



**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**Ministère de l'enseignement supérieur**

**et de la recherche scientifique**

**Université Saad Dahleb \_BLIDA 1\_**

**Faculté de médecine**

**Département de pharmacie**



**Thème :**

# **USAGE DES ANTALGIQUES EN REANIMATION POST OPERATOIRE**

**Mémoire de fin d'études**

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de **Docteur en Pharmacie**

**Session juillet 2021**

**Présentée par :**

**M<sup>lle</sup> : BOUBEKEUR MAJDA**

**M<sup>lle</sup> : REBHAOUI NAZIHA**

**Encadré par : Dr. KEDDACHE NADIA** assistante en anesthésie réanimation EHS TOT BLIDA

**Devant le jury suivant :**

**La présidente : Pr. BENALLAL** maitre de conférence A et chef de service de chirurgie vasculaire EHS TOT BLIDA

**Membre du jury :**

**Dr. CHATER** maitre assistant et chef de service d'anesthésie réanimation EHS TOT BLIDA

**Dr. LAALAOUI** maitre assistant en anesthésie réanimation et chef du bloc opératoire à l'EHS TOT BLIDA

# REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Allah le tout puissant, pour m'avoir donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

J'adresse le grand remerciement :

A notre encadreur Dr. **KEDDACHE** qui ont proposés le thème de cette mémoire Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, nous vous remercions de nous avoir guidé

**A Pr. BENALLAL, présidente du jury ;**

**A Dr LAALAOUI et Dr. CHATER membres du jury ;**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, Pour avoir coordonné mon doctorat en pharmacie, Vos précieux conseils étaient essentiels à la mise en route de ce travail

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Enfin, nous adressons nos sincères remerciements à tous l'équipe

De chirurgie de l'EHS de transplantation de tissu et d'organe avec qui nous avons eu la chance de travailler

Merci pour votre accueil et votre accompagnement tout au long de notre stage

# *Dédicaces*

A Mon très cher Père **Mohamed**

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous.

je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A Ma mère **Fadhila**, mon grand amour, ma source de tendresse de soutiens et de sacrifices, merci pour ta présence dans ma vie. Pour ses encouragements, ses sacrifices pour nous et leur douaa tout le long de ma vie.

A ma chère sœur **Asma** et mes cousine **Saliha** et **Abir** pour tous ces moments vécus ensemble, et ceux que nous partagerons encore, Pour votre amour et votre soutien, Je ne peux jamais assez-vous remercier, d'être à mes côtés.

A mes chers frères **Housseme** , **Mostafa** et **Ishak**

A ma chère tante **Fatouma**

Merci infiniment pour votre soutien, votre générosité qui ont été pour moi une source de courage. tu as été pour moi une deuxième maman.. J'implore Dieu qu'Il t'apporte bonheur, joie et surtout santé.

A ta fille **Hidaya** la fleur de la famille ,je vous aime ma petite soeur

A ma grands-mère **Audaet** ma grands père **Ahmede**

Par leurs prières et leurs encouragements, Qu'Allah vous accorde le paradis et vous procure bonheur, santé et longue vie.

A toute ma famille paternelle et maternelle « **BOUBEKEUR** » et « **KADOUR DJEBER** »

A ma binôme, **Naziha**

A mes très chères amies ; **Soumia, Ikram, Fahima , Khaoula , Ahlem , chaima**

Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur, de succès professionnel

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci

*Majda*



# *Dédicaces*

## **A MES TRES CHERS PARENTS**

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie.

## **A MON TRES CHER EPOUX OMAR ELMOKHTAR**

Je ne peux exprimer en quelques mots tout ce que je ressens pour Toi.

Ta patience et ta compréhension m'ont permis de surmonter les moments les plus difficiles.

Que dieu nous unit à jamais.

## ***A MES CHERS FRERES MOHAMED ET HAROUN & MES CHERES SŒURS YAYET ,SELMA ,FATIMA ,RITEDJ***

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

Que dieu nous unit à jamais.

A ma chère copine et ma binôme **MAJDA**

A tous mes amis , mes copines **SOUMIA , IKRAM , FAHIMA , KHAOULA**

Merci pour les moments inoubliables durant ces années merci pour ton amitié et ton soutien

Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé et de bonheur

*Naziha*



<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>I</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>II</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>III</b>

# TABLE DES MATIERES

<b>PARTIE THEORIQUE .....</b>	<b>IV</b>
<b>I. Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>II. Les douleurs postopératoires .....</b>	<b>3</b>
1. Définition.....	3
2. Physiopathologie de la douleur PO.....	3
2.1. Les voies nerveuses impliquées dans la nociception.....	3
2.1.1. Niveau périphérique .....	3
2.1.1.1. Les nocicepteurs périphériques.....	3
2.1.1.2. Les fibres afférentes.....	3
2.1.1.3. Les médiateurs périphériques.....	4
2.1.2. Niveau spinal de la sensation douloureuse.....	4
2.1.3. Niveau supra-spinal.....	5
2.2. Mécanisme de la douleur PO.....	6
2.2.1. Mécanisme des douleurs par excès de nociception.....	6
2.2.1.1. Phénomène de sensibilisation périphérique .....	7
2.2.1.2. Phénomène de sensibilisation centrale .....	7
2.2.2. Mécanisme des douleurs neurogènes .....	7
2.2.3. Mécanisme de contrôle du nociception .....	8

2.2.4. Mécanisme psychologiques.....	8
2.2.5. Hyperalgésie et Toxicomanie .....	9
2.3. Conséquences de la douleur post-opératoire.....	9
2.3.1. Conséquences psychologiques .....	9
2.3.2. Conséquences physiologiques.....	9
2.3.2.1. Conséquences cardio-vasculaires.....	9
2.3.2.2. Conséquences respiratoires .....	10
2.3.2.3. Conséquences digestives.....	10
2.3.2.4. Conséquences hormonales .....	10
2.3.2.5. Conséquences thromboemboliques.....	10
2.3.2.6. Algies chroniques.....	11
2.3.3.7. DPO et fatigue postopératoire .....	11
3. Méthodes d'évaluation de la DPO chez l'adulte.....	11
3.1. Méthode d'autoévaluation.....	11
3.1.1. Les échelles unidimensionnelles.....	11
3. 1.1.1.Echelles visuelles analogiques.....	11
3.1.1.2. Echelles numériques (EN) .....	12
3.1.1.3. Echelles verbales simples EVS.....	13
3.1.1.4. Comparaison des méthodes d'auto-évaluation.....	14
3.1.2. Les échelles multidimensionnelles .....	15
3.2. Méthodes d'hétéro-évaluation.....	15
3.2.1. Evaluation physiologique .....	15
3. 2.2.Evaluation comportementaliste.....	15

4. Incidence globale et intensité de la DPO.....	16
4.1. Incidence.....	16
4.2. Intensité .....	16
5. Facteurs conditionnant la DPO.....	16
5.1. Facteur intrinsèques de la douleur .....	16
5.1.1. Facteurs liés au patient.....	16
5.1.1.1. Age, sexe, poids .....	16
5.1.1.2. Personnalité et motivations.....	17
5.1.1.3. Variations biologiques interindividuelle.....	18
5.1.1.4. Facteurs socioculturels.....	18
5.1.1.5. Attitude vis-à-vis de la douleur postopératoire .....	18
5.1.1.6. Expériences antérieures.....	18
5.1.2. Facteurs liés à l'intervention.....	19
5.1.2.1. Anesthésie.....	19
5.1.2.2. Chirurgie.....	19
5.2. Facteur extrinsèques de la douleur postopératoire.....	20
5.2.1. Personnel soignant .....	20
5.2.2. Réponse d'autres patients à la douleur .....	21

<b>III. Les antalgiques.....</b>	<b>22</b>
1.Définition.....	22
2. Classification.....	22
2.1. Antalgiques non morphiniques.....	23
2.1.1. Antalgiques antipyrétiques.....	23
2.1.1.1. Paracétamol.....	23
2.1.1.1.1. Structure chimique.....	24
2.1.1.1.2. Mécanisme d'action .....	24
2.1.1.1.3. Pharmacocinétique.....	25
2.1.1.1.4. Indication.....	25
2.1.1.1.5. Contre –indication .....	25
2.1.1.1.6. Précaution d'emploi.....	25
2.1.1.1.7. Effets indésirables.....	25
2.1.1.1.8. Toxicité surdosage .....	26
2.1.1.1.9. Interaction médicamenteuse.....	26
2.1.2. LES AINS .....	26
2.1.2.1. Mécanisme d'action .....	26
a.Kétoprofène.....	27
b.Diclofénac.....	27
2.1.2.2. Précaution d'emploi .....	28
2.1.2.3. Effets indésirables.....	29
2.1.2.3.1. Manifestations digestives.....	29

2.1.2.3.2. Effets rénaux.....	29
2.1.2.3.3. Neurologiques (dose –dépendants) .....	29
2.1.2.3.4. Complications hématologiques.....	29
2.1.2.3.5. Réactions hépatiques.....	29
2.1.2.3.6. Allergique .....	29
2.1.2.3.7. Complication gynéco obstétricales .....	29
2.1.2.3.8. Divers.....	29
2.1.2.4. Interaction médicamenteuses .....	29
2.1.2.4.1. Association déconseillées. ....	29
2.1.2.4.2. Association à surveiller. ....	30
a .Parécoxib (dynastat®) .....	30
2.1.3. Antalgique purs .....	31
2.1.3.1. Néfopam .....	31
2.1.3.1.1. Structure chimique.....	31
2.1.3.1.2. Mécanisme d'action .....	31
2.1.3.1.3. Pharmacocinétique.....	32
2.1.3.1.4. Indication .....	32
2.1.3.1.5. Contre- indication.....	32
2.1.3.1.6. Précaution d'emploi .....	32
2.1.3.1.7. Effets indésirables .....	33
2.1.3.1.8. Interaction médicamenteuses .....	33

2.2. Antalgiques morphiniques.....	33
2.2.1. Les agonistes purs.....	34
2.2.1.1. Analgésiques morphiniques forts = miment les effets de la morphine. (Agonistes $\mu$ et $\kappa$ ).....	34
2.2.1.2. Analgésiques morphiniques faibles = opioïdes faibles.....	34
2.2.2. Les agonistes partiels .....	34
2.2.3. Les agonistes antagonistes .....	34
2.2.1. Palier II : Analgésiques morphiniques faibles = opioïdes faibles .....	35
2.2.1.1. Tramadol.....	35
2.2.1.1.1. Structure chimique.....	35
2.2.1.1.2. Mode d'action.....	35
2.2.1.1.3. Pharmacocinétique.....	35
2.2.1.1.4. Indication .....	36
2.2.1.1.5. Contre -indications .....	36
2.2.1.1.6. Précautions d'emploi.....	36
2.2.1.1.7. Effets indésirables.....	37
2.2.1.1.8. Surdosage.....	37
2.2.1.1.9. Interactions médicamenteuses .....	37
2.2.1.1.9.1. Associations contre-indiquées .....	37
2.2.1.1.9.2. Associations déconseillées .....	37

2.2.1.1.10. Formes galéniques .....	37
2.2.2. Palier III : analgésiques morphiniques forts = apoïdes fort Morphine.....	38
2.2.2.1. Morphine.....	38
2.2.2.1.1. Structure chimique.....	38
2.2.2.1.2. Mode d'action .....	38
2.2.2.1. 3.Pharmacocinétiques .....	39
2.2.2.1.4. Indication .....	39
2.2.2.1.5. Contre-indications.....	40
2.2.2.1.6. Précautions d'emploi.....	40
2.2.2.1.7. Effets indésirables .....	41
2.2.2.1.8. Surdosage .....	41
2.2.2.1.9. Toxicité.....	41
2.2.2.1.10. Interactions médicamenteuses .....	42
2.2.2.1.11. Voies d'administration-Formes galéniques-Doses.....	42
2.2.2.1.11.1. Voie orale.....	42
2.2.2.1.11 .2.Voie parentérale.....	43
2.2.2.1.11.3.Voie centrale.....	44
2.2.2.1.11 .4.Autres voies.....	44
2.2.2.1.12. Titration.....	44
2.2.2.1.12.1. Titration par voie orale chez l'adulte.....	44
2.2.2.1.12.2. Titration par voie intraveineuse chez l'adulte.....	45

2.2.2.2. Fentanyl.....	47
2.2.2.2.1. Structure chimique.....	47
2.2.2.2.2. Mode d'action.....	47
2.2.2.2.3. Indications.....	47
2.2.2.2.4. Contre-indication.....	47
2.2.2.2.5. Précautions d'emploi.....	48
2.2.2.2.6. Effets indésirables.....	48
2.2.2.2.7. Voies d'administration-Formes galéniques-Doses.....	48
<b>2.3. Anti hyperalgésiques.....</b>	<b>49</b>
2.3.1. Kétamine.....	49
2.3.1.1. Structure chimique.....	50
2.3.1.2. Mécanisme d'action.....	50
2.3.1.3. Pharmacocinétique.....	50
2.3.1.4. Indication.....	51
2.3.1.5. Contre –indication.....	51
2.3.1.6. Précaution d'emploi.....	51
2.3.1.7. Effets indésirables.....	52
2.3.1.8. Interactions médicamenteuses.....	52
2.3.1.9. Surdosage.....	53
2.3.2. Gabapentinoïdes.....	53
2.3.2.1. Mécanisme d'action.....	53
2.3.2.2. Pharmacocinétique.....	54
2.3.2.3. Indication.....	55

2.3.2.4. Effets indésirables.....	55
2.3.2.5. Surdosage.....	56
<b>IV. Stratégie d'analgésie postopératoire.....</b>	<b>58</b>
1. Généralité.....	58
2. Agents et techniques de l'analgésie postopératoire.....	59
2.1. Analgésiques non morphiniques .....	59
2.1.1. Paracétamol.....	59
2.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	60
2.1.2.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens conventionnels (non sélectifs).....	60
2.1.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens d'action anti-cyclo-oxygénase 2 préférentielle et sélective ou coxibs.....	61
2.1.3. Antalgiques purs.....	61
2.1.3.1. Néfopam .....	61
2.2. Analgésiques morphiniques.....	61
2.2.1. Morphine.....	62
2.2.2. Buprénorphine.....	62
2.2.3. Tramadol.....	63
2.3. Antihyperalgésiques.....	63
2.3.1. Kétamine.....	63
2.3.2. Les Gabapentinoïdes.....	63
2.4. Corticostéroïde.....	63
2.5. Techniques d'analgésies locorégionales périmédullaires.....	64
2.5.1. Rachianalgésie.....	64

2.5.2. Analgésie péridurale.....	65
2.6. Techniques d'analgésie locorégionales périphériques.....	66
2.6.1. Agents pharmacologiques.....	66
2.6.2. Techniques.....	67
2.6.2.1. Blocs du membre supérieur.....	67
2.6.2.2. Blocs du membre inférieur.....	67
2.6.2.3. Analgésie intra-articulaire.....	67
2.6.2.4. Blocs du tronc et administration intra-péritonéale.....	67
2.6.2 .5.Infiltrations locales.....	68
3. Concept d'analgésie multimodale.....	68
4. Gestion de la DPO chez les receveurs et donneurs du rein .....	70
<b>PARTIE PRATIQUE.....</b>	<b>72</b>
<b>I. Introduction.....</b>	<b>73</b>
<b>II. Matériels et méthodes.....</b>	<b>75</b>
<b>III. Résultat .....</b>	<b>80</b>
<b>IV. Discussion.....</b>	<b>97</b>
<b>VII. Conclusion.....</b>	<b>104</b>
<b>VIII. Références.....</b>	<b>106</b>
<b>IX. Résumé .....</b>	<b>116</b>

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : Comparaison des méthodes d'auto-évaluation unidimensionnelle de la DPO.....	14
<b>Tableau 2</b> : incidence, intensité et durée de la douleur postopératoire en fonction du type de chirurgie, d'après Bonica.....	20
<b>Tableau 3</b> : Répartition de la population selon l'âge.....	75
<b>Tableau 04</b> : Répartition des receveurs selon l'âge .....	76
<b>Tableau 05</b> : Répartition des donneurs selon l'âge.....	77
<b>Tableau 6</b> : Répartition de la population opérés selon le sexe.....	78
<b>Tableau 7</b> : Répartition des receveurs selon le sexe.....	79
<b>Tableau 8</b> : Répartition des donneurs selon le sexe.....	80
<b>Tableau 9</b> : Répartition de la population selon le poids .....	81
<b>Tableau10</b> : Répartition des receveurs selon le poids.....	82
<b>Tableau 11</b> : Répartition des donneurs selon le poids.....	83
<b>Tableau 12</b> : Répartition de la population étudiée selon les antécédents .....	84
<b>Tableau13</b> :Répartition des receveurs selon la fonction rénal .....	85
<b>Tableau 14</b> : Répartition des patients selon le produit d'AG injecté.....	86
<b>Tableau 15</b> : Répartition des patients selon l'adjuvant anti douleur post opératoire.....	87
<b>Tableau16</b> : Evaluation de la de la population douleur à H 0, H6, H12 et H24.....	88
<b>Tableau 17</b> : Evaluation de la douleur chez les donneurs à H 0, H6, H12 et H24.....	89
<b>Tableau 18</b> : Evaluation de la douleur chez les receveurs à H 0, H6, H12 et H24.....	90

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : médiateurs chimiques lors de l'activation des nocicepteurs.....	4
<b>Figure 2</b> : voies de la nociception.....	5
<b>Figure 3</b> : Représentation schématique des principaux faisceaux ascendants.....	6
<b>Figure 4</b> : <b>Echelle</b> visuelle analogique.....	12
<b>Figure 5</b> : Echelle numérique.....	13
<b>Figure 4</b> : Classification des Antalgiques selon OMS .....	23
<b>Figure 7</b> : Structure chimique du paracétamol.....	24
<b>Figure 8</b> : structure chimique de néfopam.....	31
<b>Figure 9</b> : structure chimique de Tramadol.....	35
<b>Figure 10</b> : structure chimique de la morphine.....	38
<b>Figure 11</b> : structure chimique de fentanyl.....	47
<b>Figure 12</b> : structure chimique de la kétamine.....	50

# LISTE DES ABREVIATIONS

**AAS** : acide acétylsalicylique

**ACP** : Analgésie contrôlée par le patient

**ADH** : hormone antidiurétique

**ADP** : Analgésie péridurale

**AG** : Anesthésie générale

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien

**AL** : Anesthésie locale

**ALR** : Anesthésie locorégionale

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**AP** : Anesthésie péridurale

**APO** : Analgésie postopératoire

**CHMP** : Comité des médicaments à usage humain

**CRF** : Capacité résiduelle fonctionnelle

**COX** : cyclo-oxygénase

**DPO** : Douleurs postopératoires

**EN** : Echelles numériques

**EMA** : Agence européenne pour l'évaluation des médicaments

**EVA** : Echelles visuelles analogiques

**EVS** : Echelles verbales simples

**FC** : Fréquence cardiaque

**Fr** : Formation

**FSR** : Faisceau spinoréticulaire

**FST** : Faisceau spinothalamique

**g** : gramme

**h** : heure

**HTA** : Hypertension artérielle

**IDM** : Infarctus de myocarde

**IMAO** : Inhibiteurs de monoamine oxydase

**IL** : Interleukine

**IM** : Intramusculaire

**ISRS** : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

**IV** : Intraveineuse

**J** : jour

**Kg** : Kilogramme

**LCR** : Liquide céphalo-rachidien

**LP** : Libération prolongée

**Mg** : Milligramme

**M6G** : Morphine-6-glucuronide

**Min** : Minute

**ml** : Millilitre

**NCL** : noyau cervical latéral

**NMDA** : N-méthyl-d-aspartate

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**PCA** : Contrôle de l'analgésie par le patient

**PG** : Prostaglandine

**SC** : sous- cutané

**SNC** : système nerveux central

**SSPI** : Salle de soin post interventionnelle

**TA** : Tension arterial

**Thlat** : thalamus lateral

**Thmed:** thalamus median

**TNF:** Tumor necrosis factor

**μ** : Micron

# **PARTIE THEORIQUE**

## I. Introduction

La douleur est un phénomène complexe, subjectif et multidimensionnel, dont l'objectif principal est de prévenir l'organisme d'un danger potentiel .Elle agit ainsi en véritable système d'alarme et appelle à vigilance l'individu. [1]

Selon L'Association internationale pour l'étude de la douleur (International Association for the Study of Pain -IASP -) la douleur est défini comme « une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes».[1]

L'évaluation et la prise en charge de la douleur constituent un véritable enjeu de santé publique en tant que critère de qualité. [2]

La douleur postopératoire est un résultat attendu après la plupart des chirurgies électorives, y compris la transplantation rénale et la néphrectomie du donneur, et un résultat important pour les donneurs de rein vivants potentiels. [3].La douleur postopératoire est considérée comme une forme de douleur aiguë due à un traumatisme chirurgical avec une réaction inflammatoire et l'initiation d'un barrage neuronal afférent. Il s'agit d'une constellation combinée de plusieurs expériences sensorielles, émotionnelles et mentales désagréables précipitées par le traumatisme chirurgical et associées à des réponses autonomes, endocriniennes-métaboliques, physiologiques et comportementales. [4]

La douleur postopératoire et sa prise en charge représentent des problèmes de santé publique. En Europe, ce sujet fait l'objet de nombreux travaux qui insistent sur la nécessité de traiter la douleur et d'évaluer les pratiques. Cependant, malgré les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes de la douleur et dans les techniques analgésiques, malgré les multiples recommandations faites par les sociétés savantes de nombreux pays la DPO est insuffisamment prise en charge. En Afrique et dans les pays en développement, la douleur a longtemps été considérée comme une fatalité et la prise en charge de la douleur post opératoire est encore inadéquate. [5]

Historiquement , la compréhension des mécanisme de fonctionnement de la douleur permis d'établir des thérapeutique et des techniques de prise en charge de plus en plus perfectionnées et adaptées.

Puisque la douleur post-chirurgicale a tendance à être multi mécanique (par exemple, ayant une composante nociceptive neuropathique ), un contrôle efficace de la douleur implique une thérapie multimodale .

Le terme «analgésie multimodale» a été inventé par Kehlet pour décrire l'utilisation combinée de différents analgésiques et / ou techniques analgésiques pour améliorer le contrôle de la douleur.[6]

Au cours de ce travail, nous proposerons un rappel pharmacologique des antalgiques, rappel indispensable permettant de comprendre leur mécanisme d'action et leurs différentes propriétés. Dans un second temps, nous décrirons les différentes techniques et indications des antalgiques dans le cadre de la chirurgie. Enfin, dans une troisième partie, nous exposerons les résultats de nos recherches.

## II. Les douleurs postopératoires

### 1. Définition :

Les DPO, c'est-à-dire celles développées dans les trois premiers jours après l'intervention chirurgicale, sont des douleurs par excès de nociception. Elles ne jouent pas un rôle de signal d'alarme. Permanentes avec un caractère inflammatoire, elles sont attendues et redoutées par le patient. Leur intensité dépend de l'acte chirurgical et de la durée de l'intervention. Plus importantes lors des 24 premières heures après l'intervention, elles décroissent lors des jours suivants.[7]

### 2. Physiopathologie de la douleur PO :

#### 2.1. Les voies nerveuses impliquées dans la nociception :

##### 2.1.1. Niveau périphérique :

Faisant intervenir :

##### 2.1.1.1. Les nocicepteurs périphériques :

Les messages nociceptifs sont générés dans les terminaisons libres des fibres nerveuses fines formant des arborisations plexiformes dans les tissus cutanés, musculaires ou articulaires. Les messages sont ensuite véhiculés dans les nerfs par des fibres dites périphériques, appelés « nocicepteurs » qui envoient leurs informations vers la moelle épinière.

##### 2.1.1.2. Les fibres afférentes : Sont constituées de 3 grands groupes :

- **Les fibres A $\alpha$ ,  $\beta$**  : possédant une importante gaine de myéline et conduisant rapidement l'influx nerveux.
- **Les fibres A  $\delta$**  : peu myélinisées, conduisant l'influx à une vitesse moyenne.
- **Les fibres C** : non myélinisées et conduisant lentement l'influx nerveux.

L'existence de ces catégories de fibres permet d'expliquer le phénomène de double douleur : le premier étant rapide, tolérable et bien localisée, le second est lent, intolérable et diffus. [8]

### 2.1.1.3. Les médiateurs périphériques :

De nombreux médiateurs périphériques participent à la mise en jeu des nocicepteurs, telle la sérotonine, la bradykinine, les ions hydrogène et potassium, la substance P....

D'autres substances participent aux phénomènes de sensibilisations, c'est-à-dire qu'elles abaissent le seuil d'activation des récepteurs nociceptifs. C'est le cas des prostaglandines, des leucotriènes et de l'histamine. [8]

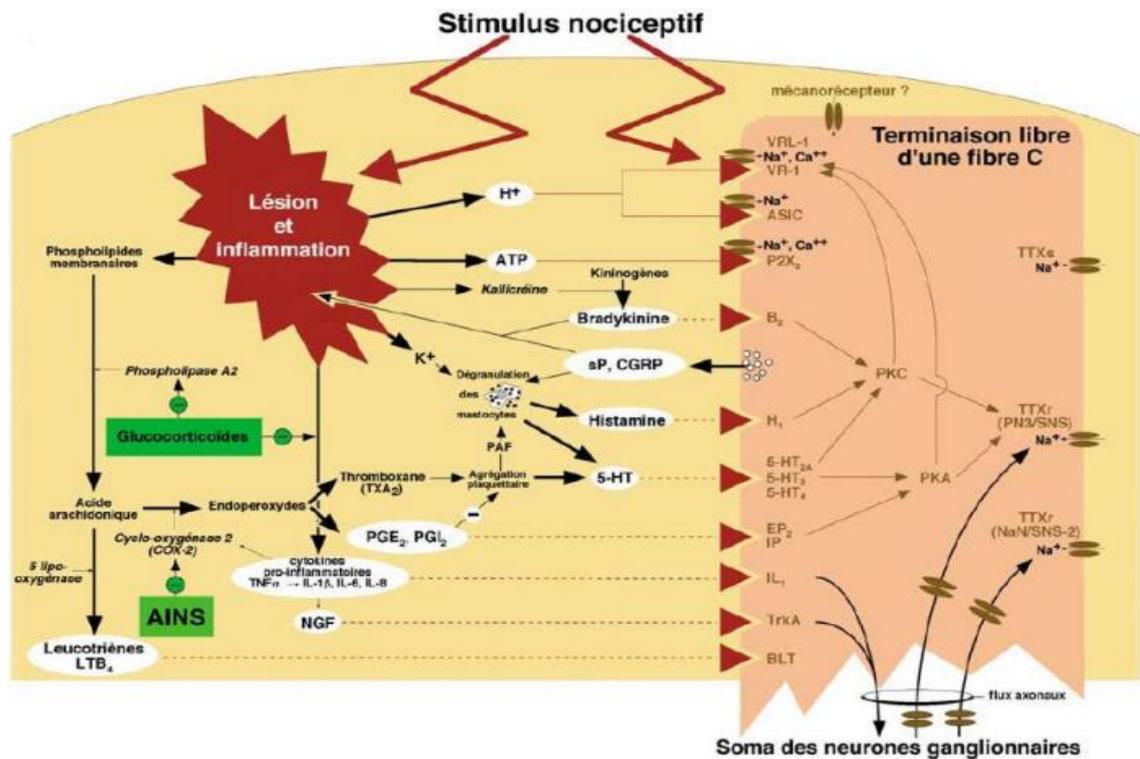


Figure 1 : médiateurs chimiques lors de l'activation des nocicepteurs.[10]

### 2.1.2. Niveau spinal de la sensation douloureuse :

Les fibres afférentes primaires gagnent le système nerveux central par les racines rachidiennes postérieures. Ces afférences vont se projeter sur les différentes couches du tractus de Lissauer.[8]

La transmission centrale des effets excitateurs des fibres est réalisée par le neuromédiateur de la douleur : la substance P.

Quant aux neurones spinaux intervenant dans la nociception, ce sont :

- ❖ Les neurones nociceptifs spécifiques.
- ❖ Les neurones convergents (non spécifiques).

Les deux transmettent l'information aux centres supérieurs. En effets, ces neurones sont un lieu privilégié d'influences excitatrices et inhibiteur. [8]

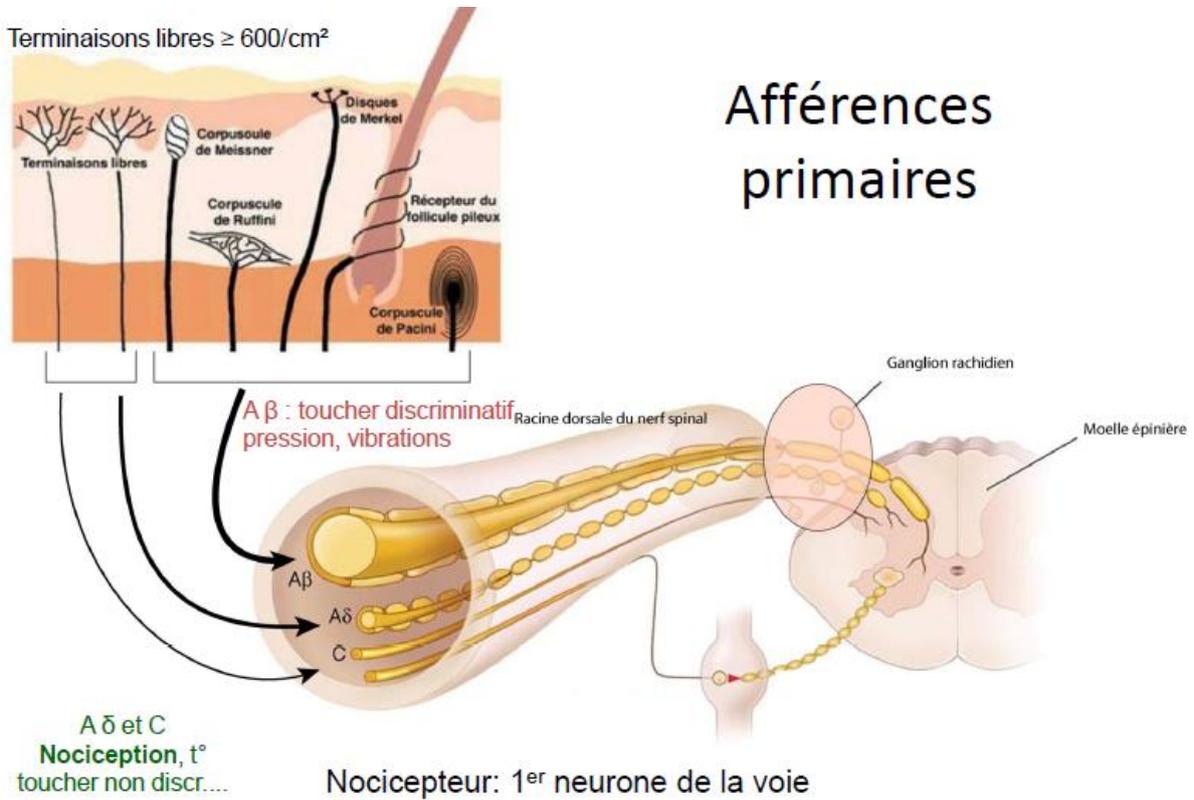


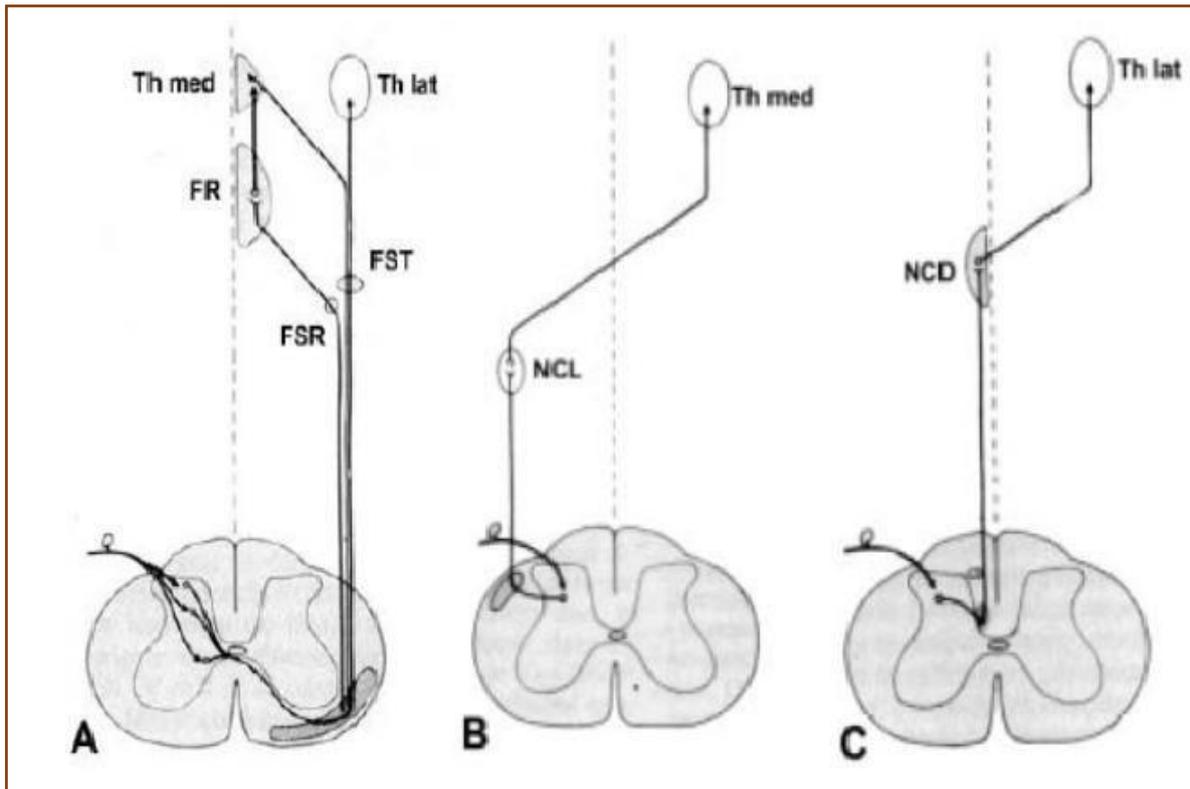
Figure 2 : voies du nociception [11]

### 2.1.3. Niveau supra-spinal :

Les principales voies ascendantes impliquées dans la nociception sont constituées par :

- ❖ Le faisceau spino-thalamique.
- ❖ Le faisceau spino-réticulaire.

