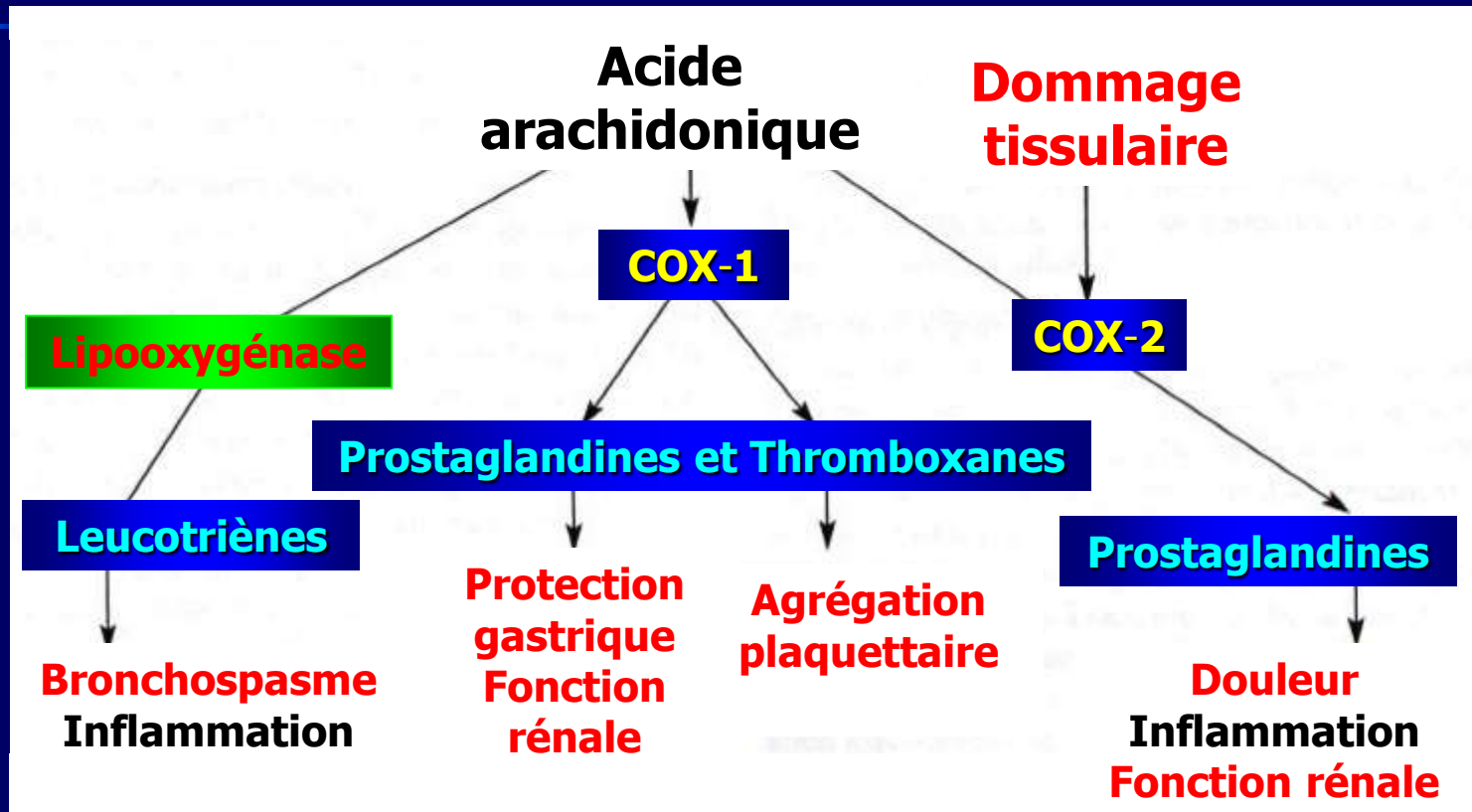
- **Saignement postopératoire identique** entre
 - Kétorolac (2,5 %)
 - Contrôle (2,1 %)
- **↓ de 50 % des NVPO (OR 0,49)**
- **Contrôle de la douleur \geq aux opioïdes**
- **Plus de dépressions respiratoires dans le groupe contrôle**

AINS traditionnels et Aspirine chez patients asthmatiques ?

- Chez **5-10 %** des **asthmatiques**, **Aspirine et AINS** traditionnels peuvent précipiter un **bronchospasme**
- Situation problématique lors du choix d'analgésie
- **Mécanisme non parfaitement élucidé** mais implique plusieurs facteurs dont
 - **Inhibition de la voie COX-1**
 - **Activation de la voie lipooxygénase**

Acide arachidonique

Cascade métabolique



AINS traditionnels et Aspirine chez patients asthmatiques ?

Celecoxib, a Highly Selective COX-2 Inhibitor Is Safe in Aspirin-Induced Asthma Patients

- 33 pts, 30-70 ans, asthme > 5 ans (15 % >15 ans)
- **Réactions sévères** et **persistantes documentées** (soins intensifs chez 4/33) avec ASA et AINS
- Plusieurs ayant **réactions** avec **3 différents AINS**
- Dose stables de corticostéroïdes par inhalation
- Pas d'exacerbation pendant 2 dernières semaines

Celecoxib, a Highly Selective COX-2 Inhibitor Is Safe in Aspirin-Induced Asthma Patients

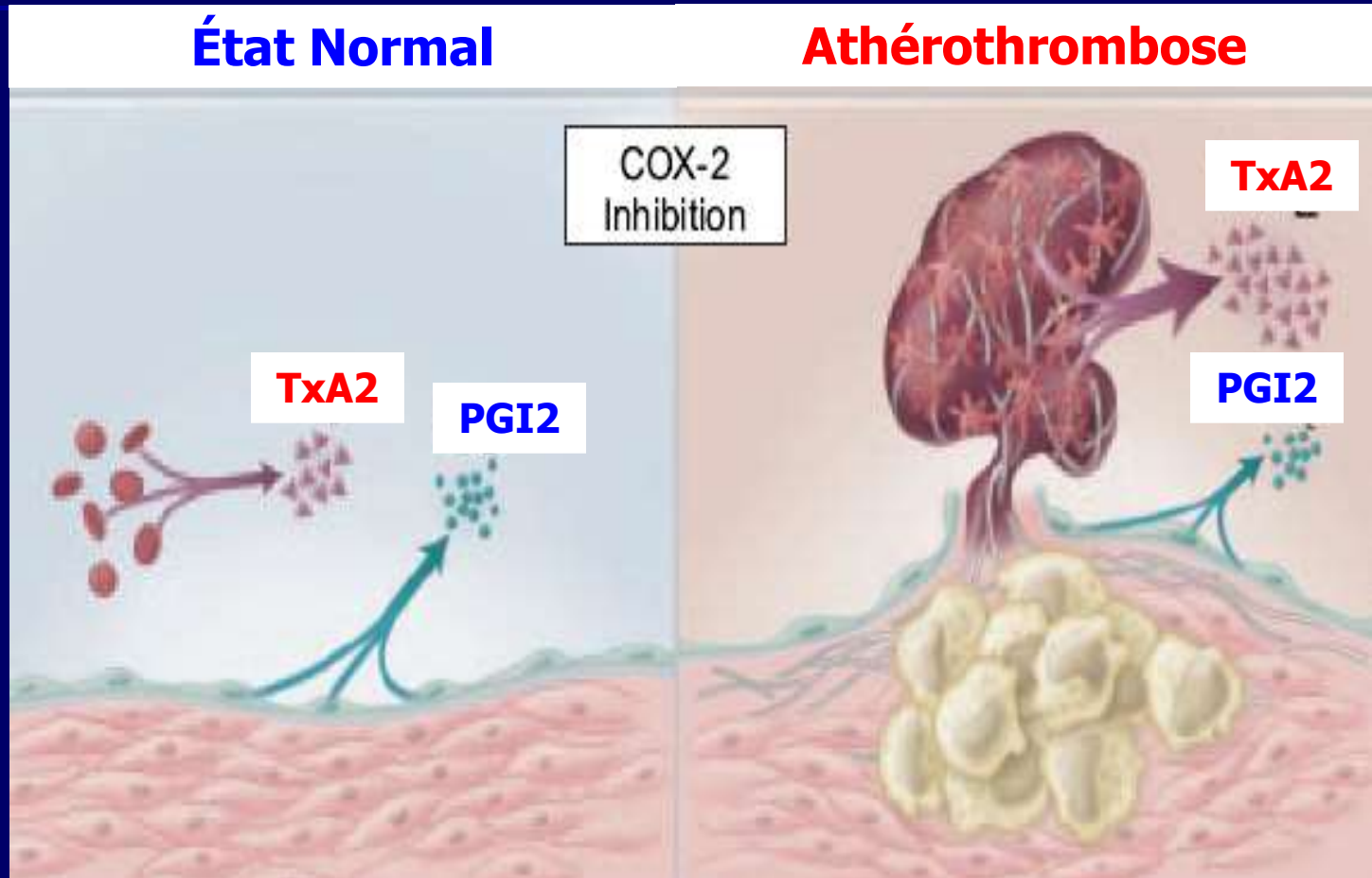
- **Test oral (simple aveugle)** sous **surveillance** pour **3h**
- **Célécoxib à dose croissante**, avec **succès**
 - Jour 1 → 50 mg
 - Jour 2 → 100 mg puis 200 mg (1h après 100 mg)
 - «Washout» complet pendant au moins 7 jours
 - Jour 3 → 200 mg
- CVF/VEMS et DEP **avant** et **ad 8h après** chaque épreuve
- **Surveillance étroite** des réactions conjonctivales, cutanées, respiratoires, laryngées et hémodynamiques

Inhibiteurs sélectifs de COX-2 versus AINS

- **Réduction** significative des complications **gastro-intestinales** (↓ **61 % complications importantes: perforations, obstructions, saignements**)
- **Agrégation plaquettaire intacte**
- Possibilité de provoquer une **toxicité rénale** sévère
- **Risque thrombotique** (évènement coronarien) car inhibition sélective de la COX-2 → retrait du Rofécoxib

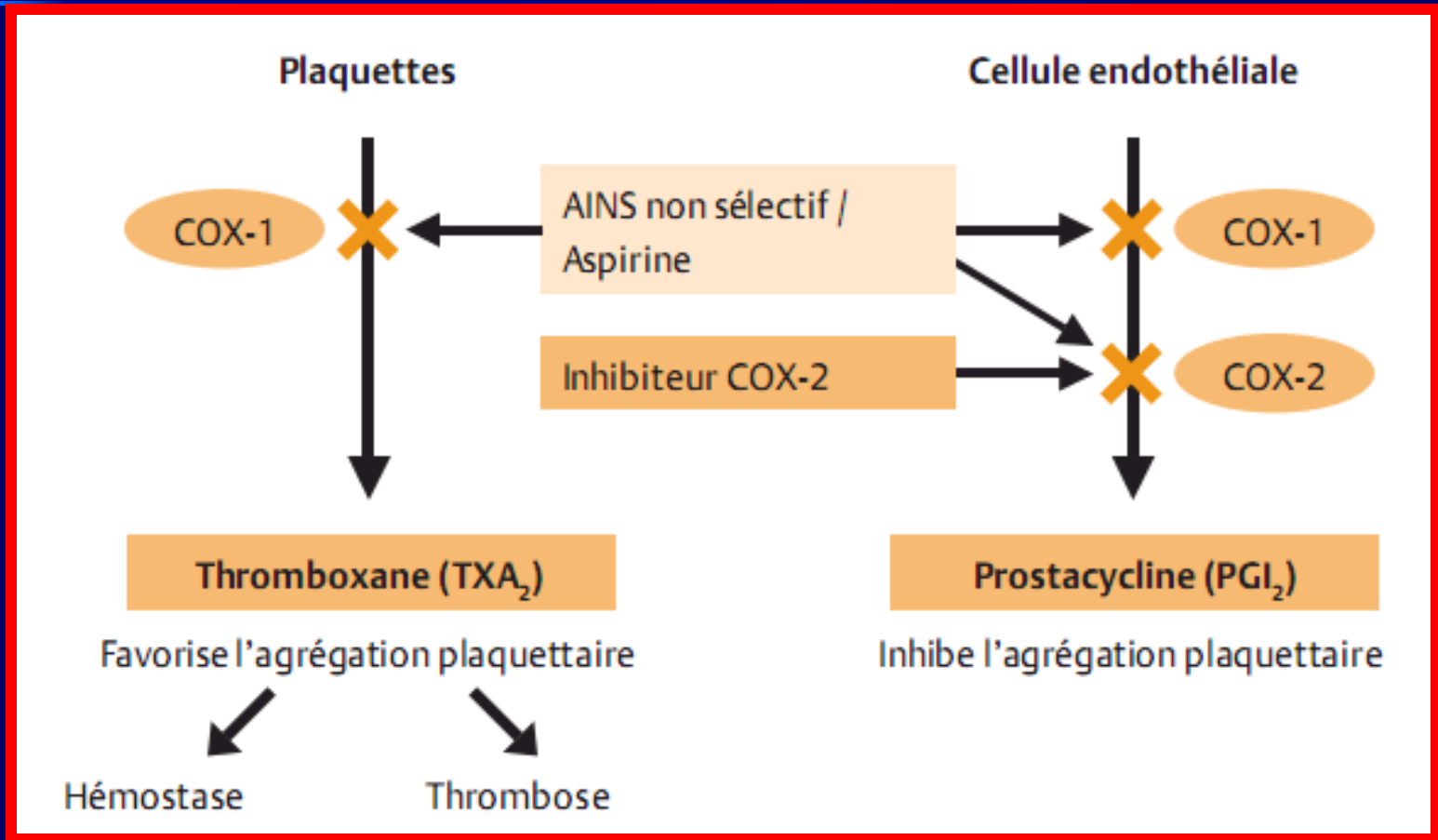
Inhibiteurs sélectifs de COX-2

Évènements thrombotiques



Inhibiteurs sélectifs de COX-2

Évènements thrombotiques



Déclaration de l'AHA: AINS et Inhibiteurs sélectifs de COX-2

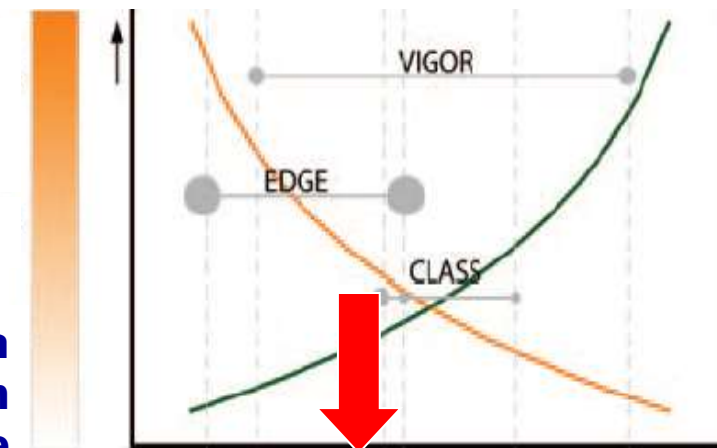
Mise à jour pour les cliniciens

Risque cardiovasculaire

Thrombose,
infarctus du
myocarde

Interruption

Hausse de la
tension
artérielle



Risque gastro-intestinal

Saignements et
Complications liés
aux ulcères

Interruption

Etoricoxib
Rofécoxib
Célécoxib
Diclofénac
Ibuprofène
Naproxène

COX-2 ← → COX-1

Degré de sélectivité

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 29, 2016

VOL. 375 NO. 26

Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis

- Étude d'envergure (**PRECISION**) (**24,081 patients**) sur profil d'**effets secondaires cardiovasculaires entre**
 - **Célécoxib** (dose moyenne: 209 ± 37 mg/die)
 - **Naproxen** (dose moyenne: 852 ± 103 mg/die)
 - **Ibuprofène** (dose moyenne: 2045 ± 246 mg/die)
- **Durée moyenne de prise de Rx: 20 ± 16 mois**
- **Durée moyen du suivi: 34 ± 13 mois**

Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen or Ibuprofen for Arthritis

Table 1. Baseline Characteristics of Patients in the Intention-to-Treat Population.*

