

<b>Analgsie multimodale, que dit la mdecine factuelle ?</b>
---

Hakim Harkouk<sup>1,3</sup>, Dominique Fletcher<sup>1,2,3</sup>

Affiliations : <sup>1</sup> Hôpital Ambroise Paré, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, <sup>2</sup> Université Versailles St Quentin, <sup>3</sup> Unité INSERM 987

Auteur correspondant : Pr Dominique Fletcher

Service d'Anesthésie-Réanimation, Hôpital Ambroise Paré

9 avenue Charles de Gaulle 92100, Boulogne Billancourt France

[dominique.fletcher@aphp.fr](mailto:dominique.fletcher@aphp.fr)

Conflits d'intérêts :

Le Pr Dominique Fletcher a reçu des honoraires de Grünenthal et Biocodex.

Le Dr. Hakim Harkouk ne déclare aucun conflit d'intérêt

## Points Essentiels

- La douleur aiguë postopératoire est secondaire à de nombreux mécanismes et médiateurs impliqués dans la nociception.
- L'analgésie multimodale ou balancée utilise le principe de l'association d'analgésiques, de leurs effets complémentaires sur les mécanismes de la nociception et de leur interaction pharmacologique.
- L'analgésie multimodale associe les opioïdes aux autres analgésiques, non opioïdes anti-hyperalgésiques, ainsi que les techniques d'analgésie locorégionales et les approches non pharmacologiques.
- L'objectif principal est la recherche d'un effet analgésique synergique prédictif d'une efficacité optimale.
- L'objectif secondaire est la limitation du risque de survenue de douleurs chroniques postopératoires.
- Les données de la littérature confirment l'efficacité de l'analgésie multimodale sur l'intensité douloureuse et les effets secondaires, mais aussi la morbidité postopératoire.
- Une association de deux antalgiques non morphiniques représente une approche efficace avec en priorité l'utilisation des AINS ou des coxibs.
- L'analgésie locorégionale profite également du principe d'association de techniques entre blocs périphériques et infiltration du site opératoire.
- Pour la douleur chronique, les techniques d'ALR et la kétamine offrent un effet préventif qui devra être confirmé.
- La lidocaïne intraveineuse peut être utilisée en chirurgie viscérale.
- L'analgésie multimodale représente une démarche capitale pour le développement de la récupération améliorée après chirurgie et pour la chirurgie ambulatoire.

## Introduction

L'analgésie multimodale est née il y a bientôt 30 ans lors de la publication en 1990 d'un article intitulé « PREVENTION OF POSTOPERATIVE PAIN BY BALANCED ANALGESIA » par JB Dahl et al. [1] Le concept a depuis fait l'objet de nombreuses publications, et c'est seulement récemment que l'accumulation des données, leur analyse quantitative et les données sur de larges cohortes de patients a permis de mieux cerner les recommandations de l'analgésie multimodale basées sur la médecine factuelle. Le domaine étant très vaste, ce texte va se focaliser sur le rationnel de l'analgésie multimodale, l'évolution du contexte de l'analgésie postopératoire de 1990 à 2019, les éléments disponibles dans la littérature, l'impact de l'analgésie multimodale et les recommandations actuelles.

## Discussion

### Les éléments de contexte

#### *Une logique physiopathologique et pharmacologique*

La physiopathologie de la douleur aiguë postopératoire (DPO) met en lumière les nombreux mécanismes et médiateurs impliqués dans la nociception. On parle de « soupe inflammatoire » pour les facteurs impliqués dans la réaction inflammatoire, ou de « soupe de neuromédiateurs » dans la corne dorsale de la moelle, ce qui reflète bien la multiplicité des acteurs impliqués. Il apparaît donc dès le niveau physiopathologique qu'un seul antalgique ne pourra contrôler le message nociceptif, du fait de son efficacité limitée ou des doses trop élevées, responsables de potentiels effets secondaires [2].