Le message douloureux est ensuite transmis jusqu'au cortex. [8]



**Figure 3 : Représentation schématique des principaux faisceaux ascendants. [8]**

**A.** Faisceau spinoréticulaire (FSR) et spinothalamique (FST). Fr: formation réticulée, Th med: thalamus médian, Thlat: thalamus latéral.

**B.** Faisceau spinothalamique. NCL : noyau cervical latéral ;

**C.** Faisceau des colonnes dorsales.

## 2.2. Mécanisme de la douleur PO :

Il existe deux principaux mécanismes physiologiques de la douleur qui s'opposent par leur sémiologie et leur sensibilité aux antalgiques :

### 2.2.1. Mécanisme des douleurs par excès de nociception :

Le mécanisme de l'hyperalgie post-opératoire est à la fois périphérique, basé sur le réflexe d'axone, et central, en relation avec des modifications structurelles des neurones centraux. [8]

La neuroplasticité, le concept neurobiologique de cette dernière représente l'une des bases actuelles de la physiopathologie des phénomènes douloureux post-lésionnels. [8]

### **2.2.1.1. Phénomène de sensibilisation périphérique :**

Correspond à une diminution du seuil de stimulation et de décharge des terminaisons nociceptives des fibres afférentes primaires. Ceci est à l'origine d'un état d'hyperexcitabilité et de la persistance de l'activation des récepteurs périphériques. [8]

Ce processus, en tous points comparable à la réaction inflammatoire locale, engendre un état d'hyperalgie qui s'étend de proche en proche aux zones voisines non concernées par le stimulus nociceptif initial, ce qui explique la notion d'hyperalgie secondaire. [8]

### **2.2.1.2. Phénomène de sensibilisation centrale :**

Il existe une sensibilisation centrale, et en particulier une sensibilisation spinale. Les douleurs en rapport avec un dégât tissulaire donnent lieu à une sensibilisation de tous les relais centraux. [8]

La sensibilisation des neurones nociceptifs spinaux est le fait d'une libération soutenue de neuromédiateurs, les acides aminés excitateurs étant considérés comme des acteurs prépondérants de ce phénomène. [9]

Le glutamate joue un rôle primordial dans la transmission nociceptive, et agit sur les récepteurs NMDA. [8]

L'importance de ces médiateurs a été démontrée cliniquement, ainsi que l'existence d'une hyperalgésie après hystérectomie et néphrectomie. [8]

La conjonction de ces deux mécanismes périphérique et central, conduit à l'apparition de l'hyper-sensibilité douloureuse post-opératoire, qui se traduit par une diminution du seuil de réponse à la stimulation nociceptive, ainsi que par une augmentation de cette réponse, tant au niveau des zones lésées qu'au niveau des tissus voisins. [8]

### **2.2.2. Mécanisme des douleurs neurogènes :**

Ce mécanisme est invoqué lorsque les douleurs s'accompagnent d'une hypo, hyper ou anesthésie dans un territoire, signant une souffrance ou une lésion nerveuse.

Le mécanisme de ces douleurs neurogènes résulte d'une modification de la transmission et du contrôle des messages sensitifs issus du territoire nerveux lésé.

Ces douleurs peuvent réapparaître quelques jours à plusieurs années après l'intervention et sont sensibles aux antidépresseurs. [9]

### **2.2.3. Mécanisme de contrôle du nociception :**

De multiples mécanismes de contrôle, d'origine périphérique, médullaire et supra spinale modulent le message nociceptif. [9]

A l'étage médullaire, au niveau de la corne dorsale, des interneurons spinaux inhibent la transmission des influx nociceptifs vers les neurones convergents.

L'activation de ces interneurons est modulée par les différents types de fibres afférentes. Les fibres sensibles de gros diamètre augmentent l'activité des interneurons, alors qu'à l'opposé afférentes de petit calibre les inhibent.

Les contrôles en provenance du tronc cérébral sont les mieux connus. Il existe aussi des contrôles d'origine thalamique, hypothalamique et corticale. [9]

### **2.2.4. Mécanisme psychologiques :**

Le psychisme peut modifier très significativement la DPO .Pour une même intervention chirurgicale, l'intensité de la douleur peut varier d'un patient à l'autre. Pour un individu donné, la douleur et son expression sont très variables d'un jour à l'autre ou d'une période à l'autre de la journée. Les interférences sont nombreuses : peur, anxiété, sensation d'impuissance et de perte de contrôle de soi, séparation du milieu familial et social, contexte ethnoculturel, expérience personnelle antérieure de la douleur et de ses traitements , etc., influent ainsi de manière plus ou moins importante selon l'individu et son environnement. Leur impact rend compte de l'efficacité analgésique d'un placebo chez environ 30 % des opérés. L'anxiété, majorée par la douleur, paraît un facteur essentiel et les opérés ayant en préopératoire un degré élevé d'anxiété perçoivent plus intensément et tolèrent plus mal la DPO. L'anxiété réactionnelle à la chirurgie et à l'environnement périopératoire est normale, mais certains malades sont porteurs d'une anxiété constitutionnelle qui majore les phénomènes douloureux. Ce facteur dépasse la sensation douloureuse elle-même puisqu'il peut affecter des paramètres objectivement mesurables et certains auteurs vont jusqu'à considérer la charge névrotique préopératoire, l'émotivité ou l'extraversion comme des facteurs prédictifs de complication postchirurgicales . [12]

### **2.2.5. Hyperalgésie et Toxicomanie**

Les consommateurs chroniques d'opiacés, d'une part, toxicomanes aux opiacés d'autre part, posent des problèmes d'analgésie périopératoire ou dans un contexte post-traumatique en raison de l'existence d'une hyperalgésie induite par les morphiniques. Il en résulte une inefficacité relative des opiacés, toujours présente même chez les patients sevrés, et liée à des modifications intracellulaires (lazyreceptors ou récepteurs opiacés paresseux, activation des récepteurs NMDA, darkneurons ou neurones ne comportant plus qu'une faible densité de récepteurs opiacés) de la corne postérieure de la moelle épinière. Cette apparente tolérance aux opiacés peut être reversée par les antagonistes du récepteur NMDA (N-méthyl-d-aspartate), notamment par la kétamine. [13]

### **2.3. Conséquences de la douleur post-opératoire :**

Elles existent à deux niveaux : physiologique et psychologique. Le niveau psychologique est sans doute le plus important pour le malade, mais le médecin manque d'arguments sur le bénéfice physiologique du traitement antalgique. [14]

#### **2.3.1. Conséquences psychologiques :**

Un patient qui souffre est anxieux et dort mal. Cela s'ajoute à l'anxiété liée à la chirurgie et à la maladie sous-jacente.

La douleur peut alors influencer l'alimentation, la déambulation et les relations avec les proches et l'équipe soignante. En se prolongeant, une douleur peut conduire au découragement et à la dépression. [14]

#### **2.3.2. Conséquences physiologiques :**

##### **2.3.2.1. Conséquences cardio-vasculaires :**

La décharge des catécholamines par les terminaisons sympathiques et médullosurrénales associée à une augmentation de l'aldostérone, du cortisol, de l'ADH, et à une activation du système rénine-angiotensine induisent une augmentation du débit cardiaque, de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque, de la contractilité, et des résistances périphériques ; ainsi qu'une vasoconstriction systémique et coronaire. [15]

Tous ces phénomènes peuvent être délétères chez des patients aux réserves cardiaques limitées, avec :

- ❖ Risque d'hypertension, d'ischémie myocardique, de troubles du rythme.
- ❖ Risque de précipiter l'évolution d'insuffisances cardiaques congestives.

#### **2.3.2.2. Conséquences respiratoires :**

Après chirurgie abdominale sus-ombilicale et chirurgie thoracique, il existe une diminution de 40 à 60% de la capacité vitale, de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), de la cinétique diaphragmatique ce qui induit des atélectasies génératrices d'hypoxémie par modification du rapport ventilation/perfusion et l'impossibilité de tousser et d'expulser correctement les sécrétions qui favorise la surinfections secondaires (pneumopathie). [15]

#### **2.3.2.3. Conséquences digestives :**

L'hypertonie sympathique est responsable d'une diminution la motilité intestinale, et d'une augmentation du tonus des sphincters qui favorise le ralentissement du transit et ballonnement. [15]

#### **2.3.2.4. Conséquences hormonales :**

Le stress chirurgical et la douleur induisent un cortège de réactions métaboliques à savoir : augmentation des hormones cataboliques (catécholamines, cortisol, angiotensine2, ADH et glucagon) ainsi qu'une diminution de la testostérone et de l'insuline. Les conséquences sont : hyperglycémie avec glycogénolyse, lipolyse et catabolisme protidique, rétention hydrosodée, libération des cytokines IL 1, IL 2, IL 6 et TNF, entraînant par la suite :

- ❖ Altération des régulations des grandes fonctions.
- ❖ Sensibilisation des nocicepteurs aux catécholamines et aux cytokines.

De ce fait, les conséquences de la douleur post-opératoire sont considérables, en particulier chez les patients porteurs de tares cardio- vasculaires et respiratoires. [15]

#### **2.3.2.5. Conséquences thromboemboliques :**

La réaction métabolique postopératoire active la fonction plaquettaire, favorisant la thrombose vasculaire, mais la DPO ne semble pas intervenir dans ce mécanisme.

D'autre part, la DPO pourrait favoriser la survenue de thrombophlébites en imposant l'alitement et l'immobilisation des patients. [15]

### **2.3.2.6. Algies chroniques :**

La DPO est une douleur aiguë. Non traitée, elle peut évoluer vers une algie chronique sur le site cicatriciel avec son cortège de manifestations Psychiatriques généralement méconnues en milieu chirurgical, car elles ne vont se manifester qu'à distance.

### **2.3.2.7. DPO et fatigue postopératoire :**

Environ 30% des patients présentent encore une fatigue importante 1 mois après chirurgie digestive.

C'est l'importance de l'acte chirurgical, et non sa durée, qui semble influencer la fatigue postopératoire.

Vu ces complications multiples, la mise en œuvre d'une analgésie post-opératoire est une étape essentielle de la prise en charge anesthésique d'un opéré, permettant d'améliorer la récupération postopératoire. [15]

## **3. Méthodes d'évaluation de la DPO chez l'adulte :**

Les méthodes d'évaluation sont nombreuses. Certaines sont basées sur l'hétéro-évaluation comportementale, et d'autres sur l'auto-évaluation qualitative et quantitative. [16]

### **3.1. Méthode d'autoévaluation :**

L'autoévaluation doit être la règle chaque fois que les conditions d'évaluation le permettent.

#### **3.1.1. Les échelles unidimensionnelles :**

Elles ne quantifient qu'un seul paramètre de la douleur à savoir son intensité. On distingue les échelles visuelles analogiques (EVA), les échelles verbales simples (EVS) par catégories et les échelles numériques (EN). [15]

L'évaluation doit être faite avant et après traitement de façon à en juger l'efficacité et à l'adapter. [16]

##### **3.1.1.1. Echelles visuelles analogiques :**

Les EVA sont les échelles les plus utilisées pour l'évaluation de la DPO. Elles se présentent sous la forme d'une réglette comportant une face "patient" et une face "évaluateur".

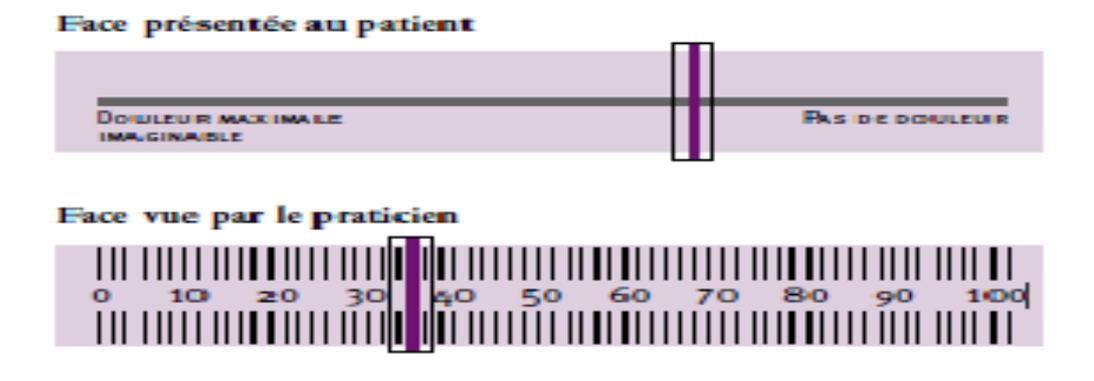
Sur la face patient, il existe une ligne de 10cm de long graduée, orientée de gauche à droite et présentant le qualificatif " absence de douleur" à l'extrémité gauche et la " la pire douleur imaginable" à l'extrémité droite. [17]

Le patient doit indiquer l'intensité de sa douleur en mobilisant un curseur entre les deux bornes. Du coté évaluateur, la ligne est graduée, ce qui permet à l'évaluateur de quantifier de 0 à 100 mm l'intensité douloureuse. Ces échelles sont d'une grande sensibilité dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.[16]

Il existe toutefois des limites à l'utilisation de cette méthode. Ces limites ont été confirmées récemment par certains travaux réalisés dans la période postopératoire immédiate.

Dans une des deux études, les infirmières ont été interrogées sur l'outil utilisé pour l'évaluation de la douleur chez 600 patients. Seule la moitié des patients était évaluée par l'EVA. [17]

Le choix se portait vers une autre méthode d'évaluation notamment du fait de troubles de communication, de compréhension ou de l'existence d'une douleur trop sévère ne permettant pas au patient de répondre à l'évaluation de sa douleur avec l'EVA. [17]



**Figure 4: Echelle visuelle analogique.[18]**

### **3.1.1.2. Echelles numériques (EN) :**

Les EN, présentées verbalement ou par écrit, sont faciles à comprendre et particulièrement indiquées pour les personnes âgées.

Elles permettent l'évaluation de la douleur par l'affectation d'un pourcentage à l'intensité douloureuse.

Le patient choisit un chiffre entre 0 : absence de douleur et 10 (ou 100) : la pire douleur imaginable. Il s'agit de la méthode préférée des soignants comme l'attestent certains travaux réalisés par Auburn, Price et Al. [17]

En cas de non utilisation de l'EVA, les infirmières font le choix de l'EN, qui constitue la méthode la plus simple pour 33% d'entre elles.



**Figure 5 : Echelle numérique. [18]**

### **3.1.1.3. Echelles verbales simples EVS :**

Les échelles catégorielles sont constituées d'une liste de quatre à cinq qualificatifs classés dans un ordre croissant d'intensité, auxquels peuvent être attribuées des valeurs numériques : [17]

- Pas de douleur : 0
- Douleur moyenne : 1
- Douleur modérée : 2
- Douleur sévère : 3

### 3.1.1.4. Comparaison des méthodes d'auto-évaluation :

Tableau1 :Comparaison des méthodes d'auto-évaluation unidimensionnelle de DPO.[17]

	<b><u>AVANTAGES</u></b>	<b><u>INCONVENIENTS</u></b>	<b><u>INDICATIONS</u></b>
<b><u>EVA</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Grand nombre de réponses possibles.</li> <li>-Résultats reproductibles dans le temps.</li> <li>-Sensibilité à détecter l'efficacité analgésique.</li> <li>-Adaptée à l'age de 5 ans.</li> <li>-Distribution normale.</li> <li>-Décrit les variations d'intensité de douleur sans forcer le chargement de catégorie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>7à11% d'échec. Méthode la plus complexe.</li> <li>-Nécessite un support.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Méthode de référence mais mal adaptée à la période postopératoire immédiate.</li> <li>-A privilégier en salle ou en association.</li> </ul>
<b><u>EN</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Facilité et rapidité</li> <li>-Préférence des patients et des cliniciens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Légère surestimation des valeurs de l'EVA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Méthode de choix en salle de réveil</li> </ul>
<b><u>EVS</u></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Très faible taux d'échec</li> <li>-Appréciée par les sujets âgés en hospitalisation.</li> <li>-Bien corrélée avec l'EVA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Peu adaptée à détecter les variations sous l'effet notamment du traitement.</li> <li>-Peu sensible.</li> <li>-Dépendant de l'interprétation des qualificatifs par le patient.</li> <li>-Légère surestimation des valeurs de l'EVA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Association à une autre méthode d'évaluation.</li> <li>-Mesure efficace de l'intensité douloureuse mais mauvais indicateur de l'efficacité thérapeutique.</li> </ul>

### **3.1.2. Les échelles multidimensionnelles :**

Plusieurs échelles, permettant une évaluation quantitative et qualitative en explorant les différentes composantes, tel que le questionnaire de MC GILL (HPQ) qui consiste en une liste de 78 qualificatifs regroupés, mais elles sont complexes et d'utilisation peu courante (nécessitent beaucoup de temps et une très bonne coopération du patient). [16]

### **3.2. Méthodes d'hétéro-évaluation :**

L'évaluation des facteurs physiologiques ou du comportement du patient paraît constituer une méthode d'évaluation objective de la douleur.

#### **3.2.1. Evaluation physiologique :**

Elle est fondée essentiellement sur les modifications des paramètres respiratoires et cardiovasculaires (FC, TA).

Néanmoins, les variations ont des causes multiples et par conséquent ne sont pas spécifiques de la douleur elle-même. [17]

#### **3.2.2. Evaluation comportementaliste :**

Cette approche peut s'avérer utile lorsque le rapport verbal est difficile à recueillir, en particulier à proximité du réveil anesthésique. Le comportement douloureux peut être exploré par les échelles suivantes

- L'envahissement du La réduction des activités spontanées.
- langage par la plainte.
- La demande d'antalgique ou la consommation médicamenteuse.

Cette dernière notion est la plus discutable, puisque à priori les antalgiques ne sont pas données à la demande, certains patients en abusent et d'autre n'en demandent pas.

L'évaluation pour chaque patient doit être réalisée à l'aide de deux méthodes différentes et durant toute la période d'adaptation du traitement antalgique. Elle doit être réalisée pluriquotidiennement en période postopératoire immédiate, puis de façon itérative selon l'évolution du tableau douloureux. [16]

## **4. Incidence globale et intensité de la DPO :**

### **4.1. Incidence :**

On ne connaît pas précisément l'incidence, l'intensité et la durée de la DPO. Il existe d'importantes variations entre les auteurs. [19]

BRASSEUR rapporte qu'en moyenne, un tiers des malades ne souffre pas ou se plaint de douleurs très modérées, un tiers signale des algies modérées et un tiers souffre de douleurs importantes ou extrêmement violentes. [19]

L'incidence élevée de la DPO est notamment due à une insuffisance de sa prise en charge. D'après une enquête réalisée en Grande Bretagne dans le cadre de l'évaluation de l'incidence de la DPO dans les hôpitaux qui disposaient d'un service spécialisé pour le contrôle de la DPO, il y a seulement 50% des patients présentant une douleur modérée ou intense, contre 82% dans les hôpitaux qui ne disposaient pas d'un service qualifié.[19]

### **4.2. Intensité :**

D'après de nombreux auteurs l'intensité de la DPO est maximale pendant les 24 premières heures, avec un pic aux alentours de 10 à 18 heures du post-opératoire. La DPO varie en intensité en fonction de nombreux facteurs : le nyctémère, les jours et avec l'activité du malade. [19]

## **5. Facteurs conditionnant la DPO :**

### **5.1. Facteur intrinsèques de la douleur :**

#### **5.1.1. Facteurs liés au patient :**

##### **5.1.1.1. Age, sexe, poids :**

Ces trois facteurs sont habituellement avancés pour expliquer les différences de perception de la douleur et de la réponse aux antalgiques. On ne peut exclure que la perception de la douleur puisse être altérée chez les personnes âgées tout comme l'audition et la vision. Leur moindre perception de la douleur a été évoquée en raison d'une différence de réponse aux morphiniques, ce groupe de patients étant plus facilement soulagé par des doses plus faibles et

pour des périodes plus longues s'agit en fait plus d'une différence de nature pharmacocinétique que de nature physiologique. Par ailleurs, le trait anxieux tendrait à augmenter chez les sujets âgés, alors que l'état anxieux diminuerait, ce qui peut avoir une influence sur la douleur postopératoire. Il a également été montré que les jeunes enfants ont dès leur naissance un système nerveux mature qui leur permet de percevoir la douleur. Une éventuelle différence de réponse à la douleur entre hommes et femmes pourrait s'expliquer par le fait que les femmes, au cours de leur existence, seraient plus souvent confrontées à la douleur que les hommes ; des différences de nature culturelle pourraient également être en cause. Enfin, la prescription de morphiniques en fonction du poids est sans doute discutable chez l'adulte. Il semble plutôt souhaitable d'individualiser les doses.[20]

#### **5.1.1.2. Personnalité et motivations**

Ces éléments ont été envisagés en détails dans une revue. Des éléments psychosociologiques influencent les réponses individuelles à une intervention chirurgicale. On peut les séparer en facteurs prédisposant (personnalité et traits de caractère, intelligence, niveau culturel, histoire familiale et sociale) sur lesquels il est difficile d'intervenir pendant la période postopératoire et des facteurs spécifiques, dus à la situation particulière de la période périopératoire, sur lesquels des interventions plus spécifiques sont possibles.

La personnalité affecte la sensation douloureuse ou l'expression de la douleur. Anxiété, névrose et extraversion sont habituellement décrits comme des facteurs intervenant sur le niveau de douleur postopératoire. L'anxiété est un élément essentiel. Elle peut être présente avant l'intervention ou bien n'être que contemporaine de la douleur postopératoire, voire en être sa résultante. Le niveau de douleur est lié au degré d'anxiété au cours d'une chirurgie électorale. L'anxiété peut être induite et modifiée par de nombreux facteurs comme le sexe, les craintes liées à l'état de santé, l'intervention, l'anesthésie, la douleur postopératoire, voire la simple hospitalisation ou le changement de cadre de vie. La nature de l'intervention peut également avoir un rôle. Les patients s'attendent habituellement à souffrir au cours de la période postopératoire, ce qui pourrait expliquer les différences entre scores de douleur et indices de satisfaction. Une prise en charge préopératoire (scrupuleuse) permettrait de diminuer l'anxiété préopératoire et par la même la douleur postopératoire.

L'analgésie est obtenue de façon plus aisée si l'acte opératoire est accepté ou désiré. C'est le cas lors d'une chirurgie pour une affection bénigne par opposition à une chirurgie palliative pour cancer.[20]

### **5.1.1.3. Variations biologiques interindividuelles**

Des différences neurobiochimiques et/au génétiques pourraient expliquer la variabilité de réponse à une agression chirurgicale. Les patients avec des niveaux préopératoires élevés d'endorphines dans le LCR sont ceux qui demandent le moins de péthidine pour soulager leur douleur postopératoire. Des différences génétiques, responsables des variations d'autres substances impliqués dans le contrôle ou la transmission de la douleur, sont l'objet d'hypothèses. Des rythmes circadiens pourraient également être responsables de certaines variations d'intensité notées en tours de journée. Il existe également des variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les patients. Enfin, il a été suggéré que des modifications plastiques au niveau de la moelle entraîneraient des variations de l'activité des systèmes spinaux descendants, entraînant des variations de la perception de la douleur.[20]

### **5.1.1.4. Facteurs socioculturels**

Ils sont difficiles à analyser, car ils peuvent à la fois modifier la réponse de l'individu à la douleur, mais aussi celle de l'évaluateur face au patient. On se rapporte fréquemment à d'anciennes études qui décrivaient les différences de réponses à la douleur de groupes de personnes d'ethnies diverses. Ces travaux présentent une méthodologie très discutable. Ils montrent des variations dans les scores de douleur ou dans l'attente des patients quant à l'efficacité des traitements et sont surtout intéressantes, dans la mesure où ils montrent des différences d'arts la façon d'exprimer la douleur. Des différences liées à la classe sociale et à l'appartenance religieuse ou philosophique ont aussi été montrées.[20]

### **5.1.1.5. Attitude vis-à-vis de la douleur postopératoire**

L'information et l'éducation peuvent influencer les résultats du traitement de la douleur.[20]

### **5.1.1.6. Expériences antérieures**

Les sujets déjà antérieurement confronté à la douleur et la prise antérieure de morphinique semblent dire des niveaux de douleur postopératoire plus importants quand ils y sont confrontés.[20]

## **5.1.2. Facteurs liés à l'intervention :**

### **5.1.2.1. Anesthésie :**

La technique anesthésique a un rôle dans l'intensité et l'évolution dans le temps de la douleur postopératoire. Ainsi, certaines techniques d'anesthésie locorégionale seraient bénéfiques non seulement sur la douleur de fond, mais aussi sur les paroxysmes, ce qui pourrait prévenir certaines complications. Une anesthésie générale sans analgésiques s'accompagne de scores de douleurs postopératoires plus importants. Mais, les travaux tendant à accréditer la notion d'une prévention de la douleur postopératoire, que ce soit par anesthésie locorégionale ou par une préméditation à base de morphinique ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien, semblent aujourd'hui décevants. De plus, l'anesthésie peut être responsable de la DPO.[20]

### **5.1.2.2. Chirurgie :**

Le site opératoire est sans doute un des facteurs essentiels de l'importance de la douleur postopératoire. Il est habituel de dire que la chirurgie thoracique et abdominale sus-ombilicale, celle du rachis et des grandes articulations sont les plus douloureuses. Certains sites exposent à des paroxysmes douloureux lors de la toux ou des soins infirmiers ou de kinésithérapie. Les interventions de surface au niveau de la tête, du cou, des parois thoraciques et abdominales et au niveau des membres provoqueraient une douleur de moindre intensité (tableau I). Cependant, des exceptions notables existent. Ainsi, la douleur liée aux pansements chez les brûlés est intense, (tableau I)

La technique de la chirurgie est aussi jouée un rôle important dans l'intensité de DPO, Chez la majorité des patients opérés par laparotomie (opération à ventre ouvert), les douleurs sont importantes et nécessitent une prise en charge spécifique celle-ci associe un traitement de fond avec traitement pris à la demande.[20]

**Tableau 2:** incidence, intensité et durée de la douleur postopératoire en fonction du type de chirurgie, d'après Bonica.[20]

Site opératoire	Incidence de la douleur (%)				Durée moyenne et extrêmes (j)
	Modérée au niveau de la plaie opératoire	Forte au niveau de la plaie opératoire	Modérée lors des mouvements	Forte lors des mouvements	
<b>Thorax</b>					
Sternotomie	40-50	30-40	20-30	60-70	8 (5-12)
Thoracotomie	25-35	45-65	20-30	60-70	
<b>Abdomen sus-ombilical</b>					
Gastrectomie	20-30	50-75	20-30	60-70	4 (3-7)
Cholecystectomie	25-35	45-65	30-40	60-70	3 (2-6)
<b>Abdomen sous-ombilical</b>					
Hystérectomie	30-40	35-55	40-50	50-60	2 (1-4)
Colectomie	30-40	35-55	40-50	50-60	2 (1-4)
Appendicectomie	35-45	20-30	70-80	20-30	1 (0,5-3)
<b>Rein</b>					
Néphrectomie	10-15	70-85	30-40	60-70	5 (3-7)
<b>Rachis</b>					
Laminectomie	30-40	40-50	30-40	60-70	5 (3-7)
<b>Grandes articulations</b>					
Hanche	30-40	40-50	20-30	60-70	3 (2-6)
Genou	25-30	55-65	30-40	70-80	3 (2-6)
Épaule et coude	25-35	45-60	30-40	60-70	3 (2-6)
<b>Périnée</b>					
Chirurgie anorectale	25-30	50-60			2 (1-5)
<b>Prostate et vessie</b>	15-20	65-75			2 (0,5-4)
<b>Région maxillofaciale</b>	25-35	35-55			2 (1-6)
<b>Sein</b>					
Mastectomie	40-50	10-30	50-60	20-35	1,5 (1-3)

## 5.2. Facteur extrinsèques de la douleur postopératoire

### 5.2.1. Personnel soignant

De nombreux facteurs liés aux soignants compliquent la situation. La douleur d'autrui entraîne toute une gamme de réactions s'échelonnant de la détresse au déni pur et simple. Les médecins prescripteurs sont sans doute peu préparés à traiter la douleur postopératoire. Il ne faut pas être surpris si les patients jugent leur analgésie comme insuffisante, si les doses prescrites sont insuffisantes et les délais d'administration trop longues, Si les médecins hésitent à prescrire des antalgiques, les infirmières ont un rôle clé car elles doivent évaluer la demande des patients et interpréter les prescriptions. Les infirmières ont des difficultés d'évaluation de la douleur et, comme les médecins, elles ont rarement pour objectif d'obtenir sa suppression totale. Par ailleurs, elles craignent les effets secondaires et la dépendance vis-à-vis des opiacés.[20]

### **5.2.2. Réponse d'autres patients à la douleur :**

La réponse des patients peut aussi être modifiée par l'attitude d'autres malades et le rôle de l'environnement peut être capital. On peut ainsi espérer améliorer la prise en charge de la douleur postopératoire dans une unité en présentant aux patients des documents kits ou vidéos. D'autres aspects environnementaux, comme l'aspect architectural des lieux et la possibilité de se distraire, peuvent avoir leur importance.[20]

### **III. Les antalgiques**

#### **1-Définition :**

Ces médicaments sont appelés antalgiques ou analgésiques. Les antalgiques calment ou suppriment la douleur due à une pathologie, alors que les analgésiques suppriment la sensibilité à la douleur.

L'analgésie est une diminution objective de sensation douloureuse sans perte de conscience.

Il ne faut pas confondre antalgique (qui atténue la douleur) et analgésique (qui élimine la douleur). Un antalgique est, par définition, moins fort qu'un analgésique. [21]

#### **2-Classification :**

##### **Classification selon L'OMS (Organisation mondiale de la santé) :**

Ils sont classés en trois groupes :

- les antalgiques de palier I ou antalgiques dits périphériques avec le traitement fondamental des douleurs légères à modérées, le paracétamol.
- les antalgiques de palier II ou antalgiques opioïdes faibles très souvent en association avec le paracétamol, traitant les douleurs d'intensité modérée à intense.
- les antalgiques de palier III ou antalgiques opioïdes forts indiqués dans le traitement des douleurs sévères, intenses et/ou rebelles aux antalgiques des niveaux précédents. [104]

# PALIER DE L'OMS

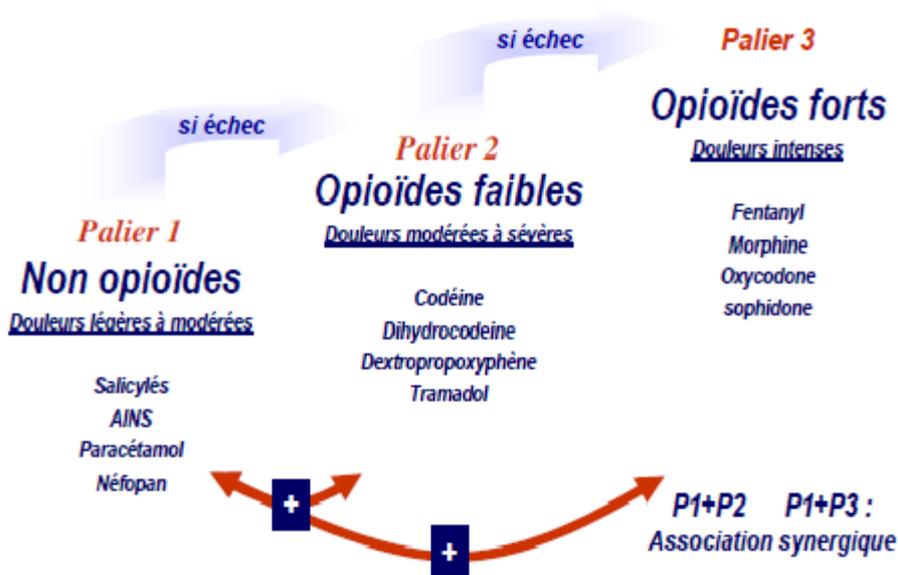


Figure 6 : Classification des Antalgiques selon OMS. [105]

## 2.1. Antalgiques non morphiniques :

Ces antalgiques ont principalement une action périphérique, Ils agissent en inhibant **les cyclo oxygénases et** donc la synthèse des **prostaglandines**.

Il en résulte une diminution de la sensibilisation des fibres nerveuses et nocicepteurs aux médiateurs algogènes (histamine, sérotonine, bradykinine, H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, etc.). Ainsi, le paracétamol se différencie des autres antalgiques non opioïdes par une meilleure pénétration dans le cerveau, d'où un effet central prédominant.