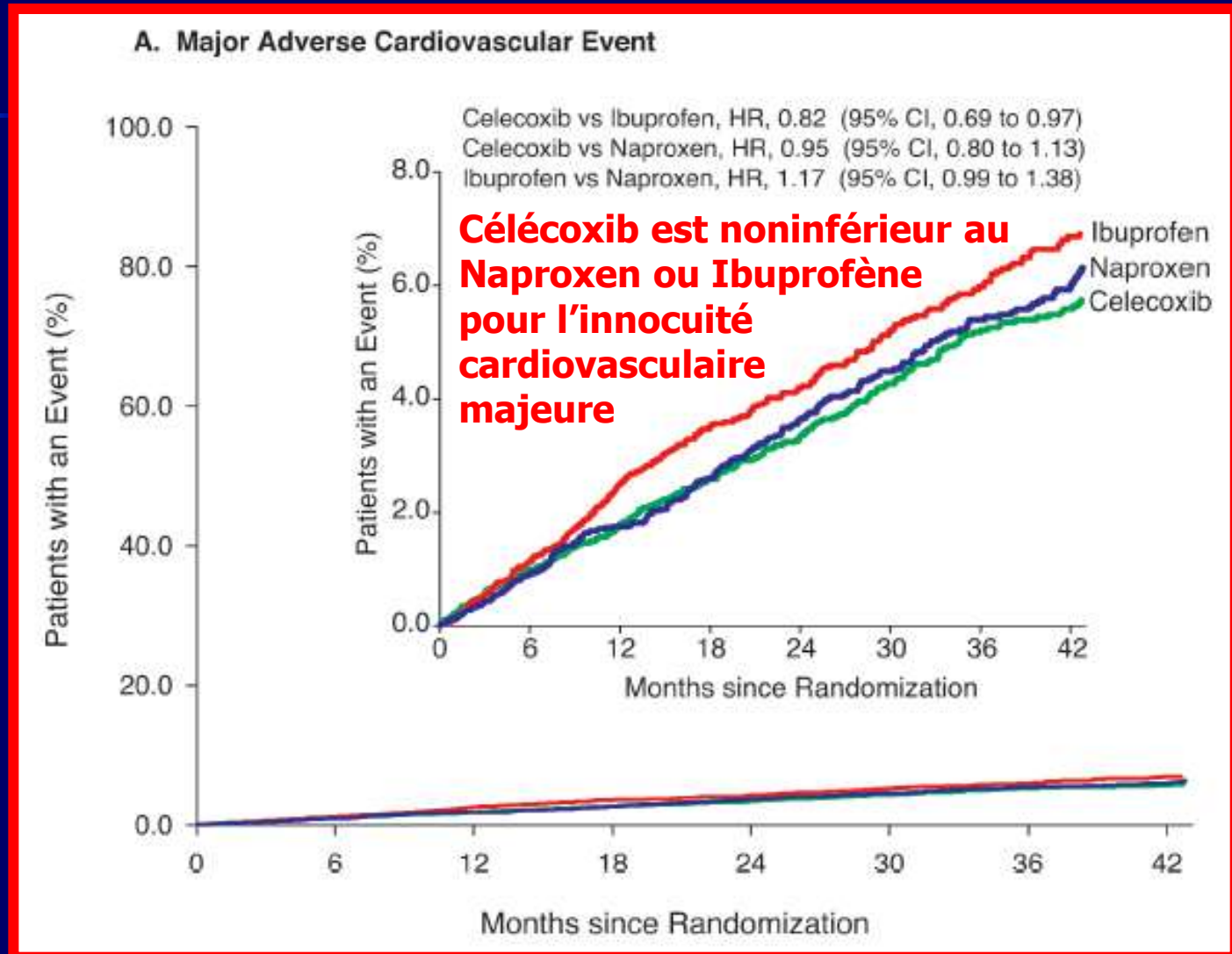
Characteristic	Celecoxib Group (N = 8072)	Naproxen Group (N = 7969)	Ibuprofen Group (N = 8040)
Age — yr	63.0±9.5	63.3±9.4	63.2±9.4
Female sex — no. (%)	5175 (64.1)	5096 (63.9)	5174 (64.4)
Race — no. (%)†			
White	6058 (75.0)	5926 (74.4)	5991 (74.5)
Black	1090 (13.5)	1134 (14.2)	1108 (13.8)
Asian	164 (2.0)	172 (2.2)	173 (2.2)
Unspecified or other	760 (9.4)	737 (9.2)	768 (9.6)
Body-mass index‡	32.7±7.3	32.6±7.3	32.5±7.4
Primary arthritis diagnosis — no. (%)			
Osteoarthritis	7259 (89.9)	7178 (90.1)	7208 (89.7)
Rheumatoid arthritis	813 (10.1)	791 (9.9)	832 (10.3)
Current aspirin use — no. (%)	3701 (45.8)	3652 (45.8)	3712 (46.2)
Cardiovascular risk category — no. (%)			
Primary prevention	6209 (76.9)	6186 (77.6)	6206 (77.2)
Secondary prevention	1863 (23.1)	1783 (22.4)	1834 (22.8)
History of diabetes — no. (%)	2843 (35.2)	2768 (34.7)	2885 (35.9)
History of hypertension — no. (%)	6296 (78.0)	6145 (77.1)	6303 (78.4)

Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen or Ibuprofen for Arthritis

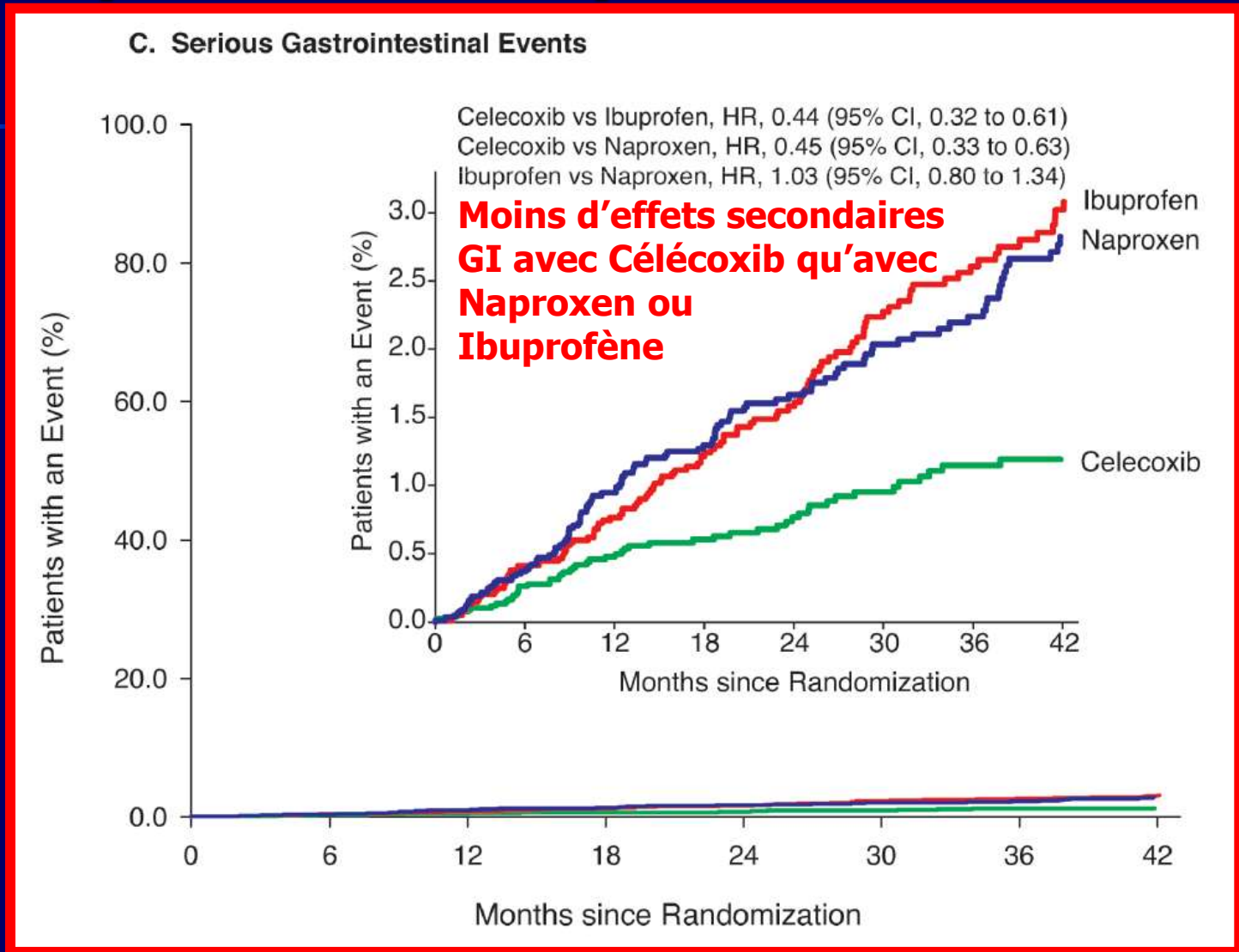
Table 3. Adjudicated Outcomes in the On-Treatment Population.

Outcome	Celecoxib (N=8030)	Naproxen (N=7933)	Ibuprofen (N=7990)	Celecoxib vs. Naproxen Adjusted Hazard Ratio (95% CI)*	Celecoxib vs. Ibuprofen Adjusted Hazard Ratio (95% CI)*
<i>number of patients (percent)</i>					
Primary APTC outcome†	134 (1.7)	144 (1.8)	155 (1.9)	0.90 (0.71–1.15)	0.81 (0.65–1.02)
Major adverse cardiovascular events‡	247 (3.1)	253 (3.2)	284 (3.6)	0.95 (0.80–1.13)	0.82 (0.69–0.97)
Composite of serious gastrointestinal events	54 (0.7)	115 (1.4)	115 (1.4)	0.45 (0.33–0.63)	0.44 (0.32–0.61)
Clinically significant gastrointestinal events§	27 (0.3)	52 (0.7)	59 (0.7)	0.51 (0.32–0.81)	0.43 (0.27–0.68)
Iron-deficiency anemia of gastrointestinal origin§	27 (0.3)	66 (0.8)	58 (0.7)	0.40 (0.25–0.62)	0.43 (0.27–0.68)
Renal events	42 (0.5)	62 (0.8)	73 (0.9)	0.66 (0.44–0.97)	0.54 (0.37–0.80)
Hospitalization for congestive heart failure	28 (0.3)	35 (0.4)	38 (0.5)	0.78 (0.47–1.27)	0.70 (0.43–1.13)
Hospitalization for hypertension	25 (0.3)	32 (0.4)	37 (0.5)	0.76 (0.45–1.28)	0.64 (0.39–1.07)
Death from any cause	53 (0.7)	79 (1.0)	73 (0.9)	0.65 (0.46–0.92)	0.68 (0.48–0.97)
Components of composite outcomes					
Death from cardiovascular causes	35 (0.4)	49 (0.6)	51 (0.6)	0.69 (0.45–1.07)	0.64 (0.42–0.99)
Nonfatal myocardial infarction	58 (0.7)	53 (0.7)	76 (1.0)	1.06 (0.73–1.54)	0.72 (0.51–1.01)
Nonfatal stroke	43 (0.5)	45 (0.6)	32 (0.4)	0.93 (0.61–1.42)	1.26 (0.80–1.99)
Hospitalization for unstable angina	46 (0.6)	44 (0.6)	49 (0.6)	1.02 (0.68–1.54)	0.89 (0.59–1.33)
Revascularization	132 (1.6)	122 (1.5)	158 (2.0)	1.06 (0.83–1.35)	0.79 (0.62–0.99)
Hospitalization for TIA	12 (0.1)	16 (0.2)	21 (0.3)	0.73 (0.35–1.55)	0.54 (0.27–1.10)

Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen or Ibuprofen for Arthritis

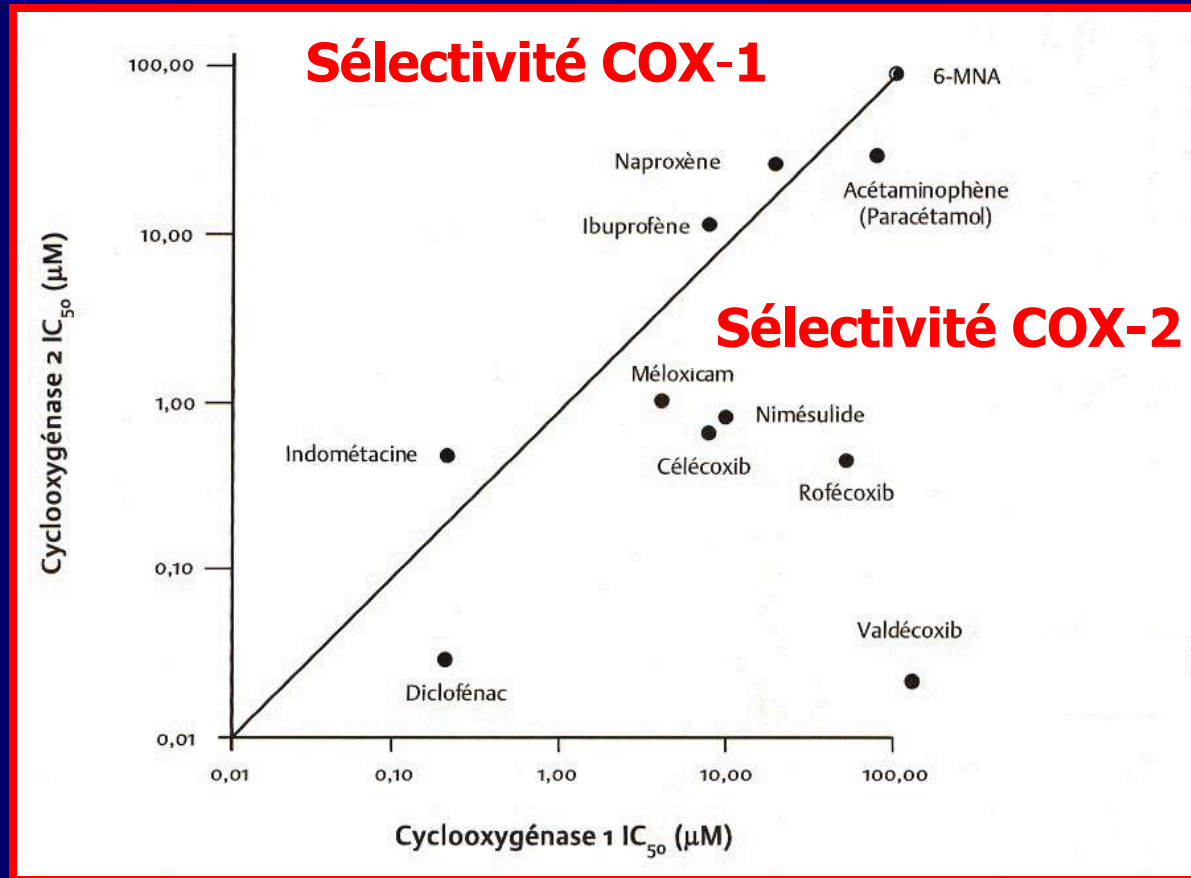


Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen or Ibuprofen for Arthritis