L'analgésie multimodale ou balancée utilise le principe des associations d'analgésiques entre eux (Figure 1). On analyse l'interaction entre deux produits analgésiques par l'analyse isobologique pour définir l'ED50 d'un analgésique seul et dans l'association [3,4]. On définit ainsi des interactions additives ou l'effet analgésique des composants d'une association ne fait que s'additionner (opioïde et paracétamol, paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)) [3], les interactions synergiques ou la somme des effets est supérieure à leur simple addition (opioïdes et AINS, opioïdes et antagoniste du récepteur NMDA) [3,5] et une interaction infra-additive (néfopam et opioïde) [4]. On verra plus loin dans cette revue que la synergie est prédictive des associations les plus utiles cliniquement comme l'association opioïdes avec les AINS ou les antagonistes NMDA.

#### *Une recommandation ancienne qui trouve d'autres justificatifs en 2019*

Au début de l'analgésie multimodale ou balancée comme définie en 1990, l'objectif était avant tout l'épargne morphinique avec tentative de réduction des doses des opioïdes et donc des effets secondaires liés aux opioïdes, comme les nausées, les vomissements et la sédation. L'objectif était dans le cadre d'une analgésie opioïde le plus souvent injectable (intraveineuse

ou sous-cutanée) d'améliorer l'analgésie et sa tolérance. En 2019, l'analgésie est au service de la mobilité et de la récupération fonctionnelle dans le cadre de la récupération améliorée après chirurgie (RAAC) et de l'ambulatoire [6]. La RAAC s'appuie avant tout sur une chirurgie peu invasive, une analgésie au mouvement, une alimentation et une mobilisation précoce [7]. Le développement de la RAAC et l'explosion de la chirurgie ambulatoire donne un nouveau cadre à l'analgésie qui doit être efficace au mouvement, le plus rapidement possible si ce n'est immédiatement accessible par voie orale, et la mieux tolérée possible pour ne pas compromettre la récupération fonctionnelle.

Un autre élément plus récent est apparu dans le monde de l'analgésie : le mésusage des opioïdes [8]. Ce mésusage est le plus problématique dans le cadre de la douleur chronique non cancéreuse. La prescription opioïde postopératoire peut impacter ce problème de mésusage ; il a été ainsi démontré que la durée de la prescription d'opioïdes en postopératoire pouvait représenter un facteur individualisé de mésusage [8]. L'analgésie multimodale représente donc aussi, au-delà de ses bénéfices sur la douleur aiguë, un rempart sur le risque de prescription prolongée d'opioïdes qui, même dans le cadre de la douleur aiguë postopératoire, peut être problématique.

La douleur chronique postopératoire disparaît le plus souvent en quelques jours ou semaines. Il existe néanmoins des cas où la douleur peut se chroniciser [9]. La conséquence médicale de cette douleur chronique postopératoire est importante, à la fois en nombre de patients concernés et en impact individuel [10]. Le syndrome de douleur chronique post-chirurgicale (DCPC) vient d'ailleurs d'être défini plus précisément par l'IASP [11]. L'analgésie multimodale peut intervenir à deux niveaux dans le développement de la DCPC. L'intensité de la DPO est un facteur de risque de DCPC identifié fréquemment. On peut discuter son caractère associé ou causal, mais il reste qu'une DPO sévère plus fréquente est prédictive d'une incidence plus élevée de DCPC [10]. Il est donc recommandé de traiter au mieux la DPO pour prévenir la DCPC ; l'analgésie multimodale en améliorant l'efficacité du traitement participe à cet objectif. Au-delà de l'efficacité immédiate sur l'intensité de la DPO, certains produits participent à une prévention de la DCPC sans doute par leur action anti-hyperalgésique limitant la sensibilisation du système nerveux central. Les données cliniques montrent ainsi que la kétamine (antagoniste NMDA), la lidocaïne intraveineuse et certaines techniques d'analgésie locorégionale (péridurale thoracique et bloc paravertébraux) permettent de réduire l'incidence de la DCPC.

### Quel périmètre de l'analgésie multimodale

L'analgésie multimodale sous-entend les approches analgésiques associées aux opioïdes pour prévenir la DPO. Les principales familles sont les analgésiques non opioïdes systémiques, les anti-hyperalgésiques, les techniques d'analgésie locorégionale et les approches non pharmacologiques.

### *Les analgésiques non opioïdes (ANO)*

Les ANO utilisables en France sont le paracétamol, les AINS, les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 ou coxibs, le néfopam et les antagonistes alpha 2. Ils sont tous caractérisés par une action avant tout antinociceptive avec un effet analgésique parallèle à la concentration du produit dans le sang, et pas d'effet au-delà de 5 demi-vies [12].