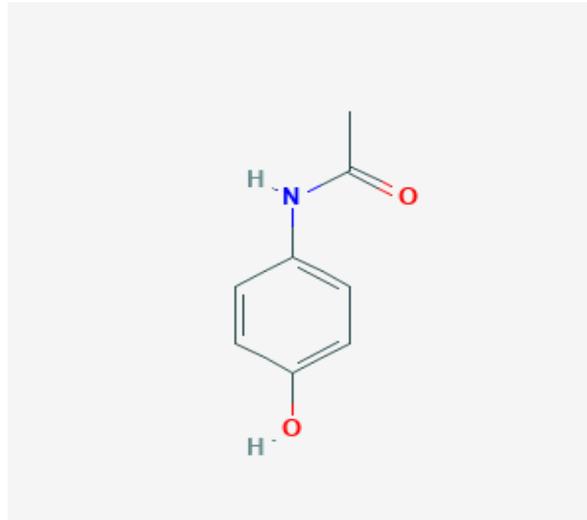
Certains d'entre eux possèdent également des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires.[21]

### 2.1.1. Antalgiques antipyrétiques :

#### 2.1.1.1. Paracétamol :

Le paracétamol est un analgésique- antipyrétique d'efficacité comparable à celle de l'aspirine mais sans effet anti-inflammatoire, avec l'avantage d'une excellente tolérance en particulier digestive justifiant son emploi en première intention en particulier chez l'enfant, la femme enceinte ou qui allaite.[22]

#### 2.1.1.1.1. Structure chimique :



**Figure 7: Structure chimique du paracétamol [23]**

**Nom de l'UICPA : *N* -(4-hydroxyphényl) acétamide.**

#### 2.1.1.1.2. Mécanisme d'action :

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'action du paracétamol, antalgique de palier I et antipyrétique. La première hypothèse évoquait une inhibition des COX, dont une inhibition sélective de la COX-3. Cependant, l'étude de son effet antalgique en dehors d'un contexte inflammatoire suggère qu'un mécanisme différent entre en jeu. [24]

Si l'inhibition des COX est partiellement admise, d'autres hypothèses mécanistiques centrales ont donc été émises : activation du système sérotoninergique, implication du système endocannabinoïdique (activation des récepteurs de cannabinoïde de type 1) ou encore du système endovanilloïdique central (activation des récepteurs Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 centraux). Ainsi, bien qu'il s'agisse d'une molécule ancienne, le paracétamol fait encore l'objet de nombreux travaux de recherches. [24]

Les coxibs se caractérisent par un rapport d'inhibition COX-2/COX-1 élevé qui diminuerait l'incidence des effets gastriques, rénaux et sur l'hémostase, sans altérer l'efficacité analgésique et anti-inflammatoire de ces agents (Celebrex®, Dynastat®) . Ces avantages n'apparaîtraient en réalité que lors de l'utilisation prolongée, plus proche des prescriptions de médecine interne et de rhumatologie que de l'utilisation postopératoire de courte durée. Seule,

une réduction de la toxicité gastro-intestinale est incontestable en administration aiguë, ainsi que l'absence de majoration du risque de saignement. Aucun gain n'est démontré en termes d'effets rénaux. [24]

#### **2.1.1.1.3. Pharmacocinétique :**

Absorption digestive rapide et complète (action per os en 20 à 60 min pendant 4 à 6 heures), métabolisme hépatique saturable en dérivés glycu- et sulfoconjugués et N-acétyl-p-benzoquinone imine (métabolite hépatotoxique inactivé par le glutathion réduit). [22]

Élimination urinaire (95 % en 24 heures sous forme de métabolites conjugués inactifs et moins de 5% sous forme active), demi-vie de 2 à 3 heures.[22]

#### **2.1.1.1.4. Indication :**

Traitement symptomatique des affections douloureuses et /ou fébriles, en première intention (à préférer à l'aspirine chez l'enfant <16ans dans les infections virales, dont la varicelle et les syndromes grippaux, en raison du risque de syndrome de Reye ).[22]

#### **2.1.1.1.5. Contre-indication : [22]**

- Insuffisance hépato-cellulaire
- Hypersensibilité connue au paracétamol

#### **2.1.1.1.6. Précaution d'emploi : [22]**

- Ne pas dépasser les doses maximales recommandées.
- Espacer les prises de 6 heures (4 heures minimum), ou de 8 heures minimum en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <10 ml/min) exposer à un risque cardio-vasculaire thrombotique et à un risque digestif et rénal.
- Grossesse et allaitement : utilisation possible aux doses usuelles.
- Limiter la durée de prescription : de fortes doses pour des durées prolongées pourraient exposer à un risque cardio-vasculaire thrombotique et à un risque digestif et rénal.

#### **2.1.1.1.7. Effets indésirables : [22]**

Hépatotoxicité possible à doses supra thérapeutiques (>4g / jour chez l'adulte), en cas de dénutrition, atteinte hépatique préalable ou chez alcoolique (glutathion hépatique abaissé), en cas de déficit en glutathion-synthétase notamment chez l'homozygote

Les injections par voie IM sont très douloureuses, utiliser en perfusion IV uniquement (risque d'hypotension artérielle)

Surdosage aigu (dose > 120 mg/kg en 1 prise chez l'adulte ou 150mg/kg en un prise chez l'enfant) cytolysé hépatique apparaissant dans les 24 premières heures (due au métabolite toxique normalement détoxifié par le glutathion, et pouvant aboutir à une nécrose hépatique irréversible), et hypophosphorémie par atteinte tubulaire rénale

Très rares : réactions cutanées allergiques, érythème pigmenté fixe, thrombopénies allergiques

#### **2.1.1.1.8. Toxicité surdosage :**

##### **Risque hépatique :**

Des accidents de surdosage, volontaires ou involontaires sont très souvent rapportés avec le paracétamol. Le surdosage se traduit par une accumulation de métabolites à forte toxicité hépatique conduisant, dans les cas les plus extrêmes, à une insuffisance hépatique fatale Le patient doit donc être transféré en urgence à l'hôpital, où un dosage plasmatique du paracétamol et de plusieurs autres substances médicamenteuses sera réalisé afin d'évaluer l'importance du surdosage. L'antidote du paracétamol, la N-acétylcystéine, lui sera immédiatement administré. [25]

#### **2.1.1.1.9. Interaction médicamenteuse :**

Précaution d'emploi avec les anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant et donc risque Hémorragique à dose maximale (4g/jour) pendant au moins 4Jours.[26]

### **2.1.2. LES AINS**

Les AINS regroupent un ensemble des molécules présentant des propriétés anti-inflammatoire, antipyrétique et analgésique. [27]

Les AINS sont particulièrement indiqués pour traiter les DPO après des chirurgies ayant une composante inflammatoire prédominante (chirurgie dentaire, stomatologique, maxillo-faciale, ORL et orthopédique par exemple). L'efficacité des AINS sur la DPO est établie par de nombreuses études, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. [28, 29]

#### **2.1.2.1. Mécanisme d'action :**

Les AINS ont une action antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire. Les AINS inhibent l'enzyme COX et par là même, la synthèse des PG. La COX existe sous deux isoforme: la

COX-1 (forme «constitutive»), exprimée dans la plupart des tissus en tant qu'enzyme «de ménage» ; et la COX-2, inductible et non constitutive(à quelques exceptions près), qui est induite par ex. lors de processus inflammatoires. Si l'inhibition de la COX par les AINS est compétitive, son acétylation par l'AAS est en revanche irréversible. [30]

Contrairement à la COX-1, l'acétylation de la COX-2 n'inactive pas complètement cette isoforme. La plupart des AINS inhibent de manière non sélective la COX-1 et la COX-2. Alors que l'inhibition de la COX-1 produit un grand nombre d'effets indésirables (gastro-intestinaux et rénaux, entre autres), celle de la COX-2 est associée à des effets qui sont, pour la plupart, souhaités. Le concept d'une inhibition COX-2-sélective est attrayant dans la mesure où il permettrait de séparer les effets indésirables des effets recherchés. Mise à part L'inhibition de la synthèse des PG, les AINS ont d'autres effets indépendants des PG dont certains sont encore inconnus. [30]

#### **a .Kétoprofène :**

Kétoprofène un AINS dérivé de l'acide arylcarboxylique, inhibant la synthèse des prostaglandines, la seule AINS qui existe sous forme IV, commercialisés à des faible dose pour leur effet antalgique et antipyrétique, leur effet anti-inflammatoire n'apparaissant, qu'à des doses plus élevées (chez l'adulte au délai de 150 mg /jour pour le Kétoprofène). [22]

Résorption digestive rapide (action pendant 6 à 8 heures per os), fixation à 99 % aux protéines plasmatiques, métabolisation hépatique 90%, élimination par voie urinaire, son indication sont le traitement symptomatique de courte durée des affections douloureuses et /ou fébriles et des dysménorrhées essentielles. [22]

Ses principales contres indications sont : l'ulcère gastroduodéal, l'insuffisance rénale sévère, l'insuffisance hépatocellulaire sévère, grossesse (au 1<sup>er</sup> trimestre et formellement au 3<sup>er</sup> trimestre) et allaitement.[22]

#### **b.Diclofénac :**

AINS dérivé de l'acide arylcarboxylique, dont les effets antalgique, anti-inflammatoire, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire sont liés à l'inhibition des cyclo-oxygénases 1 et 2 (cox-1 et cox-2). [22]

Absorption digestive rapide, liaison à 99 % aux protéines plasmatique, métabolisation hépatique, élimination urinaire sous forme de métabolites. [22]

Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques et de certaines arthroses douloureuses. [21]

Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaire, arthroses ,arthrites microcristallines.[21]

Douleurs post-opératoires ou d'origine néoplasique, crises de migraine, traumatologie, restreindre aux traitements de courte durée et à la dose la plus faible possible.[21]

Ses principales contre-indications sont : l'ulcère gastroduodénal en évolution, l'insuffisance rénale sévère, l'insuffisance hépatocellulaire sévère, l'insuffisance cardiaque sévère (stades II à IV) et les troubles de l'hémostase, athérome compliqué, grossesse, allaitement et enfant < 15 ans.[21]

L'agence du médicament ANSM a demandé aux professionnels de santé de restreindre l'utilisation du diclofénac afin de minimiser le risque cardiovasculaire de ce médicament.

Ces nouvelles restrictions font suite à une évaluation réalisée par l'agence européenne du médicament (EMA) qui a montré une augmentation du risque de thrombose artérielle. [21]

#### **2.1.2.2. Précaution d'emploi : [22]**

- Utiliser avec prudence en cas de déshydratation , HTA , antécédents d'ulcère , hernie hiatale ou hémorragie digestive , insuffisance cardiaque , hépatique ou rénale , chez le sujet âgé (longue demi-vie ) et chez les conducteurs et utilisateurs de machines
- Utilisation déconseillée en cas de varicelle , infection pulmonaire , cutanée ou bactérienne sévère , de risque hémorragique ou de troubles de la coagulation ou déshydratation ( risque d'insuffisance rénale ).
- Arrête immédiat du traitement en cas de réaction allergique ou autres troubles graves
- Pédiatrie : l'utilisation d'AINS en pédiatrie nécessite une extrême prudence et doit être réservée, pour certains auteurs, au traitement des polyarthrites rhumatoïdes juvéniles
- sujet âgé supérieur à 75 ans

### **2.1.2.3. Effets indésirables :**

#### **2.1.2.3.1. Manifestations digestives :**

Nausées, gastralgie, vomissements, dyspepsie, diarrhée, hémorragie digestive occulte, plus rarement ulcère gastroduodéal, perforation et hémorragie digestive patente. [22]

#### **2.1.2.3.2. Effets rénaux :**

Les AINS peuvent être responsables d'œdème et d'hypertension artérielle par rétention hydrosodée. Parmi les complications les plus graves, l'insuffisance rénale aiguë d'origine hémodynamique est la plus courante.[22]

#### **2.1.2.3.3. Neurologiques (dose –dépendants) :**

Vertiges, céphalées, plus rarement troubles visuels bénins, somnolence, acouphènes, asthénie, insomnie méningite aseptique. [22]

#### **2.1.2.3.4. Complications hématologiques :**

Comprennent de rares neutropénies et thrombopénies et d'exception agranulocytoses. [22]

#### **2.1.2.3.5. Réactions hépatiques :**

Les AINS peuvent être à l'origine d'hépatites cholestatiques, cytolytiques ou mixtes.[22]

#### **2.1.2.3.6. Allergique**

Prurit, éruptions cutanées, œdème de Quincke, crise de l'asthme, voir choc anaphylactique. [22]

#### **2.1.2.3.7. Complication gynéco obstétricales :**

Les AINS exposent le fœtus à une fermeture du canal artériel et une insuffisance rénale au cours du 3ème trimestre de la grossesse. Aussi une augmentation de la durée de gestation et un ralentissement du travail.[22]

#### **2.1.2.3.8. Divers :**

Elévation des transaminases, cystite médicamenteuse. [22]

#### **2.1.2.4.1. Association déconseillées :**

AINS associés, anticoagulants, lithium, méthotrexate, salicylés à forte dose, ticlopidine.[22]

#### **2.1.2.4.2. Association à surveiller :**

Antihypertenseurs, corticoïdes, digoxine (avec l'ibuprofène), diurétique, interféron alpha ISRS, analogue des prostaglandines, thrombolytiques.[22]

Topique gastro-intestinaux : intervalle 2 heures ou plus entre les prises orales. [22]

#### **c. Parécoxib (Dynastat®)**

Le principe actif de Dynastat , le parécoxib , est un "promédicament" du valdécoxib. C'est-à-dire qu'il se transforme en valdécoxib dans le corps. Le valdécoxib est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) appartenant au groupe de médicaments appelés "inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 (COX-2)". Il bloque l'enzyme COX-2, ce qui entraîne une réduction de la production de prostaglandines, substances qui participent au processus inflammatoire. En réduisant la production de prostaglandines, Dynastat aide à réduire les symptômes d'inflammation avec une tolérance digestive supérieure à ceux des AINS non sélectifs. [31]

Il est disponible sous forme de poudre pour la préparation d'une solution injectable dans des flacons contenant 20 ou 40 mg de parécoxib, avec ou sans solvant Il est utilisé pour le traitement de courte durée des douleurs modérées à importantes ; seul ou en association à d'autres médicaments. Il n'est délivré que sur ordonnance.[31]

Dynastat s'est avéré efficace pour soulager la douleur postopératoire modérée à sévère. Le médicament a généralement montré une efficacité supérieure à celle du placebo et est équivalent à celui des autres analgésiques. Dynastat a également montré une réduction du besoin en morphine, mais cette réduction ne semble pas être accompagnée d'une réduction des effets secondaires associés à la morphine.[31]

Les effets indésirables les plus fréquents sont: Anémie, hypokaliémie, agitation, insomnie, hypoesthésie, hyper ou hypotension, pharyngite, insuffisance respiratoire, ostéite alvéolaire, dyspepsie, flatulence, prurit, oligurie, œdème périphérique et augmentation de la créatininémie.[31]

Il doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. Son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants.[31]

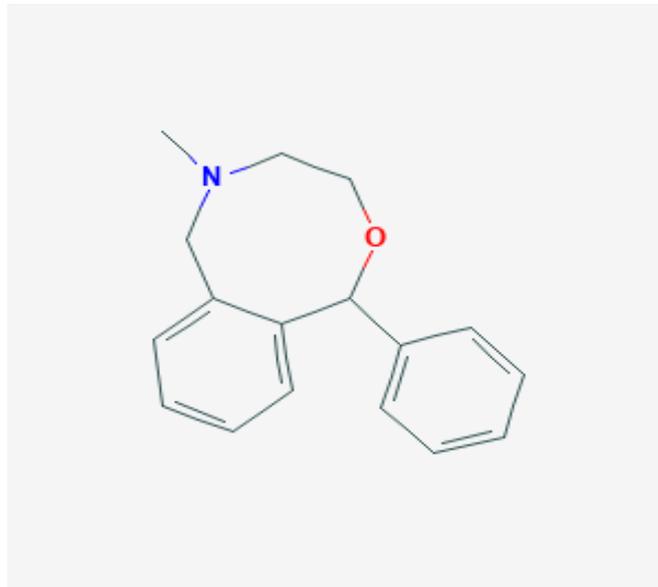
Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a estimé que les bénéfices de Dynastat sont supérieurs à ses risques pour le traitement de la douleur postopératoire. Le comité a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Dynastat.[31]

### **2.1.3. Antalgique purs :**

#### **2.1.3.1. Néfopam :[32]**

Le Néfopam (Acupan®) est une benzoxazocine .Analgésique central non morphinique, possède une structure chimique non apparentée à celle des antalgiques actuellement connus.

##### **2.1.3.1.1. Structure chimique :**



**Figure 8 :structure chimique de néfopam .[23]**

**Nom de l'UICPA : (RS)-5-méthyl-1-phényl-1, 3, 4,6-tétrahydro-2,5-benzoxazocine**

##### **2.1.3.1.2. Mécanisme d'action :**

In vitro, sur des synaptosomes de rat, une inhibition de la recapture des catécholamines et de la sérotonine est évoquée. In vivo, chez l'animal, le néfopam a montré des propriétés antinociceptives. Il a également été démontré une activité antihyperalgésiques par un mécanisme qui n'est pas complètement élucidé. [32]

Le néfopam a montré un effet sur le frisson post-opératoire au cours d'études cliniques. Il n'a aucune action anti-inflammatoire ou antipyrétique. Il n'entraîne pas de dépression respiratoire et ne ralentit pas le transit intestinal. Il possède une activité anticholinergique. [32]

Sur le plan hémodynamique, il a été observé une augmentation modérée et transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. [32]

#### **2.1.3.1.3. Pharmacocinétique :**

La posologie habituelle en per opératoire comme en post opératoire est de 20 mg IV (ou IM) 4 à 6 fois par 24 h. (dose maxi 120 mg). Il n'y a pas d'AMM chez le sujet de moins de 15 ans. Les concentrations sériques maximales sont d'environ 70 mg/ml<sup>-1</sup>. [33]

Par voie IV, le pic plasmatique s'établit en 15 à 20 min après une perfusion lente de 30 mn. La demi-vie plasmatique est de 3 à 5 heures. [33]

La liaison aux protéines plasmatiques est de 75%, Le nefopam est métabolisé par le foie et l'élimination des métabolites est principalement urinaire. [33]

Administré par voie orale sous sa forme injectable (hors AMM) le néfopam a une faible bio-disponibilité d'environ 36% du fait du first pass hépatique. [33]

#### **2.1.3.1.4. Indication :**

Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires.[22]

#### **2.1.3.1.5. Contre-indication : [22]**

- Epilepsie et antécédents de troubles convulsifs
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle
- Risque de rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique
- Enfant < 15ans (absence d'étude clinique)

#### **2.1.3.1.6. Précaution d'emploi : [22]**

- Utiliser avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale
- Administre toujours chez un sujet couché

-Ne prévient pas le syndrome de sevrage morphinique

-En raison d'un risque de pharmacodépendance, éviter son utilisation dans les douleurs chroniques

-Grossesse et allaitement : utilisation déconseillée (absence d'étude clinique)

#### **2.1.3.1.7. Effets indésirables :**

Des effets indésirables sont signalés avec le Néfopam et sont par ordre décroissant de fréquence les sueurs, la somnolence, les manifestations nausées avec ou sans vomissements, les malaises, ainsi que des réactions de type atropinique: sécheresse buccale, tachycardie, palpitations, vertiges, rétention d'urines, excitabilité, irritabilité, confusion mentale, hallucination, convulsions. [22]

Sur le plan hémodynamique, le Néfopam entraîne une augmentation modérée et transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. [22]

#### **2.1.3.1.8. Interaction médicamenteuses :**

Associations à prendre en compte : autres anticholinergiques car addition des effets (atropine, antiparkinsoniens, antispasmodiques, antisécrétoires, antidépresseurs, imipraminiques, maprotiline, certains antihistaminiques H1, disopyramide, oxybutynine, neuroleptiques phénothiaziniques). [22]

### **2.2. Antalgiques morphiniques :**

Ce sont des dérivés de l'opium qui est extrait de la « fleur du papaver semniferum ». Le chef de file est : la Morphine qui représente un antalgique puissant du Palier 3 de l'OMS. Elle représente le produit de référence utilisable dans toutes les circonstances où un analgésique central est nécessaire. Elle exerce son action au niveau des différents récepteurs opioïdes situés au niveau du Système Nerveux Central, entraînant ainsi une réponse « dose-dépendante ». [21]

On distingue 3 classes morphiniques en fonction du type de réponse :

### **2.2.1. Les agonistes purs : (ex : morphine) :**

Ils activent les récepteurs après s'être liés. Leur effet analgésique est indissociable des effets secondaires notamment la dépression respiratoire ; c'est pourquoi on dit que les « Agonistes Purs » n'ont pas d'effet plafond : autrement dit, toute augmentation de la dose administrée a pour conséquence une augmentation aussi bien de l'effet analgésique que du risque de dépression respiratoire. [21]

#### **2.2.1.1 analgésiques morphiniques forts = miment les effets de la morphine. (Agonistes $\mu$ et $\kappa$ )**

Morphine – péthidine-fentanyl –alfentanyl-sufentanyl-hydromorphone-oxycodone-méthadone-dextromoramide. [21]

#### **2.2.1.2. Analgésiques morphiniques faibles = opioïdes faibles**

Tramadol –codéine-dextropropoxyféne.

### **2.2.2. Les agonistes partiels : (ex: buprenorphine)**

Activent également les récepteurs mais n'entraînent jamais de réponse maximale : ils sont limités par un effet plafond. [21]

### **2.2.3. Les agonistes antagonistes : (ex : pentazocine):**

Agissent sur des récepteurs différents où ils sont agonistes et antagonistes. [21]

Ainsi, on décrit trois types de récepteurs morphiniques:  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  présents en concentration très élevée dans le système limbique, le thalamus, le striatum, l'hypothalamus, le mésencéphale et la moelle épinière.[21]

La morphine et le fentanyl sont agonistes  $\mu$  sélectifs. La buprenorphine est agoniste  $\kappa$  et  $\delta$  et antagoniste  $\mu$ . [21]

En fait, les récepteurs sont souvent associés et la sélectivité de l'action des morphiniques n'est sans doute pas respectée. [21]

## 2.2.1.1. Palier II : Analgésiques morphiniques faibles = opioïdes faibles

### 2.2.1.1. Tramadol

#### 2.2.1.1.1. Structure chimique

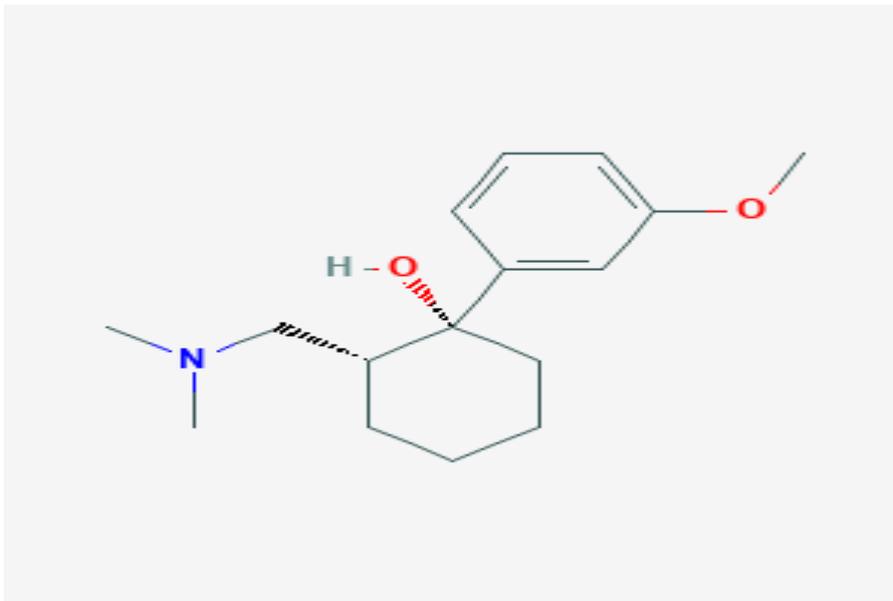


Figure 9 : structure chimique de tramadol.[36]

Nom de l'UICPA : (1 *R*, 2 *R*)-2-[(diméthylamino)méthyl]-1-(3-méthoxyphényl)cyclohexan-1-ol

#### 2.2.1.1.2. Mode d'action :

Agoniste des récepteurs mu + inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, son action analgésique correspond à environ 1/10ème de celle de la morphine.[35]

#### 2.2.1.1.3. Pharmacocinétique :

L'absorption orale du Tramadol est forte (90 %) et rapide ; pic plasmatique obtenu en 2 h, faible liaison protéique plasmatique. [33]

Comme les autres opiacés, le Tramadol a un métabolisme hépatique par déméthylation qui utilise les voies des cytochromes (CYP450D6), il existe de grandes variations interindividuelles dans la formation de l'O-desméthyltramadol, métabolite plus puissant que

la molécule mère. [36]

Le CYP2D6 joue un rôle significatif dans le métabolisme de 25 % des médicaments actuellement sur le marché, Le gène codant pour le CYP2D6 est très polymorphique avec plus de 100 allèles identifiés à ce jour. En effet, suivant la présence du polymorphisme du CYP2D6, quatre groupes de patients ont été déterminés :

Les métaboliseurs lents (PM) qui ont deux allèles CYP2D6 non fonctionnels, les métaboliseurs intermédiaires (IM) qui ont un allèle non fonctionnel et un allèle déficient, les métaboliseurs

normaux (EM) qui ont au moins un allèle fonctionnel et les métaboliseurs ultrarapides (UM) qui ont plusieurs copies du gène CYP2D6 fonctionnel. Le phénotype PM se retrouve chez 7 à 10 % des Caucasiens .

Dans le cas du tramadol, une étude prospective randomisée contrôlée a évalué la réponse en fonction du génotype pour le CYP2D6 lors de douleurs abdominales post-chirurgicales.

Les métaboliseurs lents résistaient au traitement avec le tramadol contrairement aux métaboliseurs normaux (46,7 % non-répondeurs versus 21,6 %) .Des recommandations d'experts sont maintenant disponibles quant à la prescription de tramadol en fonction des génotypes pour le CYP2D6. [33]

L'élimination est urinaire à 70%, principalement sous forme métabolisée. Le temps de demi-vie du tramadol et d'O-desméthyltramadol est égal à 8h. [36]

#### **2.2.1.1.4. Indication :**

Traitement des douleurs modérées à intenses et/ou ne répondant pas aux antalgiques de palier I.[22]

#### **2.2.1.1.5. Contre-indications :**

Hypersensibilité connue au Tramadol, Insuffisance hépatique grave, Enfant < 30 mois, toux productive, asthme, épilepsie non contrôlée. [22]

#### **2.2.1.1.6. Précautions d'emploi : [22]**

- Eviter l'utilisation prolongée (risque de dépendance et de syndrome de sevrage).
- Utiliser avec prudence chez les conducteurs et utilisateurs de machines. Les patientes présentant une hypertension intracrânienne ou des convulsions.
- Réduire la posologie chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

- Par voie IV : Utiliser sous surveillance médicale stricte, en disposant d'un matériel de réanimation (risque d'hypotension, défaillance respiratoire, choc anaphylactique).

#### **2.2.1.1.7. Effets indésirables :**

Les nausées et les vomissements sont fréquents, dose dépendants, et surviennent chez environ 30 % des patients. [22]

L'incidence et l'intensité en sont réduites par une administration en perfusion de courte durée (15 à 20 minutes). Les sétrons ne préviennent pas et ne traitent pas les effets émétisants du tramadol et peuvent réduire son efficacité analgésique par compétition au niveau des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>3</sub>. Le dropéridol est en revanche efficace (bolus 1,5 mg ou coadministration avec le tramadol en mode ACP). Le risque de dépression respiratoire est absent aux doses utilisées. Les effets secondaires sont de même nature par voie orale, mais moins fréquents que par voie IV et moins fréquents avec les formes à libération prolongée (LP) par comparaison aux formes à libération immédiate. [22]

#### **2.2.1.1.8. Surdosage :**

Tableau d'intoxication morphinique avec myosis, vomissements, trouble de la conscience, convulsions, collapsus → naloxone et réanimation. [34]

#### **2.2.1.1.9. Interactions médicamenteuses**

##### **2.2.1.1.9.1 Associations contre-indiquées :**

IMAO sélectifs ou non (intervalle de 15 jours après arrêt des IMAO), agonistes-antagonistes morphiniques. [34]

##### **2.2.1.1.9.2. Associations déconseillées :**

Médicaments abaissant le seuil épiléptogène (antidépresseurs, neuroleptiques, anesthésiques généraux, autres analgésique centraux), antidépresseurs sérotoninergiques (risque de syndrome sérotoninergiques parfois grave), alcool, carbamazépine et autres inducteurs enzymatiques. [22]

##### **2.2.1.1.9.3. Associations à prendre en compte :**

Antivitamine K et digoxine (risque de surdosage en ces produits), anti-acides (intervalle de 2 heures entre les prises orales), autres morphiniques et antitussifs opiacés, dépresseurs du SNC. [22]

#### **2.2.1.1.10. Formes galéniques**

Le Tramadol est commercialisé soit seul, sous forme de chlorhydrate de tramadol (per os : en formes à libération immédiate à 50mg ou formes LP dosées à 100, 150 ou 200mg ; sous forme injectable : par voie IV lente dans les spécialités Contramal® ou Topalgic®) soit en association avec du paracétamol dans les spécialités comme Ixprim® ou Zaldiar®.[34]

### 2.2.1.2. Palier III : analgésiques morphiniques forts = opioïdes fort

#### 2.2.1.2. Morphine

##### 2.2.1.2.1. Structure chimique :

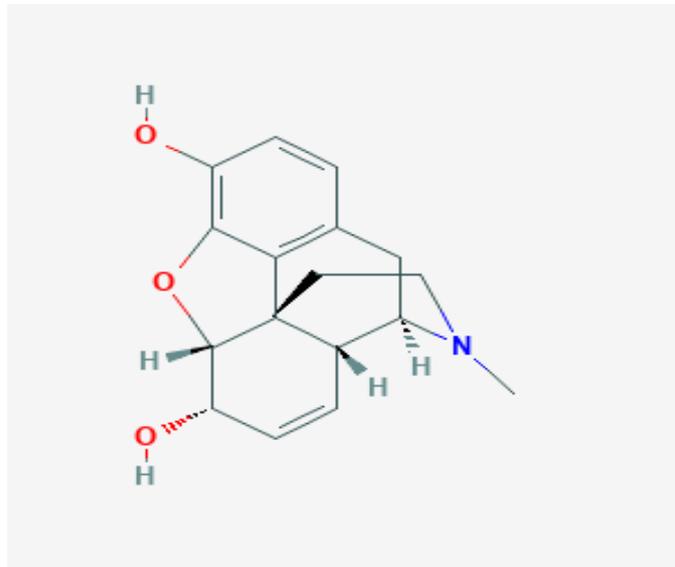


Figure 10 : structure chimique de la morphine. [37]

**Nom de l'UICPA :** (4*R*, 4*a* *R*, 7*S*, 7*a* *R*, 12*b* *S*)-3-méthyl-2, 4,4*a*, 7,7*a*, 13-hexahydro-1*H* -4,12-méthanobenzofuro[3, 2-*e*]isoquinoléine-7,9-diol

##### 2.2.1.2.2. Mode d'action :

La morphine est caractérisée par une action essentiellement centrale par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques à trois niveaux :[34]

- au niveau médullaire surtout :

- en renforçant le rôle physiologique du système enképhalinergique .

- en inhibant la libération de la substance P (neuromédiateur synaptique des fibres nociceptives)et probablement d'autres neuropeptides .

- au niveau du bulbe rachidien : en activant les systèmes inhibiteurs descendants (bloquant l'action des neurones nociceptifs), rassemblement par l'intermédiaire des neurones sérotoninergiques ;

- au niveau des sites supra bulbaires : expliquant son action sur la composante psychomotrice de la douleur.

### 2.2.1.2. 3.Pharmacocinétiques. [34]

**Absorption :** elle est faible par voie orale en raison d'un effet de premier passage hépatique. La biodisponibilité est de 30%.

Par voie sous-cutanée, intraveineuse ou intramusculaire, en revanche, les morphiniques sont rapidement absorbés.

Si on adopte la voie centrale, la pénétration est meilleure par voie péri-durale que par voie intrathécale ou intraventriculaire.

**Distribution :** la distribution systémique est rapide dans le foie, les reins, le poumon et la rate, les tissus adipeux, faiblement dans les muscles

Au niveau du système nerveux, elle est variable en fonction du caractère lipophile des molécules qui conditionne le passage au travers de la barrière hémato-encéphalique ; ainsi, le fentanyl passe beaucoup mieux que la morphine. La fixation protéique varie de 35% pour la morphine à 85% pour le fentanyl, voire même 95% pour la buprénorphine.

**Métabolisme :** le métabolisme des morphiniques est rapide ; au niveau du foie, ils sont inactivés par glyco- et sulfo-conjugaison, principalement et accessoirement par oxydation ou N-déméthylation. A noter toutefois que dans le cas de la péthidine on aboutit à la nor-péthidine qui est convulsivant.

**Élimination :** l'élimination est essentiellement urinaire, sous forme conjuguée surtout et accessoirement sous forme libre. En 24 heures, on retrouve 80 à 90 % de la dose administrée dans l'urine. Une faible partie est normalement éliminée dans la bile et passe dans les fèces.

La demi-vie d'élimination, après administration aiguë, oscille entre 3 et 4 heures

### 2.2.1.2.4. Indication : [22]

-Douleurs post-opératoire.

-Douleur chronique non cancéreuse.

-Douleur cancéreuse.

-Douleur aiguë : (IDM).

#### **2.2.1.2.5 .Contre-indications :[22]**

-Insuffisance respiratoire grave (pneumopathie obstructive).

-Insuffisance hépatique ou rénale grave.

-Syndrome abdominale aigu d'étiologie inconnue.

-Traumatisme crânien et hypertension intracrânienne.

-Etas convulsifs

-Intoxication alcoolique aiguë et delirium tremens.

-Porphyries.

-IMAO (intervalle de 15 jours nécessaire entre les deux traitements).

#### **2.2.1.2.6. Précautions d'emploi : [22]**

-Conducteurs de véhicules (à cause des risques de somnolence).

-Sujets âgés (risque majoré de délires et hallucinations).

-Les morphiniques traversent la barrière placentaire, d'où risques chez la femme enceinte :

-d'un syndrome de privation chez les nouveau-né avec convulsions et vomissement ;

-d'une dépression respiratoire néonatale lors d'une injection pendant l'accouchement (si la dilatation du col est supérieure à 5 cm)

-Asthme, insuffisance respiratoire.

-Epilepsie, hypothyroïdie.

-Insuffisance cardiaque, hépatique, rénal ou surrénalienne.

-Colique hépatiques ou néphrétiques (association indispensable avec un antispasmodique).

-Adénome prostatique (car rétention urinaire).

-Etat de choc.