AINS et Inhibiteurs de COX-2

Sélectivité COX-2 versus COX-2

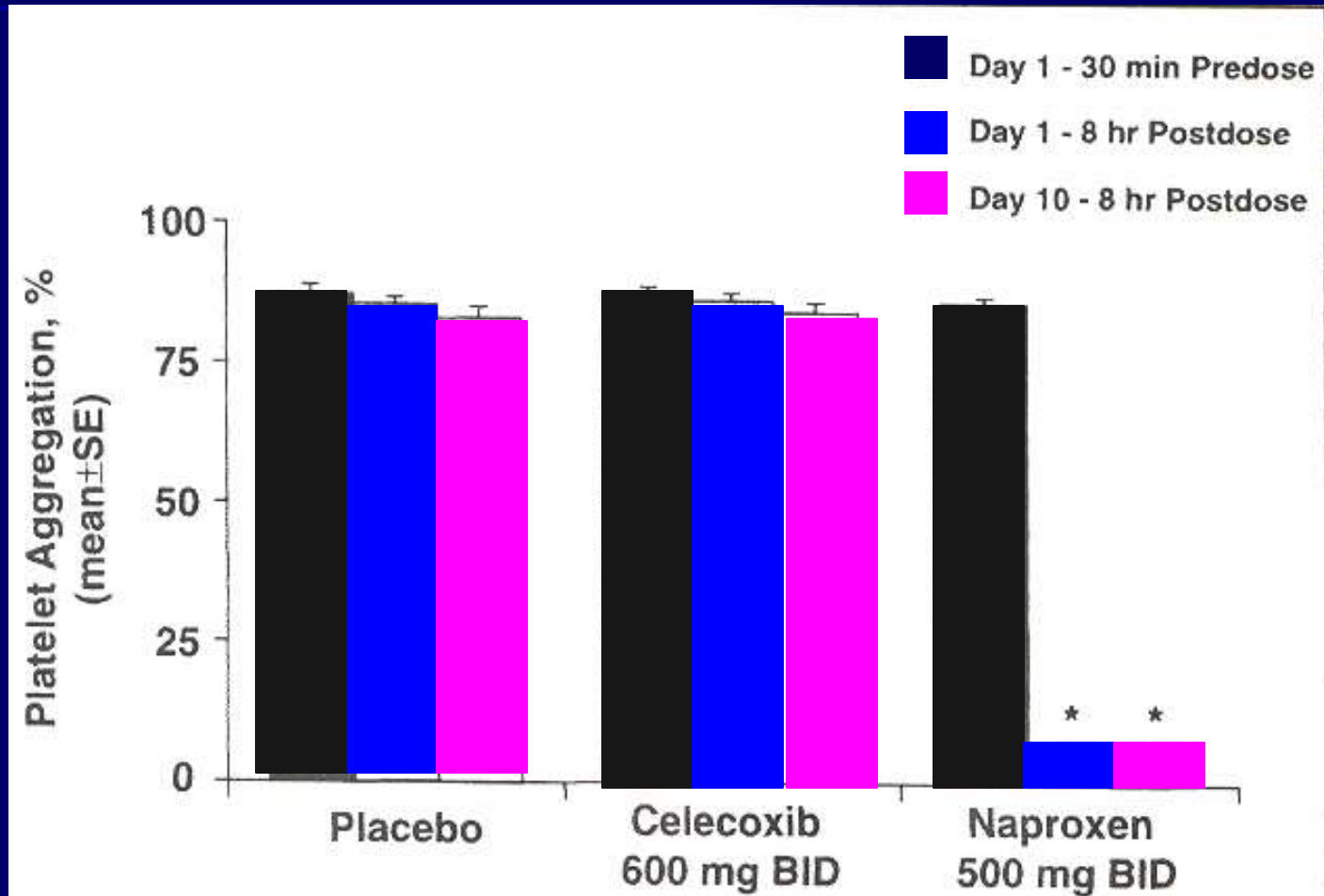


Analgesie multimodale

Inhibiteur de COX-2 - Célecoxib

- **FDA/Santé Canada approuvent Célecoxib 400 mg en douleur aiguë**
- **Pas de risque hémorragique**
 - À dose supra-thérapeutique (ad 800 mg)
 - Observation clinique
 - Mesures de différents paramètres de laboratoire
 - Comparaison entre placebo, naproxène, ibuprofène et célecoxib

Effects of Celecoxib on Platelet Function in Healthy Adults



Single Dose Oral Celecoxib for Acute Postoperative Pain in Adults

Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in
adults (Review)

Derry S, Barden J, McQuay HJ, Moore RA

NNT (200 mg): 4,2

NNT (400 mg): 2,5



THE COCHRANE
COLLABORATION®

AINS traditionnels

Posologies recommandées

Molécules		Format	Voies	Dose maximale
Diclofénac	Arthrotec®	Comprimé	PO	75 mg q 12h
Kétoprofène	Orudis®	Comprimé	PO	100 mg q 12h
Ibuprofène	Motrin®	Comprimé	PO	200 mg q 4h
Naproxène	Naprosyn®	Comprimé	PO	500 mg q 12h
Indométhacine	Indocid®	Suppositoire	IR	100 mg q 12h
Méloxicam	Mobicox®	Comprimé	PO	7,5 mg q 12h
Peroxicam	Feldène®	Suppositoire	IR	20 mg q 24h

Analgesie multimodale AINS combinés avec Acétaminophène

*Combining Acetaminophen with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: A Qualitative Systematic Review of Analgesic Efficacy for **Acute Postoperative Pain***

- **21 études** RC (1988-2009), **1,909 pts**
- Comparaison entre **acétaminophène seul** versus **AINS seuls** versus **combinaison des 2 traitements**
 - ORL (amygdalectomie)
 - Dentaire (extraction de dents de sagesse occluses)
 - Orthopédique (arthroscopies, fusion spinale, LCA)
 - Gynécologique (hystérectomie, césarienne)

Combining Acetaminophen with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: A Qualitative Systematic Review of Analgesic Efficacy for Acute Postoperative Pain

Traitements	Intensité de la douleur	Consommation d'opioïdes	Nombre d'études	Nombre de pts
Acétaminophène avec AINS versus AINS seuls	↓ 37,7 %	↓ 31,3 %	14	1,129
Acétaminophène avec AINS versus Acétaminophène seul	↓ 35,0 %	↓ 38,8 %	20	1,825

- **Pas d'augmentation d'effets secondaires dans groupe combiné**
- **↑ NVPO chez certains groupes en monothérapie ayant un besoin plus élevé en morphine**

Échelle analgésique modifiée de l'OMS

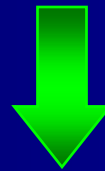
Intensification de la douleur

Douleur
légère



Acétaminophène
AINS
Inhibiteurs COX-2

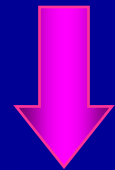
Douleur
modérée



Codéine
Codéine-Acétaminophène
Tramadol
Tramadol-Acétaminophène
Buprénorphine

Tapentadol

Douleur
intense



Tapentadol

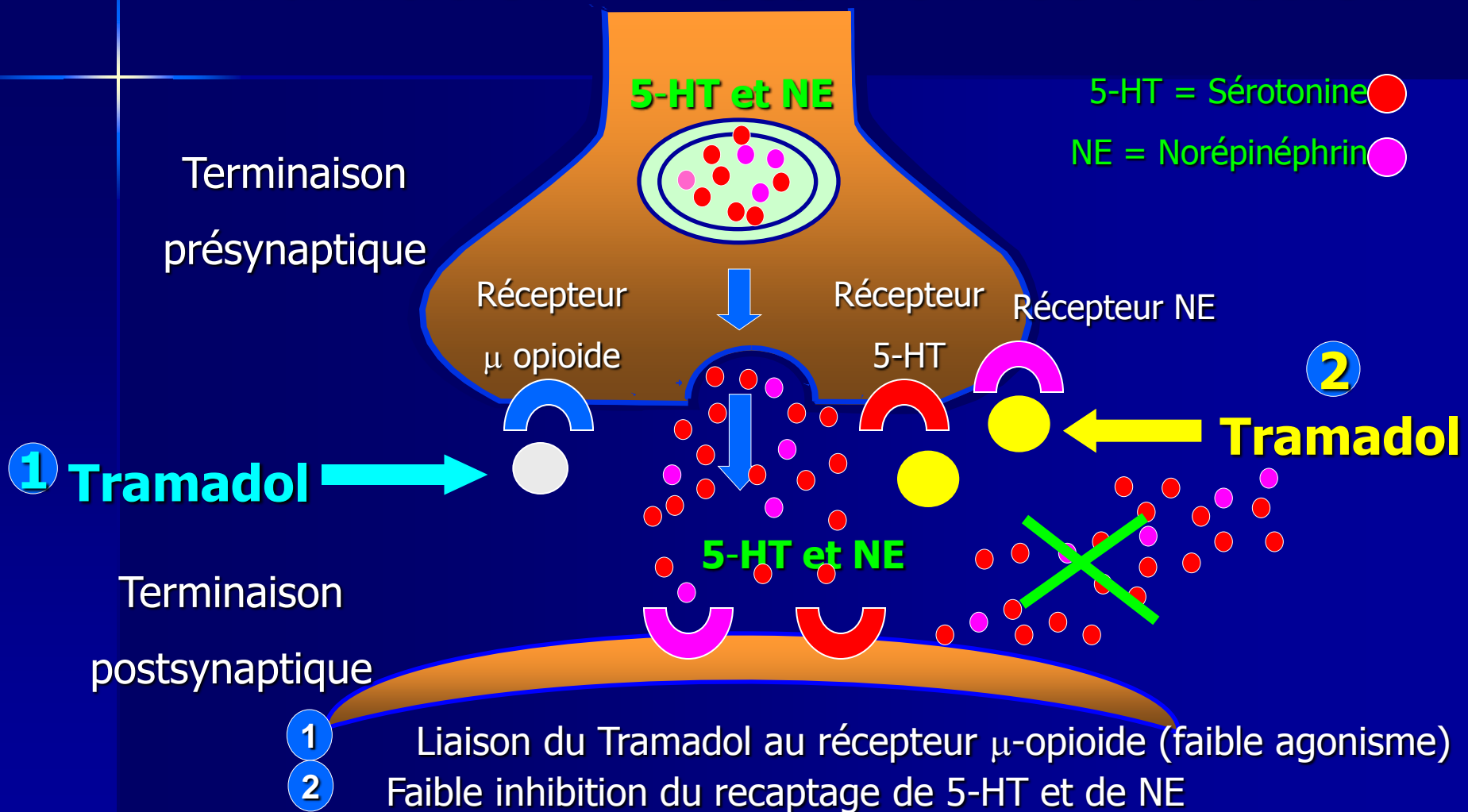
Morphine
Oxycodone
Hydromorphone
Fentanyl
Méthadone

Tramadol

Tramadol-Acétaminophène

Analgesie multimodale

Tramadol - Mécanismes d'action



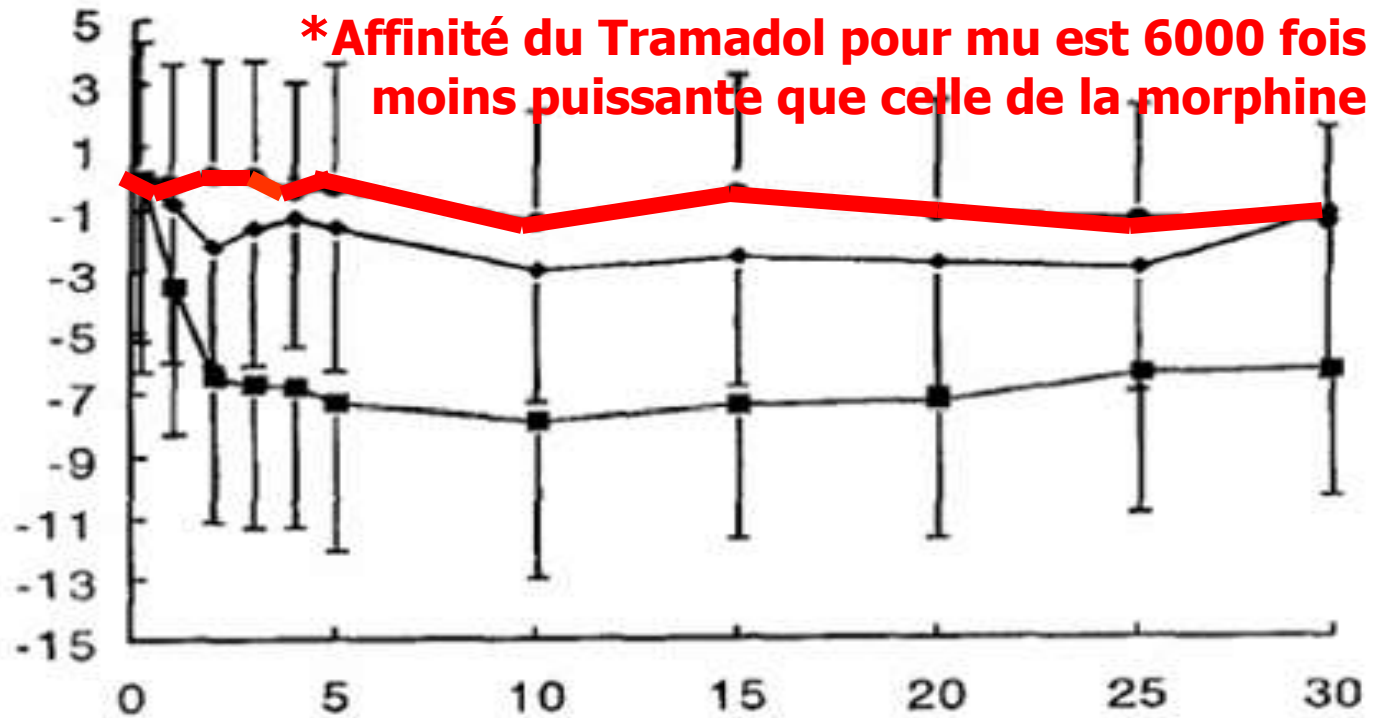
Tramadol - Aucune dépression respiratoire

• Tramadol*

◆ Placebo

■ Oxycodone

Fréquence respiratoire
(inspirations/min)



Durée (min)

Analgésie multimodale

Tramadol - Acétaminophène

Tramacet®

(Classification non narcotique)

Tramadol 37,5 mg

et

Acétaminophène 325 mg (sécable)

Indication pour **douleur aiguë et chronique**
modérée à sévère

1-2 comprimés PO **aux 4-6 heures**

Dose maximale de **8 comprimés/jour**

1-2 CO PO BID

(si clairance de créatinine \leq 30 ml/min)

Analgesie multimodale

Tramadol

Ultram®

(Classification non narcotique)

Tramadol 50 mg (sécable)

Indication pour **douleur aiguë et chronique**
modérée à sévère

1-2 comprimés PO **aux 4-6 heures**

Dose maximale de **8 comprimés/jour**

1-2 CO PO BID

(si clairance de créatinine \leq 30 ml/min)

Tramadol à action longue

Formulations disponibles au Canada

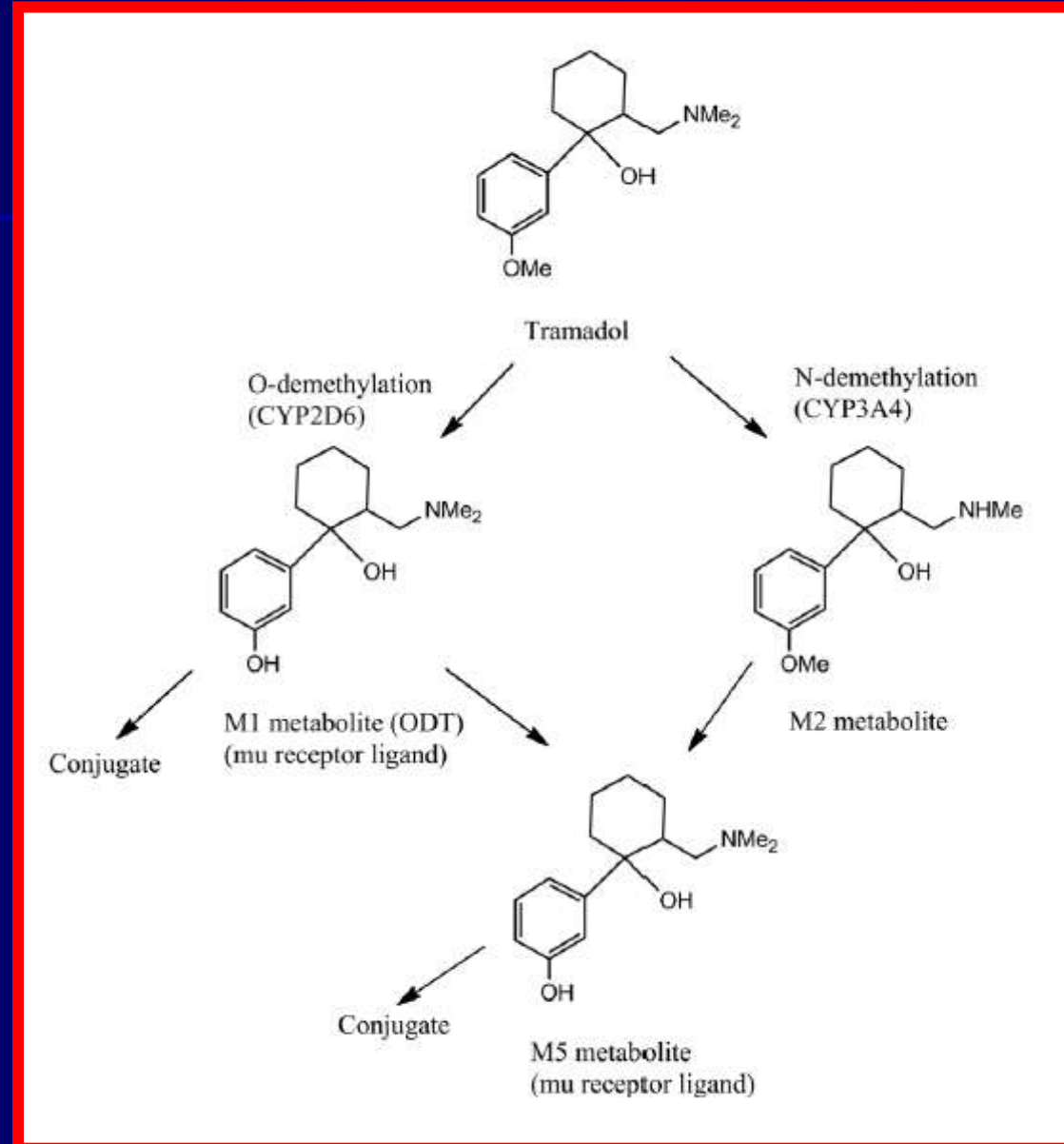
	Zytram XL® Extended-release 24 hours	Ralivia® ER Extended-release 24 hours	Tridural® Controlled- release 24 hours	Durela® Extended- release 24 hours
Posologies disponibles	75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg	100 mg 200 mg 300 mg	100 mg 200 mg 300 mg	100 mg 200 mg 300 mg
Dose maximale permise	400 mg	300 mg	300 mg	300 mg