### *Les anti-hyperalgésiques*

Les anti-hyperalgésiques ne sont pas des antinociceptifs et ont une action de limitation de la sensibilisation du système nerveux central et un impact sur la douleur au-delà de 5 demi-vies [12]. Il s'agit, pour le définir, d'un effet préventif qui participe à l'analgésie en phase aiguë, et peut aussi avoir une action sur le développement de la DCPC. Les produits utilisables sont la kétamine, les gabapentinoïdes (gabapentine et pregabaline), la lidocaïne intraveineuse.

### *Techniques d'analgésies locorégionales*

L'anesthésie locorégionale a toujours été un composant important de l'analgésie multimodale. On intègre dans cette approche toutes les techniques d'analgésie utilisant les anesthésiques locaux ou d'autres analgésiques injectés à proximité des nerfs, que ce soit par voie spinale (péridurale, intrathécale), tronculaires (bloc nerveux périphériques) ou en administration directe dans le site opératoire (infiltration ou intra-articulaire).

### *Les approches non pharmacologiques*

Couvrant un vaste champ, les approches non pharmacologiques peuvent être plus difficiles à cerner. On peut évoquer les plus souvent utilisées et mieux documentées dans la littérature, l'hypnose et l'acupuncture. Les données de la littérature permettent d'analyser l'effet de l'introduction de ces approches [13].

### Impact de l'analgésie multimodale

*Réduction de la douleur aiguë et épargne morphinique : avec quel co-analgésique?*

- En monothérapie

Les deux principaux objectifs de l'analgésie multimodale en postopératoire immédiat sont de réduire l'intensité douloureuse, et donc les besoins en opioïdes. Avec quel type d'analgésie multimodale le contrat est-il rempli ? En cohérence avec la nature des interactions pharmacologiques, les associations synergiques ont l'impact le plus significatif. En monothérapie, les AINS ou coxibs sont les seuls à proposer une réduction de la douleur et l'épargne morphinique la plus importante [14]. Les alpha-2 agonistes sont aussi les co-analgésiques qui offrent une épargne morphinique importante en monothérapie (14). Une méta-analyse récente d'essais contrôlés et randomisés a montré que l'utilisation de clonidine et de dexmédétomidine réduisait les besoins en opioïdes postopératoires, avec un effet plus prononcé pour la dexmédétomidine sur la réduction des opioïdes, avec une moyenne de 15 mg de morphine par rapport à 4 mg pour la clonidine [15]. A l'inverse, les autres co-analgésiques en monothérapie, comme le paracétamol et le néfopam, n'offrent qu'une épargne morphinique modeste (Tableau 1).

- L'effet d'une multi-thérapie

La littérature est pauvre en analyse de multiples associations, il existe donc un décalage entre la pratique quotidienne utilisant 3 à 5 co-analgésiques versus la littérature qui n'offre pas de données au-delà de 2 antalgiques non morphiniques associés aux opioïdes [16,17]. Dans le contexte de cette limite majeure des données de la littérature, il existe clairement un bénéfice à combiner au moins deux antalgiques non morphiniques. Ce bénéfice est observé aussi bien dans les méta-analyses réseau que dans les registres de très grande cohorte de patients [16,17]. En revanche, les données pour les associations de plus de trois antalgiques, voire plus, restent très limitées, et on ne peut pas conclure clairement à un bénéfice de façon factuelle.

- Quel impact des anesthésiques locaux ?

Les anesthésiques locaux, utilisés à proximité de nerfs, offrent une analgésie puissante modulable dans la technique utilisée, plus ou moins distale, et dans sa durée, en plaçant un cathéter pour prolonger l'action. Dans un modèle emblématique d'utilisation de l'analgésie locorégionale, la chirurgie de prothèse de hanche, une méta-analyse en réseau, il apparaît deux points importants : les administrations très périphériques gagnent du terrain et les techniques d'ALR ont intérêt à être associées pour gagner en efficacité [18]. Comme pour les co-analgésiques systémiques, les techniques d'analgésie locorégionale doivent être associées entre elles, comme par exemple dans le cas d'une prothèse totale de genou, une association bloc fémoral et infiltration postérieure du genou. [18].