-Les sujets obèses

#### **2.2.1.2.7. Effets indésirables :**

Constipation et nausées à prévenir systématiquement dès le début de traitement :coprescrire un laxatif et un antiémétique, plus rarement vomissements ,dépression respiratoire(modérée aux doses thérapeutiques mais sévère en cas de surdosage ),sédation ,manifestation dysphoriques (chez les sujets âgés surtout), confusion mental, vertiges, hypotension orthostatiques , bradycardie ,augmentation de la pression intracrânienne, de la pression dans les voies biliaires , rétention urinaire en cas d'obstacle uréthro-prostatique.[34]

Dépendance physique et psychique avec accoutumance pouvant apparaitre après 1 à 2 semaines et syndrome de sevrage (sueurs, bâillements , rhinorrhée ,larmoiement, puis dans les 12 heures ,agitation ,sensations de froid ,mydriase, myalgie, douleurs osseuses ,anxiété, insomnie, nausées, tachycardie ,hypertension artérielle ,diarrhée, parfois vomissements, et fièvre, ces troubles s'estompant au bout de 4 à 5 jours).[34]

#### **2.2.2.1.8. Surdosage :**

Dépression respiratoire, myosis extrême, hypotension, hypothermie avec coma profonde→naloxone et réanimation cardio-respiratoire. [34]

#### **2.2.2.1.9. Toxicité : [34]**

##### **●Toxicité chronique-Toxicomanie :**

-Premiers signes : pâleur, amaigrissement, insomnie.

-Evolution : état de dépendance, déchéances physique et psychique rapide d'où l'inscription des morphinomimétiques sur la liste des stupéfiants.

##### **●Toxicité aiguë**

-première phase : excitation, avec nausées, vomissements et tachycardie.

-Deuxième phase : dépressive, avec dépression respiratoire, cyanose myosis , hypotension, puis coma hypothermique et mort par défaillance respiratoire.

-Traitement : symptomatique et spécifique avec des antimorphiniques (naloxone et nalorphine).

#### **2.2.2.1.10. Interactions médicamenteuses [34]**

- Alcool : diminution de la vigilance.
- Autres morphinomimétiques : majoration de la dépression respiratoire.
- Psychotropes :
  - IMAO : risque de convulsions et d'hypertension artérielle (particulièrement avec la péthidine) ;
  - dépresseurs du SNC (hypnotique, barbituriques, benzodiazépines, tricycliques) : potentialisation et risques de dépression respiratoire :
  - neurologiques : risques d'hypotension orthostatique.
- Bétabloquants : risques de bradycardie, bronchoconstriction.
- Analeptiques respiratoires : risque de convulsions.

##### **2.2.2.1.10.1. Associations à surveiller : [34]**

- Inhibiteur enzymatique (cimétidine, isoniazide...) : risques de surdosage.
- Inducteur enzymatiques (primidone, rifampicine...) : risque d'inefficacité.
- Majoration de la dépression centrale par les dépresseurs du système nerveux central (antidépresseurs, alcool...).
- Curarisants : blocage neuromusculaire.
- Anticholinestérasiques : majoration des effets dépresseurs respiratoires.

#### **2.2.2.1.11. Voies d'administration-Formes galéniques-Doses**

##### **2.2.2.1.11.1. Voie orale : [34]**

**-Formes liquides** : des préparations magistrales à base de chlorhydrate de morphine, type soluté de Brompton ou de saint christopher's hospice (administrées toutes les 4 heures).

**-Formes solides** :

-Comprimés.

-Gélules : ces formes galéniques sont particulièrement intéressantes pour les patients ne pouvant avaler. On peut en effet administrer le contenu des gélules directement dans une alimentation semi-solide ou dans des sondes gastriques ou de gastrotomie.

Les présentations orales sont divisées en deux catégories. Les formes à libération immédiate et celles à libération prolongée.

- Les formes à libération immédiate ont un délai d'action de 20 à 30 minutes avec une durée d'action d'environ 4 heures. On peut citer parmi ce groupe les spécialités suivantes : Sevredol® (comprimé), Actiskenan® (gélules), Oramorph® (solution buvable), Morphine Aguetant® (sirop)...

Les formes à libération immédiate dosées à 5, 10, 20 ou 30 mg, sont particulièrement préconisées pour le traitement des accès douloureux spontanés ou provoqués chez les sujets ayant un traitement de fond par opioïdes.

- Les formes à libération prolongée ont un délai d'action de 2 à 3 heures et une durée d'activité variable selon les spécialités, 12 heures pour Moscontin®(comprimés) et Skenan® (gélules), 24 heures pour Kapanol® (gélules).

#### **2.2.2.1.11.2. Voie parentérale :[34]**

- IM (n'est pas recommandée car douloureuse), IV, SC
- Modalités d'administration : perfusions continues (IV, SC) ou discontinues (IV, SC) toutes les 4 heures permettant l'utilisation de pompes.
- Par voie IV, la biodisponibilité de la morphine est 3 fois supérieures à la voie orale .Lors du passage de la voie IV à la voie orale, la posologie doit donc être multipliée par 3.
- Par voie SC, la biodisponibilité de la morphine est 2 fois supérieure à la voie orale. Lors du passage de la voie SC à la voie orale, la posologie doit donc être multipliée par 2.
- Les pompes à morphine sont de plus en plus utilisées en soins post-opératoire ou en soins palliatifs ; analgésie contrôlée par le patient

### **2.2.2.1.11.3. Voie centrale :[34]**

Les voies centrales sont essentiellement utilisées en anesthésiologie dans le cadre de l'analgésie au long cours, lorsque le traitement par la morphine orale bien conduit à doses suffisantes a échoué.

Morphine : péridurale, intrathécale, et intraventriculaire, réservée en général aux douleurs ORL hautes situées.

### **2.2.2.1.11 .4.Autres voies : [34]**

Suppositoires (non disponibles seuls en France, disponibles en Suisse et au Canada), notamment au sein de préparations contenant de l'opium, du paracétamol ou de caféine.

### **2.2.2.1.12. Titration :**

La douleur chronique doit être anticipée par un traitement régulier et préventif.

Pour la douleur aiguë, le rythme d'administration se fait en fonction des besoins.

L'augmentation des doses est faite en maintenant à la fois un état indolore et la conscience du sujet.[22]

#### **2.2.2.1.12.1. Titration par voie orale chez l'adulte :[22]**

Début du traitement par la morphine à libération immédiate (LI)

- Dose initiale :

10 mg de morphine LI à proposer toutes les 4 heures

Une auto-évaluation (échelle visuelle analogique =EVA, ou échelle numérique = EN) une hétéro-évaluation pluriquotidienne est nécessaire toutes les heures jusqu'à l'efficacité antalgique

- Adaptation :

En cas de douleur mal soulagée (EVA>30 mm) : l'intervalle entre les prises de la morphine LI peut être raccourci jusqu'à 1 heure, sans dépasser 4 prises successives, 4 heures (si tel est le cas, une nouvelle évaluation médicale doit être faite)

Si amélioration (EVA<30 mm) : continuer de proposer un intervalle de 4 heures entre les prises

Au bout de 24 heures : la dose totale de morphine consommée sur 24 heures doit être calculée avec réajustement des doses proposées toutes les 4 heures si nécessaire

Chez les malades équilibrés sous morphine LI depuis 48 heures, il est recommandé de prescrire une morphine à libération prolongée à dose équivalente

Début de traitement par la morphine à libération prolongée (LP)

-Dose initiale :

Il est possible de commencer d'emblée par la morphine LP : 30 mg toutes les 12 heures

On ajoute alors des interdoses de morphine LP, à la demande en fonction de la douleur, toutes les 4 heures (l'intervalle peut être raccourci jusqu'à 1 heure). La posologie de l'interdose se situe entre le 1/10<sup>e</sup> et le 1/6<sup>e</sup> de la dose journalière de morphine LP

Chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance rénale :

-Privilégier la titration avec uniquement de la morphine LI à faible dose

-Il est nécessaire de calculer la clairance de la créatinine pour l'adaptation des posologies

-En l'absence d'insuffisance rénale : 5mg de morphine LI toutes les 4 heures

-En cas d'insuffisance rénale, les posologies doivent être adaptées .A titre indicatif, clairance de la créatinine entre 60 et 30 ml/ min : 2 à 3 mg toutes les 4 heures et entre 30 et 15 ml/ min : 2 à 3 mg toutes les 6 à 8 heures

#### **2.2.2.1.12.2. Titration par voie intraveineuse chez l'adulte [22] :**

-Début de traitement par la morphine à libération immédiate (LI)

-Présentation : seule la présentation en ampoule 1 ml = 10 mg = 1 cg est utilisée pour la titration

-Posologie : la dose maximale recommandée pour la période de titration est de 0,05mg /kg à 0,15 mg/kg .Elle est délivrée selon les conseils d'utilisation

-Conseils d'utilisation :

-Utiliser toujours la méthode de titration : ramener une ampoule de morphine de 1 ml (10mg) à 10 ml avec de l'eau pour préparation injectable .On obtient 1ml =1 mg.

-Injecter la dose initiale (2mg) lentement puis réinjecter 2 mg toutes les 6 à 10 minutes jusqu'à sédation de la douleur.

-Toujours prescrire un antiémétique. Le plus efficace en prophylaxie est dropéridol : ampoule de 1 ml =2,5 mg (pendant l'analgésie autocontrôlée en post-opératoire, chaque bolus de 1 mg de morphine est couplé à un bolus de 0,05 à 0,1 mg de dropéridol IV, jusqu'à une dose maximale journalière de 5mg) .

-Surveillance permanente des paramètres suivants pendant la période de titration : conscience, pupilles, fréquence respiratoire et cardiaque, pression artérielle.

-Oxygénothérapie à 3 l/min minimum au masque.

-Rechercher les effets secondaire des morphiniques : globe vésicale, nausées, prurit

-La poursuite de l'antalgie peut s'effectuer :

-Soit par voie intraveineuse avec des bolus de 2 mg auto-administrés à la demande.

-Soit par voie orale avec une titration par la morphine à libération immédiate.

### 2.2.2.2. Fentanyl :

La molécule de fentanyl est un morphinomimétique de synthèse doté d'un pouvoir analgésique 100 fois supérieur à la morphine.[36]

#### 2.2.2.2.1. Structure chimique :

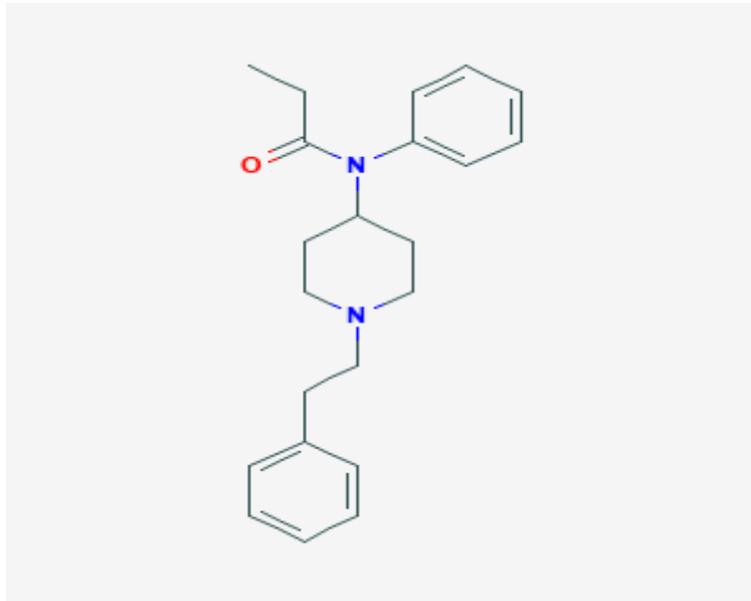


Figure 11 : Structure chimique de fentanyl. [38]

Nom de l'UICPA :N -phényl- N -[1-(2-phényléthyl) pipéridin-4-yl] propanamide

#### 2.2.2.2.2. Mode d'action :

Agoniste pur de la morphine, reproduisent les principaux effets de la morphine.[35]

#### 2.2.2.2.3. Indications :

Douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stable. Lorsque l'utilisation d'un traitement par Fentanyl est envisagée, il est important de se baser sur les prises antérieures d'opioïde en prenant en compte la possibilité d'apparition d'une dépendance, l'état du patient ainsi que le degré de sévérité de la maladie. Par conséquent, la posologie administrer n'est pas unitaire.[22]

#### 2.2.2.2.4. Contre-indication :

Par apporte aux contre –indication de la morphine , on peut rajouter pour la Fentanyl l'hypersensibilité aux constituants ,les douleurs post-chirurgicales courte du fait de

l'ajustement de la dose qui nécessite un délai plus long, les perturbations graves du système nerveux et les personnes n'ayant jamais reçu d'opioïde.[22]

#### **2.2.2.2.5. Précautions d'emploi :[22]**

-Cet antalgique opioïde de palier 3 comporte un risque d'abus et de pharmacodépendance. Il doit être pris en compte lors de l'instauration du traitement et nécessite une surveillance étroite.

-Le Fentanyl ne doit pas être prescrit aux patients ne recevant pas un traitement morphinique, en raison d'un risque respiratoire.

- La consommation doit être limitée à 4 doses par jour.

#### **2.2.2.2.6. Effets indésirables :**

Les effets indésirables sont tout aussi nombreux que ceux de la morphine : affections cardiaques comme des tachycardies ou des bradycardies, des affections du système nerveux avec des céphalées et des vertiges, les affections de la peau et des tissu sous-cutanés à type de prurit et de sueurs, des affections gastro-intestinales typiques avec des nausées, des vomissements, constipations, une sécheresse buccale et pour finir une somnolence, une sédation, une perte d'appétit et une nervosité. Il est à noter que lors de douleurs paroxystiques, une bithérapie avec une forme immédiate est essentielle. [22]

#### **2.2.2.2.7. Voies d'administration-Formes galéniques-Doses :**

A ce jour, le fentanyl est principalement administré par voie transdermique, sous forme de dispositifs transcutanés (Durogésic®) dosés à 25µg/h (10cm<sup>2</sup>), 50µg/h (20cm<sup>2</sup>), 75µg/h (30cm<sup>2</sup>) et 100µg/h (40cm<sup>2</sup>). Le délai d'action est relativement long (12 heures environ) mais la délivrance systémique s'étale en continu sur 72 heures. Les dispositifs transdermiques de fentanyl sont indiqués selon l'AMM pour le traitement des douleurs chroniques d'origine cancéreuse, intenses ou rebelles aux autres antalgiques, en cas de douleurs stables. Cette AMM a été étendu en mars 2008 au traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées par des analgésiques opioïdes. Il s'agit là d'une alternative à la morphine pour les sujets intolérants à celle-ci, ou en cas d'impossibilité d'administration par voie orale ou injectable. [34]

- Voie orale impossible (nausées et vomissements rebelles aux traitements)
- Risque occlusif
- Malabsorption digestive
- Insuffisance rénale chronique modérée
- Polymédication orale gênante pour le patient

Le fentanyl est commercialisé aussi sous d'autres formes:

- Comprimé avec dispositif pour application buccale (Actiq®)
- Comprimé sublingual (Abstral®) Comprimé gingival (Effentora®)
- Solution pour pulvérisation nasale (Instanyl®)

Enfin, fentanyl peut être administré sous trois autres formes :

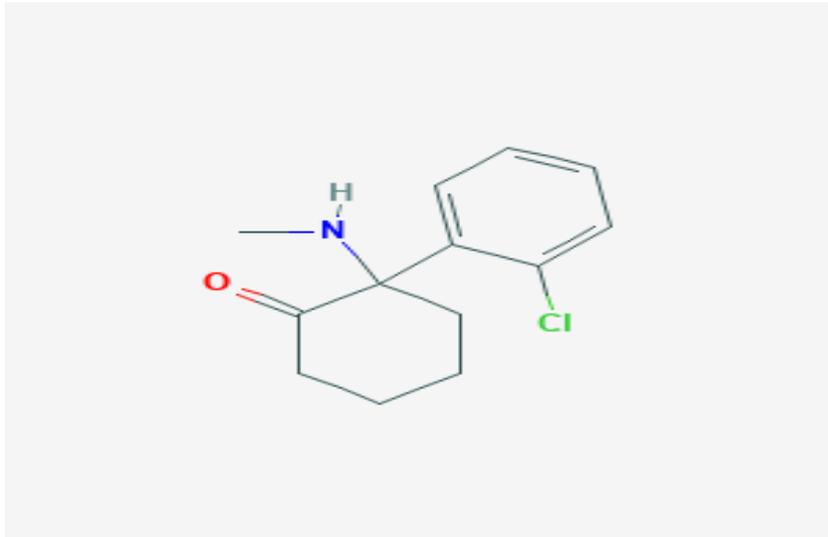
- Injection (voie intraveineuse) : Fentanyl Dakota Pharm®, Fentanyl Merk®... Utilisé en anesthésie dans des situations opératoires ou postopératoires.
- Injection (voie péridurale) : Fentanyl Panpharma®, Fentanyl Renaudin®, utilisé principalement en analgésie péridurale obstétricale.
- Dispositif transdermique iontophorétique : Ionsys®, avec pour indication le traitement des douleurs postopératoires aiguës modérées à sévères (uniquement en milieu hospitalier)

## **2.3. Antihyperalgésiques**

### **2.3.1. Kétamine :**

La kétamine est un anesthésique général non barbiturique, d'action rapide, administrable par voie IV ou IM. Il entraîne une anesthésie particulière, dite dissociative, par diminution de l'activité au niveau du néocortex et des structures sous-corticales (thalamus) et par augmentation de l'activité au niveau du système limbique et de la substance réticulée. [39]

### 2.3.1.1. Structure chimique :



**Figure 12 : structure chimique de la kétamine.[40]**

**Nom de l'UICPA : 2-(2-chlorophényl)-2-(méthylamino) cyclohexan-1-one**

### 2.3.1.2. Mécanisme d'action :

La kétamine se lie à divers sites du système nerveux central et périphérique : récepteurs monoaminergiques, cholinergiques ou opioïdes, canaux sodiques et calciques. Mais l'action pharmacologique de la molécule s'explique principalement par son affinité pour le récepteur au glutamate du type NMDA (N-méthyl D-aspartate) de la corne dorsale de la moelle épinière. [41]

Les agonistes physiologiques du récepteur NMDA sont les acides aminés glutamates et aspartate. L'action de ces neurotransmetteurs se traduit par une augmentation de la fréquence de décharge des neurones postsynaptiques. Des expériences sur l'animal ont montré que les récepteurs NMDA, une fois activés par le glutamate, entraînent une hypersensibilité à la douleur. [41]

La kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA. En bloquant l'ouverture des canaux calciques contrôlés par ces récepteurs, elle inhibe les effets excitants du glutamate et de l'aspartate. Cliniquement, cet antagonisme se traduit par une atténuation des douleurs nociceptives. A noter que cet effet antalgique n'est pas affecté par l'administration de naloxone, antagoniste des opiacés. [41]

### 2.3.1.3. Pharmacocinétique :

La kétamine est très liposoluble, traverse facilement la barrière hémato-encéphalique.

la kétamine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (10 % à 30 %). Le volume de distribution à l'équilibre est d'environ 2 à 3 l kg<sup>-1</sup>. Elle accède à ses récepteurs avec une demi-vie de transfert de moins de 1 minute. [42]

La molécule est oxydée par les enzymes microsomales en norkétamine, métabolite actif dont la puissance est d'environ 20 % celle de la kétamine. Ce métabolisme n'est pas confiné au foie : les reins, l'intestin et les poumons interviennent. La clairance d'élimination élevée (20 ml min<sup>-1</sup> kg<sup>-1</sup>) dépend du débit sanguin hépatique (le coefficient d'extraction hépatique, élevé, n'est pas connu avec précision chez l'homme). [42]

La demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures. Celle de son principal métabolite norkétamine est de 12h par excrétion surtout rénale. [42]

#### **2.3.1.4. Indication :**

Du fait des avantages cardiorespiratoires, certaines indications de l'urgence restent privilégiées, comme l'induction en séquence rapide, l'état de choc, la tamponnade, l'intubation au cours de l'asthme aigu grave et les situations d'exceptions, notamment l'amputation pour libérer un blessé incarcéré dans un véhicule ou sous un pan de mur. Non histaminolibératrice, la kétamine est un agent de choix chez les sujets allergiques, notamment la parturiente asthmatique. Utilisée sans incident chez le myopathe, elle n'est pas inductrice d'hyperthermie maligne, mais ne doit probablement pas être employée en cas de porphyrie. En ce qui concerne la sédation en VS, la kétamine à doses titrées est indiquée pour les gestes douloureux de courte durée lorsque l'estomac est vide, particulièrement pour les gestes itératifs ou lorsque l'accès intraveineux est compromis. Elle est intéressante lors des pansements, parages, brûlures, réductions de fractures ou de luxations, la pose de drains ou de cathéters et la supplémentation d'une anesthésie locorégionale (ALR). [42]

#### **2.3.1.5. Contre-indication :**

Les seules contre-indications absolues sont l'induction d'une tachycardie ou d'une poussée tensionnelle en cas d'anévrisme, d'HTA et de maladie coronarienne non équilibrées ou d'hyperthyroïdie. Le glaucome ou les plaies oculaires ne sont que des contre-indications relatives qui doivent être évaluées pour chaque cas (l'augmentation de pression intraoculaire est discutée).[42]

#### **2.3.1.6. Précaution d'emploi : [43]**

La fréquence des réactions psychomimétiques à la phase d'émergence (rêves agréables ou désagréables, hallucinations, délire), d'un état de désorientation temporo-spatiale ou d'excitation est considérablement diminuée par l'absence de stimulation auditive, visuelle et tactile, et par l'administration préalable de diazépam ou de dropéridol.[43]

Des complications urinaires telles que cystite non infectieuses, cystite interstitielle, ou hydronéphrose et des complications ont été objectivées dans des contextes d'abus et de mésusage, notamment. Les douleurs pelviennes imposent généralement l'arrêt de la kétamine.[43]

Des complications endocriniennes telles qu'une augmentation de la cortisolémie ou de prolactinémie, ont été objectivées dans des contextes d'abus et de mésusage, notamment. Un suivi biologique peut être nécessaire.[43]

#### **2.3.1.7. Effets indésirables :[43]**

- Affections du système immunitaire : réaction d'hypersensibilité, choc.
- Affections psychiatriques : hallucinations qui peuvent conduire à l'usage détourné de la spécialité, cauchemars, désorientation. anxiété, dysphorie
- Affections du système nerveux : mouvements toniques ou cloniques en rapport avec le maintien du tonus musculaire pendant la procédure anesthésique.
- Affections oculaires : nystagmus
- Affections cardiaques et vasculaires : élévation de l'ordre de 15 à 25% de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, hypotension
- Affections respiratoires dépression respiratoire modérée et transitoire ou une apnée notamment après injection IV rapide de fortes doses.
- Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, hypersalivation.

#### **2.3.1.8. Interactions médicamenteuses : [43]**

- La phase de récupération peut être prolongée si des barbituriques ou des analgésiques narcotiques sont employés en concomitance avec la kétamine.
- La kétamine peut potentialiser le blocage neuromusculaire de l'atracurium et de la tubocurarine incluant une dépression respiratoire avec apnée.
- L'administration concomitante de la kétamine avec des agents anesthésiques halogénés peut prolonger la demi-vie d'élimination de la kétamine et retarder la phase de récupération.
- L'administration concomitante de kétamine (surtout à doses élevées ou par une administration rapide) avec des agents anesthésiques halogénés augmente le risque de bradycardie, d'hypotension ou de réduction du débit cardiaque.
- Il a été rapporté que la kétamine peut antagoniser l'effet hypnotique du thiopental.

- Une hypertension artérielle et une tachycardie peuvent survenir lorsque la kétamine est administrée en même temps que des hormones thyroïdiennes ou des sympathicomimétiques à action directe ou indirecte.
- L'utilisation concomitante des agents hypertenseurs avec la kétamine augmente le risque de développer une hypotension.
- L'administration concomitante de théophylline peut entraîner une baisse du seuil convulsif.

### **2.3.1.9. Surdosage :**

La marge de sécurité de la kétamine est importante. Toutefois, un surdosage peut déterminer un retard prolongé du réveil ou une dépression respiratoire généralement modérée et transitoire, pouvant imposer une ventilation assistée plutôt que l'utilisation d'analeptiques.[43]

### **2.3.2.Gabapentinoïdes :**

La classe pharmacologique des gabapentinoïdes est principalement représentée par la gabapentine et la prégabaline. [44]

Gabapentine et prégabaline sont deux molécules de la classe des antiépileptiques dont l'efficacité sur la douleur neuropathique a été découverte de façon empirique dès 1965 et qui possède une AMM douleur neuropathique » en France. Ils agissent en réduisant le phénomène de sensibilisation centrale par leur action sur une sous-unité (alpha-2-delta) des canaux calciques.[44]

#### **2.3.2.1. Mécanisme d'action :**

La gabapentine et la prégabaline sont des molécules connues pour leurs propriétés antiépileptiques. Ces deux molécules sont structurellement très proches. La gabapentine est un analogue du GABA, mais il semble qu'elle n'interagit pas comme agoniste des récepteurs GABA. Leurs mécanismes d'action diffèrent des autres antiépileptiques connus pour avoir une activité bloquante des canaux sodiques. En effet, ces deux antiépileptiques se fixent sur une sous-unité (alpha-2-delta) des canaux calciques voltages dépendants. Cette sous-unité, présente dans le ganglion sensitif de la corne dorsale de la moelle, est surexprimée après certaines lésions nerveuses périphériques. Cette fixation représente un mécanisme d'action spécifique de ces antiépileptiques dans la douleur neuropathique. Elle pourrait rendre compte de la diminution de la transmission glutamatergique. Ils agissent en réduisant le phénomène de sensibilisation centrale en réduisant l'excitabilité de la corne dorsale de la moelle après une

lésion nerveuse. C'est pourquoi les gabapentinoïdes sont des antihyperalgésiques et non des analgésiques. Il a été également montré que ces molécules pourraient avoir une action supra-spinale et jouer un rôle dans l'activation des contrôles inhibiteurs descendants.[44]

### **2.3.2.2.Pharmacocinétique :[45]**

Les actions des gabapentinoïdes se situent principalement sur un site intracellulaire et nécessitent une absorption active. Ils subissent un transport facilité à travers les membranes cellulaires par le biais de transporteurs d'acides aminés L (LAT) du système, car les deux médicaments sont structurellement similaires à l'acide aminé leucine. Les effets de la gabapentine chronique sont bloqués par un inhibiteur de ces transporteurs.[45]

#### **Absorption et distribution :**

La prégabaline est rapidement et complètement absorbée par rapport à la gabapentine. Les concentrations plasmatiques maximales sont observées en une heure contre 3 heures avec la gabapentine. La biodisponibilité orale de la prégabaline est supérieure à 90 % contre 30 à 60 % pour la gabapentine. Ces différences peuvent s'expliquer par le mécanisme d'absorption. Bien que les deux gabapentinoïdes soient absorbés dans l'intestin grêle, la prégabaline est également absorbée dans le côlon proximal. L'absorption de la gabapentine dépend uniquement des LAT qui sont facilement saturables, ce qui entraîne une pharmacocinétique dose-dépendante. Lorsque la dose de gabapentine augmente, la zone sous la courbe de concentration plasmatique (AUC) n'augmente pas proportionnellement. En revanche, la prégabaline a une absorption non saturable avec un profil pharmacocinétique linéaire et une biodisponibilité moins variable car elle peut être transportée par des porteurs en plus du LAT.<sup>12</sup> Les aliments n'ont qu'un léger effet sur le taux et l'étendue de l'absorption de la gabapentine, mais peuvent retarder considérablement l'absorption de la prégabaline sans affecter la biodisponibilité. Les gabapentinoïdes ne se lient pas aux protéines plasmatiques. Ils sont activement transportés à travers la barrière hémato-encéphalique par LAT-1. Les concentrations maximales de liquide céphalo-rachidien sont beaucoup plus longues à atteindre que les concentrations plasmatiques maximales, avec un temps médian de 8 heures.<sup>14</sup> Ils n'influencent pas les concentrations de neurotransmetteur spinal de glutamate, de noradrénaline, de substance P et de peptide lié au gène de la calcitonine.<sup>15</sup> Les deux sont hautement solubles dans l'eau et le volume de distribution de chacun est de 0,8 L/kg et 0,5 L/kg pour la gabapentine et la prégabaline, respectivement .[45]

### **Métabolisme et excrétion :**

Ils ne sont pas métabolisés par le foie et n'affectent pas le système du cytochrome P450. isoenzymes majeures du système du cytochrome P450. Cependant, une hépatotoxicité induite par les médicaments a été décrite dans des rapports de cas.<sup>16</sup> L'élimination se fait principalement par le rein et est proportionnelle à la clairance de la créatinine. L'accumulation peut se produire en cas d'insuffisance rénale, entraînant des effets indésirables.[45]

#### **2.3.2.3. Indication :[45]**

- Efficacité dans la douleur neuropathique périphérique
- Ils continuent d'être prescrits pour la gestion des maux de dos
- La prégabaline est souvent utilisée pour la gestion de la douleur chronique généralisée due à des affections telles que la fibromyalgie.
- Les gabapentinoïdes sont souvent utilisés en périopératoire dans le cadre d'une analgésie multimodale pour réduire la consommation d'opioïdes associée à de nombreux événements indésirables tels que nausées et vomissements, sédation et dépression respiratoire.
- Ils sont intégrés dans des voies de récupération améliorées, en particulier pour les arthroplasties de la hanche et du genou.
- Bénéfice sur l'anxiété préopératoire :
- La gabapentine et la prégabaline sont actives sur le trouble d'anxiété généralisée. Ce sont des molécules qui sont prescrites et ont une AMM dans cette indication. Leur action anxiolytique a été évaluée en préopératoire avec des résultats controversés.

#### **2.3.2.4. Effets indésirables :[45]**

Les effets indésirables sont fréquents avec les gabapentinoïdes, entraînant un taux d'arrêt d'au moins 11 %, mais les événements indésirables graves sont peu fréquents. Il n'est pas certain que l'incidence des effets indésirables varie entre les deux gabapentinoïdes car il n'y a pas de comparaisons directes. La substitution de la gabapentine par la prégabaline chez les répondeurs à la gabapentine a entraîné un soulagement amélioré de la douleur et moins d'événements indésirables. Cependant, les non répondeurs à la gabapentine qui ont eu des effets indésirables avec la gabapentine ont également subi des effets indésirables avec la prégabaline.

-Effets sur le système nerveux central :

Les étourdissements (19 %), la somnolence (14 %) et les troubles de la marche (14 %) sont les effets indésirables les plus courants.

-Effets gastro-intestinaux :

Les effets indésirables gastro-intestinaux tels que la distension abdominale, l'appétit anormal, la constipation, la bouche sèche et les nausées sont fréquents et sont liés à la dose, à l'exception de la constipation. L'œdème périphérique peut affecter 17% de tous les patients traités par la prégabaline et a été associé au développement de l'insuffisance cardiaque dans les rapports de cas. Cependant, une vaste étude de cohorte n'a pas trouvé d'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque avec la prégabaline par rapport à la gabapentine

-Gain de poids :

La prise de poids est courante avec les gabapentinoïdes et peut affecter jusqu'à un quart de tous les patients traités par la prégabaline

-Abuser :

On est de plus en plus conscient du potentiel d'abus des gabapentinoïdes, en particulier chez les personnes ayant des antécédents d'abus d'opioïdes. Il a été rapporté que les deux gabapentinoïdes stimulent des sentiments de sociabilité, d'euphorie, de calme et de relaxation et peuvent augmenter les effets psychoactifs d'autres drogues

-Retrait :

Les symptômes de sevrage sont fréquents et apparaissent entre 12 heures et sept jours après l'arrêt de l'utilisation, la plupart des cas survenant entre 24 et 48 heures.

#### **2.3.2.5. Surdosage :**

La toxicité de la gabapentine peut survenir chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Le risque de toxicité est plus élevé chez les patients dialysés. Les patients présentent des symptômes tels qu'une sédation accrue, une confusion, une démarche instable, des myoclonies, une ataxie, des spasmes épisodiques des jambes, un astérisis et des tremblements. Des recommandations pour des réductions de dose basées sur la clairance de la créatinine sont disponibles. Les patients sous hémodialyse peuvent nécessiter des doses supplémentaires après la dialyse, car la dialyse a éliminé environ 35 % de la gabapentine et

50 % à 60 % de la prégabaline. Les stratégies de dosage sont basées sur des études de pharmacocinétique et de toxicité mais les études confirmant leur efficacité font défaut. [45]

## IV. Stratégie d'analgésie postopératoire

### 1. Généralité

La douleur postopératoire (DPO) est, par définition, programmée. L'analgésie postopératoire (APO) peut et doit donc être programmée et anticipée. L'APO tient une place importante dans l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) en anesthésie-réanimation et joue un rôle clé en termes d'amélioration du résultat fonctionnel de la chirurgie et de réduction de la morbidité et de la mortalité postopératoires. L'évaluation de la douleur et de l'efficacité de l'APO est obligatoire car il est impossible de prévoir pour un patient et une intervention donnés le niveau de douleur et de consommation analgésique. [46]

Les analgésiques non morphiniques (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], néfopam) occupent une place importante dans les stratégies d'APO, comme agents uniques ou dans le cadre d'une analgésie multimodale. [46]

La morphine est l'agent qui se prête le mieux à une titration IV. Des besoins analgésiques. Parmi les autres opioïdes, la nalbuphine est surtout utilisée chez l'enfant. La buprénorphine doit être abandonnée. Le tramadol a une place importante dans les stratégies d'APO. La kétamine, agent antihyperalgésique, est utilisée à doses subanesthésiques dès l'induction anesthésique : elle réduit la consommation postopératoire de morphine et s'oppose au développement de l'hyperalgésie et de la tolérance aux opiacés. Les techniques périmédullaires d'analgésie locorégionale (ALR) constituent un moyen efficace d'APO. [46]

L'analgésie péridurale (APD), aux anesthésiques locaux et/ou aux morphiniques, a des indications après chirurgie abdominale majeure, thoracique et pelvienne.[46]

Le concept d'analgésie multimodale repose sur l'association de deux ou plusieurs produits ou techniques analgésiques pour améliorer la qualité d'analgésie et/ou diminuer l'incidence de leurs effets collatéraux. L'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques analgésiques est indispensable. Les évaluations doivent être répétées au repos et lors de situations susceptibles de majorer les phénomènes douloureux (toux, séances de kinésithérapie respiratoire ou des membres, etc.). Les douleurs persistantes et/ou chronicisées post chirurgicales ont parfois une incidence élevée (chirurgie thoracique, chirurgie mammaire, cure de hernies, etc.). [46]

## 2. Agents et techniques de l'analgésie postopératoire

### 2.1. Analgésiques non morphiniques :

Agents uniques ou associés aux morphiniques, leur place est importante dans les stratégies d'APO.