Aucune de ces formulations ne peut être utilisée en insuffisance rénale sévère (Clairance de créatinine ≤ 30 ml/min)

Tramacet® - Précautions

- **Insuffisance rénale**
 - Ne pas dépasser **2 comprimés aux 12h** si la **clairance de créatinine < 30 ml/min**
- **Insuffisance hépatique**
 - Utilisation non recommandée
- **Patients âgés**
 - **Pas contre-indication** mais prudence car polypharmacie, insuffisance rénale ou hépatique
- **Profil génétique variable du CYP-2D6**
 - Réponse clinique individuelle variable **influencée** par **conversion** du tramadol **en M1**, son **métabolite actif**

Tramadol - Métabolisme

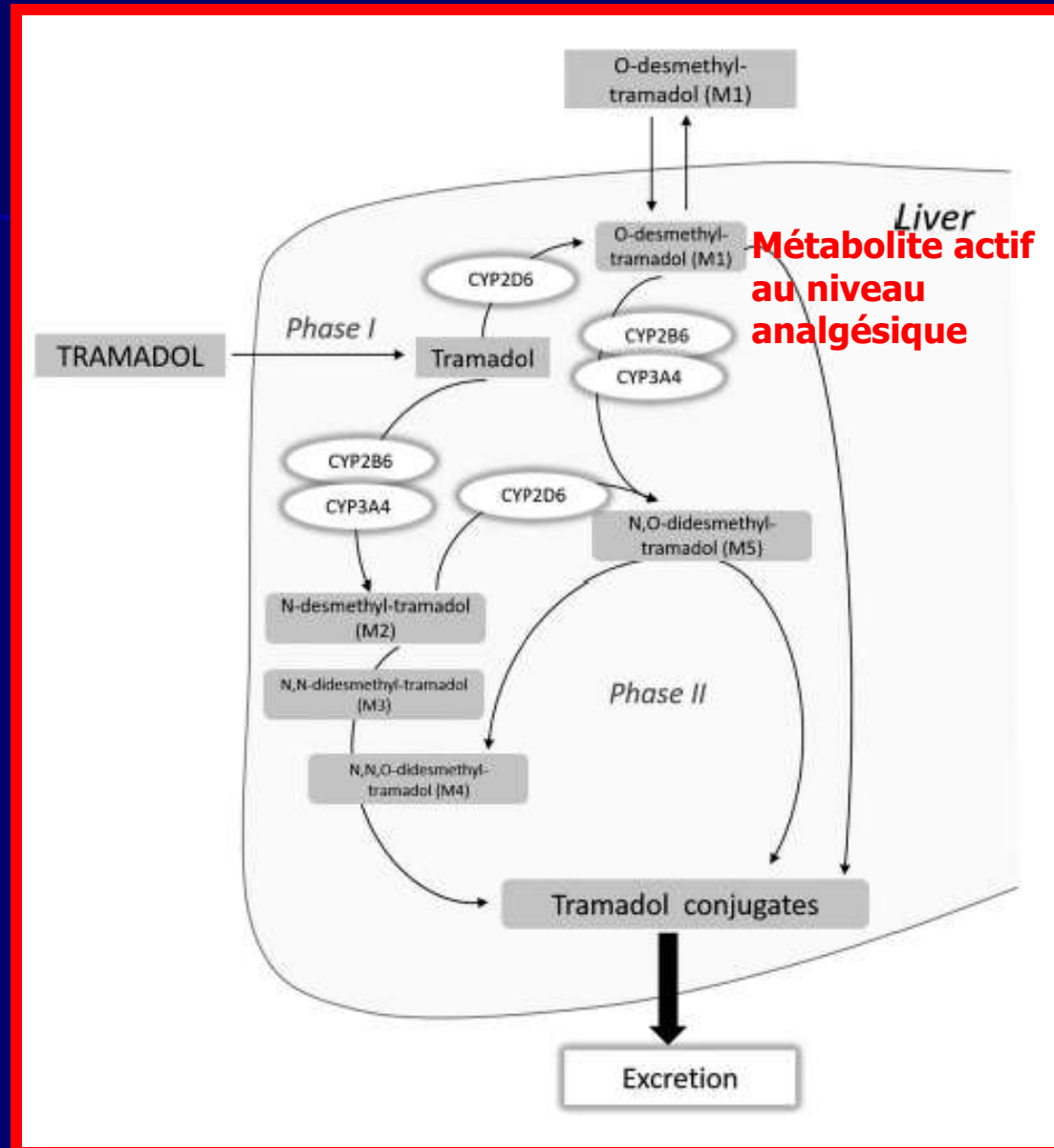


**Après dose unique
de 100 mg de
tramadol**

- PM: 3 % de M1
- EM: 63 % de M1
- UM: 86 % de M1

**Variabilité de la
réponse
analgésique
et aussi du profil
d'innocuité**

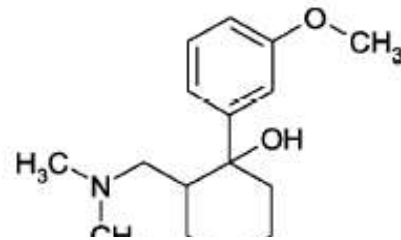
Tramadol - Métabolisme



Tramadol ne serait pas une alternative intéressante si le patient est PM pour le CYP-2D6

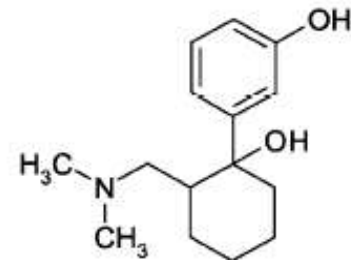
Tramadol versus Codéine

Tramadol est un analogue synthétique du noyau 4-phényl-pipéridine de la Codéine



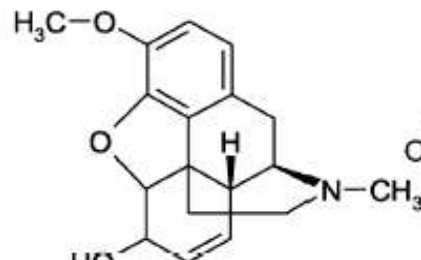
Tramadol

O-demethylation



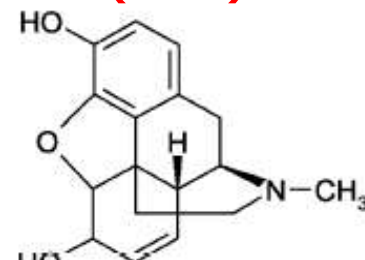
O-Desmethyl tramadol

(M1)



Codéine

O-demethylation



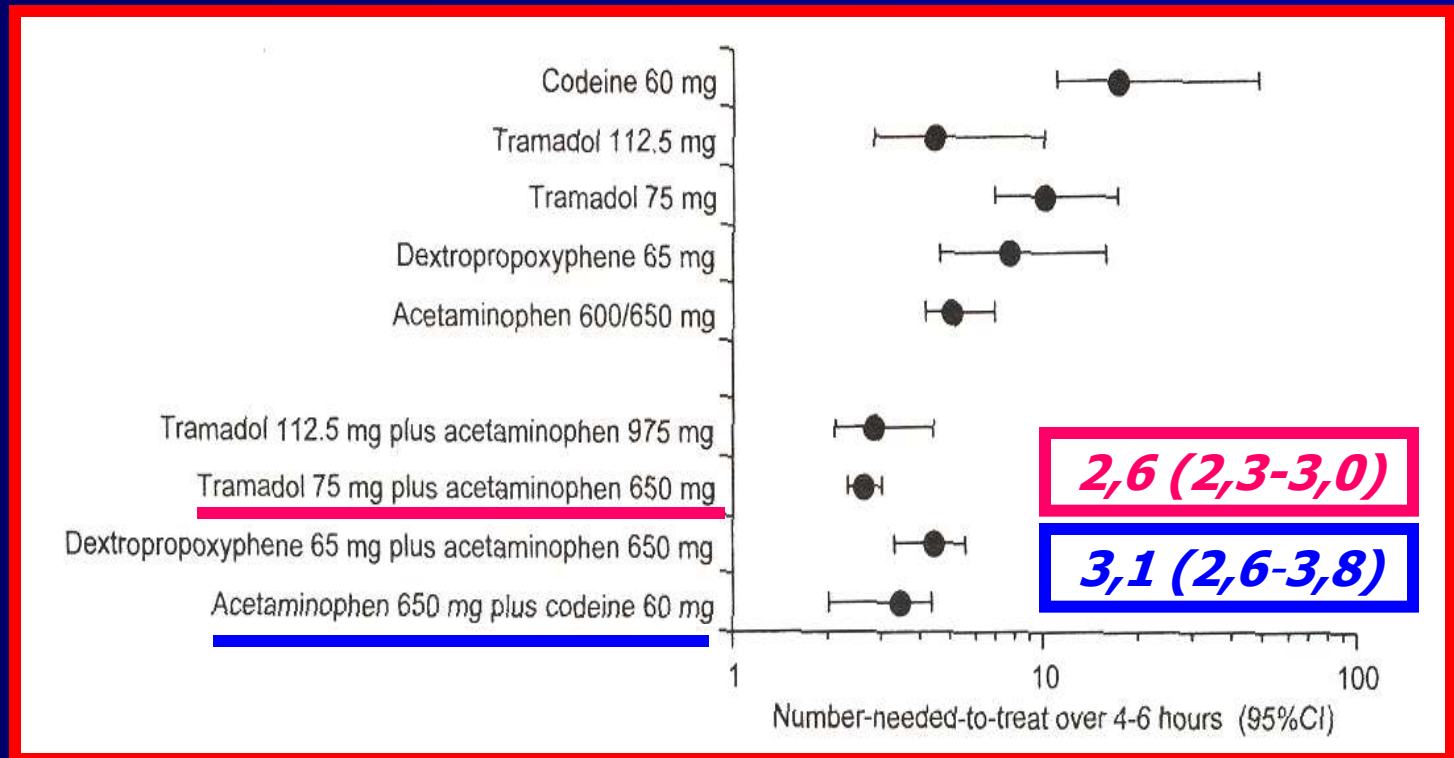
Morphine

Douleur postopératoire aiguë Tramacet® versus Codéine#3 (%)

	Tramacet® (n = 98)	Codéine #3 (n = 109)
Dose moyenne	4,4 comprimés	4,3 comprimés
Satisfaction globale	Excellente: 41,9 Bonne: 26,9	Excellente: 35,8 Bonne: 25,7
Abandon effets secondaires	8,2	10
Effets secondaires	Nausées: 21,4 Vomissements: 9,2 Constipation: 4,1 Étourdissements: 10,2	Nausées: 23,9 Vomissements: 14,7 Constipation: 10,1 Étourdissements: 8,3

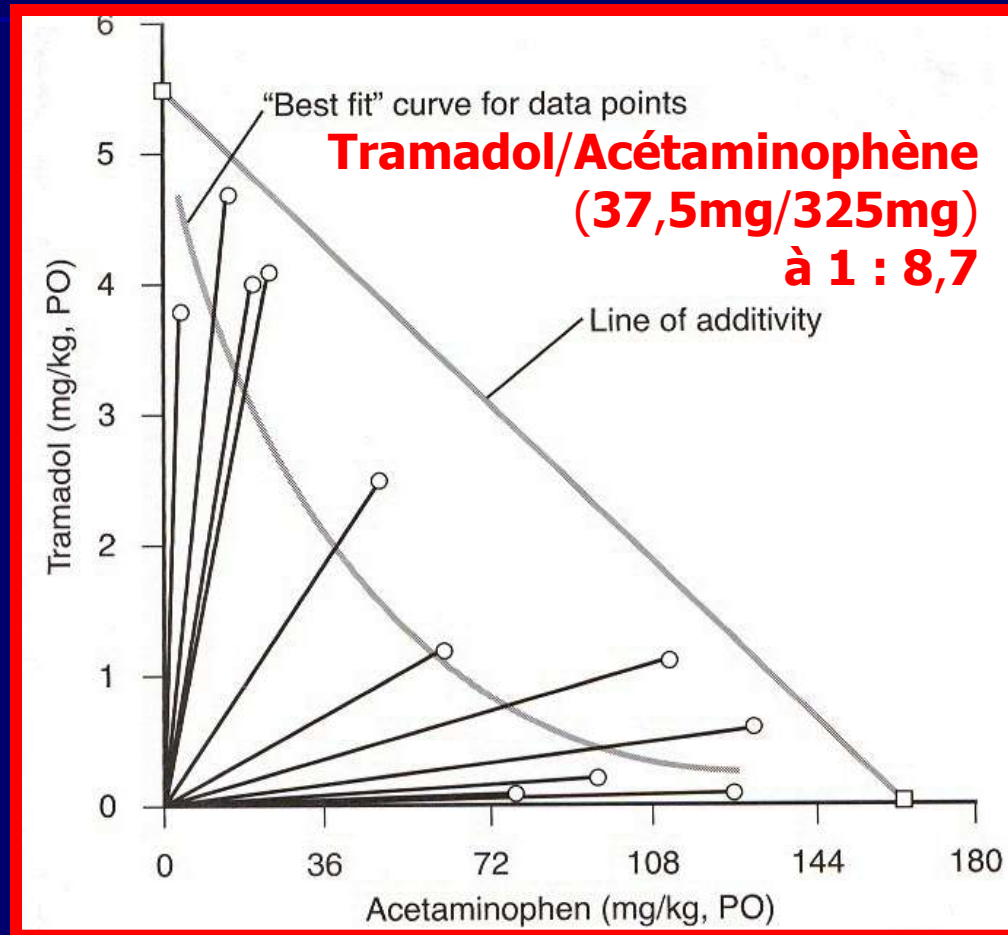
Tramadol - Acétaminophène versus Codéine - Acétaminophène