- Quel intérêt des anti-hyperalgésiques sur la douleur aiguë ?

Les anti-hyperalgésiques sont des produits offrant une réduction de la sensibilisation du système nerveux et n'ayant pas une action analgésique classique. Leur potentiel principal est de ramener la courbe stimulus – réponse vers une situation normale alors qu'elle est déplacée à gauche en cas de sensibilisation exposant à l'allodynie et l'hyperalgésie. Les produits anti-hyperalgésiques disponibles sont la kétamine, les gabapentinoïdes, la lidocaïne. Il a été montré dans plusieurs revues quantitatives que la kétamine et les gabapentinoïdes avaient un

effet d'épargne morphinique significatif en postopératoire [19–24]. Leur action sur la douleur peut persister 24 à 48 heures au-delà de leur action pharmacologique, traduisant l'effet préventif sur la sensibilisation du système nerveux [12]. L'action de la lidocaïne est plus discutée mais semble exister même si elle est modeste sur les 24 premières heures [25].

- Et les approches non pharmacologiques ?

Une méta-analyse a retrouvé que l'électrothérapie et l'acupuncture après les arthroplasties totales du genou étaient associées à une consommation réduite et différée d'opioïdes [13].

### *Réduction de la morbidité*

Une étude importante vient d'être publiée, décrivant l'évolution sur 10 ans des pratiques sur l'analgésie multimodale et l'impact du nombre d'associations médicamenteuses sur la consommation de morphine, les complications postopératoires et le coût de prise en charge [17]. Il s'agit d'un registre national aux USA de 512 393 et 1 028 069 patients, opérés de PTH et PTG respectivement, sur une période allant de 2006 à 2016. Les modes analgésiques considérés étaient les opioïdes, les blocs nerveux périphériques, le paracétamol, les stéroïdes, les gabapentinoïdes, les AINS, les coxibs et la kétamine. Les groupes ont été classés en monothérapie opioïde seulement et 1, 2 ou plus de 2 analgésiques non opioïdes supplémentaires. L'évolution des pratiques sur 10 ans montre une explosion de l'analgésie multimodale et un impact bénéfique clair. Par exemple, en cas de PTH, plus de deux co-analgésiques permettent de réaliser une arthroplastie totale de la hanche, en diminuant de 19 % les complications respiratoires (0,81; IC à 95 %, 0,70 à 0,94 ; incidence de 1 % versus 2 %), de 26 % les problèmes gastro-intestinaux (0,74, IC à 95 %, 0,65 à 0,84; incidence 1,5 % versus 2,5 %) avec une diminution de 18,5 % de la prescription d'opioïdes (IC à 95 %, – 19,7 % à –17,2 %), ainsi qu'une réduction de la durée de séjour (2 par rapport à la médiane 3). Les AINS et les coxibs semblaient être les plus efficaces en monothérapie. Ces résultats importants en pratique quotidienne, bien qu'ils ne définissent pas le protocole d'analgésie multimodale optimal, encouragent à multiplier les associations au-delà de 3 co-analgésiques. Plus important encore, ils démontrent que l'analgésie multimodale, au-delà du bénéfice sur l'analgésie, impacte la qualité de la récupération fonctionnelle et la durée de séjour. L'analgésie est donc confirmée comme le premier maillon de la récupération améliorée après chirurgie.

### *Prévention de la douleur chronique*

Un objectif complémentaire de la prescription de l'analgésie multimodale peut être la limitation du risque de DCPC. Les preuves les plus anciennes concernent la kétamine et la locorégionale, avec un effet préventif estimé à une réduction de 37% de l'incidence de la DCPC à 6 mois (définie par toute manifestation douloureuse quelle que soit son intensité) pour la kétamine [26], et 66 % pour les blocs paravertébraux en cas de chirurgie du sein et la

péridurale thoracique en cas de chirurgie thoracique [27]. La lidocaïne apparaît comme un quatrième candidat à cet effet sur la DCPC, avec une diminution du risque de 70 % (O.R : 0.29 IC 95 % 0.18-0.48) [28]. Ces preuves sont fragiles car elles ne comprennent que des études de petite taille, avec le plus souvent un critère principal qui n'était pas la DCPC mais la DPO, et une définition de la DCP très large limitant la signification clinique de cette prévention. En revanche, la prégabaline, qui a été plus largement investiguée comme produit préventif de la DCPC, et qui offre de fait des niveaux de preuve plus élevés, n'offre aucun effet préventif [29].