#### 2.1.1. Paracétamol

Le paracétamol est employé comme agent unique de l'analgésie (monothérapie) pour les douleurs d'intensité faible et moyenne, ou en association à d'autres agents antalgiques (bi- ou trithérapie) dans le cadre d'une analgésie multimodale. Compte tenu de la cinétique du paracétamol, il est plus efficace de débiter le traitement antalgique par une injection intraveineuse 30 à 60 minutes avant la fin de l'intervention.[47 ,48]

La dose unitaire optimale est de 1 g (15 mg kg<sup>-1</sup>), répétée toutes les 6 heures, soit une dose maximale de 60 mg kg<sup>-1</sup> j<sup>-1</sup>. Il existe vraisemblablement un effet plateau, comme en témoigne une épargne morphinique plus importante lorsque les douleurs sont modérées que lorsqu'elles sont sévères .[47 ,48]. Les concentrations efficaces dans le liquide céphalorachidien sont atteintes avec un décalage de 90 à 120 minutes par rapport aux concentrations plasmatiques. [49]

Le paracétamol est associé aux AINS ou aux morphiniques , dans le cadre de protocoles d'analgésie multimodale, notamment lorsque les douleurs postopératoires ont une composante inflammatoire majeure ou sont d'intensité modérée à forte. L'intérêt de l'association morphiniques-propacétamol a été démontré, en termes d'efficacité analgésique.[50 ,51] L'effet d'épargne morphinique est retrouvé dans de nombreux types de chirurgie, notamment orthopédique, après ligament plastie du genou , arthrodèse rachidienne et en chirurgie gynécologique .[50]

.Dans tous les cas, l'utilisation optimale du paracétamol passe par :

- une administration précoce, précédant la fermeture de l'incision chirurgicale ;
- une prescription systématique, à horaires fixes, toutes les 6 heures, respectant la cinétique de cet agent ;
- une association systématique à d'autres substances (morphiniques, AINS, néfopam, etc.) ou techniques analgésiques (blocs nerveux) face à des douleurs d'intensité modérée à sévère.[46]

### **2.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les AINS ont vu leur utilisation s'accroître de manière très importante dans le domaine de l'APO. Alternative puissante aux analgésiques morphiniques dans de nombreuses indications, ils sont utilisés comme agent unique ou en association au paracétamol, aux morphiniques ou aux blocs locorégionaux. [52]

#### **2.1.2.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens conventionnels (non sélectifs)**

Ils sont largement utilisés après la plupart des interventions chirurgicales, comme agents uniques ou dans le cadre de protocoles d'analgésie multimodale .Il n'existe pas d'études comparatives entre les différents AINS pour l'APO.[52]

Le kétoprofène est le seul AINS à disposer de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'administration intraveineuse postopératoire : la dose varie de 25 à 100 mg/12 heures par voie intraveineuse ou orale, sans dépasser 300 mg 24 h<sup>-1</sup> .Le naproxène et le diclofénac (150 mg 24 h<sup>-1</sup>) sont parfois employés per os, plus rarement par voie rectale. Les doses maximales quotidiennes et la durée maximale d'utilisation (2 à 5 jours) doivent impérativement être respectées. [53 ,54]

Dans la plupart des chirurgies-orthopédique, maxillofaciale et stomatologique , gynécologique, etc. les AINS sont plus efficaces que le paracétamol seul ou associé à la codéine ou au dextropropoxyphène. Ailleurs, l'AINS est insuffisant et de nombreuses associations sont proposées avec le paracétamol ou avec les opiacés .Les données expérimentales sont en faveur d'une action synergique entre AINS et opiacés chez l'animal et additive chez l'homme.[55]

L'effet d'épargne morphinique des AINS, constant quelle que soit la chirurgie, varie de 25 à 50 %. L'effet attendu est une moindre incidence des effets latéraux des opiacés (nausées, vomissements, prurit, dépression respiratoire, etc.).[52].Il en résulte une moindre consommation de morphine et une amélioration de l'analgésie à la toux et lors de la kinésithérapie respiratoire.[56]

L'association AINS-ALR est fréquente et induit une épargne morphinique significative, notamment après chirurgie orthopédique des membres. Après césarienne ,l'effet ne s'accompagne d'aucune majoration du risque hémorragique utérin. L'association aux AINS améliore la qualité de l'APO, notamment avec le kétorolac (30 mg) lors de blocs ilioinguinaux et ilio-hypogastriques pour cure de hernie inguinale.[57]

### **2.1.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens d'action anti-cyclo-oxygénase 2 préférentielle et sélective ou coxibs**

La sélectivité ne diminue pas l'efficacité analgésique mais ne l'augmente pas non plus. Le méloxicam (15 mg par voie rectale) est efficace au repos, à la toux et à la mobilisation après hystérectomie par voie abdominale. Après arthrodèse rachidienne, l'épargne morphinique est d'environ 35 % avec le célécoxib.[58]. Plusieurs études multicentrique retrouvent des données comparables après chirurgie orthopédique (chirurgie du pied, arthroplasties de hanche et de genou) et abdominale (cholécystectomie) avec le célécoxib (200 mg/8 à 12 heures). [57] et le parécoxib (40 mg/12 heures). Le parécoxib a fait l'objet de plusieurs études incluant plus de 2 000 opérés (arthroplasties de hanche et de genou, chirurgie thoracique, hystérectomies par voie abdominale...) , confirmant son efficacité analgésique, associée à un effet d'épargne morphinique variant de 30 à 50 % et à l'absence d'effets secondaires. Dans tous ces travaux, le célécoxib est comparé au kétorolac.[59]

### **2.1.3. Antalgiques purs :**

#### **2.1.3.1. Néfopam :**

Le néfopam n'interfère ni avec la ventilation, ni avec l'hémostase. Le rapport d'équianalgésie à la morphine varie de 1 : 2 à 1 : 3 et l'effet d'épargne morphinique varie de 20 à 50 % selon les études. [60 ,61] Il peut être associé aux AINS et au paracétamol. Le néfopam est utilisé chez l'adulte à la dose de 15 à 20 mg en injection i.v. lente, dose de puissance analgésique équivalente à 10 mg de morphine pour une latence de 15 à 20 minutes. L'efficacité analgésique est renforcée par la titration i.v. qui aboutit à des doses variant de 10 à 60 mg.[62]Nausées et vomissements sont observés chez 15 à 20 % des patients, incidence qui peut être diminuée par l'administration en perfusion lente (15 à 20 minutes) ou par l'administration avant le réveil de l'anesthésie.[63]

Le néfopam prévient et traite le frisson postopératoire : à la dose de 0,15 mg kg<sup>-1</sup>, il est supérieur à la clonidine (3 µg kg<sup>-1</sup>), sans induire de retard de réveil ou d'effets hémodynamiques. [64]

### **2.2. Analgésiques morphiniques :**

Les agents de la série des 4-anilinopipéridines (fentanyl,sufentanil...) sont régulièrement employés pour l'APO en secteurs de réanimation et de soins intensifs, mais ne font pas partie de l'arsenal habituel des services de soins chirurgicaux. L'hydromorphone et la morphine à

absorption immédiate, récemment commercialisées, n'ont pas été évaluées pour l'APO. L'emploi de la péthidine est abandonné.[46]

### **2.2.1. Morphine**

Utilisée depuis des millénaires, elle reste un agent de choix de l'APO, pour un coût très faible. Il n'existe pas de contre-indication à l'emploi de la morphine, quel que soit l'âge, pour les douleurs d'intensité sévère, EVA supérieure ou égale 07. Une adaptation des doses est nécessaire chez les sujets âgés (diminution de 30% la dose de l'adulte), les insuffisants rénaux et hépatiques. L'intensité et la latence de l'analgésie morphinique sont corrélées à la dose administrée. [65]. En cas d'insuffisance rénale, on assiste à l'accumulation de son métabolite principal, le M6G(morphine-6-glucuronide) et qui est 40 fois plus actif. Son effet analgésique est intense et sa demi-vie longue. [66]

Les besoins initiaux sont extrêmement variables d'un individu à l'autre et, par voie i.v., la morphine est l'agent qui se prête le mieux à une titration des besoins analgésiques. Celle-ci doit être employée quel que soit le mode d'administration ultérieur de la morphine. Les SSPI doivent disposer de protocoles de titration par les infirmiers anesthésistes (IADE) : le malade reçoit des bolus de 1 à 4 mg toutes les 5 à 7 minutes jusqu'à sédation de la douleur mesurée par l'une des méthodes précédemment décrites. La littérature renferme plusieurs propositions parmi lesquelles on peut retenir une titration i.v. initiale suivie d'une administration i.v. par une dose égale à la moitié ou aux deux tiers de la dose initiale. La première injection est réalisée 2 à 3 heures après et répétée [67]

De plus, bien que les opioïdes réduisent la douleur spontanée (douleur au repos), leur capacité à contrôler la douleur dynamique est limitée . Des preuves récentes suggèrent que la douleur dynamique peut contribuer à une altération physiologique postopératoire, et la douleur dynamique a également été identifiée comme un facteur de risque majeur dans le développement de la douleur postopératoire chronique persistante.[68]

### **2.2.2.Buprénorphine**

La dose proposée pour l'APO est de 0,3 mg pour une durée d'action de 8 à 10 heures. De fait, la buprénorphine est désormais surtout utilisée per os dans les programmes de substitution chez les toxicomanes. Par voie i.v., elle reste intéressante pour l'analgésie postopératoire chez des opérés ou des parturientes bénéficiant préalablement d'une substitution par la buprénorphine.[69]

### **2.2.3. Tramadol**

Dans les DPO le tramadol est indiqué en perfusion, dose de puissance analgésique équivalente à 5 à 10 mg de morphine. L'efficacité analgésique maximale est obtenue en 45 à 60 minutes et la durée d'action moyenne varie de 5 à 6 heures. Le relais est pris rapidement par voie orale par la forme immédiate ou la forme à libération progressive (LP) (150 mg/12 h) : la biodisponibilité par voie orale varie de 70 à 90 %. Elle approche 100 % lors de prises itératives et augmente également si le tramadol est pris concomitamment à des aliments.[70,71]

## **2.3. Antihyperalgésiques**

### **2.3.1. Kétamine**

La kétamine administrée en périopératoire diminue en moyenne la consommation de morphine de 15 mg à 24 heures, cette épargne morphinique est associée à une réduction modérée de 25% des nausées vomissement. Il n'a pas été montré d'autre bénéfice sur les effets secondaires de la morphine tels que la sédation et la rétention urinaires. La diminution de l'intensité de la douleur est significative à 6 h, 12 h et 24 h mais estimée de faible correspondant à moins de 1 point sur une échelle de 10 points. [72]

L'administration IV peut se faire par un bolus de 0,15 mg /kg (concentration plasmatique entre 60 et 90 ng/ml) jusqu'à un 0,5 mg /kg, bolus répétés et /ou perfusion IV continue 0,125 à 0,25 mg /kg/h. [72]

### **2.3.2. Les Gabapentinoïdes**

L'utilisation de gabapentine ou de prégabaline permet de réduire l'intensité douloureuse des 24 premières heures, la consommation de morphine et le risque de nausées-vomissement.[73]

Les deux agents sont néanmoins responsables d'une augmentation du risque de sédation et vertiges. La prégabaline est plus responsable de troubles visuels. Il n'y a aucun effet détectable sur la prévention de la douleur chronique post chirurgicale. [73]

## **2.4. Corticostéroïdes :**

La dexaméthasone en tant que corticostéroïde anti-inflammatoire est largement utilisée dans la pratique anesthésique pour prévenir les nausées et les vomissements. D'autres effets comprennent une amélioration de la qualité de la récupération et une réduction de la

fatigue.[68 ] De plus, la dexaméthasone à doses thérapeutiques réduit les scores de douleur postopératoire et la consommation d'opioïdes. Cependant, ces effets sont faibles et uniquement statistiquement significatifs et pourraient ne pas avoir de pertinence clinique.[68]

## **2.5. Techniques d'analgésies locorégionales périmédullaires**

L'interruption de la transmission des informations nociceptives en provenance de la périphérie, telle que la réalisent les anesthésiques locaux, seuls ou associés à d'autres agents (morphinomimétiques et agonistes  $\alpha$ -adrénergique), est un moyen efficace pour traiter des phénomènes dont l'origine est avant tout périphérique (afférences cutanées, musculaires, osseuses, tendineuses, des viscères et de leurs enveloppes).[46]

L'utilisation d'une technique d'ALR procure une analgésie intense, potentialise l'effet des agents analgésiques éventuellement associés par voie systémique et réduit de manière significative la morbidité et la mortalité postopératoires. [74 ,75.]Les techniques d'ALR périmédullaires trouvent en outre une justification dans leurs effets non analgésiques, et notamment l'atténuation des conséquences neuro-endocrino-métaboliques de l'agression chirurgicale et du stress, la réduction de l'hypercoagulabilité postopératoire et la diminution de la durée de l'iléus postopératoire.[76 ,77].

Qu'il s'agisse d'APO périmédullaire ou d'APO périnerveuse périphérique, les mêmes règles de sécurité s'imposent lors de la mise en place : l'installation d'une voie veineuse périphérique, d'un monitoring (électrocardioscope, pression artérielle non invasive, oxymètre de pouls), la disponibilité immédiate des médicaments et du matériel de réanimation cardiorespiratoire. Il en va de même des règles d'asepsie (au minimum : gants stériles, calot et bavette de protection). Les contre-indications aux techniques périmédullaires sont le refus du patient, les troubles spontanés ou acquis de l'hémostase, l'infection cutanée locale et les antécédents de chirurgie rachidienne avec ouverture méningée. [46]

### **2.5.1. Rachianalgésie :**

L'administration prolongée d'anesthésiques locaux peut en outre générer une irritation radiculaire transitoire, voire des effets neurologiques plus sévères à type de syndromes de la queue-de cheval, notamment mais non exclusivement avec les solutions hyperbares.[78]

L'injection d'une dose unique de morphiniques lors de la rachianesthésie peut être mise à profit pour l'APO.[79] Une dose unique de 0,1 à 0,3 mg de morphine procure une analgésie de 24 à 48 heures. Le risque de dépression respiratoire, présent de la 3<sup>e</sup> à la 15<sup>e</sup> heure, est

réduit et impose de ne pas dépasser la dose de 0,3 mg.[80] Cette technique paraît, en outre, faciliter le sevrage de la ventilation mécanique. Tombée en désuétude, cette technique a récemment été reprise avec les morphiniques liposolubles (fentanyl, sufentanil) . Après administration de 50 à 150 µg de fentanyl, Les scores de douleurs sont significativement abaissés au repos, à la toux et lors des mobilisations. La consommation analgésique est abaissée et les paramètres ventilatoires améliorés par comparaison à la morphine en ACP i.v. La combinaison en injection unique de morphine (0,5 mg) et de sufentanil (5 µg) est également proposée après pontage coronarien et permet un sevrage rapide sous couvert de conditions analgésiques.[81, 82]

### **2.5.2. Analgésie péridurale**

L'analgésie péridurale est l'élément clé du traitement de la douleur postopératoire après chirurgie thoracique, chirurgie abdominale dans la prise en charge analgésique des fractures de côtes . [83]

La pratique de l'analgésie péridurale a évolué. les solution anesthésique sont moins concentrées et ne dépassent pas 2 mg /ml. Elles sont associées à des adjuvants (sufentanil, clonidine ,neostigmine ) qui raccourcissent la durée d'installation de l'analgésie et diminuent l'incidence de bloc moteur et la quantité d'anesthésique local administré tout en préservant la qualité de l'analgésie . Les techniques ont également évolué .La rachi-péri combinée (injection intrathécale de sufentanil et péridurale d'anesthésique local à a l'avantage d'assurer un début d'analgésie très rapide et l'inconvénient de provoquer parfois des épisodes d'hypertonie utérine. [84]

Les avantages de l'analgésie péridurale :[96]

-Analgésie

-Atténuation de la réponse physiopathologique à la chirurgie

-Facilite le rétablissement de la motilité gastro-intestinale (en inhibant le débit sympathique, en réduisant la dose totale d'opioïde, et en atténuant l'inhibition du réflexe rachidien du tractus gastro-intestinale)

-réduction des complications pulmonaires postopératoires

-Le risque de l'analgésie péridurale :[96]

- Hématome, abcès, méningite .
- Migration de cathéter.
- Empêche ou retarde le diagnostic du syndrome de compartiment.
- Ponction durale.
- Lésion nerveuse ou à la moelle épinière.

## **2.6. Techniques d'analgésie locorégionales périphériques**

Les blocs locorégionaux périphériques occupent une place croissante au sein des stratégies d'APO, notamment pour la chirurgie des membres, étaient réalisés sous échoguidage combiné à la neurostimulation.[85]

Les blocs périphériques génèrent moins d'effets aderses que les ALR périmédullaires, puisqu'ils sont dénués d'effets neurologiques centraux, hémodynamiques et ventilatoires (sauf pour le bloc interscalénique), sauf injection intravasculaire accidentelle.[46]

Les avantages d'analgésie locorégionales périphériques :[96]

- Analgésie dynamique supérieure par apport aux opioïdes systémique.
- Offre une analgésie spécifique au site.
- Réduction des complication pulmonaire postopératoire, donc leurs effets secondaires .

Les risques d'analgésie locorégionales périphériques : [96]

- Migration du cathéter.
- Toxicité potentielle de l'anesthésique locale.
- Occultation d'une lésion nerveuse liée à la chirurgie.

### **2.6.1. Agents pharmacologiques :**

La bupivacaïne et la ropivacaïne sont utilisées pour l'APO et les doses moyennes en sont rappelées pour chaque site. La clonidine est utilisé couramment en association aux AL. [86]  
Les morphiniques paraissent intéressants lorsque le site opéré est le siège d'une pathologie inflammatoire, L'utilisation repose sur la mise en évidence de récepteurs morphiniques

périphériques au niveau des neurones afférents sensitifs primaires ainsi que des cellules inflammatoires. [87]

## **2.6.2. Techniques :**

### **2.6.2.1. Blocs du membre supérieur :**

Le bloc du plexus brachial procure une APO efficace. Pour l'analgésie des premières 12 heures postopératoires, une injection unique préopératoire d'AL est suffisante, que l'intervention soit réalisée sous ALR ou sous AG.[88]

L'inconvénient majeur est l'existence quasi systématique d'un bloc phrénique, amputant la fonction ventilatoire de 25 %, sans conséquences chez le sujet sain mais contre-indiquant cette technique chez l'insuffisant respiratoire. [88]

### **2.6.2.2. Blocs du membre inférieur :**

Les blocs nerveux périphériques des membres inférieures ont été largement développés en quelques années avec la neurostimulation électriques puis l'échographie ,au point de concurrencer les blocs périmédullaires .Ces blocs permettent une analgésie postopératoire efficace qui peut être prolongée et entretenue pendant plusieurs jours par la mise en place d'un cathéter plexique ou tronculaire afin la rééducation postopératoire . L'émergence de l'échoguidage en anesthésie régionale a entraîné une meilleure compréhension de l'anatomie et la naissance de nouvelles voies d'abord. [89]

### **2.6.2.3. Analgésie intra-articulaire :**

Initialement proposée pour l'acte chirurgical lui-même, elle été recentrée sur l'APO, essentiellement après arthroscopie diagnostique ou thérapeutique du genou et de l'épaule.[90]

### **2.6.2.4. Blocs du tronc et administration intrapéritonéale :**

Les blocs intercostal et paravertébral ont un intérêt limité pour traiter la douleur d'origine pariétale en chirurgie thoracique ou abdominale. Leur efficacité est inégale et leur mise en œuvre relativement complexe dans la mesure où des blocs étagés sont nécessaires. Les complications, rares mais sévères, sont le pneumothorax et l'injection périurale accidentelle.[46]

Le TAP bloc pourrait être intéressant lors de transplantation rénale, de néphrotomie, de prostatectomie ou de hernie inguinal.[91]

### **2.6.2 .5.Infiltrations locales :**

Les infiltrations correspondent à l'injection d'un agent analgésique directement sur le site opératoire sans nécessité d'un repérage nerveux anatomique précis. Le blocage des terminaisons nerveuses distales permet ainsi une analgésie de durée et d'efficacité variable .Ce sont des techniques simples, peu risquées, efficaces et faciles. les infiltrations sont un outil fondamental dans le développement de la chirurgie ambulatoire, et il faut savoir trouver, pour chaque patient et chaque chirurgie, la technique la plus adaptées.[92]

### **3. Concept d'analgésie multimodale :**

Ce concept repose sur l'hypothèse, vérifiée expérimentalement, que l'association de deux ou plusieurs produits ou techniques analgésiques permet d'améliorer la qualité de l'analgésie ou de diminuer l'incidence de leurs effets adverses comparé à l'utilisation isolée de l'un ou l'autre. L'action des différentes thérapeutiques analgésiques s'exerçant par des mécanismes sur des sites, périphériques ou centraux, différents, la combinaison de plusieurs produits peut avoir des effets additifs ou synergiques.

Les combinaisons analgésiques multimodales peuvent impliquer des agents non opioïdes, des opioïdes ou les deux :

-Paracétamol + néfopam :

L'intérêt de cette association, utilisée couramment après chirurgie peu douloureuse, a été récemment étudié(Effet additif avec le paracétamol) . [98]

Epargne morphinique par analgésie contrôlée était de 33% vs paracétamol seul. [97]

-Paracétamol + AINS

L'analgésie de l'association était supérieure au paracétamol seul dans 85 % des études et à un AINS seul dans 64 % des études. Une étude animale a rapporté une synergie de l'association.[99]

-Paracétamol + tramadol :

Une méta-analyse des essais cliniques randomisés menés dans les douleurs dentaires, orthopédiques et gynécologiques postopératoires montrait une supériorité analgésique de l'association tramadol–paracétamol par rapport à chacun des médicaments utilisés seuls (association supra-additive) .[100]

Son efficacité pour la prise en charge des douleurs après chirurgie peu douloureuse a été bien montrée. [99]

-Néfopam + AINS :

L'association permet une synergie analgésique importante. [97]

-AINS + morphine :

Cette association est la plus intéressante en termes d'épargne morphinique. Des études animales ont montré une synergie de l'association AINS-morphine. [101]

Les recommandations de la SFAR sur la prise en charge de la douleur postopératoire recommandent d'associer un AINS à la morphine « en dehors de contre-indication » sans dépasser 5 jours dont 48 H par voie IV.[97]

Les bénéfices varient selon la méthodologie des études publiées [93] :

-Analgésie identique obtenue par des doses moindres des produits utilisés.

-Epargne morphinique.

-Réduction des scores de douleur.

-Réduction des effets secondaires.

-Amélioration en termes de morbidité postopératoire.

En termes économiques, peu d'études ont jusqu'à présent été consacrées à l'économie ou au surcoût éventuellement générés par ces méthodes. Par voie systémique, l'analgésie multimodale associe généralement un opiacé et un agent non morphinique (AINS ou paracétamol) avec des résultats variables [94] , souvent intéressants sur les douleurs de type dynamique, associées par exemple à la toux ou à une rééducation fonctionnelle, habituellement mal calmées par les seuls morphiniques. L'association d'un analgésique non morphinique à une analgésie locorégionale aux AL n'apporte pas de gain analgésique par comparaison à l'ALR seule. Par voie orale, les produits utilisables sont nombreux et il existe des associations « analgésique non morphinique opiacé » (paracétamol-codéïne, paracétamol-tramadol), utiles sur des douleurs d'intensité modérée ou en relais d'agents plus puissants. Par voie intraveineuse, la pharmacopée française met à notre disposition pour le moment le kétoprofène et le propacétamol. Le piroxicam ne possède l'AMM ni pour la DPO, ni pour la

voie i.v. La coprescription de deux analgésiques non morphiniques est possible et fréquente, particulièrement le paracétamol et un AINS, et peut de même s'intégrer dans une trithérapie analgésique en association avec un morphinique. La qualité d'analgésie est particulièrement intéressante sur les douleurs dynamiques. D'autres associations sont possibles par voie générale, par exemple avec la kétamine. Ces associations analgésiques visent également à diminuer l'incidence des effets secondaires des morphiniques, dont la plupart sont dose dépendants (nausées, vomissements, dépression respiratoire) .[95]

#### **4. Gestion de la DPO chez les receveurs et donneurs du rein**

La greffe du rein a évolué au fil du temps en tant que méthode définitive pour les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, qui est reconnue lorsque 85 à 90 % de la fonction rénale a disparu. Le succès de la greffe dépend de la sélection de donneurs et de receveurs vivants de bonne qualité. [109]

Le nombre croissant de patients en attente de greffe a poussé les autorités de santé à développer le don d'organe donneur vivant, et à élargir de plus en plus le cercle des donneurs potentiels. L'une des principales préoccupations d'un patient subissant une intervention chirurgicale est la douleur post-opératoire. Une mauvaise prise en charge de cette dernière pourrait avoir un impact négatif sur le ressenti du don. [110]

La gestion analgésique de la transplantation rénale est difficile en raison de multiples problèmes sous-jacents dus à l'insuffisance rénale chronique. Une analgésie inadaptée peut avoir un retentissement majeur chez le donneur et le receveur de rein. Sa récupération et sa qualité de vie peuvent être altérées. C'est pourquoi l'évaluation et la prise en charge optimale de la douleur sont capitales.[111]

## **4.1. Analgésie après transplantation rénale**

### **1. Les limites arsenal**

Les modifications pharmacocinétiques induites par l'insuffisance rénale sévère réduisent notre arsenal antalgique. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, sont largement contre-indiqués du fait de la diminution de la perfusion glomérulaire qu'ils induisent. L'utilisation des opioïdes et notamment de la morphine doit être prudente, car la clairance de son métabolite actif est réduite, prolongeant l'effet clinique et exposant le patient aux effets indésirables. Le Fentanyl et le Sufentanil qui sont préférentiellement administrés en peropératoire. En effet ses métabolismes hépatiques et l'absence des métabolites actifs en font une bonne alternative à la morphine pour la prise en charge de la douleur aiguë chez l'insuffisant rénal sévère. [112]

Les méthodes alternatives à l'administration intraveineuse de morphiniques prennent tout leur intérêt dans la prise en charge de la douleur du patient transplanté rénal.

Cependant, l'ALR neuroaxiale comme l'analgésie péridurale est controversée en raison du risque de complications hémorragiques locales. En effet l'insuffisance rénale chronique est sujette à des troubles de l'hémostase. D'autre part, certains transplantés bénéficieront de dialyse post opératoire avec injection d'héparine. Ces différents éléments font de l'analgésie péridurale péri opératoire une technique risquée chez ces patients. [113]

### **2. TAP BLOC ET QL BLOC**

La transplantation rénale relève d'une chirurgie abdominale rétro péritonéale ce qui limite la composante viscérale profonde de la douleur. La douleur post opératoire est donc principalement pariétale. La transplantation rénale est une indication très favorable pour la réalisation d'un TAP bloc et QL bloc.

# **PARTIE PRATIQUE**

# I. Introduction

La douleur, comme résultante des soins de santé, est à l'origine de perte de productivité et d'une mauvaise qualité de vie, constituant ainsi un fardeau majeur pour la société et pour la santé publique [104]. Il va sans dire que l'acte chirurgical reste le soin de santé le plus pourvoyeur de douleur. Plus une chirurgie est longue, plus elle est compliquée, plus elle implique un nombre important d'organes ou de viscères et, enfin, plus son incision est étendue et plus l'intensité de la douleur sera élevée et plus le risque d'utilisation de dérivés morphiniques et donc d'induire une hyperalgésie post opératoire est élevé. Car, paradoxalement, c'est par rapport à ce vécu douloureux que le patient juge l'efficacité du soin ce qui pousse certaines équipes à passer rapidement aux paliers supérieurs en matière de prescription de l'antalgique exposant les patients aux risques non négligeables de l'emploi de ces molécules.

Ceci-dit, la prise en charge répond à un objectif humaniste, éthique et de dignité de l'homme en raison des retentissements physiques et psychiques [105]. Ceci est d'autant plus vrai que l'opéré est sain de toute pathologie et que l'objectif de l'intervention est de fournir un organe à un patient en attente afin d'améliorer ses espérance et qualité de vie comme c'est le cas de la greffe rénale.

Se pose alors la problématique d'améliorer l'expérience chirurgicale de l'opéré sans pour autant l'exposer au risque toxique de certains antidouleurs. Surtout, lorsque le patient présente une modification physiologique telle que l'insuffisance rénale qui conduit à une accumulation non sans danger des médicaments prescrits.

Au service d'anesthésie et de réanimation de l'E.H.S. transplantation d'organes et de tissus de Blida, où des greffes rénales sont régulièrement réalisées, mais où d'autres interventions chez des insuffisants rénaux ont lieu presque quotidiennement.

On croit avoir trouvé la solution idoine à ce casse-tête et qui permet à la fois de réduire la douleur post-opératoire à des seuils acceptables qui permettent une réhabilitation rapide et assurent le meilleur vécu de l'aventure « transplantation » au donneur et au receveur sans pour autant avoir recours à une consommation élevée d'antalgiques opioïdes.

En effet, l'équipe d'anesthésie et de réanimation de l'E.H.S. T.O.T. a délibérément opté pour la généralisation des blocs de parois tels le TAP bloc et le QL bloc. Mais qu'en est-il vraiment sur le terrain ? Ce protocole antidouleur est-il réellement efficace ? A-t-il permis une réelle réduction de la consommation de morphinomimétiques en post-opératoire ?

## **II. Matériels et méthodes**

## **1. Objectifs de l'étude :**

### **1.1. Objectif principale :**

Jugée l'efficacité de protocole antidouleurs mise en place sur la diminution de la douleur post opératoire par une évaluation de la douleur post opératoire à H0 , H6 , H12 et H24 par une échelle EVA .

### **1.2. Objectifs secondaires :**

- Diminution de l'effet toxique des médicaments anti douleur,
- Réduction du risque de passage à la chronicité de la douleur ou de l'émergence d'une hyperalgésie post opératoire.
- Réhabilitation précoce du patient

## **2. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective.

## **3. Lieu et période d'étude :**

L'étude a été réalisée au service d'anesthésie et de réanimation de l'E.H.S. T.O.T. entre le 22 février et le 28 juin 2021.

## **4. Population d'étude :**

L'étude a été porté sur 6 couples (12 patients) donneur-receveur parmi 28 couples (56 patients) admis de janvier à juin ayant reçu comme protocole analgésique un bloc de paroi + antalgiques.

### **4.1. Critères d'inclusion :**

Patients adultes a partir de 18 ans insuffisants rénaux candidats à une transplantation rénal et les sujets sains candidats au don rénal

### **4.2. Critères d'exclusion :**

Patient mineur

## **5. Recueil des données :**

Les données ont été collectées pour chaque patient de façon individuelle par l'interrogatoire et à partir des fiches d'anesthésie, de traitement et de surveillance du patient dans les services d'hospitalisation. Puis retranscrites sur une fiche que nous avons établi pour l'étude et comportant des données cliniques et anamnestiques, le diagnostic, les différents traitements

reçus depuis l'admission du patient au bloc opératoire et l'évaluation de l'intensité de la douleur par l'échelle visuelle analogique (EVA) notamment en SSPI à H0, H6, H12 et à H24 au service hospitalier.

Ces fiches ont été mises à jour en fonction de l'évolution en postopératoire du patient

### FICHE D'EXPLOITATION



Nom et prénom: .....

Age: ..... Tél

Sexe:      M       F

SERVICE :.....

Pathologie opéré : .....

**Antécédents :** .....

**Chirurgicaux:** .....

**Médicaux:** .....

**Traitements antérieurs et en cours :**

.....

**EVA à l'entrée de bloc opératoire :**

.....

**Protocole d'analgésie prodigué au bloc :**

.....

**Salle surveillance post interventionnelle :**

-EVA au service ≈ H0 (1 à 10) :

.....

**Protocole d'analgésie prodigué au service :**

.....

-EVA au service ≈ H06 (1 à 10) :

.....

-EVA au service ≈ H12 (1 à 10)

.....

-EVA au service ≈ H24 (1 à 10)

.....

## **6. Méthodologie :**

Notre étude a débuté dans la salle de préanesthésie du bloc opératoire. En effet tout patient, avant de subir une intervention chirurgicale, doit bénéficier d'une consultation d'anesthésie, dans le but de minimiser les risques liés à L'anesthésie d'une part, d'autre part les risques liés à la chirurgie. On a récupéré à partir de son dossier médical les données suivantes : sexe, âge, antécédents médicaux.

### **6.1. En peropératoire :**

#### **A. Analgésie IV :**

Tous les patients (donneurs / receveurs) ayant subi une Anesthésie générale ont bénéficié D'une analgésie par la Fentanyl ou Sufentanil (induction et entretien) et le dexaméthasone 8 mg IV

30 mn avant la fin de l'intervention les malades ont reçu du paracétamol (1g) seul ou associé aux néfopam (20mg).

#### **Blocs de paroi :**

Tous nos receveurs ont reçu un protocole à base de TAP bloc unilatéral du côté à opérer.

Tous nos donneurs ont reçu un protocole à base de QLB bloc unilatéral du côté à opérer.

Après une asepsie stricte de la zone d'injection et à l'aide d'un échographe, le médecin réanimateur repère l'espace d'injection situé entre l'oblique interne et le muscle transverse (TAP bloc) et dans la paroi abdominale postérieurs (QLB) , où il injecte un mélange de 20ml fait de Bupivacaïne 5% (100mg-150mg) et de Xylocaïne 2% ou de Bupivacaïne seule à 2,5 % plus ou moins la clonidine avec une aiguille échogène à biseau court (30° à 45°) d'une longueur de 50 à 100 mm d'après la corpulence du patient.

### **6.2. En postopératoire :**

-Le paracétamol perfusion 1g (Perfalgan®) chaque 6 h seul ou associe ou Acupan 20mg/8h

-Tamgésic 0.3 mg une ampoule /8h.

### **6.3. Evaluation de la DPO :**

On a évalué la présence ou l'absence de la douleur, et son intensité avec une échelle visuelle analogique (EVA) .Le suivi et l'évaluation de la douleur ont été faits en plusieurs intervalles de temps, pour mieux vérifier l'efficacité de la technique.