Observation d'une durée de 6 heures

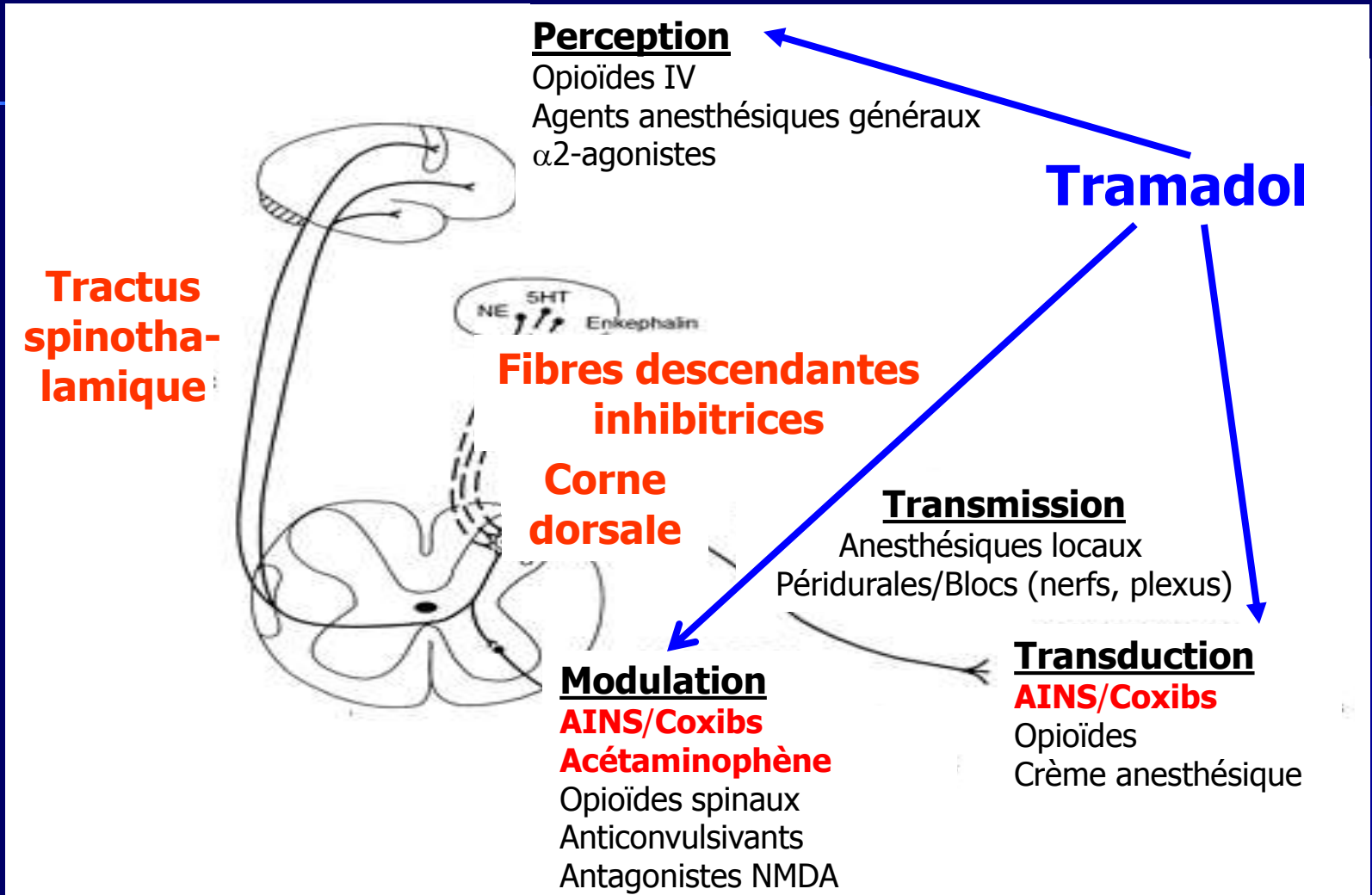


NNT - Douleur dentaire aiguë

Tramadol et Acétaminophène Effet synergique démontré



Analgesie multimodale



Échelle analgésique modifiée de l'OMS

Intensification de la douleur

**Douleur
légère**



Acétaminophène
AINS
Inhibiteurs COX-2

**Douleur
modérée**



Codéine
Codéine-Acétaminophène
Tramadol
Tramadol-Acétaminophène
Buprénorphine
Tapentadol

**Douleur
intense**



Tapentadol
Morphine
Oxycodone
Hydromorphone
Fentanyl

Opioïdes
versus
Tramadol-Acétaminophène
versus
AINS/Inhibiteurs COX-2

Opioides vs AINS/Inhibiteurs COX-2 vs Tramadol-Acétaminophène

	Opioides	Tramadol/ Tramadol- Acétaminophène	AINS/ Inhibiteurs COX-2
Titribilité	Oui	Oui	Non
Dose de plafond	Non	Oui	Oui
Réactions allergiques	Rares Prurit (Histamine)	Peu fréquentes	Peu fréquentes
Effets indésirables à court terme	Nausées Vomissements Dépression respiratoire Constipation Somnolence	Nausées Vomissements Étourdissements Constipation	Cardiovasculaires Respiratoires Gastro-intestinaux Rénaux

Opiïdes vs AINS/Inhibiteurs COX-2 vs Tramadol-Acétaminophène

	Opiïdes	Tramadol Tramadol- Acétaminophène	AINS/ Inhibiteurs COX-2
Risque de toxicomanie	Potentiel	Très rare (1/400 000)	Aucun
Effets indésirables à long terme	Constipation Hypersudation Reflux gastro-oesophagien Hypogonadisme Hyperalgésie	Nausées Constipation Somnolence Étourdissements	Cardiovasculaires Gastro-intestinaux Rénaux
Interactions Rx	Rares	Possibles	Peu nombreuses

AINS/Coxibs - Risques associés

Facteurs gastro-intestinaux

Facteurs de **risque gastro-intestinaux** associés?

- Âge > 70 ans
- Anticoagulants
- Corticostéroïdes
- Hx ancienne d'hémorragie gastro-intestinale

*** Risque GI à considérer** même pour **usage à très court terme** des AINS (complications déjà rapportées après 5 jours d'utilisation)

AINS/Coxibs - Risques associés

Facteurs cardio-rénaux

Facteurs de **risque cardio-rénaux** associés?

- Hypertension **non contrôlée**
- Insuffisance cardiaque congestive
- Toute **lésion endothéliale récente**
(**≤ 1 an**) (ACV, ICT, IMA)
- Insuffisance rénale sévère (**Cl ≤ 30 ml/min**)
- Hypovolémie

Facteurs de co-morbidité

Détermination des risques

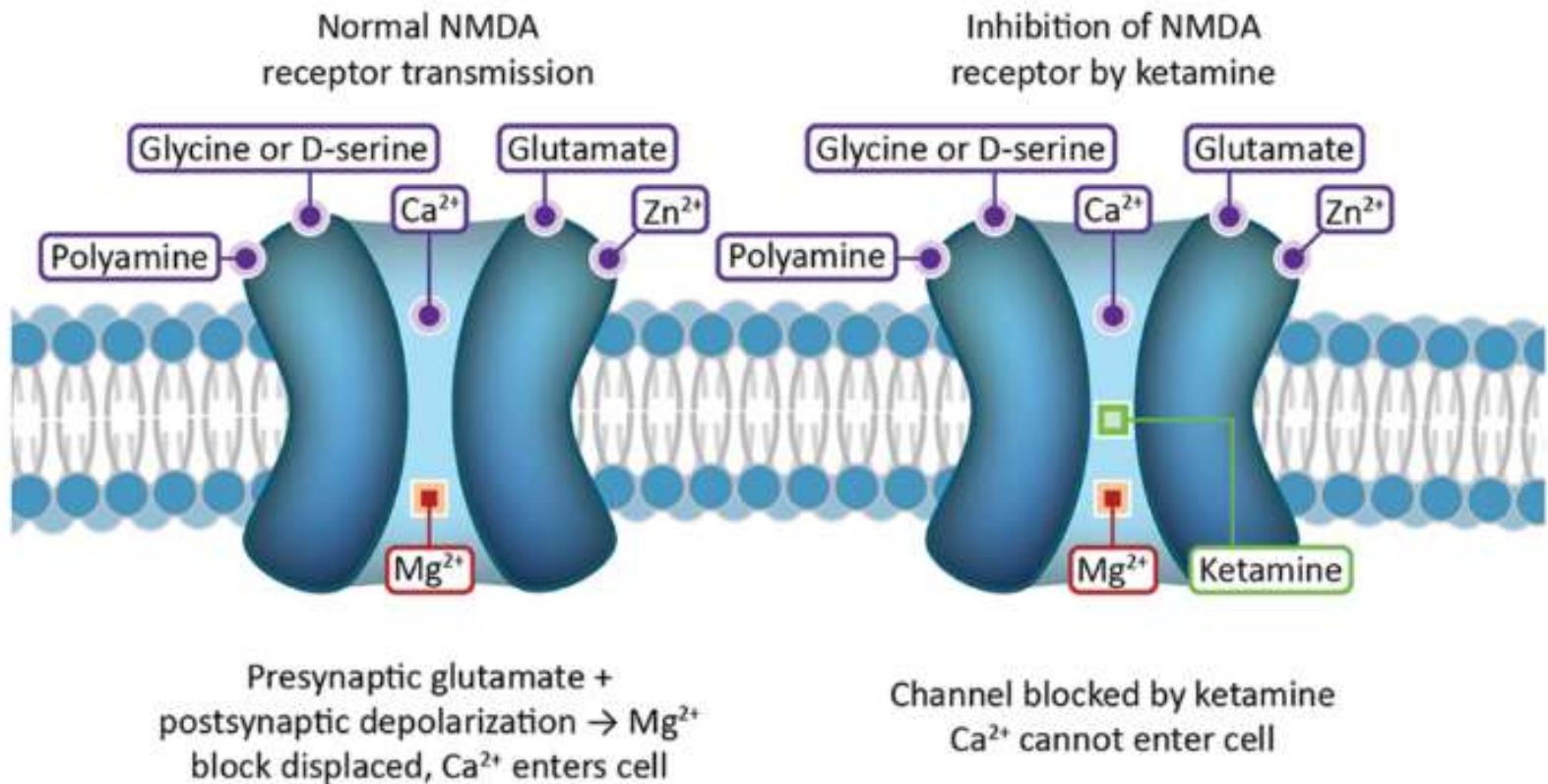
Facteurs de comorbidité associés?

- **Personnes âgées**
- **Apnée du sommeil (CPAP ?)**
- **Obésité morbide (IMC > 35)**
- Maladies pulmonaires
- Polypharmacie
- Maladies neuromusculaires
- Insuffisance rénale ou hépatique

Kétamine

Kétamine

Kétamine - Mécanisme d'action



Kétamine - Antagoniste NMDA

Analgésie multimodale

- **Liaison de la kétamine au récepteur NMDA**
 - **Blocage non compétitif du canal** ionique central
 - Inhibition de l'**entrée intracellulaire du calcium**
 - Inhibition de la dépolarisation du neurone post-synaptique
 - **Arrêt de l'activité neuronale excitatrice**
- Formulation racémique, très liposoluble
- Demi-vie d'élimination courte (2-3h)

Kétamine - Particularités

Ketamine - More mechanisms of action than just NMDA blockade

Patients ciblés

- Douleur sévère
- Douleur préop
- Chx thoracique
- Chx abdominale
- Chx orthopédique majeure
- Dose **préop MEQ de > 40 mg/die**

Channel effects

- ↓ NMDA
- ↓ HCN1
- ↓ nACh
- ↓ L-type Ca

Neuromodulation effects

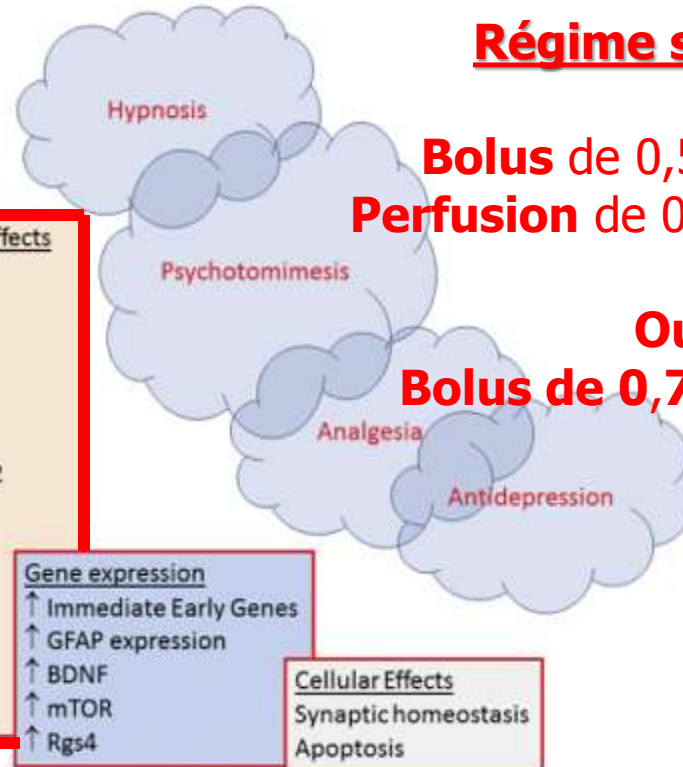
- ↑ Glutamate
- ↑ Noradrenaline
- ↑ Dopamine
- ↑ Cortical ACh
- ↓ Pontine ACh
- ↕ Opioids & ERK1/2
- ↕ mGluR
- ↕ Neurosteroids
- ↓ NOX
- ↑ AMPAR insertion
- ↑ NMDAR1 phosphorylation and expression

Gene expression

- ↑ Immediate Early Genes
- ↑ GFAP expression
- ↑ BDNF
- ↑ mTOR
- ↑ Rgs4

Cellular Effects

- Synaptic homeostasis
- Apoptosis



Régime suggéré

Bolus de 0,5 mg/kg IV
Perfusion de 0,5 mg/kg/h IV

Ou
Bolus de 0,7 mg/kg IN

Fig. 1. Summary diagram of the neuropharmacological actions of ketamine, and the resultant clinical effects. The rapid effects and actions are represented at the top left, and the more delayed and prolonged effects and actions represented towards the bottom ri...

Kétamine

Propriétés pharmacocinétiques

Peak effect	10-15 min (intramuscular)
	15-30 min (oral)
	15-20 min (intranasal)
Bioavailability	Oral (16-20 percent)
	Intramuscular (90-93 percent)
	Intranasal (25-50 percent)
Volume of distribution	3 L/kg
Model of metabolism	3-Compartment model
α -Elimination phase	4-5 min
β -Elimination half-life	2-3 h
Plasma clearance	1,000 mL/min
Metabolism	80 percent hepatic
Cytochrome P450 system	CYP2B6, 2C9, and 3A4
Metabolites	Norketamine (N-demethylation)
Pharmacokinetic in pediatrics	Faster peak effect after intramuscular administration
	Higher norketamine concentration

Kétamine - Antagoniste NMDA

Analgésie multimodale

- Anesthésique intraveineux doté de
 - Propriétés analgésiques puissantes et
 - Profil hémodynamique particulier
- Usage souvent limité par **effets secondaires** parfois très **déplaisants**, regroupés en **3 groupes**
 - **Effets psychodysleptiques** (à l'émergence)
 - Pression intracrânienne
 - Hypersympathicotonie

Kétamine - Antagoniste NMDA

Effets secondaires

Effets psychodysléptiques de la kétamine

- Impression de flottement
- Décorporation
- Rêves éveillés
- Hallucinations visuelles, auditives
- Confusion
- Délires

Kétamine - Antagoniste NMDA

Effets psychodysléptiques

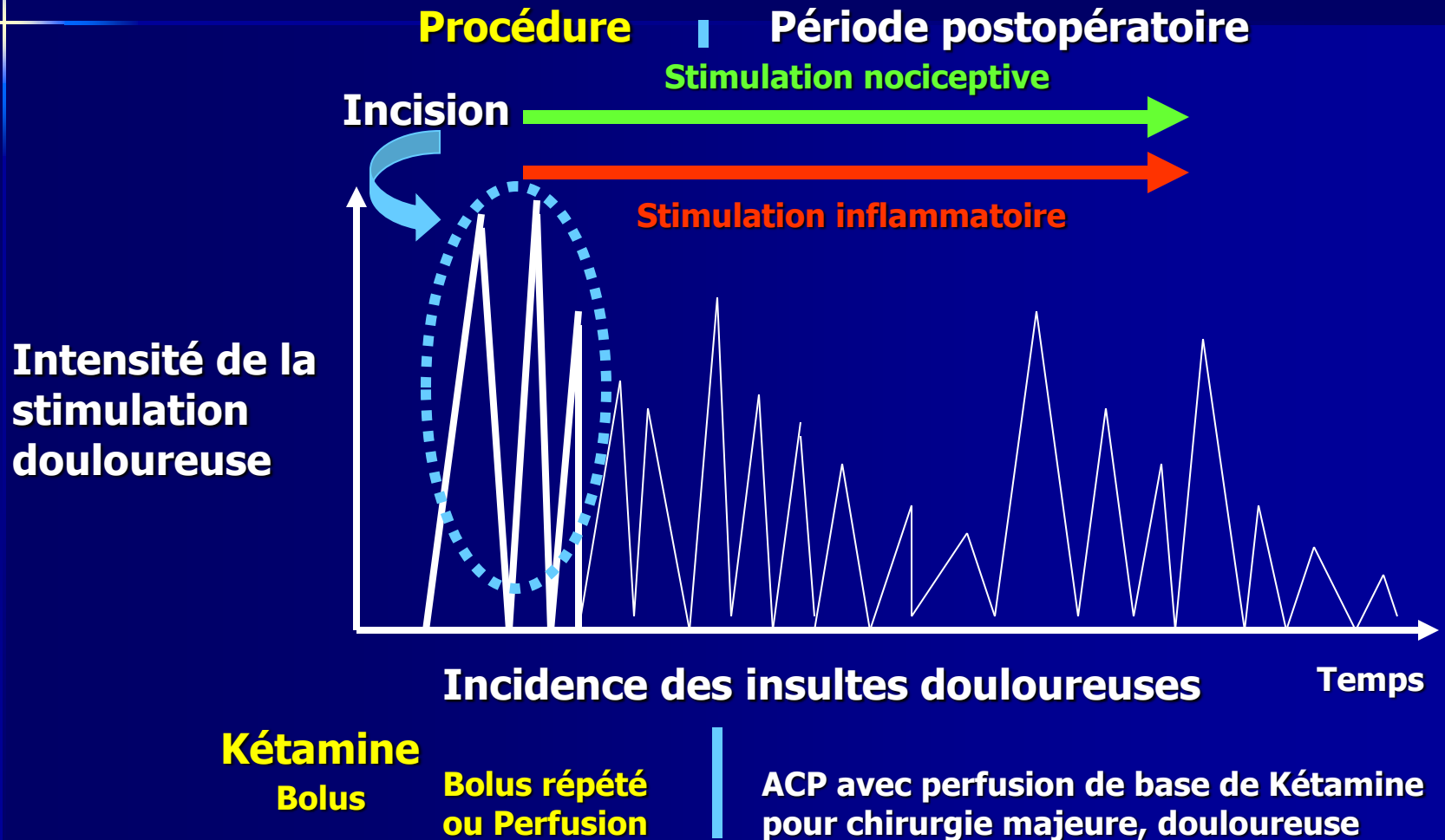
Facteurs de risque

- Âge (moins fréquent chez enfants)
- Sexe (plus fréquent **chez hommes**)
- **Troubles psychiatriques préexistants**
- **Éthylisme chronique**
- **Dose élevée** ou **bolus rapides**