### *Morbidité accrue*

Avant de proposer un traitement, il faut toujours tenter d'évaluer la balance bénéfices-risques. Il est plus difficile dans la littérature de trouver des études sur la tolérance de l'analgésie multimodale, car la vaste majorité des études a pour objectif principal l'efficacité analgésique, et sont donc moins fiables sur la tolérance. De plus, les données collectées sont pauvres en nombre, peu standardisées, et ne touche pas le plus souvent les effets secondaires graves qui sont sous-déclarés.

Ces réserves étant énoncées, il a été montré que les gabapentinoïdes en prémédication pouvaient occasionner une augmentation notable de la sédation, des troubles visuels ou de vertiges, qui sont peu compatibles avec la reprise rapide de l'activité ou l'ambulatoire [30–32]. Dans une méta-analyse sur 56 études (4868 patients) évaluant la tolérance des alpha-2 agonistes chez le patient sans pathologie cardiovasculaire, il a été démontré avec des preuves hautement fiables l'existence d'un risque d'hypotension et de bradycardie, ainsi que des effets protecteurs contre l'hypertension et la tachycardie [33]. Le néfopam a été démontré responsable de tachycardie et d'hypotension dans 25 % des cas pour un patient de réanimation [34]. Chez le patient chirurgical classique, une méta-analyse sur de petits effectifs a montré une épargne morphinique sur 24 heures estimée à -13 mg, une réduction de la douleur estimée à -11,5 mm sur une EVA de 0 à 100 mm (IC à 95 % de -15,1 à -7,85). La fréquence de la tachycardie a augmenté avec le néfopam (RR 3,12, IC à 95 % de 1,11 à 8,79; NNH 7), de même que l'incidence de la transpiration (RR 4,92, IC à 95 % de 2,0-12,1; NNH 13) [35]. Cet impact hémodynamique limite son indication en cas de pathologie coronaire. Le néfopam peut aussi être responsable de sueurs, qui témoignent de son impact sur le thermorégulation, mais qui peuvent inquiéter en péri-opératoire, faisant craindre des problèmes respiratoires [36]. Le paracétamol, très largement utilisé, n'a pas d'effets secondaires notables si ce n'est en cas d'ingestion massive (>15 gr chez l'adulte) avec un risque de nécrose hépatique [37]. Enfin, les AINS sont identifiés comme potentiellement responsables d'insuffisance rénale, de risque accru d'hémorragie du site opératoire et d'effet négatif sur l'évolution d'une infection non contrôlée. Cela conditionne les limitations et contre-indications d'utilisation ; ainsi, on ne peut utiliser les AINS en cas d'infection non contrôlée, d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min, ou de risque hémorragique avec un effet compressif (chirurgie oculaire, rachidienne, crânienne). En revanche, l'impact négatif sur le risque hémorragique des AINS en cas d'amygdalectomie a été exclu par une méta-analyse



[38]. En revanche, plus récemment ont été mis en avant l'impact cardiovasculaire des AINS avec une limitation d'utilisation exposée de la sorte : les AINS ne sont probablement pas recommandés chez les patients ayant des antécédents athéro-thrombotiques artériels (AOMI, AVC, IDM) au-delà de 7 jours de traitement ; cette précaution est encore plus stricte pour les coxibs qui sont contre-indiqués sur ce même terrain [39]. Il faut donc bien insister sur la nécessité de prendre en compte la durée de traitement par les AINS comme un facteur important de la toxicité. A l'inverse, un effet secondaire limitant l'utilisation des AINS est discuté ; il s'agit du risque de fistule digestive qui n'est pas complètement exclu, mais ne représente pas une contre-indication formelle [40]. Les corticoïdes, comme la dexaméthasone utilisée en peropératoire, ont été montrés sans effet sur le risque hémorragique en cas d'amygdalectomie [41] ainsi que sur la glycémie, qui était modérément élevée après injection et sans conséquence clinique [42].