H0	H6	H12	H24
----	----	-----	-----

#### **6.4. Critères de jugements :**

Critères de jugement de l'efficacité ou de l'échec de l'antalgique utilisé. (Le passage d'un palier à un autre).

##### **A. Douleur :**

###### **EVA :**

- 0 à 3 : Douleur légère à modérée
- 4 à 6 : Douleur modérée à sévère
- > 6 : Douleur sévère à intense

##### **B. Antalgique :**

###### **L'état du patient :**

Calme : efficacité analgésique

Agité à la moindre stimulation : efficacité moyenne

Agité spontanément : échec de l'analgésie.

###### **Nausées et vomissements :**

Négatif : 0 à 1 fois de H0 à H6 post opératoire.

Positif : >2 fois de H0 à H6 post opératoire.

#### **6.5. Variables étudiées :**

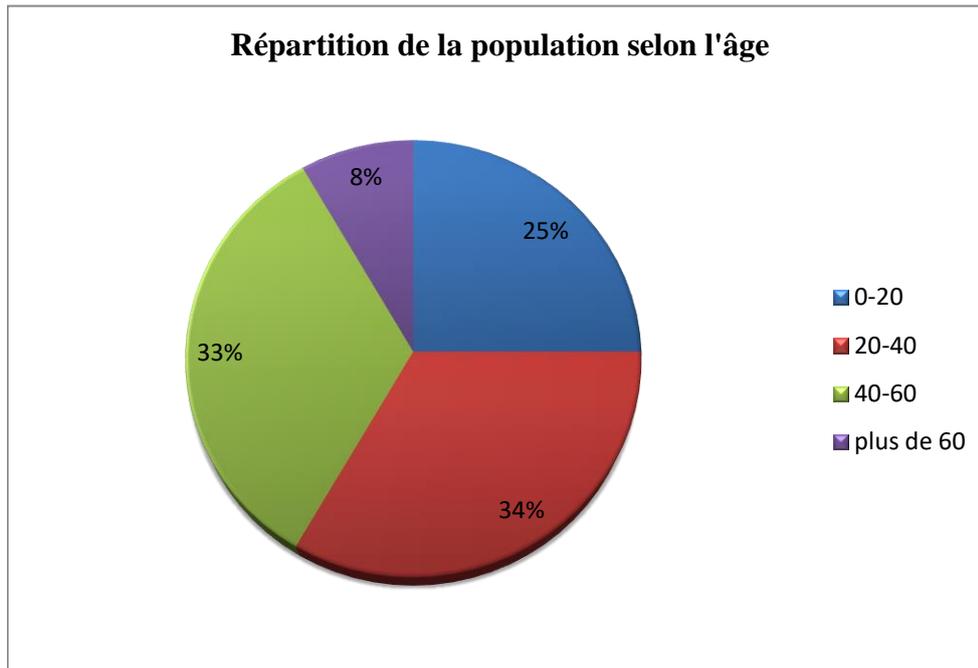
- L'âge.
- Le sexe.
- Le poids.
- Les antécédents.
- Fonction rénal.
- Le morphinique utilisé pour l'anesthésie.
- L'adjuvant anti douleur.
- L'intensité de la douleur.

# Résultats

## 1. Répartition de la population selon l'âge :

Il a été clairement établi que l'âge joue un rôle dans le vécu de l'expérience douloureuse. En effet, plus une personne est jeune, plus elle est susceptible de moins supporter la douleur.

Dans notre étude 3 patients avaient entre 0 et 20 ans, 4 entre 20 et 40 ans, 4 entre 40 et 60 ans et 1 patient plus de 60 ans, avec des extrêmes d'âges allant de (18 ans à 88 ans )



**Tableau 03 : Répartition de la population selon l'âge**

### Interprétation :

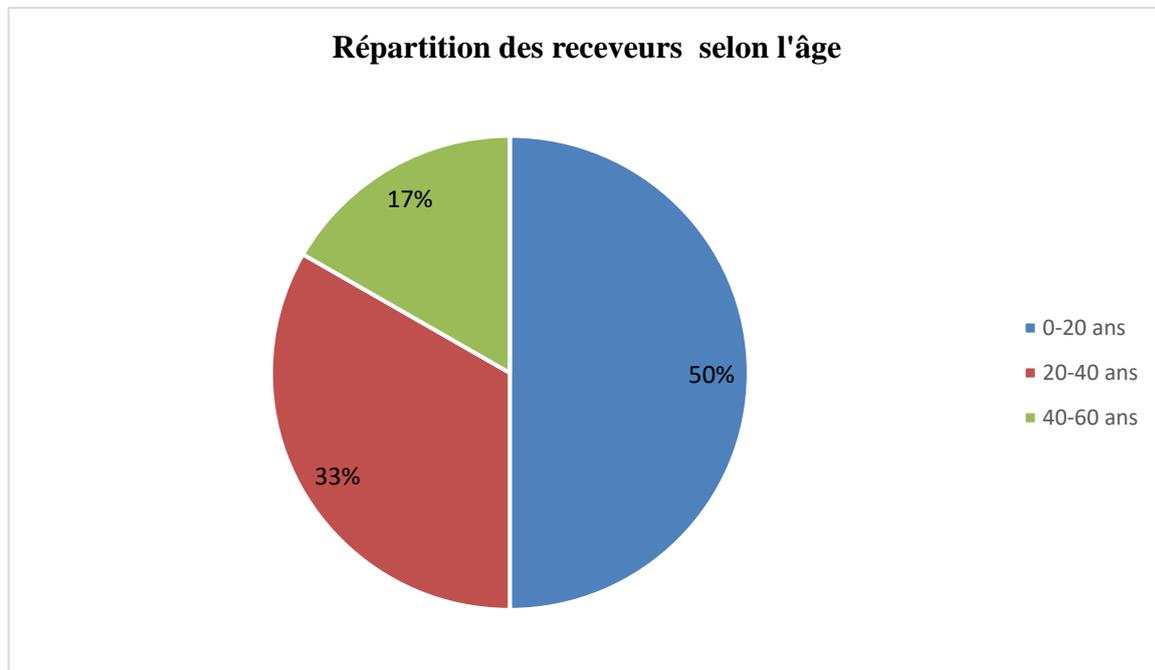
La moyenne d'âge de la population étudiée est de 37ans avec :

- 25% des patients avaient entre 0 et 20 ans avec un âge moyen de 18 ,66 années
- 33.33% des patients avaient entre 20 et 40 ans avec un âge moyen de 32 ,25 années
- 33.33% des patients avaient entre 40 et 60 ans avec un âge moyen de 50 années
- Un seul patient âgé de plus de 60 ans soit 8.33%

Il ressort clairement que notre population d'étude est composée majoritairement de sujets jeunes. 60% de nos patients ont moins de 40 ans et ont très probablement une appréhension majorée de la douleur avec un seuil de tolérance bas.

## 2. Répartition des receveurs selon l'âge :

Dans notre étude 3 receveurs avaient entre 0 et 20 ans, 2 entre 20 et 40 ans et un receveur de 49ans.



**Tableau 04 : Répartition des receveurs selon l'âge**

### Interprétation :

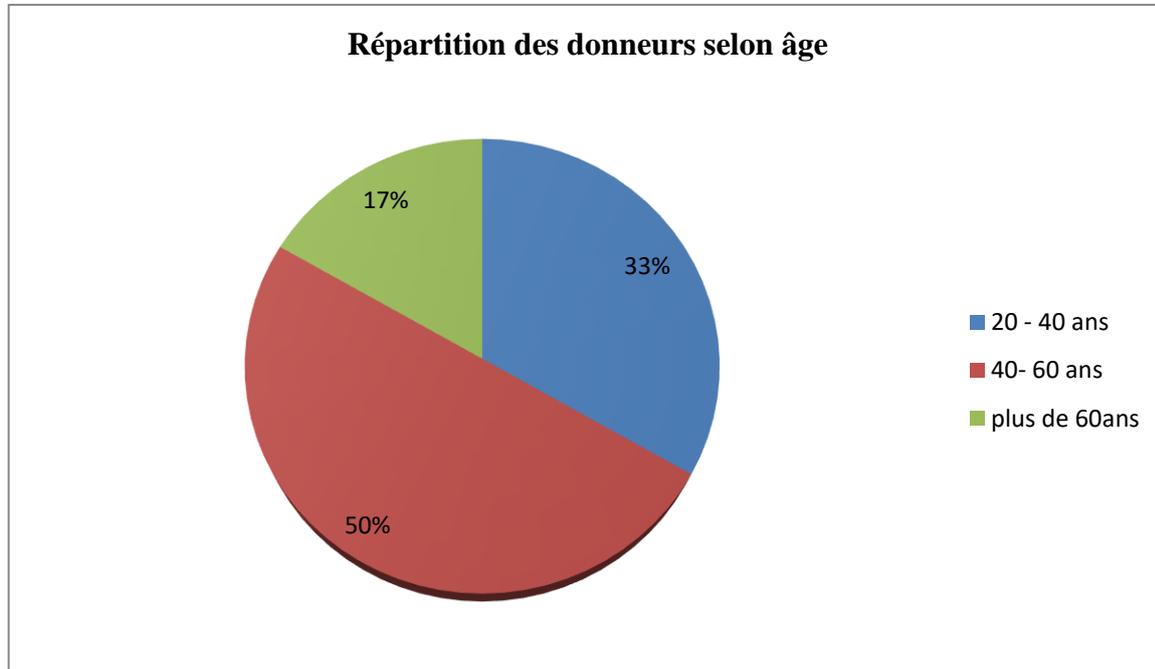
La moyenne d'âge des receveurs étudiés est de 27 ans avec :

- 50% des receveurs avaient entre 0 et 20 ans avec un âge moyen de 19 années
- 33.33 % des receveurs avaient entre 20 et 40 ans avec un âge moyen de 29,5 années
- Un seul receveur avait plus de 40 ans (49 ans) représentant 16.66

Notre population de receveurs, faite exclusivement d'insuffisants rénaux au stade terminal est composée à 100% de sujets de moins de 50 ans, 83% ont moins de 40 ans avec un seuil particulièrement bas de tolérance à la douleur. Cette population sera particulièrement sensible à l'échec du protocole anti douleur mis en place.

### 3. Répartition des donneurs selon l'âge :

Dans notre étude 2 donneurs avaient entre 20 et 40 ans, 3 entre 40 et 60 ans et un donneur de 62ans



**Tableau 05 : Répartition des donneurs selon l'âge**

#### Interprétation :

La moyenne d'âge des donneurs étudiés est de 47 ans avec :

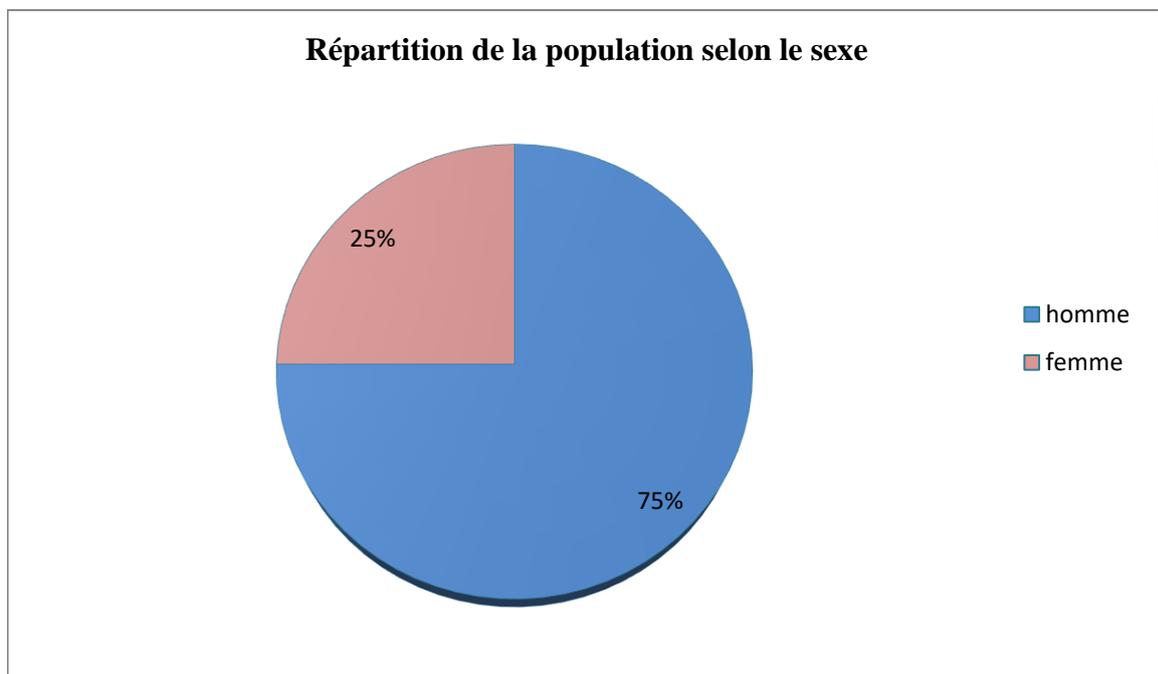
- 33,33% des donneurs avaient entre 20 et 40 ans avec un âge moyen de 35 années
- 50 % des donneurs avaient entre 40 et 60 ans avec un âge moyen de 50 années
- Un seul donneur était âgé de plus de 60 ans (62 ans) soit 18.33%.

A l'inverse des receveurs, les donneurs avaient majoritairement plus de 40 ans (69% de la population), mais la lombotomie étant un geste nettement plus douloureux que l'incision iliaque. Ceci risque d'abaisser le seuil de tolérance de ces derniers à la douleur.

#### 4. Répartition de la population selon le sexe :

Certains auteurs ont évoqué sans jamais le prouver que le sexe du patient jouait un rôle dans la sensibilité aux stimulations nociceptives. Les hormones féminines jouant un rôle anti inflammatoire, les femmes seraient plus résistantes à la douleur.

Dans notre étude 3 patients sont de sexe féminin et 9 patients de sexe masculin.



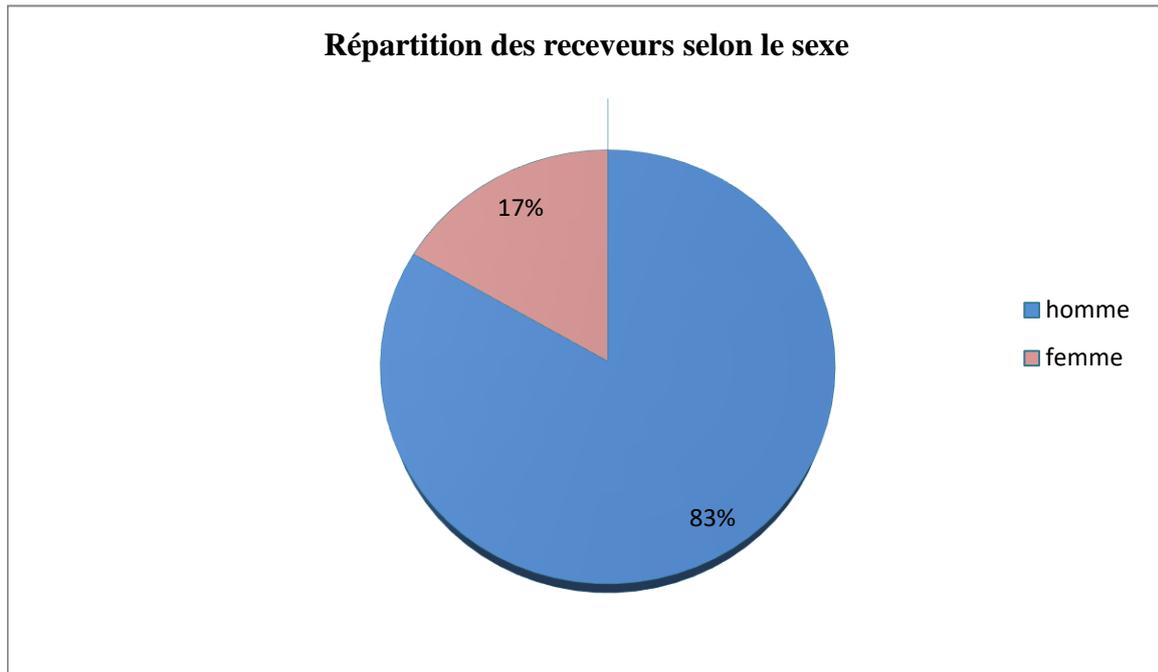
**Tableau 6 : Répartition de la population opérée selon le sexe.**

#### **Interprétation :**

Dans notre population, les hommes sont majoritaires avec 75% de l'échantillon. Si le sexe joue effectivement un rôle dans la sensibilité à la douleur, notre population serait particulièrement encline à avoir mal.

## 5 .Répartition des receveurs selon le sexe :

Dans notre étude un receveur de sexe féminin et 5 receveurs de sexe masculin



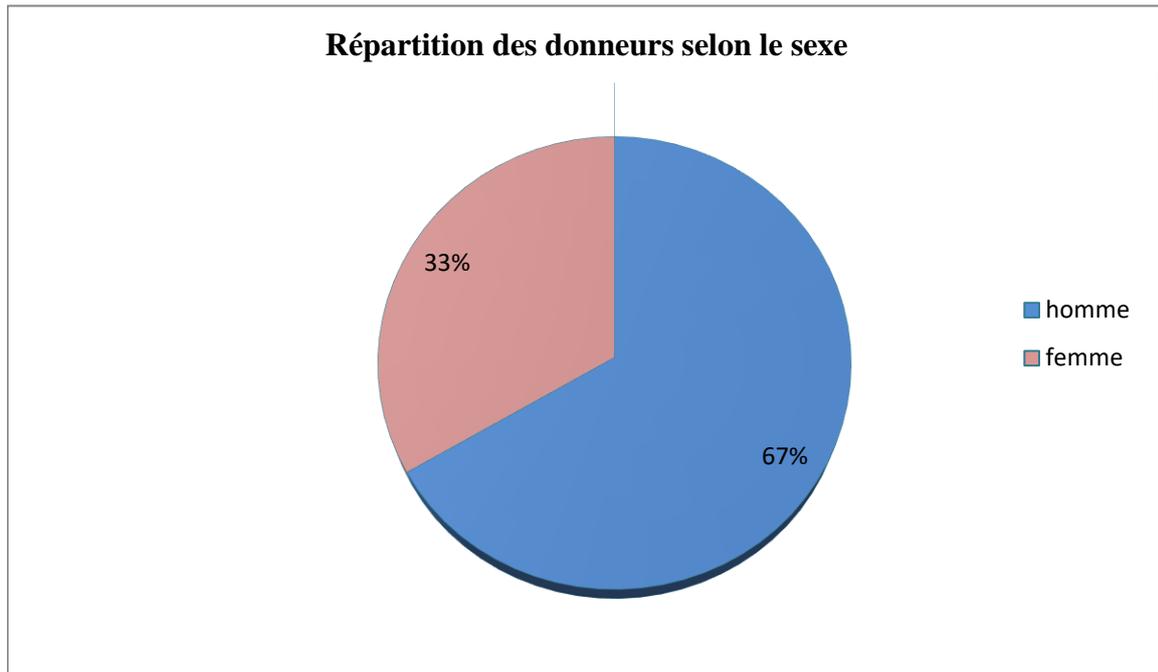
**Tableau 7 : Répartition des receveurs selon le sexe.**

### **Interprétation :**

Dans notre population de receveurs est majoritairement masculine à hauteur de 83%.

## 6. Répartition des donneurs selon le sexe :

Dans notre étude 2 donneurs de sexe féminin et 4 donneurs de sexe masculin



**Tableau 8 : Répartition des donneurs selon le sexe.**

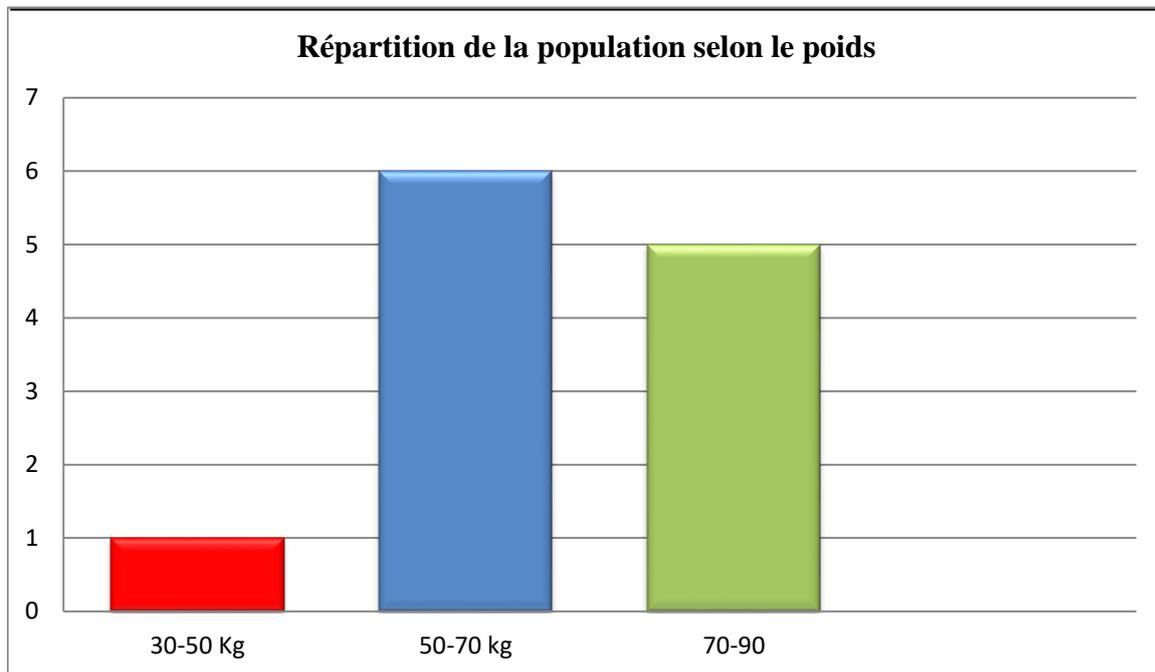
### **Interprétation :**

Dans notre population, 67% des donneurs sont de sexe masculin et 33% de sexe féminin.

## 7. Répartition de la population selon le poids :

En plus d'un impact direct sur la taille de l'incision et la durée de l'intervention deux facteurs importants dans la genèse de douleur post opératoire, le poids est le principal facteur conditionnant la posologie des anesthésiques locaux et des antidouleurs.

Dans notre étude, un patient avait un poids entre 30-50 kg, 6 patients avaient un poids entre 50-70 kg et 5 patients avaient un poids entre 70-90 kg.



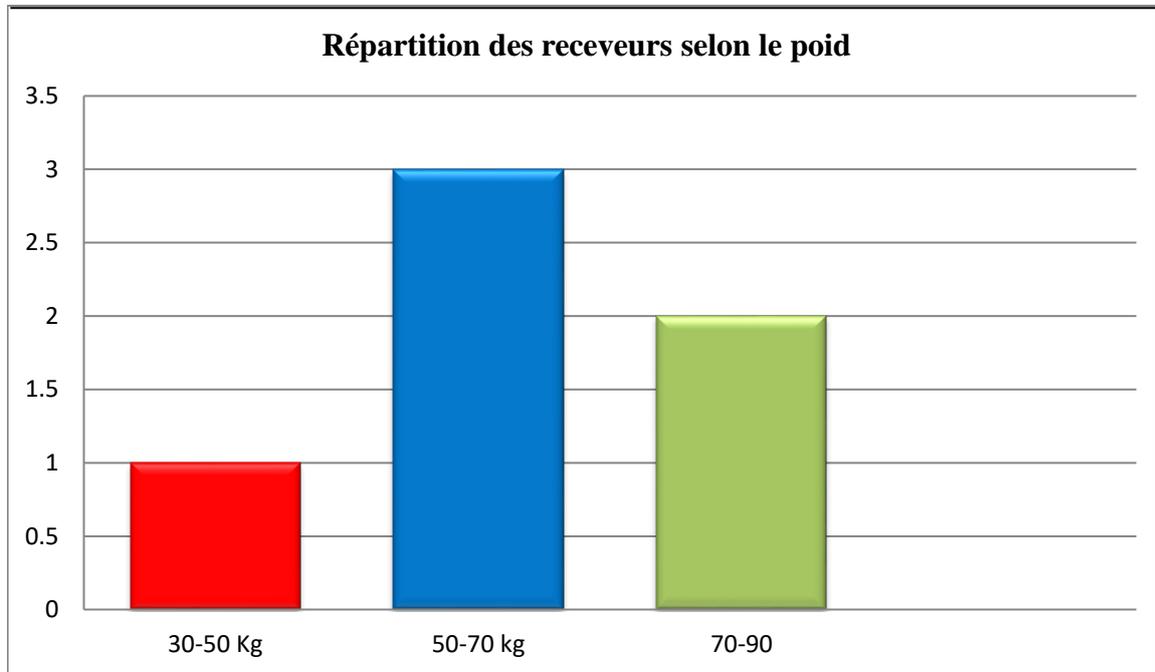
**Tableau 9 : Répartition de la population selon le poids**

### Interprétation :

Notre population étudiée a un poids moyen de 70.65 kg, elle n'avait donc pas d'excès pondéral pouvant induire des difficultés chirurgicales expliquant une douleur post-opératoire excessive. Aussi, aucun ajustement des posologies des anesthésiques locaux ou des drogues d'induction anesthésique n'était indispensable.

## 8. Répartition des receveurs selon le poids :

Dans notre étude, un receveur avait un poids entre 30- 50 kg, 3 receveurs avaient un poids entre 50-70 kg et 2 receveurs avaient un poids entre 70-90 kg.



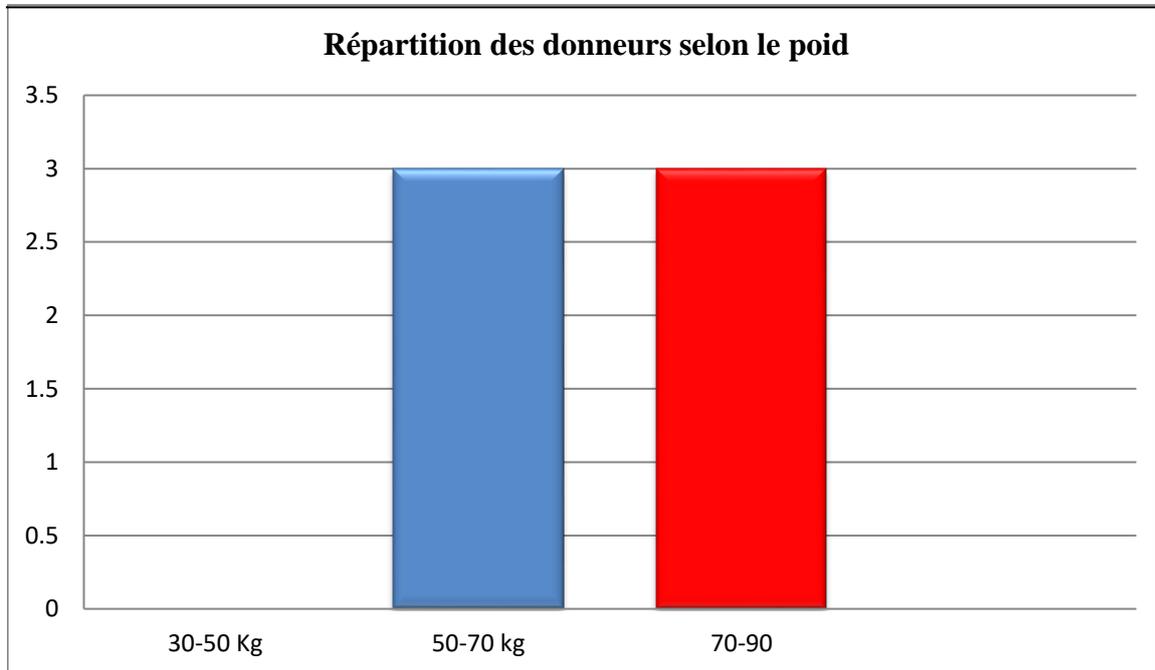
**Tableau 10 : Répartition des receveurs selon leur poids**

### Interprétation :

Nos receveurs avaient un poids moyen de 63,5 kg.

## 9. Répartition des donneurs selon le poids :

Dans notre étude, 3 donneurs avaient un poids entre 50-70 kg et 3 donneurs avaient un poids entre 70-90 kg.



**Tableau 11 : Répartition des donneurs selon leur poids**

### Interprétation :

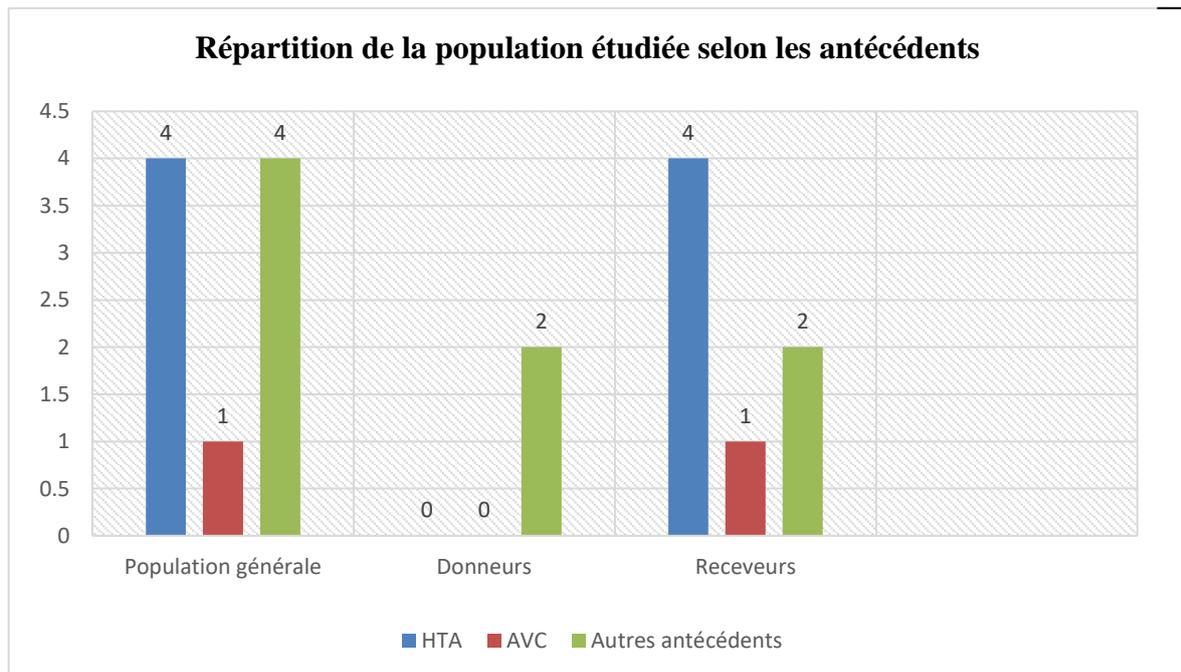
Le poids moyen des donneurs était de 77,8 Kg. La moitié de la population avait un poids de plus de 75 kg. Ceci est un facteur gênant pour le chirurgien et pourvoyeur de douleurs post opératoires.

## 10. Répartition de la population étudiée selon les antécédents :

Les antécédents du patient peuvent jouer un rôle dans la perception de la douleur (comme le diabète) ou dans la toxicité et le retard d'élimination de certains médicaments (néphropathie hypertensive).

Dans notre population, nous avons recensé :

- 4 patients hypertendus (4 receveurs)
- Un antécédent d'AVC chez un receveur.
- 4 patients avaient d'autres antécédents : un receveur souffrait d'hyperthyroïdie, un donneur souffrait d'allergie de contact, ainsi que un receveur et un donneur étaient tabagique, pour le receveur a été refusé une année à l'avance.



**Tableau12 : Répartition de la population étudiée selon les antécédents**

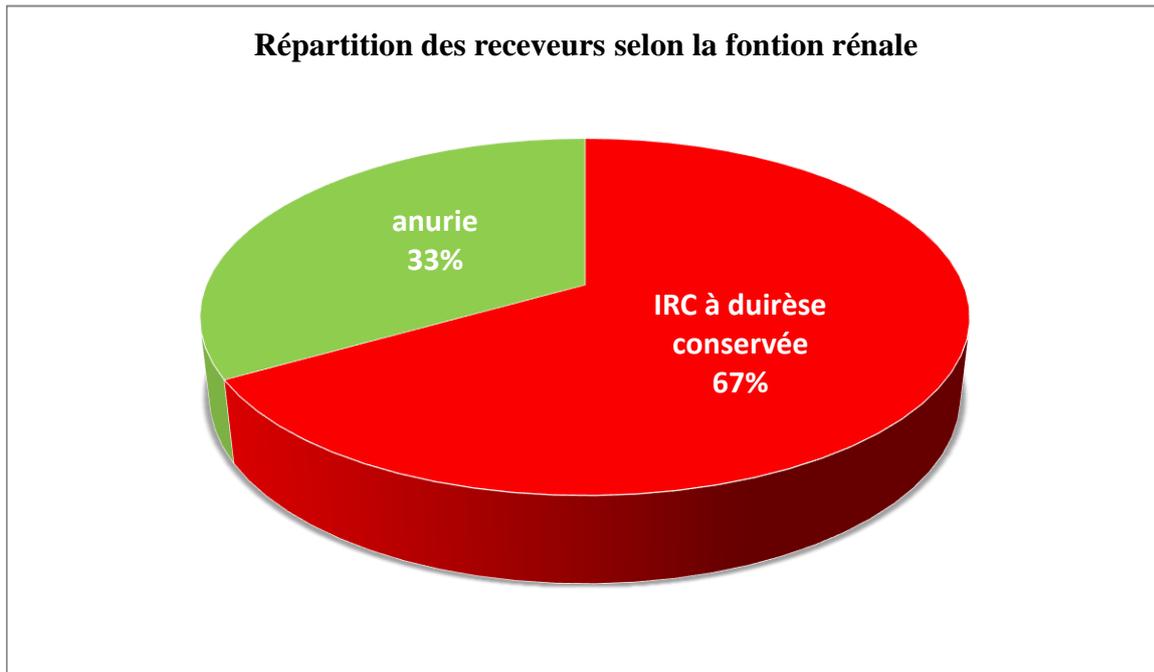
### Interprétation :

Dans notre population, les deux tiers des receveurs étaient hypertendus dont un avait compliqué d'un AVC.