Midazolam peut permettre de prévenir la survenue de ces manifestations

Kétamine - Antagonistes NMDA

Analgésie multimodale



Clinical Uses of Low-Dose Ketamine in Patients Undergoing Surgery

Suggestion de Kétamine IV comme adjuvant à l'anesthésie générale

Kétamine	Procédure	Doses IV Pré-incision	Doses IV Pendant chirurgie
Racémique	Douleur intense	0,5 mg/kg	Perfusion 0,5 mg/kg/h ou Bolus 0,25 mg/kg répétés aux 30 minutes
Racémique	Douleur légère	0,25 mg/kg	Perfusion 0,25mg/kg/h ou Bolus 0,125 mg/kg répétés aux 30 minutes

Cesser les doses au moins 30 minutes avant la fin de la chirurgie (si durée > 2 hres)

Kétamine - Antagoniste NMDA

Dose prophylactique

- Dose prophylactique médiane **0,4 mg/kg** (0,1-1,6 mg/kg)
- **À l'induction, pendant l'anesthésie** ou **en fin de Chx**
- **16 études** RC, **850 pts** (sur total de 37 études)
- Chirurgies: abdominale, gynécologique, orthopédique

Résultats

- **↓ EVA d'un point à 6h**
- **↓ dose cumulative de morphine de 16 mg (32%)**
- **↑ délai de la première dose d'analgésie de 16 min**
- **Pas de relation dose-efficacité**

Kétamine - Antagoniste NMDA

Dose prophylactique

Profil d'innocuité

Hallucinations (pas de relation avec la dose donnée)

Haut risque si patient éveillé/sédaté

Sans BZD OR → 2,32 NNH → 21
(10,4 % vs 5,7 %)

Avec BZD OR → 2,19 **NNH → 35**
(4,1% vs 1,3 %)

Bas risque si A/G (avec ou sans BZD)

OR → 1,49 **NNH → 286**
(0,8 % vs 0,4 %)

Kétamine - Antagoniste NMDA

Dose prophylactique

Profil d'innocuité

Hallucinations (pas de relation avec la dose donnée)

Risque général

OR → 2,28

NNH → 27

(7,4 % vs 3,7 %)

Cauchemars

OR → 2,64

NNH → 62

(2,4% vs 0,8%)

Kétamine - Antagoniste NMDA

Dose prophylactique

Profil d'innocuité

Rêves plaisants OR → 1,96 **NNH → 12**
(18,2 % vs 9,7 %)

Troubles de vision (diplopie, nystagmus)
OR → 2,34 **NNH → 28**
(6,12 % vs 2,6 %)

Kétamine - Antagoniste NMDA

Dose prophylactique

Mais

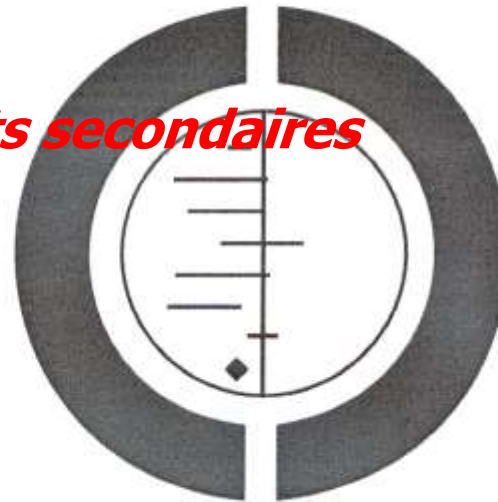
- Petites RCT, petits groupes de patients (30 pts)
- Régime fort hétérogène
 - Moment d'administration (pré-incision, avant fermeture de la plaie)
 - Route d'administration (IV, péridurale)
 - Dosage (bolus seul ou répétés, perfusion continue)
 - Types de chirurgie
- **Efficacité démontrée** toujours **débattable** car **dose et méthode optimales restent à déterminer**

Perioperative Ketamine for Acute Postoperative Pain

Perioperative ketamine for acute postoperative pain (Review)

Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso EA

- ***Dose < 1 mg/kg (0,15-1 mg/kg)***
- ***↓ Dose de morphine en ACP de 16 mg***
- ***↓ Douleur***
- ***↓ NVPO***
- ***Peu d'effets secondaires***



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Mais:

- ***Régime trop hétérogène et variable***
- ***Pas de méta-analyse possible***

Analgesie multimodale

Antagonistes NMDA - Kétamine

A Systematic Review of Intravenous Ketamine for Postoperative Analgesia

- **Revue systématique précédente** incluent études avec
 - Toutes les voies d'administration
 - Méthodologies très hétérogènes
- **79 études** RC, 91 comparaisons (1966-2010), **4,700 pts**
- **Kétamine IV (bolus/perfusion), doses variables**
(**$\leq 0,5$ mg/kg ou 0,5-1 mg/kg ou > 1 mg/kg**)
- 47 études incluses dans la méta-analyse

A Systematic Review of Intravenous Ketamine for Postoperative Analgesia

- **Aucune limite sur dose, âge, langue de publication**
- **Exclusion si anesthésie régionale**
- **Inclusions** → Étude RC versus placebo
 - Kétamine IV seulement
 - Kétamine en période périopératoire (pré-incision, intraopératoire, postopératoire, usage concomitant avec ACP)
 - Scores de douleur et consommation postopératoire d'analgésiques

A Systematic Review of Intravenous Ketamine for Postoperative Analgesia

Conclusions

- ↓ *Dose d'opioïdes avec kétamine IV*, surtout en chx
 - **thoracique**
 - **abdominale haute**
 - **orthopédique majeure**
- ↓ *Dose d'opioïdes avec kétamine IV* si **EVA \geq 7/10**
 - **Aucune réduction d'opioïdes si EVA $<$ 4/10**
- ↓ *Score de douleur* précoce et tardive postop

A Systematic Review of Intravenous Ketamine for Postoperative Analgesia

Conclusions

- ***Pas de différence*** pour âge, dose, durée, moment d'administration, type d'opioïde peropératoire, N2O
- ***Pas de relation dose-dépendante***
- ***Si kétamine est efficace***
 - ***↑ Effets neuropsychiatriques*** (hallucinations, cauchemars)
 - ***↓ NVPO***
 - ***Pas de différence en sédation***

The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature

- **RTC ou méta-analyse** sur faible dose de kétamine en perfusion IV
- Entre **1966 et 2013**

- Au total, **5 méta-analyses et 39 études RC**
- **2482 pts dont 1403 pts ayant reçu kétamine**

- **Efficacité** de la kétamine **selon régime de Rx** et site de chirurgie ?
- **Profil d'innocuité** ?
- **Effet à long terme** ?

The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature

- **Types de chirurgies étudiées**
 - Chirurgie spinale (7 études)
 - Chirurgie cardiaque (1 étude)
 - **Chirurgie intestinale (22 études)**
 - Arthroplastie ou réparation ligamentaire (6 études)
- **Différents régimes** de bolus et perfusions
 - Bolus seuls
 - Perfusion intraopératoire seule
 - Bolus et perfusion intraopératoire
 - Bolus et perfusion intraopératoire et 24h postop
 - Bolus et perfusion intraopératoire et 48h postop

The Use of Intravenous Infusion or Single Dose of Low-Dose Ketamine for Postoperative Analgesia: A Review of the Current Literature

Conclusions

- **Bolus et perfusion intraopératoires** de kétamine efficaces
 - ↓ **douleur de 40%**
 - ↓ **Consommation d'opioïdes de 40%**
 - **Aucun impact sur la sédation, hallucinations, diplopie**
 - ↓ **NVPO**
- **Régime de bolus et perfusion >>> bolus seuls**
 - Bolus de 0,15 mg/kg et perfusion de 0,12 mg/kg/h
 - **Bolus de 0,5 mg/kg et perfusion de 0,6 mg/kg/h**

Ketamine for Managing Perioperative Pain in Opioid-dependent Patients with Chronic Pain A Unique Indication ?

- Population vieillissante
- Pathologies chroniques nécessitant analgésiques
- Sensibilisation à traiter la douleur chronique par les médecins de première ligne

- **↑ Besoin en opioïdes chez pts tolérants (3X)**
- **Prédiction difficile du vrai besoin en opioïdes**
- **Défi périopératoire** concernant corrélation entre **tolérance, hyperalgésie induite** par les opioïdes et **dépendance physique**

Guidelines on the Management of Postoperative Pain from American Pain Society, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine and American Society of Anesthesiology

Recommandation 18

- **Régimes posologiques variables de la kétamine**
 - Bolus 0,15 mg/kg - 2mg/kg (avant/après incision)
 - Perfusion 0,12 mg/kg/h - 2 mg/kg/h
- **Dose fortement recommandée (avec consensus du panel d'experts)**
 - **Bolus de 0,5 mg/kg et**
 - **Perfusion de 0,5 mg/kg/h (10mcg/kg/min)**

Guidelines on the Management of Postoperative Pain from American Pain Society, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine and American Society of Anesthesiology

Considérations surtout en présence de

- Chirurgie **majeure**
- **Douleur postopératoire sévère**
- Patients **tolérants aux opioïdes**
- Patients **sous haute dose d'opioïdes**
- **SHAS** avec obésité

Guidelines on the Management of Postoperative Pain from American Pain Society, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine and American Society of Anesthesiology

Recommandation 18

- **Contre-indications de la kétamine chez**
 - **MCAS non contrôlée**
 - **Grossesse**
 - **Psychose**
 - **Cirrhose**
 - **↑ PIC**
 - **↑ PIO**

Guidelines on the Infusion of Ketamine for Acute Pain Management from ASRAPM, AAPM and ASA

TABLE 4. A Summary of Results of Systematic Reviews and Meta-Analyses on the Role of Ketamine as an Adjunct for Perioperative Analgesia

Authors and Year	No. RCTs Included	Goal of Study	Conclusions	Comments
Laakowski et al ⁴² (2011)	70	Determine the effect of IV ketamine on postoperative analgesia	Ketamine reduced pain scores and opioid consumption; greatest efficacy in thoracic, upper abdominal, major orthopedic surgeries	Effect independent of type of intraoperative opioid, dose, or timing of ketamine Hallucinations and nightmares more common with ketamine
Jouguelet-Lacoste et al ⁴¹ (2015)*	39	Determine the effect of an IV single dose or infusion of ketamine on postoperative analgesia	Ketamine reduced pain scores and opioid consumption for the first 48 postoperative hours	Evaluated a low-dose infusion rate of less than 1.2 mg/kg per hour with or without bolus dose of 1 mg/kg
Wang et al ⁴² (2016)	36	Determine the effect of IV ketamine added to opioid IV-PCA	Ketamine reduced pain scores, opioid consumption, and PONV in the first 72 postoperative hours	Adverse events of ketamine were probably underreported
Assouline et al. ⁴³ (2016)	19	Determine the effect of ketamine added to an opioid IV-PCA in surgical patients	Ketamine reduced pain scores, opioid consumption and PONV at 24 hours.	No significant change in the incidence of hallucinations. Data insufficient to draw conclusions on respiratory adverse events or a dose-response relationship.
Pendi et al ³³ (2018)	14	Determine the effect of ketamine on analgesia after spine surgery	Ketamine reduced pain scores and opioid consumption for the first 24 postoperative hours	No increase in adverse effects with ketamine

*Evidence-based review.

PONV indicates postoperative nausea and vomiting.

Guidelines on the Infusion of Ketamine for Acute Pain Management from ASRAPM, AAPM and ASA

ACP Kétamine et morphine (hydromorphone)

Wang et al. (2016)

36 études RC, 2502 pts
(22 études à faible risque de biais)

↓ **douleur** au repos et aux mouvements

↓ **dose d'opioïde**
(5-20 mg)

↓ **NVPO (30%)** (RR 0,7)

Aucune augmentation d'effets secondaires

Assouline et al. (2016)

19 études RC, 1453 pts
(104 pts pédiatriques)

↓ **douleur de 25%**

↓ **dose d'opioïde (30%)**
(13-15 mg)

↓ **NVPO (44%)** (RR 0,56)

↓ **2X dépression respiratoire**

Dexaméthasone

Corticothérapie - Caractéristiques

Drug	Anti-Inflammatory Potency*	Sodium-Retaining Potency*	Biologic Half-Life (hr)	Equivalent Dose (mg)	Mineralocorticoid Potency*	Glucocorticoid Potency*
Short-acting						
Hydrocortisone	1	1	8-12	20	1	1
Cortisone	0.8	0.8	8-12	25	0.8	0.8
Intermediate						
Prednisolone	4	0.8	18-36	5	0.8	4
Prednisone	4	0.8	18-36	5	0.8	3.5-5
Methylprednisolone	5	0.5	18-36	4	0.5	5-7.5
Triamcinolone	5	0	18-36	4	0	5
Long-acting						
Dexamethasone	25	0	36-54	0.75	0	25-80
Betamethasone	25	0	36-54	0.75	0	25-30

*The relative potency, with hydrocortisone used as the standard with a value of 1.