### *Les associations non recommandées*

Certaines associations ne sont pas recommandées, essentiellement pour un mauvais rapport efficacité/tolérance. Ainsi, le tramadol, qui représente un antalgique original ayant une action opioïde faible et antalgique non opioïde, ne doit pas être associé à un opioïde fort, car cela débouche sur une efficacité antalgique médiocre avec une épargne morphinique très limitée, estimée à 6,9 mg/24h sans réduction des scores de douleur ou des effets secondaires liés aux opioïdes [43]. Les gabapentinoïdes, du fait des effets secondaires décrits plus haut et de leur absence d'action préventive sur la DCPC, ne sont pas recommandés en première intention dans les recommandations formalisées d'experts (RFE) de la SFAR de 2016 [39,44]. Le paracétamol utilisé seul en association avec les opioïdes après chirurgie lourde n'offre pas d'impact utile sur le niveau de douleur et l'épargne morphinique [45]. Le magnésium reste aussi un co-analgésique peu utile en association avec les opioïdes [46].

### Recommandation sur l'analgésie multimodale

#### *Au moins une bithérapie ANO avec en priorité les AINS*

Les RFE de la SFAR sur la douleur postopératoire sont bien en ligne avec les données de la littérature. Il apparaît aussi bien dans les méta-analyses que dans le suivi de grande cohorte que plus de 2 co-analgésiques sont la base d'une analgésie postopératoire bien conduite, avec un avantage certain aux AINS et aux coxibs pour leur puissance analgésique. Les alpha-2 agonistes sont de maniement sans doute plus délicat, du fait de leurs effets hémodynamiques parfois prolongés, mais sont une approche complémentaire.

#### *Les anesthésiques locaux chaque fois que possible et en multimodal aussi*

Dans les RFE de la SFAR 2008 sur la douleur postopératoire, il avait été mis en avant la priorisation de l'utilisation des anesthésiques locaux dès que possible, quelle que soit la voie. Cette approche peut être encore affinée en insistant sur l'intérêt d'une multi-thérapie utilisant les anesthésiques locaux, en restant vigilant sur la dose cumulée qui peut être toxique.

#### *La kétamine sur la population qui en bénéficie le plus*

La kétamine est un produit recommandé par la SFAR dès 2008 et à nouveau confirmé en 2016, du fait de son action sur la douleur aiguë, la prévention de la douleur chronique et une tolérance satisfaisante quand on utilise de faibles doses chez un patient anesthésié [47]. L'indication reconnue maintenant en priorité est le patient douloureux en préopératoire, utilisant des opioïdes et exposé à une chirurgie majeure.

#### *La lidocaïne en chirurgie viscérale*

La lidocaïne a prouvé un effet en cas d'administration peropératoire intraveineuse pour la chirurgie viscérale. Cette pratique tend d'autant plus à se développer dans le cadre de l'OFA. Elle s'adapte bien à l'évolution de la chirurgie cœlioscopique, tout en gardant le bénéfice des anesthésiques locaux.

### **Conclusion**

L'analgésie multimodale, à bientôt 30 ans, a encore de beaux jours devant elle. Il a fallu tout ce temps pour passer d'une intuition à des niveaux de preuve élevés, permettant des recommandations fortes qui guident la démarche. Cette analgésie multimodale est le premier pas vers une récupération améliorée à la chirurgie, et donne toute sa place aux anesthésistes réanimateurs dans cette démarche.

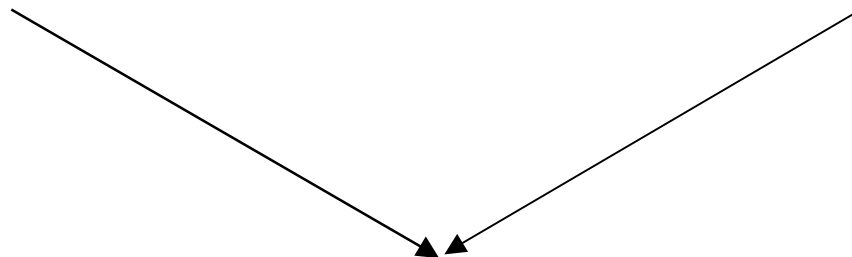
**Action centrale** : voie spinothalamique/corne dorsale  
moelle épinière/voies descendantes de modulation