### 11. Répartition des receveurs selon la fonction rénale :

L'insuffisance rénale expose au risque toxique des médicaments et à l'augmentation de la durée d'action des morphiniques utilisés pour l'induction anesthésique.

Dans notre étude, 4 receveurs avaient une IRC à diurèse conservée, 2 étaient anuriques.



**Tableau 13 : Répartition des receveurs selon la fonction rénale**

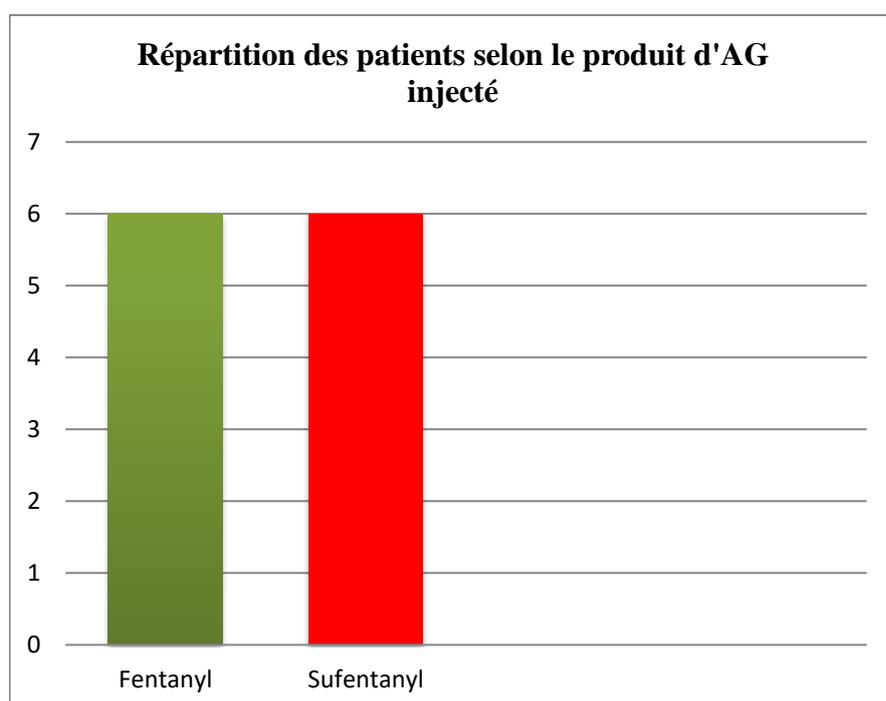
#### **Interprétation :**

Dans notre population, la majorité des receveurs conservaient une diurèse.

## 12. Répartition des patients selon le morphinique utilisé pour leur anesthésie :

L'induction anesthésique ainsi que son entretien font appel à des dérivés puissants de la morphine. Ceux-ci diffèrent par leur pic sérique, leur puissance, leur cinétique et leur délai d'action. Ils ont tous en commun une élimination rénale et donc voient leur durée d'action augmentée en cas d'insuffisance rénale comme c'est le cas de nos receveurs.

Dans notre étude, 6 patients ont reçu de la Fentanyl et 6 le Sufentanyl.



**Tableau 14 : Répartition des patients selon le produit d'AG injecté**

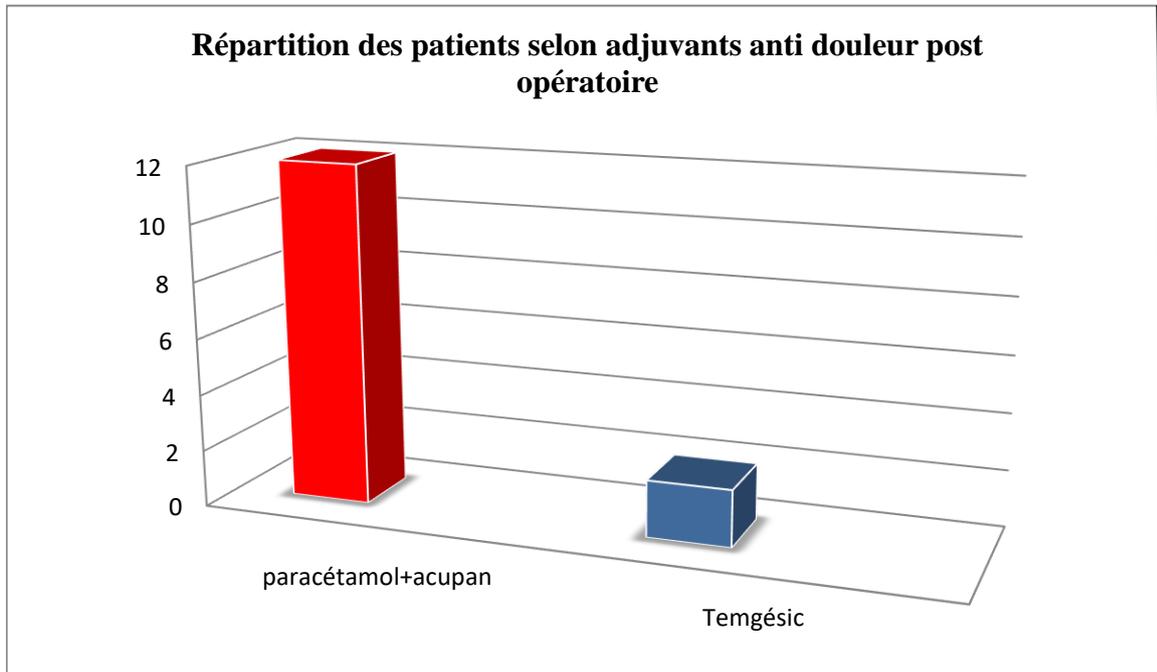
### Interprétation :

La moitié de notre population a reçu dans son protocole anesthésique du Sufentanyl (3 donneurs et 3 receveurs), l'autre de la Fentanyl. Ceci ne s'inscrivait pas dans le cadre d'un protocole mais dépendait de la disponibilité des drogues.

### 13. Adjuvants anti douleur postopératoires :

Tous les patients ont reçu un protocole à base de paracétamol en perfusion 1g chaque 6h associé au Néfopam 20mg/8h .

-2 donneurs ont nécessité le recours à la Buprénorphine 0.3 mg 1/2 ampoule chacun.



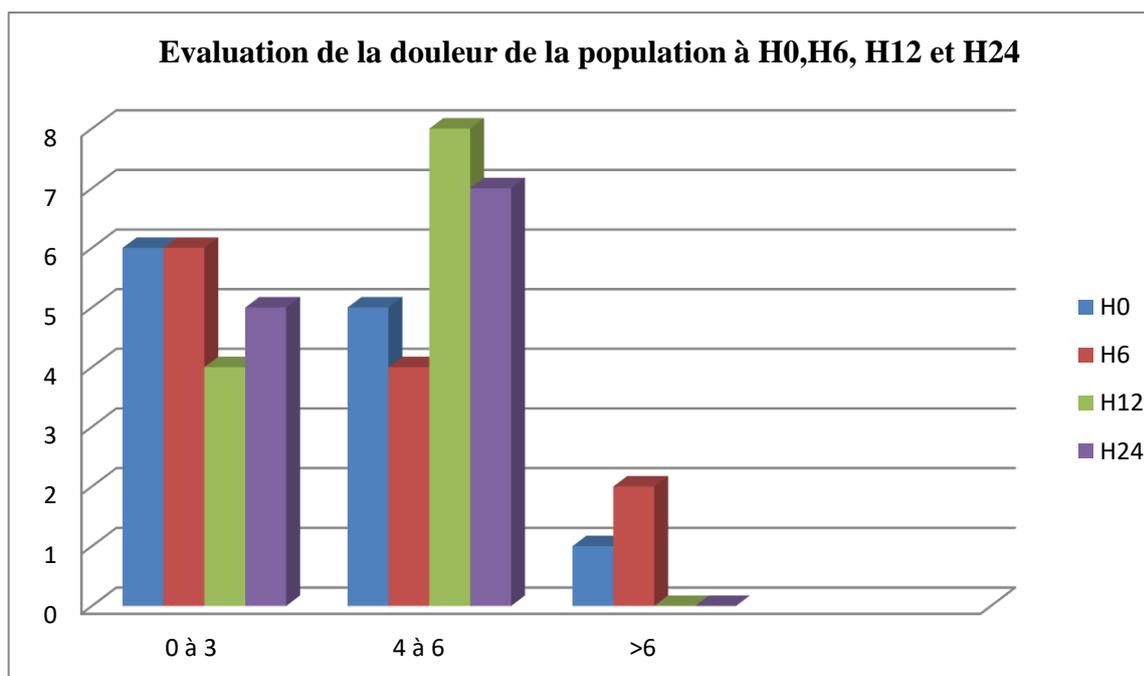
**Tableau 15 : Répartition des patients selon l'adjuvant anti douleur postopératoire**

#### Interprétation :

Même si deux patients ont nécessité le recours à des antidouleurs de pallier 2 de l'OMS, aucun de nos patients n'a ressenti le besoin de recevoir de la morphine afin de contrôler sa douleur post opératoire.

#### 14. Evaluation de EVA de la population :

On a évalué la présence ou l'absence de la douleur, et son intensité avec une échelle visuelle analogique (EVA). Le suivi et l'évaluation de la douleur ont été faits en plusieurs intervalles de temps (H0, H6, H12 et H24) pour mieux vérifier l'efficacité de la technique.

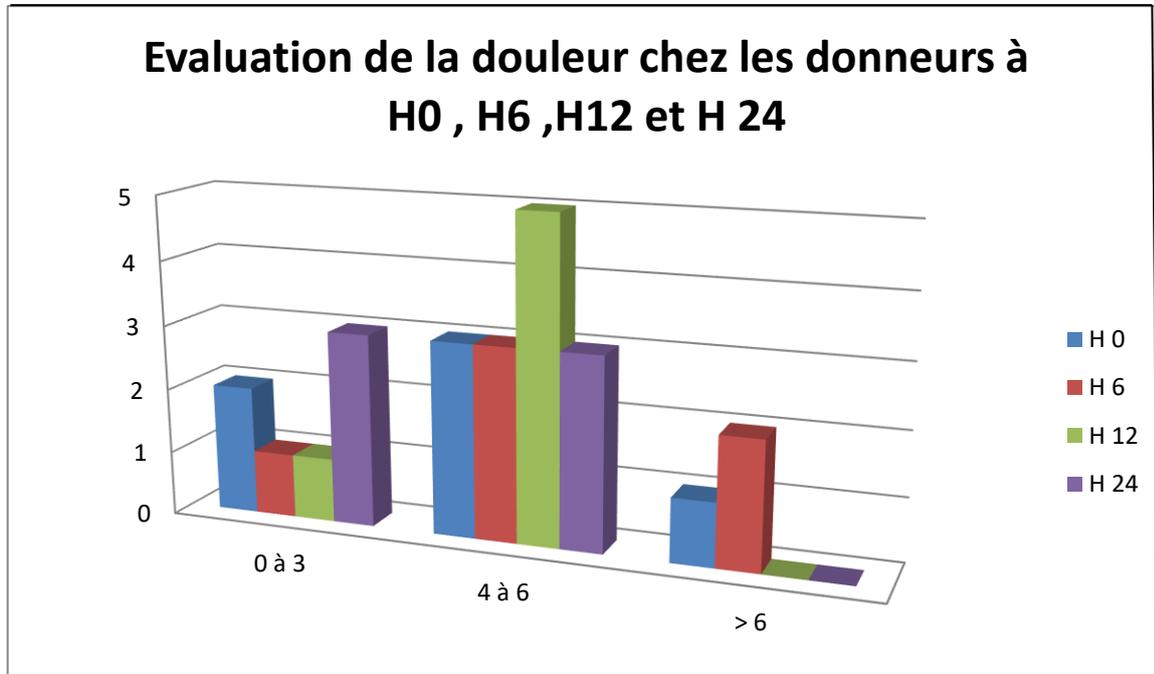


**Tableau16 : Evaluation de la douleur de la population à H 0, H6, H12 et H24**

Dans notre étude :

- **A H0** : 50% des patients avaient des douleurs légères à modérée (0 à 3), 42 % des patients avaient des douleurs modérées à sévères (4 à 6), 8% avaient des douleurs sévères à intenses.
- **A H6** : 50% des patients avaient des douleurs légères à modérée (0 à 3), 33 % des patients avaient des douleurs modérées à sévère (4 à 6), 17% avaient des douleurs sévères à intenses.
- **A H12** : 33% des patients avaient des douleurs légères à modérée (0 à 3), 67% des patients avaient des douleurs modérées à sévère (4 à 6), 0% avaient des douleurs sévères à intenses.
- **A H24** : 42% des patients avaient des douleurs légères à modérée (0 à 3), 58 % des patients avaient des douleurs modérées à sévère (4 à 6), 0% avaient des douleurs sévères à intenses.

## 15. Evaluation d'EVA des donneurs :

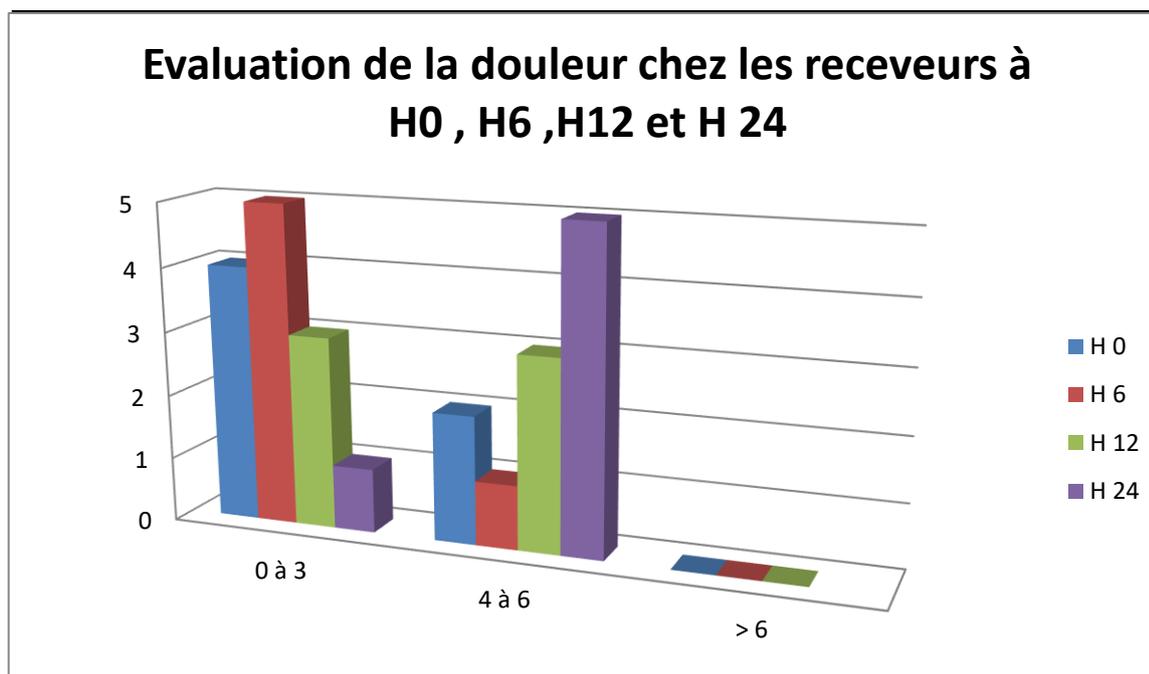


**Tableau 17 : Evaluation de la douleur chez les donneurs a H 0, H6, H12 et H24**

Dans notre étude :

- **A H0** :33% des donneurs avaient des douleurs légères à modérées (0 à 3), 50 % avaient des douleurs modérées à sévères (4 à 6), 17% avaient des douleurs sévères à intenses.
- **A H6** :17% des donneurs avaient des douleurs légères à modérées (0 à 3), 50 % avaient des douleurs modérées à sévères (4 à 6), 33% avaient des douleurs sévères à intenses.
- **A H12** :17% des donneurs avaient des douleurs légères à modérées (0 à 3),83% des patients avaient des douleurs modérées à sévères (4 à 6), 0% avaient des douleurs sévères à intenses.
- **A H24** :50% des donneurs avaient des douleurs légères à modérées (0 à 3), 50 % avaient des douleurs modérées à sévères (4 à 6), 0% avaient des douleurs sévères à intenses.

## 16. Evaluation d'EVA des receveurs :



**Tableau 18 : Evaluation de la douleur chez les receveurs à H 0, H6, H12 et H24**

Dans notre étude :

- **A H0** :67% des receveurs avaient des douleurs légères à modérées (0 à 3), 33% avaient des douleurs modérées à sévères (4 à 6), 0% avaient des douleurs sévères à intenses.
- **A H6** :83% des receveurs avaient des douleurs légères à modérées (0 à 3), 17 % avaient des douleurs modérées à sévères (4 à 6), 0% avaient des douleurs sévères à intenses.
- **A H12** :50% des receveurs avaient des douleurs légères à modérées (0 à 3),50% des patients avaient des douleurs modérées à sévères (4 à 6), 0% avaient des douleurs sévères à intenses.
- **A H24** :17% des receveurs avaient des douleurs légères à modérée (0 à 3), 83% avaient des douleurs modérées à sévères (4 à 6), 0% avaient des douleurs sévères à intenses.

# Discussion

L'évaluation de la douleur est le point central de l'organisation de la prise en charge de la DPO.

Nous constatons qu'au cours des 24 premières heures postopératoires, l'intensité moyenne de la douleur était faible à modérée (1 à 5) .

Celle-ci a été parfaitement gérée par l'association Paracétamol – Néfopam sans aucun recours à la morphine.

Au vu du type de l'incision, le seuil de la douleur était nettement plus élevé chez les donneurs que chez les receveurs lors des 24 premières heures. Là aussi, ce seuil a été revu à la baisse par la simple adjonction du couple Paracétamol – Néfopam sans aucun recours à la morphine. Seuls deux sujets ont nécessité le recours une seule fois chacun à la Buprénorphine.

L'efficacité analgésique du néfopam et de paracétamol a été démontrée dans la période postopératoire, et dans la pratique clinique, l'association de paracétamol et de néfopam est actuellement utilisée pour le contrôle modéré de la douleur postopératoire.

Dans une étude clinique explorant les combinaisons néfopam-paracétamol au cours d'une amygdalectomie, les doses efficaces médianes de ces médicaments ont été déterminées et une analyse isobologique a révélé une forte synergie. [133]

Les effets analgésiques de la combinaison de Néfopam administré par voie sous-cutanée avec du paracétamol, ont été évalués dans une étude qui a utilisé quatre animaux modèles de douleur. [134] Cette combinaison a été appliquée dans les deux phases du test au formol chez la souris et dans le test de contorsion abdominale induite par l'acide acétique chez la souris. Les analyses de données ont été effectuées à l'aide d'une méthode isobologique, qui a démontré une interaction additive dans le modèle de formol et une interaction synergique dans le modèle de contorsion. De plus, dans le modèle d'incision postopératoire chez le rat, une association comprenant une dose non analgésique de néfopam (3 mg/kg) et une faible dose analgésique de paracétamol (300 mg/kg) signifie inhibe fortement l'hyperalgésie induite par la chaleur. Dans le modèle d'allodynie induite par la carraghénane chez le rat, une association comprenant une faible dose analgésique de néfopam (10 ou 30 mg/kg) et une dose non analgésique de paracétamol (30 mg/kg) a bloqué l'allodynie tactile avec une durée d'efficacité plus

longue . Ces résultats suggèrent que le néfopam et le paracétamol pourraient être combinés pour atteindre une analgésie efficace tout en réduisant simultanément la dose de chaque médicament pour limiter les effets secondaires.[135]

Les malades qui ont eu le plus mal parmi notre population sont ceux ayant l'âge le plus jeune, le poids le plus élevé et dont le protocole anesthésique avait fait appel à la Fentanyl au lieu du Sufentanil dans chaque groupe.

Les opioïdes sont des analgésiques utiles et puissants pour soulager la douleur postopératoire modérée à sévère. Cependant, l'utilité de la morphine est parfois compromise par son métabolite actif, la morphine-6-glucuronide qui produit également une dépression respiratoire, en particulier chez les patients insuffisants rénaux car le métabolite est principalement excrété par le rein. [136] Le fentanyl peut être une bonne alternative pour les patients intolérants à la morphine ou ceux dont la fonction rénale est altérée.

Le fentanyl est l'un des opioïdes les plus largement utilisés pour l'analgésie intraveineuse contrôlée par le patient (IV-PCA). Le sufentanil, un analogue du fentanyl, convient au contrôle de la douleur postopératoire car il n'a pas de métabolites actifs et présente un index thérapeutique plus élevé et une fréquence de suppression respiratoire plus faible que le fentanyl.[137]

Une étude visait à comparer les deux opioïdes pour le soulagement de la douleur postopératoire sur la base de l'efficacité analgésique, des effets indésirables et de la satisfaction des patients, un groupe de soixante-quatre patients subissant une hystérectomie laparoscopique totale ont été répartis au hasard dans un groupe fentanyl (n = 31) ou un groupe sufentanil (n = 33). Les patients ont reçu 50- µg de fentanyl ou 10- µg de sufentanil avant l'induction de l'anesthésie et 5 minutes après l'incision utérine pendant la chirurgie dans le groupe fentanyl et sufentanil, respectivement. le VPS était significativement plus élevé et la consommation de fentanyl de secours était plus élevée dans le groupe fentanyl que dans le groupe sufentanil, tandis que le score de sédation et les effets indésirables étaient comparables entre les groupes.[137]

Concernant la Kétamine des études antérieures ont documenté, Chez les patients ayant subi une arthroplastie totale du genou sous anesthésie générale, de la kétamine ou un placebo ont été administrés pendant la chirurgie (0,2 mg / kg suivi de 2 mg / kg / min) et

jusqu'au deuxième jour postopératoire (10 mg / kg / min) . L'utilisation de morphine PCA était moindre au cours de la période postopératoire de 48 h dans le groupe kétamine (50,5 mg) par rapport au groupe placebo (72,1 mg). Les scores de douleur étaient plus faibles au repos et avec des mouvements dans le groupe kétamine par rapport au placebo à tout moment. Cette étude confirme qu'une faible dose de kétamine perfusée sur 48 h a un effet d'épargne opioïde significatif et diminue l'intensité de la douleur au repos et à la mobilisation. [138]

Les patients subissant une chirurgie abdominale majeure sous anesthésie générale ont été randomisés en trois groupes: kétamine périopératoire (peropératoire, 0,5 mg / kg puis 2 mg / kg / min; et postopératoire, 2 mg / kg / min pendant les 48 h suivantes), kétamine peropératoire uniquement ou placebo. L'utilisation de morphine PCA était moindre dans le groupe kétamine périopératoire (27 mg) par rapport au groupe kétamine peropératoire (48 mg) ou placebo (50 mg). Fait intéressant, les scores de douleur à 24h et 48h étaient inférieurs dans les groupes kétamine périopératoire et peropératoire par rapport au placebo. [139]

Cependant, d'autres études n'ont montré aucun effet d'épargne opioïde de la kétamine. Après une chirurgie gynécologique majeure sous anesthésie générale, la kétamine (0,15 mg / kg avant l'incision, puis l'association de la kétamine PCA 0,5 mg / ml avec 1 mg / ml de morphine pendant 48 h) ou du placebo (morphine PCA seule) n'a pas réduit les besoins en morphine PCA [140] . La dose totale de kétamine postopératoire était de 44 mg. Les scores de douleur n'étaient pas non plus différents entre les groupes. Après chirurgie de la scoliose pédiatrique (12 à 18 ans), kétamine peropératoire (0,5 mg / kg, puis 4 mg / kg / min) n'a pas réduit l'utilisation postopératoire de morphine PCA au cours des 24, 48 ou 72 h suivantes par rapport au placebo [18]. Les scores de douleur n'étaient pas différents entre les groupes. L'absence d'effet clinique dans ces deux études peut être due à une faible dose de kétamine (environ 0,2 mg / kg / min) [140] ou ne pas continuer la dose pendant la période postopératoire [141].

Prégabaline : Dans une étude sur l'arthroplastie de la hanche avec rachianesthésie, les patients ont été randomisés en trois groupes recevant des médicaments 1 h avant la chirurgie : prégabaline 300 mg, dexaméthasone 8 mg et prégabaline 300 mg, ou un placebo. La prise de morphine PCA sur 0 à 24 h était moindre dans le groupe prégabaline seule (24 mg) et dans le groupe dexaméthasone et prégabaline (25 mg) que dans le

groupe placebo (47 mg) . [142]

Les scores de douleur au repos ou avec mouvement ne différaient pas entre les groupes. Le groupe dexaméthasone et prégabaline avait une incidence de vomissements plus faible que le groupe prégabaline seule, mais les nausées ne différaient pas entre les groupes. La sédation était la plus élevée dans le groupe prégabaline seule. Un protocole similaire a été utilisé chez les patients ayant subi une hystérectomie abdominale sous anesthésie générale sauf que du paracétamol a été ajouté aux trois groupes. Dans cette étude, cependant, il n'y avait aucune différence dans la consommation de morphine PCA au cours de la période postopératoire de 24 h entre les trois groupes et les scores de douleur ne différaient pas . [143]

La rétractation récente de plusieurs manuscrits publiés par le Dr Scott Reuben a conduit à des éditoriaux remettant en question la validité de l'analgésie multimodale pour la prise en charge de la douleur périopératoire. Certains des articles rétractés portaient spécifiquement sur l'utilisation de la prégabaline pour la gestion de la douleur périopératoire. [144,145]

Le protocole analgésique utilisé est le protocole associant l'analgésie par voie IV à une analgésie locorégionale (TAP bloc et QLB), a permis indéniablement dans notre population d'études d'éviter la prise de morphine toxique pour le greffon et responsable de phénomènes d'hyperalgésie post opératoire.

Cette technique rompt catégoriquement avec certaines techniques classiques comme la PCA intraveineuse ou péridurale. [102]

Les approches de gestion de la douleur postopératoire varient à la fois au sein des programmes participants et entre eux, Le plus souvent, cela comprenait :[109]

L'analgésie péridurale : Des études antérieures ont préconisé l'utilisation de cathéters périduraux thoraciques , en raison de la qualité supérieure de la analgésie ératrice par rapport aux opioïdes parentéraux chez les patients subissant une chirurgie abdominale haute .[114] Cependant, bien qu'elles fournissent une bonne analgésie, les administrations médicamenteuses péridurales sont sous surveillance , en raison de leur potentiel à provoquer des événements indésirables considérables .[115] Cependant, ce n'est pas une caractéristique de notre populations étudiés. Fletcher et al, par exemple, rapportent

également une faible utilisation de l'analgésie péridurale dans leur cohorte française.[116]

Une étude rétrospective de Winer et al menée sur 308 patients ayant subi une cystectomie ouverte a montré que l'analgésie, définie par les scores de douleur, était significativement améliorée dans la cohorte Patient Control Epidural Analgesia (péridurale) aux jours 1 et 2 postopératoires. Mais au jour 3, il n'y avait pas de différence dans les scores de douleur entre les deux groupes.[117]

TAP bloc continu : Afin de prolonger l'effet analgésique pendant 24 à 48h, trois équipes se sont intéressées à la mise en place d'un cathéter pour une administration continue d'anesthésique local. [118][119] Elles retrouvaient toutes une diminution de consommation de morphine post opératoire mais obtenaient des résultats plus hétérogènes sur la douleur post opératoire. D'autre part la mise en place du cathéter était faite par le chirurgien en fin d'intervention dans deux études .[118][120] La troisième insérait le cathéter de façon écho guidée en préopératoire sans comparer la consommation per opératoire de morphinique. [119]

Dans une étude pilote, Mukhtar et son équipe ont été les premiers à montrer une réduction de la consommation de morphine post opératoire, chez les patients transplantés rénaux ayant bénéficié d'un TAP bloc échoguidé par rapport à la PCA seule. [121] Cependant, cette même équipe ne confirmait pas ces résultats dans un essai contrôlé randomisé quatre ans plus tard. [122] Ils évoquaient alors l'importance du moment de l'injection pré opératoire. Un délai trop court entre l'injection et l'incision pourrait provoquer une diffusion de l'anesthésique local dans le champ opératoire et une diminution de l'efficacité per et post opératoire. Une autre étude a souligné l'importance du repérage échographique, après avoir échoué à démontrer l'efficacité TAP bloc réalisé grâce aux repères anatomiques [123]

Bloc de morphine analgésique intrathécal : Le bloc de morphine analgésique intrathécal est reconnu comme une méthode sûre et efficace de soulagement de la douleur pour les donneurs vivants a été inclus en tant que composante analgésique dans la stratégie de traitement des donneurs vivants pour le soulagement précoce de la douleur postopératoire de novembre 2018 à novembre 2019. La veille de la chirurgie du don, le consentement éclairé pour l'intervention bloc de morphine analgésique intrathécal a été obtenu des donneurs vivants. Les donneurs vivants qui préféraient ne pas recevoir d'intervention bloc

de morphine analgésique intrathécal ont reçu un service analgésique conventionnel, y compris l'IVPCA et des analgésiques IV de secours. [ 124 , 125 ]

Bloc de morphine analgésique intrathécal , peut favoriser la récupération postopératoire chez les patients subissant une chirurgie abdominale .[126]

Chez les patients subissant une chirurgie de remplacement valvulaire aortique , Bloc de morphine analgésique intrathécal a fourni des effets analgésiques appropriés (consommation d'opioïdes et score de douleur inférieurs), une stabilité hémodynamique (débit cardiaque tolérable) et une récupération postopératoire précoce (extubation endotrachéale plus précoce et administration de soins intensifs plus courte) .[127]

Dans les contextes de transplantation d'organes, Bloc de morphine analgésique intrathécal a entraîné un score de douleur principalement inférieur au POD 1, par rapport à d'autres pratiques analgésiques. [124 ,125, 128] Les résultats d'une petite étude KT par Sener et al [129] ont suggéré que les soins analgésiques jouaient un rôle dans la récupération postopératoire de la fonction des organes, y compris celui de reins. [129]

Une étude KT plus vaste menée par Baar et al ont révélé que l'incidence du retard de la fonction du greffon, définie comme la nécessité de tout traitement de suppléance rénale dans la semaine suivant l'opération, était significativement plus faible chez les patients ayant reçu des greffons de donneurs vivants avec soins analgésiques périduraux que chez les patients ayant reçu des greffons de donneurs vivants sans péridurale soins antalgiques [130] ,

Par conséquent, la prévention efficace de Les voies nociceptives pendant/après la chirurgie peuvent conduire à une réduction de l'hyperactivité de la réponse sympathique au stress et à une amélioration ultérieure de la microcirculation des organes et à la récupération de la fonction.[131 ,132]

### **Limite de l'étude :**

Courte période d'étude ce qui explique l'étroitesse de l'échantillon.

L'activité opératoire limitée à cause de la pandémie à COVID 19 .

# Conclusion

L'évaluation des pratiques professionnelles en anesthésie-réanimation joue un rôle clé en termes d'amélioration du résultat fonctionnel de la chirurgie , de la morbidité et de la mortalité postopératoire.

La prescription d'agents antalgiques s'intègre aujourd'hui dans une stratégie d'analgésie multimodale, visant à limiter l'intensité de la douleur postopératoire, comme le montre notre étude, les protocoles analgésiques suivis au bloc sont basés sur l'utilisation des plusieurs antalgiques non morphiniques pour agir en synergie ( Paracétamol Néfopam ), Ainsi le TAP et ou QLB (bloc de paroi) ont une place indéniable dans l'arsenal des techniques d'analgésie multimodale en chirurgie. Ils procurent une analgésie postopératoire de qualité et permettent une épargne de morphiniques substantielle.

Du fait de leurs efficacité, simplicité d'exécution, et faibles risques de complication 'car réalisés sous guidage échographique), leur popularité devrait être croissante.

Notre travail a démontré les bénéfices d'association des antalgiques et des blocs de paroi dans les programmes d'analgésie post opératoire. En effet, nous avons réalisé qu'au niveau de la gestion de la douleur postopératoire, ils donnent d'excellents résultats avec une maîtrise de la douleur jusqu'au-delà de 8 heures de temps dans le postopératoire. Ils nous ont permis d'avoir comme résultats une diminution de la consommation des morphiniques et opioïdes en postopératoire ainsi qu'une réduction de la charge de travail du personnel soignant avec une possibilité de réhabilitation post opératoire précoce.

Reste à savoir quel risque toxique réel font encourir ce genre de blocs chez une population insuffisante rénale comme la nôtre. Des travaux de recherche en laboratoire devraient être réalisés afin de répondre à cette question.