Corticothérapie - Effets secondaires

Dermatologic and Soft Tissue

- Skin thinning and purpura
- Cushingoid appearance
- Alopecia
- Acne
- Hirsutism
- Striae
- Hypertrichosis

Eye

- Posterior subcapsular cataract
- Elevated intraocular pressure/glaucoma
- Exophthalmos

Cardiovascular

- Hypertension
- Perturbations of serum lipoproteins
- Premature atherosclerotic disease
- Arrhythmias with pulse infusions

Gastrointestinal

- Gastritis
- Peptic ulcer disease
- Pancreatitis
- Steatohepatitis
- Visceral perforation

Renal

- Hypokalemia
- Fluid volume shifts

Genitourinary and reproductive

- Amenorrhea/infertility
- Intrauterine growth retardation

Bone

- Osteoporosis
- Avascular necrosis

Muscle

- Myopathy

Neuropsychiatric

- Euphoria
- Dysphoria/depression
- Insomnia/akathisia
- Psychosis
- Pseudo tumor cerebri

Endocrine

- Diabetes mellitus
- Hypothalamic-pituitary–adrenal insufficiency

Infectious disease

- Heightened risk of typical infections
- Opportunistic infections
- Herpes zoster

Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

- Méta-analyse, **24 études** RC, **1997-2010**
- **2751 pts**, **> 18 ans**
- Comparaison entre **3 régimes posologiques**
 - **Faible dose** ($\leq 0,10$ mg/kg) (8 études)
 - **Dose intermédiaire** (**0,11 - 0,2 mg/kg**) (**14 études**)
 - **Dose élevée** ($\geq 0,2$ mg/kg) (7 études)

Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

- Divers types de chirurgies

- Chirurgie endoscopique ORL
- Hystérectomie LSC
- Chirurgie gynécologique majeure
- Arthroplastie
- Discoïdectomie lombaire
- Chirurgie orthopédique majeure
- Cholécystectomie LSC
- Chirurgie anorectale

Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Conclusions

- Régime de **dose intermédiaire** semble être fort **intéressant**, surtout pour
 - ↓ **VAS** (au repos et aux mouvements, ad **24h** postop)
 - ↓ **dose d'opioïdes en périopératoire**
- **Pas de bénéfice avec régime faible**
- **Aucun avantage de la dose élevée par rapport à la dose intermédiaire**

Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Conclusions

- **Dose intermédiaire (0,11-0,2 mg/kg)** pourrait être utile pour atteindre plusieurs buts dont
 - **Prophylaxie** efficace des **NVPO**
 - **Stratégie multimodale** en **périopératoire**
 - **Sans complication majeure** (infection de la plaie, déhiscence de la plaie, cicatrisation tardive)
- Moyen efficace **pour éviter le prurit périnéal extrême** (50-70 % des pts): perfusion de la dexaméthasone dans 50 ml de NS sur 10 minutes

Safety of Perioperative Glucocorticoids in Elective Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis

- **RCT chez adultes** sur l'innocuité, ad **avril 2016**
- **56 études**, 18 pays, **5,607 pts**
- **Sous-analyses** selon **doses équivalentes de dexaméthasone**
 - Faible dose → < 8 mg IV
 - Dose moyenne → 8 à 16 mg IV
 - Haute dose → > 16 mg IV
- **Issues cliniques primaires recherchées**
 - **Infection de plaie**
 - **Pic périopératoire de la glycémie**

Safety of Perioperative Glucocorticoids in Elective Noncardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis

Conclusions

- **Aucune incidence accrue** de
 - **Infection** superficielle et profonde de plaie
 - **Fuite anastomotique**
 - **Mauvaise cicatrisation**
 - Hémorragie
 - **Séjour hospitalier**
- **↓ du pic postopératoire** de la **protéine C réactive**
- **↑ du pic périopératoire de la glycémie** (12ères heures) (**signification clinique minime**)

Lidocaïne

Lidocaïne

A Review of Opioid-Sparing Modalities in Perioperative Pain Management: Methods to Decrease Opioid Use Postoperatively

- Comme **dose utilisée de la lidocaïne est très faible**, n'engendre **pas un niveau plasmatique assez élevé pour exercer son effet direct en tant que bloqueur des canaux sodiques**
- Plusieurs **hypothèses de mécanismes d'action**
 - ↓ **Cytokines proinflammatoires** (IL-6, IL-8)
 - «**Down regulation**» de l'**expression de ARNm**
 - **Inhibition des récepteurs NMDA**

Continuous Intravenous Perioperative Lidocaine Infusion for Postoperative Pain and Recovery (Review)

- **45 études** RC, **2,800 pts** (versus placebo)
 - 13 études en LSC abdominale
 - 12 études en chirurgie abdominale ouverte
- **Régime commun pour 40 études**
 - **Bolus 1-3 mg/kg** (souvent 100 mg ou 1,5mg/kg)
 - **Perfusion 1,5-2,5 mg/kg/h** (2-4 mg/minute)
 - **Ad fermeture de la peau**

Conclusions

- **↓ douleur et NVPO**
- Pas d'effet clair sur durée du séjour et dose d'opioïde

Efficacy and Safety of intravenous Lidocaine for Postoperative Analgesia and Recovery after Surgery: a Systematic Review with Trial Sequential Analysis

- **45 études** RC, **2800 pts** (versus placebo)
 - **Bolus** de **100 mg** ou **1-3 mg/kg**
 - **Perfusion** de **1-5 mg/kg/h** (2-4 mg/minute)

Conclusions

- **↓ douleur au repos ad 24h postop**
- **↓ NVPO (30%)**
- **↓ consommation d'opioïdes (10 mg)**
- **↓ Iléus paralytique postopératoire (3X moins)**
(4,8% vs 13,9%)
- **↓ 8h du séjour hospitalier**

Guidelines on the Management of Postoperative Pain from American Pain Society, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine and American Society of Anesthesiology

Recommandation 19

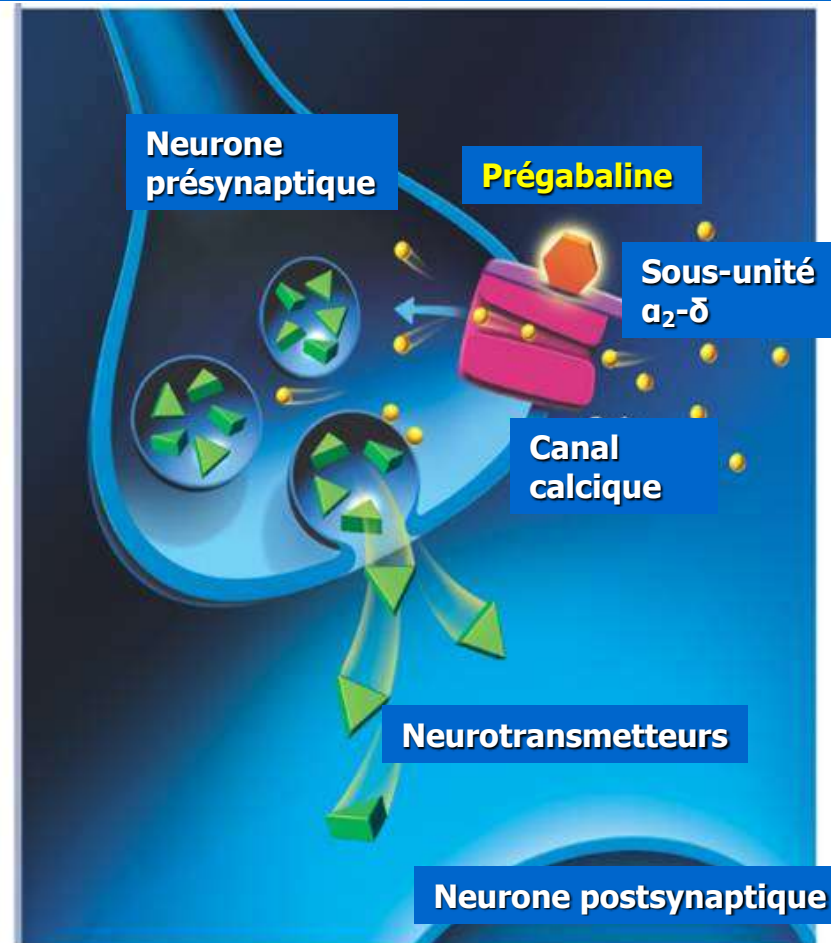
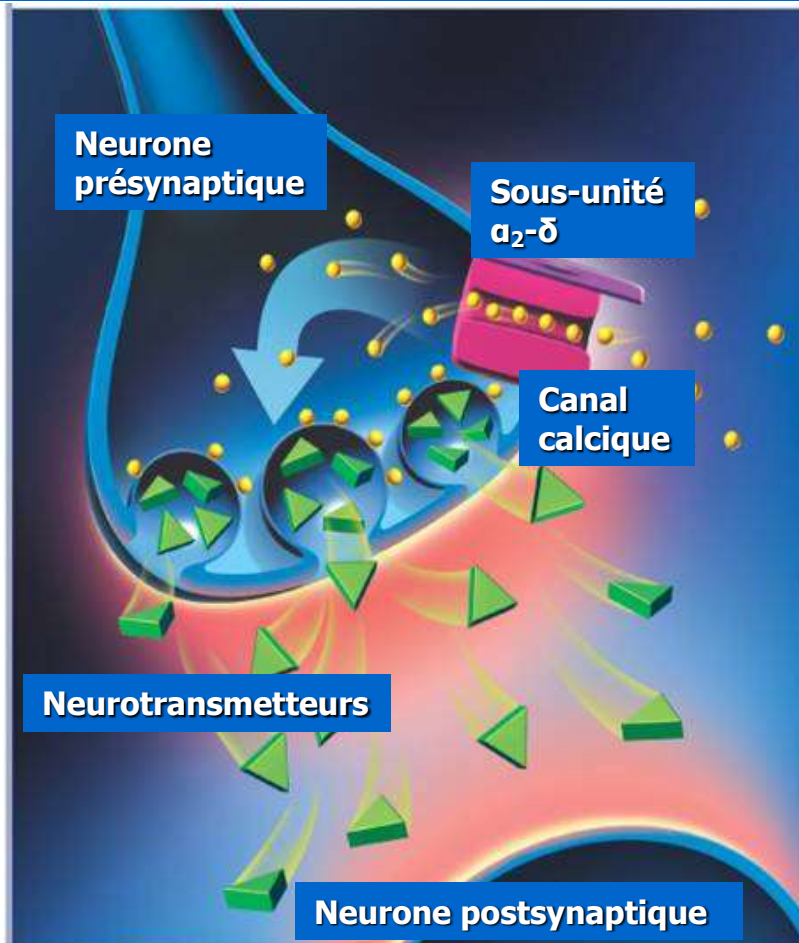
- **Dose fortement recommandée (avec consensus du panel d'experts)**
 - **Bolus de 1,5 mg/kg à l'induction**
 - **Perfusion de 2 mg/kg/h**

Gabapentine et Prégabaline

Prégabaline - Mécanisme d'action

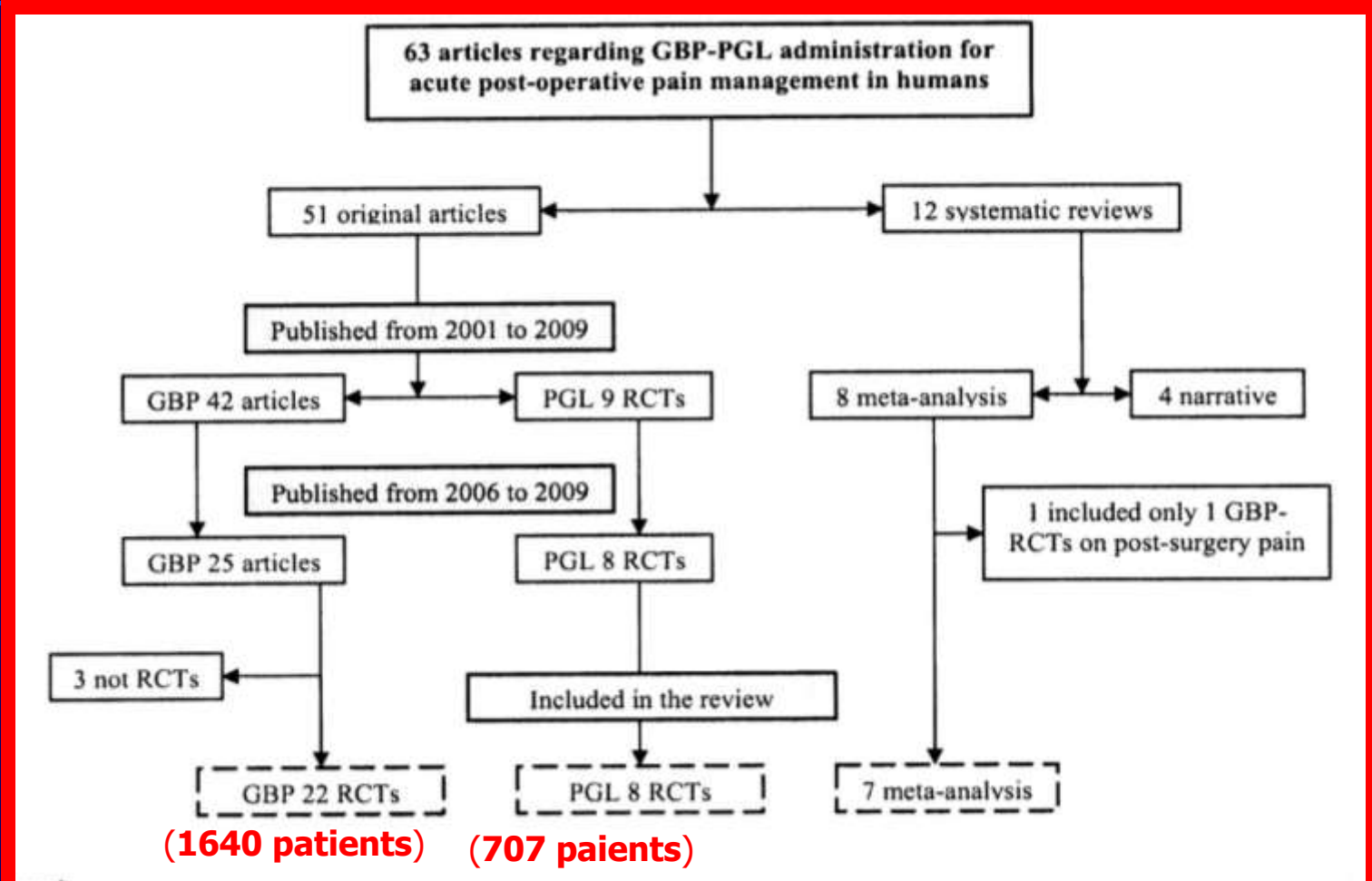
Neurone hyperexcité

Modulation de l'hyperexcitation du neurone par la prégabaline*



* N'affecte pas l'entrée de Ca^{++} dans les neurones normaux

Analgesie multimodale Gabapentine et Prégabaline en douleur postopératoire aiguë



Gabapentin and Pregabalin for the Acute Postoperative Pain Management: A Systematic-narrative Review of the Recent Clinical Evidences

Gabapentine étudiée dans diverses chirurgies

- **Gynécologique** → Hystérectomie abdominale
→ Ligature tubaire
- **Générale** → Cholécysectomie LSC
- **Urologique** → Cure de varicocèle
→ Fertilité LSC
- **ORL** → Thyroïdectomie
→ Amygdalectomie
- **Orthopédique** → Arthroscopie
→ Chx du MS et MI

Gabapentin and Pregabalin for the Acute Postoperative Pain Management: A Systematic-narrative Review of the Recent Clinical Evidences

Prégabaline étudiée dans diverses chirurgies

- **Gynécologique** → Hystérectomie abdominale
→ Hystérectomie vaginale
- **Générale** → Cholécystectomie
- **Plastique** → Mammoplastie
- **Orthopédique** → Arthroplastie de la hanche

Gabapentin and Pregabalin for the Acute Postoperative Pain Management: A Systematic-narrative Review of the Recent Clinical Evidences

- Régime posologique variable

- **Gabapentine** → **1200 mg PO** préop et/ou
→ 400-600 mg PO TID postop
- **Prégabaline** → **150 mg PO** préop et/ou
→ 150 mg PO BID postop

- Conclusions

- ↓ **Score de la douleur**
- ↓ **Consommation d'opioïdes**
- ↓ **Anxiété**
- ↑ **Sédation, étourdissement**
- **Pas d'effet sur NVPO**

Gabapentin and Pregabalin for the Acute Postoperative Pain Management: A Systematic-narrative Review of the Recent Clinical Evidences

Conclusions

- **Pas d'évidence exhaustive** sur **dose optimale** et **durée du traitement**
- **Pas assez de données** sur **efficacité** dans la **prévention de la douleur chronique postopératoire**

Perioperative use of Pregabalin for Acute Pain: a Systematic Review and Meta-analysis

- Méta-analyse, **43 études** RC, **ad 2013, 3,378 pts**
- **Régimes très hétérogènes**
 - ≤ 150 mg/jour
 - 150-300 mg/jour
 - > 300 mg/jour
- **Durées variables** 24h, 24-48h ou > 48h
- **22 études en chirurgie générale/abdominale**
- **7 études en orthopédie (arthroplastie)**

Perioperative use of Pregabalin for Acute Pain: a Systematic Review and Meta-analysis

Conclusions

- **↓ modeste (16%) de la douleur nociceptive** surtout
 - **Chirurgie musculosquelettique**
 - **Amputation**
 - **Chirurgie spinale**
 - **Chirurgie plastique**
- **↓ NVPO (NNT = 11)**
- **↑ sédation/somnolence (41/1000)**
- **↑ vision embrouillée (10/1000)**

Benefit and Harm of Pregabalin in Acute Pain Treatment: A Systematic Review with Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses

- **97 études RC, 7,201 pts**
- **Seulement des études avec faible risque de biais**

Conclusions

- **Réduction faible en morphine/24h → 5,8 mg**
- **Risque important d'effets secondaires → OR = 2,9**
(sédation, étourdissement, troubles visuels)
- **Usage de routine de la prégabaline n'est pas recommandé**

Guidelines on the Management of Postoperative Pain from American Pain Society, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine and American Society of Anesthesiology

Recommandation 17

- **Régimes posologiques hétérogène** des gabapentinoïdes dont **prégabaline**
- **Dose potentiellement intéressante** → **150-300 mg** à donner **1-2h en préopératoire**
- **Balance entre bénéfices et risques !!!**

Guidelines on the Management of Postoperative Pain from American Pain Society, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine and American Society of Anesthesiology

Considérations surtout en présence de

- Chirurgie **majeure**
- **Douleur postopératoire sévère**
- Patients **tolérants aux opioïdes**
- Patients **sous haute dose d'opioïdes**