**Action périphérique** : nerfs périphériques/ récepteurs  
périphériques tissulaires

- Opioïdes
- Alpha2 agonistes
- Kétamine
- Paracétamol
- Nefopam
- AINS

- Anesthésiques locaux (péridurale)
- Opioïdes
- Alpha2
- Antagonistes NMDA

- Anesthésiques locaux (blocs nerveux périphériques)
- AINS
- AntiCox2
- Opioïdes



Analgésie multimodale

Tableau 1 : épargne morphinique en fonction de la technique d'analgésie multimodale selon Martinez et al. BJA 2017

Techniques d'analgésie non opioïdes (ANO) pour des chirurgies majeures	Nombre d'études	Epargne morphinique sur 24 heures
ANO seuls parmi : paracétamol, néfopam, tramadol	36	-6 mg
ANO seuls parmi : AINS, anti Cox2, alpha 2 agonistes	95	-12 mg
Association de 2 ANO : AINS+paracétamol, AINS+néfopam, paracétamol+néfopam	6	-20 mg

## Références:

- [1] Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 1990;64:518–20.
- [2] Le Bars D, Adam F. [Nociceptors and mediators in acute inflammatory pain]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002;21:315–35.
- [3] Fletcher D, Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology* 1997;87:317–26.
- [4] Beloeil H, Delage N, Nègre I, Mazoit J-X, Benhamou D. The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: a prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. *Anesth Analg* 2004;98:395–400, table of contents.
- [5] Schulte H, Sollevi A, Segerdahl M. The synergistic effect of combined treatment with systemic ketamine and morphine on experimentally induced windup-like pain in humans. *Anesth Analg* 2004;98:1574–80, table of contents.
- [6] Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78:606–17.
- [7] Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003;362:1921–8. doi:10.1016/S0140-6736(03)14966-5.
- [8] Brat GA, Agniel D, Beam A, Yorkgitis B, Bicket M, Homer M, et al. Postsurgical prescriptions for opioid naive patients and association with overdose and misuse: retrospective cohort study. *BMJ* 2018;360:j5790. doi:10.1136/bmj.j5790.
- [9] Martinez V, Baudic S, Fletcher D. [Chronic postsurgical pain]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013;32:422–35. doi:10.1016/j.annfar.2013.04.012.
- [10] Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618–25. doi:10.1016/S0140-6736(06)68700-X.
- [11] Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede R-D, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain* 2019;160:45–52. doi:10.1097/j.pain.0000000000001413.
- [12] McCartney CJL, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004;98:1385–400, table of contents.
- [13] Tedesco D, Gori D, Desai KR, Asch S, Carroll IR, Curtin C, et al. Drug-Free Interventions to Reduce Pain or Opioid Consumption After Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg* 2017;152:e172872. doi:10.1001/jamasurg.2017.2872.
- [14] Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103:1296–304.

- [15] Blaudszun G, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of perioperative systemic  $\alpha 2$  agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2012;116:1312–22. doi:10.1097/ALN.0b013e31825681cb.
- [16] Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2017;118:22–31. doi:10.1093/bja/aew391.
- [17] Memtsoudis SG, Poeran J, Zubizarreta N, Cozowicz C, Mörwald EE, Mariano ER, et al. Association of Multimodal Pain Management Strategies with Perioperative Outcomes and Resource Utilization: A Population-based Study. *Anesthesiology* 2018;128:891–902. doi:10.1097/ALN.0000000000002132.
- [18] Terkawi AS, Mavridis D, Sessler DI, Nunemaker MS, Doais KS, Terkawi RS, et al. Pain Management Modalities after Total Knee Arthroplasty: A Network Meta-analysis of 170 Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology* 2017;126:923–37. doi:10.1097/ALN.0000000000001607.
- [19] Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004603. doi:10.1002/14651858.CD004603.pub2.
- [20] Dahl JB, Mathiesen O, Møiniche S. “Protective premedication”: an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1130–6. doi:10.1111/j.1399-6576.2004.00484.x.
- [21] Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005;113:61–70. doi:10.1016/j.pain.2004.09.036.
- [22] Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005;102:211–20.
- [23] Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, Rowlingson AJ, Wu CL. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:237–47. doi:10.1016/j.rapm.2006.01.005.
- [24] Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99:482–95, table of contents. doi:10.1213/01.ANE.0000118109.12855.07.
- [25] Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LH, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD009642. doi:10.1002/14651858.CD009642.pub3.
- [26] Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD008307. doi:10.1002/14651858.CD008307.pub2.
- [27] Andreae MH, Andreae DA. Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013;111:711–20. doi:10.1093/bja/aet213.