## Référence :

1. Sessi .A, Philippe. S, Eric .S, Définition et évaluation de la douleur [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2017.02.132>
2. N. LELIEVRE ,Urgences 2011, Douleur et droits chapitre 25 ,page 246
- 3 . Fleishman . A , khwaja. K , Schol . D , Comer .Carly D ,Morrisey .P , Whiting . J ,Espérance , prévalence , sévérité et tendances de la douleur après une néphrectomie du donneur : résultats de l'étude KDOC , Page 1 ,3 mars 2020, DOI : 10.1111/ , ajt . 15861 .
4. Jorgen BD, Kehlet H. Postoperative pain and its management. In: McMohan SB, Koltzenburg M, editors. Wall and Melzack's Textbook of pain. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier Churchill Livingstone: Philadelphia; 2006. p. 635
5. Beye . S A , Ndiaye. Pi , Leye .P A , Diouf. E , Ndoye. M. , L'Evaluation des connaissances des praticiens sur la prise en charge de la douleur postopératoire au Sénégal  
Revue africaine d'anesthésiologie et de médecine d'urgence Tome 16 n°1 , juillet 2011.
6. Kuusniemi .K , Pöuhä .R , Present-day challenges and future solutions in postoperative pain management: results from PainForum 2014 , 3 Février 2016 Volum 2016: 9 pages 25-36
7. HURISSE .Jérémie , Etude comparative des douleurs post-opératoires lors de chirurgies programmées Rémifentanyl versus Sufentanyl , -MEMOIRE PROFESSIONNEL En vue de l'obtention du diplôme d'Etat d'infirmier anesthésiste 2015-2017
8. Guirimand. F, Le Bars . D. Physiologie de la nociception. Ann Fr AnesthRéanim ; 15 (7) : 1048-79 .
9. Silbernagl.S , Despopoulos .A, Atlas de poche de physiologie. 3e ed Médecine sciences Flammarion . p 317-23.
10. Le Bars. D, Adam .F. Nocicepteurs et médiateurs dans la douleur aiguë inflammatoire. Ann Fr AnesthRéanim2002;21: 315-335 .
- 11.Pr André .Muller, Dr Eric .Salvat Mécanismes physiopathologiques de la douleur, SalvatCentre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur Hôpitaux ,Universitaires de Strasbourg
- 12 . E. Viel, S. Jaber, J. Ripart, F. Navarro, J.-J. Eledjam Analgésie postopératoire chez l'adulte (ambulatoire exclue); 2017 .
13. E. Viel \*, F. Lakdja, J. Ripart, J.-J. Eledjam · Analgésie postopératoire en situations particulières : patients sous morphiniques au long cours et patients toxicomanes
14. J. P. Gras, La douleur post-opératoire : caractéristiques et prise en charge.
15. Beaussier.M, Fréquence, intensité, évolution et retentissements de la douleur post-opératoire en fonction du type de chirurgie. Annales Françaises d'Anesth et de Réa ; 17: 471-493

16. Esposito.J, Gadrat .F, Bourd Badie .C,Sztark.F ,Impactd'uneactiond'évaluation et d'information sur la prise en charge de la douleur post opératoire en chirurgie orthopédique Journal Title Douleur et analgésie;18(4):159-163
17. Talb.J, Mémoire, Comparaison entre les trois échelles d'autoévaluation de la douleur postopératoire Mémoire, IFCS Marrakech
18. M. Couturier. « La douleur place des antalgiques ». s.l. :Interlign
19. Benhamou .D , évaluation de la douleur postopératoire ,Ann Fr AnesthRéanim
20. Brasseur.L, Boukhatem. B ; épidémiologie de la douleur postopératoire Ann Fr AnesthRéanim ; 17 :534-9
21. REGGABI. K , Pharmacie clinique en Neuro-psychiatrie : Douleur , 2018
22. Vital Durand .D , Le jeune . C ,Dorosz guide pratique des médicaments 36 édition tome 1, 2017 , page 7 , 13 ,17 ,22 , 29 , 49 , 51 .
23. Pub chem ,acetaminophen , chemical depiction , <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetaminophen>
24. Mallet .C , Barrière . DA, Eschalier. A . Le paracétamol : un ancêtre plein d'avenir Thérapie 2012 ; 67 ( 4 ) : 277 – 81 .
25. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé , Paracétamol et risque pour le foie : un message d'alerte ajouté sur les boîtes de médicament- Communiqué ,www.anism.sante.
26. Résumé des caractéristiques du produit - Doliprane 1000 mg, comprimé ». In : ANSM [En ligne]. 2011. Disponible sur : < <http://agence-prd.anism.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60234100&typedoc=R&ref=R01894> 65.htm.
27. Bacchi. S, Palumbo .P, Sponta .A, Coppolino. MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry 2012;11:52-64
28. Marret .E, Bonnet .F. [Perioperative anti-inflammatory drug use: which evidences for their utility nd safety?]. Ann FrAnesthReanim
29. Fletcher . D , Adam. F, Aubrun . F, Aya . G, Beaussier. M , Belbachir. A , Expert panel guidelines (2008). Postoperative pain management in adults and children , Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28 (2009) 403–409 , DOI: 10.1016/j.annfar.2009.02.019 .
30. Hans .PW, Rainer .H, Thomas. F, Les AINS et les inhibiteurs de la COX-2: principaux effets indésirables. 2006;7
31. dynasta (parécoxib ) , Aperçu de dynastat et pourquoi et est autorisé dans l'UE mise à jour 2020 , Europeanmedicinesagency , s: [ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/dynastat](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/dynastat).
32. Vidal, substance active néfopam à effet thérapeutique ,mise à jour 2013 , <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/nefopam-11988.html>

33. LUNION . C , GICQUEL . N , LABAILLE . Th , Quoi de neuf sur l'analgésie dans nos pratiques quotidiennes Les autres antalgiques injectables , Département d'Anesthésie –Réanimation 157, rue de la porte de Trivaux – 92140 CLAMART .
34. Vaubourdolle . M , pharmacie- biologie ( concours d'internat , formation continue ) 3<sup>e</sup> édition Tom 4 , 2007, page 251- 259 .
35. Karim Tita. Les nouvelles formes galéniques des médicaments antalgiques. Sciences pharmaceutiques. 2012. ffhal-01733855f , <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733855> Submitted on 14 Mar 2018 .
36. Pub chem ,tramadol , chemical depiction , <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/33741>
37. Pub chem , morphine , chemical depiction <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Morphine>.
38. Pub chem , fentanyl , chemical depiction , <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fentanyl>
- 39.Kétamine : substance active à effet thérapeutique –VIDAL 2013 , <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ketamine-6970.html>
40. Pub chem ,ketamine , chemical depiction
- 41.François . Rouiller , Kétamine et soins palliatifs , Médecine & Hygiène | « InfoKara » , 2008/3 Vol. 23, pages 91 à 95 , <https://www.cairn.info/revue-infokara1-2008-3-page-91.htm>
42. Mion .G , Pharmacocinétique moderne de la kétamine, EMC - Anesthésie-Réanimation (edition2017 ) , Servin F , editor. Kétamine. Paris: Arnette; 2003. p. 9–15.
- 43.Résumé des caractéristiques du produit,ketamine ,ANSM –Mis à jour le 2017 , <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0293746.htm>
44. Valeria .Martinez, Leah .Guichard , Quelle place pour les gabapentinoïdes dans l'analgésie périopératoire en 2016
45. Bargel . S , Becam . J , Chanu . L , Lanot . T , Martin . M , Vaucel . J , Gabapentinoïdes : pharmacocinétique, pharmacodynamique et considérations pour pratique clinique , Article dans British Journal of Pain · Mars 2020 , Doi : 10.1016/j.toxac.2020.10.019 .
46. E. Viel, S. Jaber, J. Ripart, F. Navarro, Analgésie postopératoire chez l'adulte (ambulatoire exclue) , J.-J. Eledjam , Page 1 , 6 , 7 , 8 , 9 ,Doi : 10.1016/S0246-0289(06)30080-1 .
47. Aubrun .F, Kalfon .F, Mottet .P,Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. Br J Anaesth203;**90**:314-9.
- 48.-Hahn .TW, Mogensen .T, Lund .C. Analgesic effect of IV paracetamol: possible ceiling effect of paracetamol in postopertaive pain. ActaAnesthesiolScand2003;**47**:138-45.
- 49 .Viel .E, Eledjam JJ.Anesthésie et sédation et analgésie en réanimation. Paris: Phase 5
- 50 .Delbos .A, Bocard. E. Morphine sparing effect of propacetamolafterligamentoplasty of the knee.J Pain Symptom Manage ;**10**:279-86.

- 51 .Peduto.VA, Italian Collaborative Group on Propacetamol, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain.Morphine-sparing effect in orthopedic surgery.*ActaAnaesthesiolScand*;42:293-8.
52. Derrier .M, Mercatello.A , Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens en période périopératoire. Intérêt et limites. *Ann Fr AnesthReanim*
- 53.Basto. E, Waintrop. C, Mourey .F, Landru J.P, Eurin. B, Jacob .J. Intravenous ketoprofen in thyroid and parathyroid surgery.*AnesthAnalg*2001;92:1052-7.
- 54 .Kostamovaara .P, Laitinen .J, Nuutinen .L, Koivuranta .M. Intravenous ketoprofen for pain relief after total hip or knee replacement.*Acta AnaesthesiolScand*
- 55 .Viel.E, Eledjam .J, Bénéfices immédiats et à long-terme des techniques d'infiltration pariétales périopératoires. *PratAnesthReanim* 2004; 8(suppl):2S35-2S38.
- 56 .Rao .A, Cardosa .M, Imbasegaran. K,Morphine-sparing effect of ketoprofen after abdominal surgery.*Anaesth Intensive Care* 2000;28: 22-6.
- 57 .Bejarano, P. Management of inflammatory pain with selective COX-2 inhibitors: promises and facts. *Curr Rev Pain*
- 58 Reuben .S, Connelly .N, Postoperative analgesic effects of celecoxib or rofecoxib after spinal fusion surgery.*AnesthAnalg*2000;91:1221-5.
59. Kaplan-Machlis .B, Klostermeyer. B. The cyclooxygenase-2 inhibitors: safety and effectiveness.
60. McLintock .T, Kenny .G, Howie. J. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery: a study using patient-controlled analgesia. *Br J Surg*
61. Turan .A, Karamanlioglu .B, Memis. D, Usar. P, Pamukcu .Z, Ture. M. The analgesic effect of gabapentin after abdominal hysterectomy.*AnesthAnalg*2004;98:1370-3.
62. Walker .D, Forty .J, Morrith .G.Video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy for spontaneous pneumothorax.
63. Mimosz. O, Incagnoli .P, Josse. C, Gillon .M,Kuhlman. L, Mirand .A, et al.Analgesic efficacy of nefopamvspropacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia*2001;56:520-5.
64. Bilotta .F, Pietropaoli .P, Sanita. R, Nefopam and tramadol for the prevention of shivering during neuraxial anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*2002;27:380-4.
65. Brasseur .L, Chauvin. M, Guilbaud .G. Pharmacologie des morphiniques et des antagonistes de la morphine,editors. Douleurs. Paris: Maloine; p. 135-50
- 66.Portenoy RK, Thaler HT, Inturrisi CE, Frilander-Kler H, Foley KM. The metabolite morphine-6-glucuronide contributes to the analgesia produced by morphine infusion in patients with pain and normal renal function. *ClinPharmacolTher*
- 67.Zohar. E, Shapiro .A, Phillipov .A, Hoppenstein .D, Klein .Z, Fredman .B. The postoperative analgesic efficacy of wound instillation with ropivacaine 0.1% vsropivacaïne 0.2%.*J ClinAnesth* 2004
68. Pogatzki-Zahna . EM , Segelckea . D, A Schugb . S , Postoperative pain—from mechanisms to treatment , DOI: 10.1097/PR9.0000000000000588 .

69. Boas R, Villiger J. Clinical actions of fentanyl and buprenorphine. The significance of receptor binding. *Br J Anaesth*
70. Scott L, Perry C. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*;139-76
71. Bamigbade T, Langford R. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Rev*;5:155-82
72. Mise au point sur l'utilisation de la kétamine 2018, comité douleur-ALR, <https://sfar.org/mise-au-point-sur-lutilisation-de-la-ketamine/>
73. Valeria Martinez, Place pour les gabapentinoïdes dans l'analgésie préopératoire, *Le praticien en anesthésie réanimation* (2018) 22, 134-137, Doi : 10.1016/j.pratan.2018.04.008
74. Muller L, Viel E, Veyrat E, Eledjam J. Analgésie postopératoire par voie locorégionale chez l'adulte : techniques périmédullaires et périphériques. Indications, effets indésirables et surveillance. *Ann Fr Anesth Réanim*17:599-612
75. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321:1493.
76. Eledjam J, Viel E. Les anesthésies périmédullaires chez l'adulte : anesthésie péridurale et rachianesthésie. In: Samii E, editor. *Traité d'anesthésie réanimation chirurgicale*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2003. p. 250-71.
77. Katz J, Jackson M, Kavanagh B, Sandler A. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 12:50-5
78. Schneider M, Hampl K, Petersen-Felix S. Controversies in clinical practice of regional anaesthesia. In: Rosenberg P, editor. *Fundamentals of anaesthesia and acute medicine, local and regional anaesthesia*, London: British Medical Press; 2000. p. 115-34
79. Ben-David B, Baune-Goldstein U, Goldik Z, Gattini L. Is preoperative ketorolac a useful adjunct to regional anesthesia for inguinal herniorrhaphy? *Acta Anaesthesiol Scand*
80. Johnson A, Bengtsson M, Söderling K, Löfström JB. Influence of intrathecal morphine and naloxone intervention on postoperative ventilatory regulation in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*
81. Sullivan S, Abbott P. Cardiovascular toxicity associated with intraarticular bupivacaine. *Anesth Analg*
82. Thomas T, Robinson C, Champion D. Prediction and assessment of the severity of postoperative pain and satisfaction with management. *Pain*
83. Block B, Liu S, Rowingson A, Cowan A, Cowan J, Jr., Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *Jama* 2003;290:2455-63.
84. Bruyère M. Analgésie péridurale optimale en 2019, *le praticien en anesthésie réanimation* (2019) 23, 174-181, Doi : 10.1016/j.pratan.2019.07.007
85. H. Bouaziz, F. Aubrun, A. A. Belbechir, P. Cuvillon, *Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 30 (2011) e33-e35

86. Patrick. Narchi , Dexmédétomidine (clonidine) et anesthésie loco-régionale, le praticien en anesthésie réanimation (2020) 24 , 265-268 , Doi : 10.1016/j.pratan.2020.08.006 .
87. Viel . E, Bruelle. P, Eledjam .JJ, Peut-on prévenir la survenue d'une algodystrophie postopératoire? In: Évaluation et traitement de la douleur Paris: SFAR-Elsevier .
88. Aubrun.F , Benhamou.D , Bonnet. F , Bressand.M , Chauvin .M, Écoffey.C, Attitude pratique pour la prise en charge de la douleur postopératoire , Société française d'Anesthésie et de Réanimation.
89. Choquet.O , Zetlaoui .J , Techniques d'anesthésie régionale périphérique du membre inférieur, EMC-Anesthésie-Réanimation 2014 , Doi : 10.1016/S0246-0289(14)57405-1 .
90. Capdevila .X, Dadure .C , Place de l'analgésie dans un programme de réhabilitation postopératoire. In: Capdevila X, editor. Analgésie postopératoire. Paris: Masson; 2004. p. 203-13 .
91. Niraj .G, Kelkar .A, Fox .AJ. Application of the transversus abdominis plane block in the intensive care unit. *Anesth Intensive Care* 2009;37:650-2.
92. J .CABATON , Intérêt des infiltrations peropératoire d'anesthésiques locaux dans la douleur postopératoire , Use of local anesthetic infiltration for the management of postoperative pain , *Douleur analg* , volume 31 , Numéro 3 , October 2018 , <https://doi.org/10.3166/dea-2018-0018> .
93. Fletcher.D. In: Analgésie équilibrée. In: Anesthésie-Réanimation. Conférences d'actualisation .
94. Fletcher. D, Negre .I, Barbin .C, François .A, Carreres. C, Falgueirette. C, et al. Postoperative analgesia with IV propacetamol and kétoprofène combination after disc surgery. *Can J Anaesth* .
95. Fletcher.D. In: Analgésie équilibrée. In: Anesthésie-Réanimation. Conférences d'actualisation.
96. Colin J.L. McCartney MBChB FRCA FRCPC , prise en charge de la douleur post opératoire 2016, la douleur aiguë un guide de poche , chapitre 5, page 9-17.
97. Axel Maurice-Szamburski , Analgésie multimodale, ce qu'il faut abandonner - 17/10/18 Multimodal analgesia: What we need to leave? le praticien en anesthésie réanimation , Doi : 10.1016/j.pratan.2018.08.006
98. VanElstraete.A, Sitbon .P, Median effective dose (ED50) of paracetamol and nefopam for postoperative pain: isobolographic analysis of their antinociceptive interaction. *Minerva Anestesiologica* 2013;79:232-9.
99. Miranda .H, Puig.M, Prieto.J, Pinardi.G. Synergism between paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain* 2006;121:22-8.

100. Mcquay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl* ;28:19–22.
101. Fletcher D, Aubrun F. [Long texts for the formalized recommendation of expert on management of postoperative pain]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:1–2.
102. Masquelier M, Intérêt du TAP bloc continu dans la prise en charge de la douleur post opératoire du patient transplanté rénal, These pour le diplôme d'état de docteur en médecine, Faculté de médecine Henri warembourg année 2018.
103. Pierre-André Stöckle. Douleur chez le donneur de rein : comparaison de la consommation morphinique post-opératoire entre les néphrectomies donneur vivant et les néphrectomies pour cause médicale. *Médecine humaine et pathologie*. 2016. ffdumas-01343365f
104. Nouaille Y., Vuillet -a-ciles H., Buxeraud J., Billet F. « La douleur et ses médicaments à l'officine ». *Actual. Pharm.* juin 2013. n°527, p. 64.
105. Ferrero M, Gaspar C. L'impact de la relation soignant-soigné dans la prise en soin de la douleur aiguë en postopératoire chez l'adulte, 2017.
106. Dorner T<sup>1</sup>, Muckenhuber J, Stronegger W, Rasky E, Gustorff B, Freidl W, The impact of socio-economic status on pain and the perception of disability due to pain, *European Journal of Pain*, Epub 2010 Jun 16, 15 (2011) 103–109, DOI: 10.1016/j.ejpain.2010.05.013
107. Bull. Acad. Natle. Méd, La prise en charge de la douleur chronique : un problème de société, 2015, 199, nos 4-5, 555-565, séance du 5 mai 2015
108. Colin J.L. McCartney MBChB FRCA FRCPC, prise en charge de la douleur post opératoire 2016, la douleur aiguë un guide de poche, chapitre 5, page 9-17.
109. Maqsood A, Zafar R, Akmal M, Renal transplant related anaesthesia experience, considerations and practice overview of afiu, rawalpindi, *Pak Armed forces Med J* 2021; 71 (3) : 1088-91.
110. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant, *N Engl J Med*, 1999 Dec 2; 341 (23) : 1725-30
111. Parc Jaesik, Minju Kim, Parc Yong Hyun, Parc Misun, Jung Woo Shim, Hyuang Mook Lee, La récupération retardée de la fonction rénale résiduelle est moins observée chez les donneurs vivants qui reçoivent un bloc de morphine analgésique intrathécal lors d'une néphrectomie laparoscopique pour une transplantation rénal, (2020) 20; 165
112. Witczak BJ, Leivestad T, Line PD, Holdaas H, Reisaeter AV, Jenssen TG, et al experience from an active preemptive kidney transplantation program –809 cases revisited. *Transplantation*, 2009 Sep 15; 88 (5) : 672 -7.

113. Pippias .M, Stel .VS , Abad .Diez JM ,Afentakis .N , Herrero-Calvo JA , Ariass .M , et al renal replacement therapy in europe :a summary of the 2012 ERA –EDTA Registry Annual Report . Clin kidney J . Oxford Universty press ; 2015 Jun ; 8 (3) :248- 61 .
114. Manion SC, Brennan TJ. Analgésie péridurale thoracique et gestion de la douleur aiguë. *Anesthésiologie*. 2011;115:181-188.
115. Capdevila X, Moulard S, Plasse C, et al. Efficacité de l'analgésie péridurale, de l'analgésie continue du site opératoire et de la morphine analgésique contrôlée par le patient pour la gestion de la douleur postopératoire et l'hyperalgésie, la rééducation et la qualité de vie liée à la santé après néphrectomie ouverte : une étude prospective, randomisée et contrôlée. *Anesth Analg*. 2017;124:336-345.
116. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. Une enquête nationale auprès des patients sur la gestion de la douleur postopératoire en France révèle des réalisations importantes et des défis persistants. *La douleur*. 2008;137 : 441-451
- 117 .Winer AG, Sfakianos JP, Puttannah VG, et al. Comparaison des résultats périopératoires pour l'analgésie péridurale versus intraveineuse contrôlée par le patient après cystectomie radicale. *RegAnesth PainMed*. 2015;40:239.
118. Jankovic ZB, Pollard SG, Nachiappan MM. Continuous transversus abdominis plane block for renal transplant recipients. *Anesth Analg*. 2009 Nov;109(5):1710–1.
119. Farag E, Guirguis MN, Helou M, Dalton JE, Ngo F, Ghobrial M, et al. Continuous transversus abdominis plane block catheter analgesia for postoperative pain control in renal transplant. *J Anesth*. 2015 Feb;29(1):4–8.
120. Parikh BK, Waghmare V, Shah VR, Modi P, Rizvi S, Khemchandani S, et al. The analgesic efficacy of continuous transversus abdominis plane block in renal transplant recipients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015 Dec;31(4):531–4.
121. Mukhtar K, Khattak I. Transversus abdominis plane block for renal transplant recipients. *Br J Anaesth*. 2010 May;104(5):663–4.
122. Gulyam Kuruba SM, Mukhtar K, Singh SK. A randomised controlled trial of ultrasound-guided transversus abdominis plane block for renal transplantation. *Anaesthesia*. 2014 Nov;69(11):1222–6
- 123 Freir NM, Murphy C, Mugawar M, Linnane A, Cunningham AJ. Transversus abdominis plane block for analgesia in renal transplantation: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2012 Oct;115(4):953–7.
- 124 .Ko JS, Choi SJ, Gwak MS, Kim GS, Ahn HJ, Kim JA, et al. La morphine intrathécale associée à une analgésie intraveineuse contrôlée par le patient est une méthode efficace et sûre pour le contrôle immédiat de la douleur postopératoire chez les donneurs de foie vivants. *Foie Transpl*. 2009;15:381–9.
125. Kang R, Chin KJ. Bloc bilatéral du plan des érecteurs du rachis à injection unique versus morphine intrathécale pour l'analgésie postopératoire dans l'hépatectomie laparoscopique avec donneur vivant : un essai randomisé de non-infériorité ; 2019.

126. Koning MV, Teunissen AJW, van der Harst E, Ruijgrok EJ, Stolker RJ. La morphine intrathécale pour la résection colique segmentaire laparoscopique dans le cadre d'un protocole de récupération améliorée : un essai contrôlé randomisé. *Reg Anesth Douleur Méd.* 2018;43:166–73
127. Elgendy H, Helmy HAR. La morphine intrathécale améliore les paramètres hémodynamiques et l'analgésie chez les patients subissant une chirurgie de remplacement valvulaire aortique : un essai prospectif, en double aveugle et randomisé. *Médecin de la douleur.* 2017 ; 20:405–12.
128. Lee SH, Gwak MS, Choi SJ, Park HG, Kim GS, Kim MH, et al. Étude prospective randomisée sur la perfusion de plaies de ropivacaïne par rapport à la morphine intrathécale avec du fentanyl intraveineux pour l'analgésie chez des donneurs vivants pour une transplantation hépatique. *Foie Transpl.* 2013;19:1036–45.
129. Sener M, Torgay A, Akpek E, Colak T, Karakayali H, Arslan G, et al. Anesthésie régionale versus anesthésie générale pour la néphrectomie du donneur : effets sur la fonction du greffon. *Proc. de transplantation* 2004;36:2954–8.
130. Baar W, Goebel U, Buerkle H, Jaenigen B, Kaufmann K, Heinrich S. Un taux inférieur de fonction de greffe retardée est observé lors de l'administration d'une analgésie péridurale pour une néphrectomie avec donneur vivant. *BMC Anesthésie.* 2019;19:38.
131. Daudel F, Freise H, Westphal M, Stubbe HD, Lauer S, Bone HG, et al. L'anesthésie péridurale thoracique continue améliore la microcirculation de la muqueuse intestinale chez les rats atteints de sepsis. *Choc.* 2007;28:610–4.
132. Nygard E, Kofoed KF, Freiberg J, Holm S, Aldershvile J, Eliassen K, et al. Effets de l'analgésie péridurale thoracique élevée sur le flux sanguin myocardique chez les patients atteints de cardiopathie ischémique. *Circulation.* 2005;111:2165–70.
133. Van Elstraete AC, Sitbon P. Dose efficace médiane (DE50) de paracétamol et de néfopam pour la douleur postopératoire : analyse isoblographique de leur interaction antinociceptive. *Minerve Anesthesiol.* 2013 ; 79 : 232–9.
134. Girard P, Niedergang B, Pansart Y, Coppe MC, Verleye M. Évaluation systématique de la combinaison néfopam-paracétamol dans les modèles d'antinociception chez les rongeurs. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011 ; 38 : 170–8.
135. Girard Ph, Chauvin M, Verleye M, L'analgésie au néfopam et son rôle dans l'analgésie multimodale : une revue de études précliniques et cliniques , *Pharmacologie et physiologie cliniques et expérimentales* (2016) 43, 3–12 , doi : 10.1111/1440-1681.12506 .
136. Osborne RJ, Joel SP, Slevin ML. Intoxication à la morphine dans l'insuffisance rénale : le rôle de la morphine-6-glucuronide. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986 ; 292 : 1548-9
137. Seok Kyeong Oh, C'est bon Lee , Byung Gun Lim , Hyerim Jeong , Jeune Sung Kim , Sul Gi Ji 1, Parc Jong Sun , Comparaison de l'effet analgésique du sufentanil par rapport au fentanyl dans l'analgésie intraveineuse contrôlée par la patiente après hystérectomie laparoscopique totale : une étude prospective randomisée en double aveugle , 2019 ; 16(11) : 1439-1446. doi: 10.7150/ijms.34656
138. Aveline C, Gautier JF, Vautier P, et coll. Analgésie postopératoire et rééducation précoce après arthroplastie totale du genou: comparaison de la kétamine intraveineuse continue à faible dose par rapport au néfopam. *Eur J Pain* 2009; 13: 613–619. Cet article montre une analgésie efficace avec une perfusion de kétamine pendant 2 jours postopératoires.
139. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, et coll. Administration postopératoire de kétamine diminue la consommation de morphine en chirurgie abdominale majeure: une étude prospective, randomisée, en double aveugle et contrôlée. *Anesth Analg* 2008; 106: 1856–1861.

140. Aubrun F, Gaillat C, Rosenthal D, et coll. Effet d'un régime de kétamine à faible dose sur la douleur, l'humeur, la fonction cognitive et la mémoire après une chirurgie gynécologique majeure: un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 97-105.
141. Engelhardt T, Zaarour C, Naser B, et coll. La kétamine peropératoire à faible dose n'empêche pas une augmentation des besoins en morphine induite par le rémifentanil après une chirurgie de la scoliose pédiatrique. *Anesth Analg* 2008; 107: 1170-1175.
142. Mathiesen O, Jacobsen LS, Holm HE, et coll. Prégabaline et dexaméthasone pour le contrôle de la douleur postopératoire: une étude contrôlée randomisée dans l'arthroplastie de la hanche. *Br J Anaesth* 2008; 101: 535–541.
143. Mathiesen O, Rasmussen ML, Dierking G, et coll. Prégabaline et dexaméthasone en association avec le paracétamol pour le contrôle de la douleur postopératoire après une hystérectomie abdominale. Un essai clinique randomisé. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 227-235.
144. Shafer SL. Avis de rétractation. *Anesth Analg* 2009; 108: 1953. Shafer SL. Fils en lambeaux. *Anesth.*
145. White PF, Kehlet H, Liu S. Analgésie périopératoire: que savons-nous encore? *Anesth Analg* 2009; 108: 1364–1367.

## **Résumé :**

**Titre :** Usage des antalgiques en réanimation postopératoire

**Introduction :** La douleur postopératoire est considérée comme une forme de douleur aiguë due à un traumatisme chirurgical avec une réaction inflammatoire et l'initiation d'un barrage neuronal afférent. La douleur postopératoire et sa prise en charge représentent des problèmes de santé publique, malgré les multiples recommandations faites par les sociétés savantes de nombreux pays la DPO est insuffisamment prise en charge.

La douleur post-chirurgicale a tendance à être multimécanique, un contrôle efficace de la douleur implique une thérapie multimodale .

**Méthode :** Il s'agit d'une étude observationnelle , prospective , porté sur 6 couples (12 patients ) donneur-receveur parmi 28 couples (56 patients ) admis entre le 22 février et le 28 juin 2021 au service d'anesthésie et de réanimation de l'E.H.S. T.O.T, recueil des données par l'interrogatoire et à partir des fiches d'anesthésie, de traitement et de surveillance du patient dans les services d'hospitalisation puis retranscrites sur une fiche que nous avons établi pour l'étude .

## **Résultats :**

- La moyenne d'âge de la population étudiée est de 37ans , avec des extrêmes allant de 18 ans à 62 ans
- La majorité des patients était de sexe masculin avec 75% de l'échantillon.
- La moyenne de poids de la population étudiée est de 70.65 Kg.
- L'anesthésie générale a été pratiquée chez tous les patients plus le TAP bloc chez les receveurs et QLB chez les donneurs.
- Tous les patients ont reçu un protocole à base de paracétamol en perfusion 1g chaque 6h + Néfopam 20mg/8h .
- L'intensité moyenne de la douleur des 24 premières heures postopératoire, était faible a modérée (1 à 5) .

**Discussion :** Le protocole analgésique utilisé est le protocole associant l'analgésie par voie IV à une analgésie locorégionale (TAP bloc et QLB), a permis indéniablement dans notre population d'études d'éviter la prise de morphine toxique pour le greffon et responsable de phénomènes d'hyperalgésie post opératoire.

Cette technique rompt catégoriquement avec certaines techniques classiques comme la PCA [102] intraveineuse ou péridurale.

**Conclusion :** Le TAP et / ou QLB procurent une analgésie postopératoire de qualité et permettent une épargne de morphiniques substantielle.

**Mots-clés :** douleurs-postopératoire-antalgiques-protocole d'analgésie-transplantation rénale

**Abstract:**

**Title:** Use of analgesics in postoperative care

Introduction: Postoperative pain is considered a form of acute pain due to surgical trauma with an inflammatory response and initiation of an afferent neural barrage. Postoperative pain and its management represent public health problems, despite multiple recommendations made by learned societies in many countries OPD is insufficiently managed.

Post-surgical pain tends to be multi-mechanical, effective pain control involves multimodal therapy.

**Method:** This is an observational study, prospective, focused on 6 couples (12 patients) donor-recipient among 28 couples (56 patients) admitted on February 22 and June 28, 2021 to the department of anesthesia and resuscitation of the E.H.S. T.O.T .

Collection of data by interrogation and from the forms of anesthesia, treatment and monitoring of the patient in the hospitalization services and then retranscribed on a form that we have established for the study.

**Results:**

-The average age of the study population was 37 years, with extremes ranging from 18 to 62 years.

-The majority of the patients were male with 75% of the sample.

-The average weight of the study population was 70.65 kg.

-General anesthesia was performed in all patients plus TAP block in recipients and QLB in donors.

- All patients received a protocol based on paracetamol infusion 1g every 6h + Nefopam 20mg/8h .

-The average pain intensity of the first 24 hours postoperatively was low to moderate (1 to 5).

**Discussion:** The analgesic protocol used is the protocol associating IV analgesia with locoregional analgesia (TAP block and QLB), has undeniably allowed in our study population to avoid the use of morphine which is toxic for the graft and responsible for postoperative hyperalgesia.

This technique breaks categorically with certain classic techniques such as intravenous or epidural PCA [102].

**Conclusion:** TAP and / or QLB provide quality postoperative analgesia and allow substantial morphine savings.

**Keywords:** pain-postoperative-antalgic-analgesia-protocol-renal transplantation

## الملخص

**العنوان:** استخدام المسكنات في العناية المركزة بعد الجراحة  
**مقدمة:** يعتبر ألم ما بعد الجراحة شكلاً من أشكال الألم الحاد بسبب الصدمة الجراحية مع تفاعل التهابي وبدء حاجز عصبي مرتبط. ألم ما بعد الجراحة وإدارته مخاوف تتعلق بالصحة العامة ، على الرغم من التوصيات المتعددة التي قدمتها المجتمعات العلمية في العديد البلدان ألم ما بعد الجراحة غير مدعوم بشكل كافٍ.  
تميل آلام ما بعد الجراحة إلى أن تكون متعددة الآليات، وتتضمن السيطرة الفعالة على الألم علاجاً متعدد الوسائط.  
**الطريقة:** هذه دراسة استباقية قائمة على الملاحظة ، وتركز على 6 أزواج متبرعين ومتلقين (12 مريضاً) من بين 28 زوجاً (56 مريضاً) تم قبولهم بين 22 فبراير و 28 يونيو 2021 في وحدة التخدير والعناية المركزة للمؤسسة الاستشفائية المتخصصة في زرع الاعضاء و الانسجة بالبلدية ، جمع البيانات عن طريق الاستجواب ومن أوراق التخدير والعلاج و مراقبة المريض في أجنحة المستشفى ثم نسخها على ورقة أنشأتها للدراسة.

## النتائج:

- يبلغ متوسط عمر السكان المدروسين 37 عامًا ، وتتراوح أقصى درجاتها بين 18 عامًا و 62 عامًا
- غالبية المرضى كانوا من الذكور بنسبة 75٪ من العينة.
- متوسط وزن المجتمع المدروس 70.65 كغم.

- تم إجراء التخدير العام لجميع المرضى بالإضافة إلى التسكين الموضعي للعضلة المستعرضة البطنية في المستلمين و للعضلة المربعة القطنية في المتبرعين.

- تلقى جميع المرضى بروتوكولاً يعتمد على تسريب الباراسيتامول 1 جم كل 6 ساعات + نيفوبام 20 مجم / 8 ساعات.

- كان متوسط شدة الألم في الـ 24 ساعة الأولى بعد العملية الجراحية منخفضاً إلى متوسط (1 إلى 5).

مناقشة: بروتوكول المسكن المستخدم هو البروتوكول الذي يجمع بين التسكين عن طريق الوريد مع التسكين الموضعي (العضلة المستعرضة البطنية والعضلة المربعة القطنية) ، مما جعل من الممكن بلا شك في مجموعتنا من الدراسات تجنب تناول المورفين السام للمتلقين والمسؤول عن ظواهر فرط التألم ما بعد الجراحة .

هذه التقنية تتعارض بشكل قاطع مع بعض التقنيات الكلاسيكية مثل المسكنات التي يتحكم فيها المريض الحقن الوريدي أو فوق الجافية [102].

**الخلاصة:** يوفر التسكين الموضعي (العضلة المستعرضة البطنية والعضلة المربعة القطنية) مسكنات عالية الجودة بعد الجراحة وتسمح بتوفير كبير في الأدوية الأفيونية.

**الكلمات المفتاحية:** ما بعد الجراحة - مسكنات الألام - بروتوكول التسكين - زرع الكلى