α -2 agonistes

Dexmédétomidine

Propriétés particulières

- **Indication** → sédation, anxiolyse, analgésie
- **Mécanisme d'action** → α -2 agoniste
(8 fois plus d'affinité avec récepteurs adrénergiques postsynaptiques que clonidine)
- **Dosage habituellement recommandé**
 - **Bolus 1mcg/kg sur 10 minutes**
 - **Perfusion 0,2-1,0 mcg/kg/h**
- Demi-vie de distribution → 6 minutes
- **Demi-vie d'élimination** → **2h**
- **Élimination** → **95% par voie rénale**

Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials

A. Schnabel^{a,*}, C.H. Meyer-Frießem^{b,1}, S.U. Reichl^c, P.K. Zahn^b, E.M. Pogatzki-Zahn^a

- **28 études** RC, **entre 1992 et 2012, 1,420 pts**
- **Comparaison avec placebo et/ou morphinique**
(morphine/sufentanil)
- **Bolus et/ou perfusion**
- **Chirurgies variées**
 - Gynécologie
 - Urologie
 - Orthopédie
 - ORL
 - Chirurgie abdominale
 - Chirurgie cardiaque
 - Neurochirurgie

Is intraoperative Dexmedetomidine a New option for Postoperative Treatment: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Conclusions

- ↓ **douleur postopératoire (1,6)** (ad 24h)
- ↓ **dose de d'opioïdes (17 mg à 24h, 39 mg à 48h)**
- ↑ **délai de première dose d'analgésie d'appoint**
(12 minutes)
- ↓ **NVPO (34%) (RR 0,66)**
- ↓ **frissons postopératoires (64%) (RR 0,36)**

- **Bradycardie (RR 2,66) (NNH 6,25)**

Conclusions

Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting

An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management

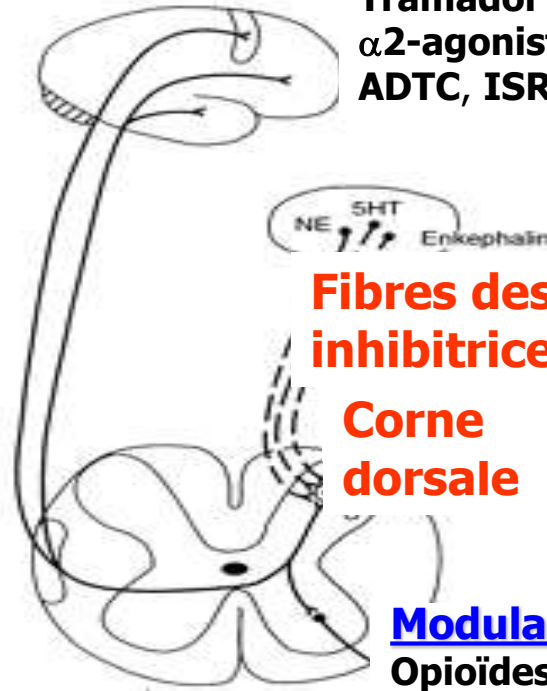
Anesthesiology 2011; 116: 248-273

- Évidences cliniques (RCT) de bonne qualité
- Opinions d'experts
- Consultation auprès des membres actifs de l'ASA
- Tableaux de comparaisons détaillées et exhaustives
- **Conclusions**: plusieurs méthodes d'analgésie
 - Soulagent la douleur
 - Réduisent la dose d'opioïdes
 - Mais efficacité équivoque/négative a/n réduction des effets secondaires (NVPO, prurit, sédation)
 - **Analgésie multimodale recommandée**

Conclusions

Analgesie multimodale

**Tractus
spinotha-
lamique**



Perception

Opioides
Tramadol
 α 2-agonistes
ADTC, ISRS, ISRN

**Fibres descendantes
inhibitrices**

**Corne
dorsale**

Transmission

Anesthésiques locaux
Rachianesthésie/ Péridurale/ Blocs

Modulation

Opioides
Tramadol
AINS/Coxibs
Acétaminophène
Anticonvulsivants
Antagonistes NMDA

Transduction

Opioides
Tramadol
AINS/Coxibs
Crème
anesthésique

Synthèse sur la prévention pharmacologique de la DCPC

L'efficacité de nombreuses molécules a été évaluée, les études restent cependant peu nombreuses, les effectifs cumulés faibles au regard de la puissance statistique nécessaire. Il existe une grande hétérogénéité en ce qui concerne la durée, la posologie et le type de la chirurgie qui ne permet pas de conclure formellement à leur efficacité à long terme. Cette littérature médicale présente également des biais de publication, mis en évidence dans la classe des gabapentinoïdes dans une récente méta-analyse [115]. Il faut rester prudent et modérer une prescription étendue de ces molécules à tous les opérés, car elles ne sont pas dénuées d'effets secondaires. Dworkin et al. [174] dans un éditorial ont souligné cette problématique : « La valeur ajoutée d'une prévention de la douleur chronique postopératoire n'a de sens que si elle apporte un réel avantage à long terme tout en conservant un rapport bénéfice/risque raisonnable en périopératoire ».

Une utilisation raisonnée réservée aux patients présentant des facteurs de risque est la réponse clinique la plus adaptée aux données de la science actuelle.

Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review

Effets préventifs démontrés selon cette revue

- AINS -
- Gabapentine/Prégabaline -
(somnolence et dépression respiratoire accrues)
- Glucocorticoïdes -
- Infiltration locale -
- ISRS/ISRN/ADTC -
- **Kétamine IV** +
- **Lidocaïne IV** +
- Péridurale/Bloc paravertébral -

QUESTIONS ?

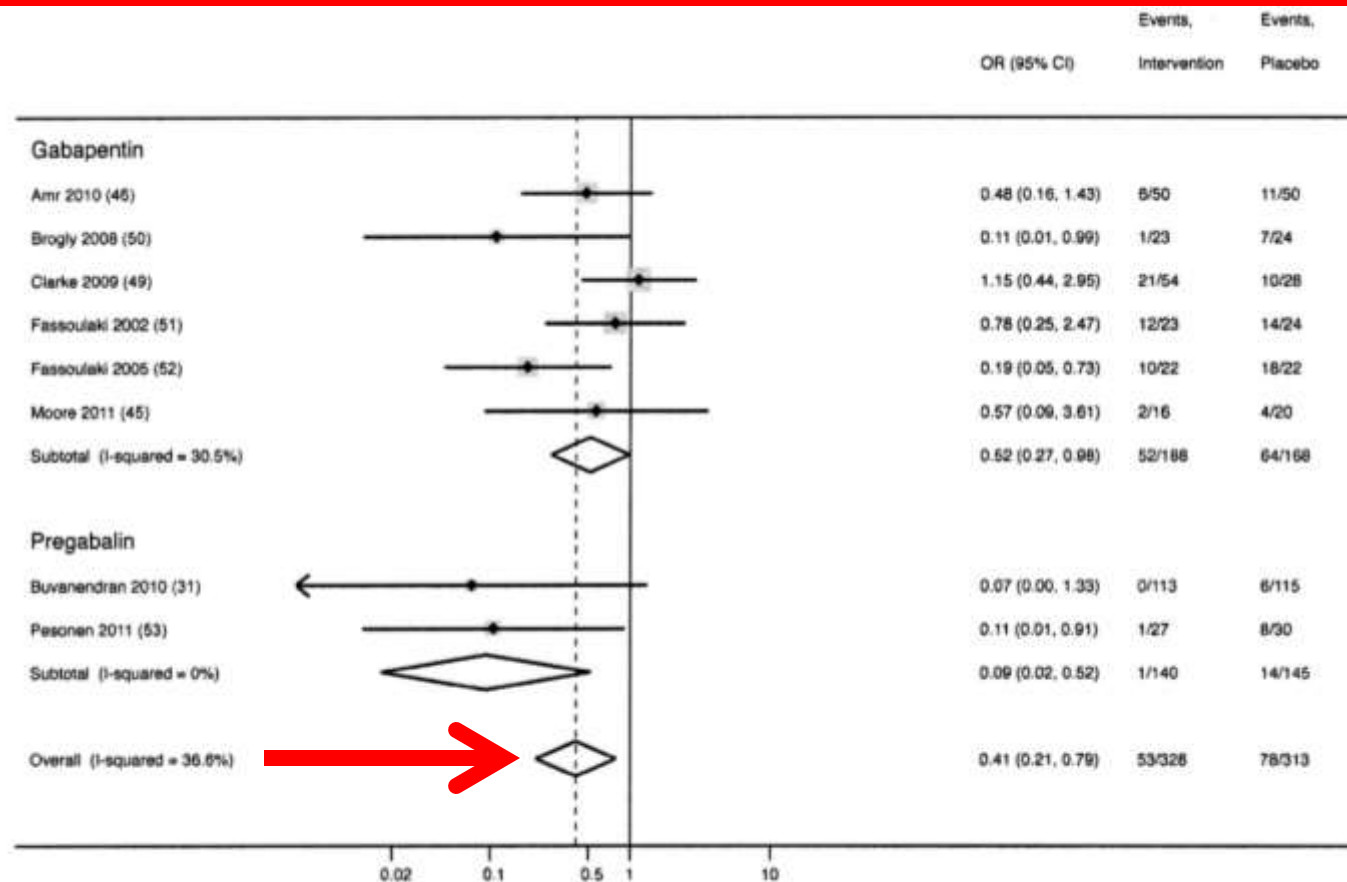
COMMENTAIRES ?

Gabapentinoïdes peuvent-ils prévenir la douleur chronique postopératoire ?

The Prevention of Chronic Postsurgical Pain Using Gabapentin and Pregabalin: A Combined Systematic Review and Meta-Analysis

- **11 études** RC (2002-2011), **930 pts**
- **Utilisation périopératoire** de la gabapentine ou de la prégabaline et **incidence de la douleur postopératoire > à 2 mois de suivi**
 - 8 études avec Gabapentine (1,640 pts)
 - 3 études avec Prégabaline (707 pts)
- **Régimes posologiques très hétérogènes**

The Prevention of Chronic Postsurgical Pain Using Gabapentin and Pregabalin: A Combined Systematic Review and Meta-Analysis



Treatment reduces chronic pain

Treatment increases chronic pain

administered. The pooled effect is expressed as a pooled odds ratio (OR) with associated 95% confidence intervals (CI). The shaded squares

Intraoperative Ketamine Reduces Perioperative Opiate Consumption in Opiate-dependent Patients with Chronic Back Pain Undergoing Back Surgery

- Étude RC versus placebo, lombalgie chronique (6-9 ans)
- **Chirurgie lombaire élektive** (2007-2009)
- 52 pts par groupe (groupe placebo reçoit du salin)
- **Groupe Kétamine**
 - **0,5 mg/kg (induction)**
 - **10 mcg/kg/min (perfusion)**
 - Ad **fermeture** de la plaie
- Suivi à 24h, 48h et **6 semaines**
- **Usage d'opioïdes \geq 3 mois** (pts exclus si tramadol seul)
- Conversion en équivalence de morphine

Intraoperative Ketamine Reduces Perioperative Opiate Consumption in Opiate-dependent Patients with Chronic Back Pain Undergoing Back Surgery

- **Anesthésie standardisée: Midazolam** (2 mg), Fentanyl, Propofol, Isoflurane, Kétorolac, Dexaméthasone
- **Titration à l'émergence** en morphine avec bolus de 0,1 mg/kg
- **2^e chirurgie** chez 35 %; **fusion lombaire** chez 58 %

Conclusions

- **↓ 30% et ↓ 37 % de la dose d'opioïdes à 24h et 48h**
- **Pas de différence a/n des effets secondaires**
- **Effet substantiel et intéressant si dose préop de morphine ≥ 40 mg PO /die**

Intraoperative Ketamine Reduces Perioperative Opiate Consumption in Opiate-dependent Patients with Chronic Back Pain Undergoing Back Surgery

Table 6. Ketamine Effect Stratified According to Preoperative Morphine Use

	Treatment			Placebo			P Value
	N	Mean (mg)	SD	N	Mean (mg)	SD	
≥0.556 mg/hr intravenously							
24-hr ME	17	168.8	94.4	22	302.5	216.8	0.014
48-hr ME	16	241.3	145.7	22	471.3	441.3	0.031
<0.556 mg/hr intravenously							
24-hr ME	34	129.3	73.8	27	119.9	59	0.58
48-hr ME	33	172.7	83.2	25	166.3	86.8	0.78

ME = morphine equivalent.

Table 5. Adverse Events

	Placebo	Ketamine	P Value	RR (95% CI)
48 hr				
Nausea	22.5	26.9	0.603	1.20 (0.60, 2.38)
Vomiting	12.2	15.4	0.648	1.26 (0.47, 3.36)
Hallucinations	2.0	1.9	0.737	0.94 (0.06, 14.65)
Urinary Retention	2.0	7.7	0.200	3.77 (0.44, 32.56)
6 wk				
Nausea	17.0	11.8	0.458	0.69 (0.26, 1.84)
Vomiting	8.5	9.8	0.552	1.15 (0.33, 4.04)
Hallucinations	23.4	11.8	0.128	0.50 (0.20, 1.25)
Constipation	57.5	45.1	0.222	0.79 (0.53, 1.16)

CI = confidence interval; RR = risk ratio.

Intraoperative Ketamine Reduces Perioperative Opiate Consumption in Opiate-dependent Patients with Chronic Back Pain Undergoing Back Surgery

Table 1. Preoperative Demographics

	Placebo	Ketamine	P Value
Patients, No.	50	52	—
Age, yr	51.4 ± 14.4	51.7 ± 14.2	0.92
Weight, kg	89.3 ± 23.8	95.4 ± 17.7	0.15
BMI, kg/m ²	30.7 ± 6.7	32.5 ± 6.7	0.20
Female, %	44.0	36.5	0.44
ASA Status			
I-II	70.0	69.2	0.93
III-IV	30.0	30.8	—
Preoperative Medications			
Synthetic Opioid	4.0	0.0	0.23
Acetaminophen or Nonsteroidal Drug	76.0	88.5	0.09
Muscle Relaxant	8.0	11.5	0.39
Anticonvulsant	32.0	26.9	0.57
Antidepressant	40.0	32.7	0.44
Lidoderm Patch	8.0	7.7	0.62
Antihypertension	38.0	36.5	0.87
Other			
β-Adrenergic Receptor Blocker	20.0	23.1	0.70

Table 3. Hospital Ward

	Placebo	Ketamine	P Value
Tylenol or Nonsteroidal Drug, %	86.0	94.2	0.144
Antidepressant, %	40.8	34.6	0.520
Anxiolytic, %	32.7	25.0	0.396
Anticonvulsant, %	38.8	30.8	0.398
Muscle relaxant, %	14.3	21.2	0.367
Synthetic opioid, %	4.1	0.0	0.233
Dexamethasone, mg	4.1	11.5	0.155

Intraoperative Ketamine Reduces Perioperative Opiate Consumption in Opiate-dependent Patients with Chronic Back Pain Undergoing Back Surgery

Table 4. Outcomes

	Placebo	Ketamine	P Value
24 hr ME, total mg/24 hr	202 (176)	→ 142 (82)	0.032
48 hr ME, total mg/48 hr	309 (341)	→ 195 (111)	0.029
48 hr ME Adjusted, mg*	323 (347)	203 (109)	0.045
PACU VAS, cm	5.6 (3.0)	4.1 (3.1)	0.033
PACU ME, mg total	22 (20)	18 (14)	0.218
Ward VAS 24-hr, cm	4.8 (2.4)	4.7 (2.7)	0.902
Ward VAS 48-hr, cm	5.3 (2.2)	5.4 (2.1)	0.838
6-wk ME, mg/hr intravenous morphine	2.8 (6.9)	0.8 (1.1) (↓ 71 %)	0.041
6-wk VAS, cm	4.2 (2.4)	3.1 (2.4)	0.026
PACU Discharge Time, min	160 (77)	174 (62)	0.321
Hospital Discharge Time, min	4,571 (4,099)	4,364 (2,296)	0.728

Autres conclusions

Efficacité à 6 semaines car

→ ↓ **de la sensibilisation centrale et**

→ **Meilleur contrôle de la douleur aiguë**

AINS traditionnels

Posologies recommandées

Molécules		Format	Voies	Dose maximale
Diclofénac	Arthrotec®	Comprimé	PO	75 mg q 12h
Kétoprofène	Orudis®	Comprimé	PO	100 mg q 12h
Ibuprofène	Motrin®	Comprimé	PO	200 mg q 4h
Naproxène	Naprosyn®	Comprimé	PO	500 mg q 12h
Indométhacine	Indocid®	Suppositoire	IR	100 mg q 12h
Méloxicam	Mobicox®	Comprimé	PO	7,5 mg q 12h
Peroxicam	Feldène®	Suppositoire	IR	20 mg q 24h