- [28] Bailey M, Corcoran T, Schug S, Toner A. Perioperative lidocaine infusions for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Pain* 2018;159:1696–704. doi:10.1097/j.pain.0000000000001273.
- [29] Martinez V, Pichard X, Fletcher D. Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. *Pain* 2017;158:775–83. doi:10.1097/j.pain.0000000000000838.
- [30] Ho K-Y, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain--a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006;126:91–101. doi:10.1016/j.pain.2006.06.018.
- [31] Eipe N, Penning J, Yazdi F, Mallick R, Turner L, Ahmadzai N, et al. Perioperative use of pregabalin for acute pain-a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2015;156:1284–300. doi:10.1097/j.pain.0000000000000173.
- [32] Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2015;114:10–31. doi:10.1093/bja/aeu293.
- [33] Demiri et al. Perioperative adverse events attributed to alpha 2-agonist in patient not at risk of cardiovascular event. Systematic review with a meta-analysis of randomised trials (article soumis).
- [34] Chanques G, Sebbane M, Constantin JM, Ramillon N, Jung B, Cissé M, et al. Analgesic efficacy and haemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2011;106:336–43. doi:10.1093/bja/aeq375.
- [35] Evans MS, Lysakowski C, Tramèr MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth* 2008;101:610–7. doi:10.1093/bja/aen267.
- [36] Alfonsi P, Adam F, Passard A, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam, a non-sedative benzoxazocine analgesic, selectively reduces the shivering threshold in unanesthetized subjects. *Anesthesiology* 2004;100:37–43.
- [37] Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen (APAP or N-Acetyl-p-Aminophenol) and Acute Liver Failure. *Clinics in Liver Disease* 2018;22:325–46. doi:10.1016/j.cld.2018.01.007.
- [38] Rigglin L, Ramakrishna J, Sommer DD, Koren G. A 2013 updated systematic review & meta-analysis of 36 randomized controlled trials; no apparent effects of non steroidal anti-inflammatory agents on the risk of bleeding after tonsillectomy. *Clin Otolaryngol* 2013;38:115–29. doi:10.1111/coa.12106.
- [39] Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Revision of Expert Panel's Guidelines on Postoperative Pain Management. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019. doi:10.1016/j.accpm.2019.02.011.
- [40] Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D, et al. French guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. *J Visc Surg* 2014;151:65–79. doi:10.1016/j.jviscsurg.2013.10.006.
- [41] Bellis JR, Pirmohamed M, Nunn AJ, Loke YK, De S, Golder S, et al. Dexamethasone and haemorrhage risk in paediatric tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014;113:23–42. doi:10.1093/bja/aeu152.

- [42] Polderman J a. W, Farhang-Razi V, van Dieren S, Kranke P, DeVries JH, Hollmann MW, et al. Adverse side-effects of dexamethasone in surgical patients - an abridged Cochrane systematic review. *Anaesthesia* 2019. doi:10.1111/anae.14610.
- [43] Martinez V, Guichard L, Fletcher D. Effect of combining tramadol and morphine in adult surgical patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2015;114:384–95. doi:10.1093/bja/aeu414.
- [44] Fletcher D, Martinez V. Should we use gabapentin for postoperative pain control? *Pain* 2015;156:2402–3. doi:10.1097/j.pain.0000000000000320.
- [45] Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005;94:505–13. doi:10.1093/bja/aei085.
- [46] Peng Y-N, Sung F-C, Huang M-L, Lin C-L, Kao C-H. The use of intravenous magnesium sulfate on postoperative analgesia in orthopedic surgery: A systematic review of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e13583. doi:10.1097/MD.00000000000013583.
- [47] SFAR Committees on Pain and Local Regional Anaesthesia and on Standards. Expert panel guidelines (2008). Postoperative pain management in adults and children. SFAR Committees on Pain and Local Regional Anaesthesia and on Standards. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:403–9. doi:10.1016/j.annfar.2009.02.019.