

# **ANALGÉSIE PRÉVENTIVE QUE CONNAÎT-ON AUJOURD'HUI DES MÉCANISMES DE SENSIBILISATION DU SYSTÈME NERVEUX ? LE CONCEPT D'ANALGÉSIE PRÉVENTIVE EST-IL ENCORE PERTINENT ?**

OLIVIER GALL

Département d'Anesthésie-Réanimation Hôpital d'Enfants Armand Trousseau  
26 ave du Dr Arnold Netter 75571 PARIS CEDEX

Tel 01 44 73 61 99 - Fax 01 44 73 62 44 - Email oGall.trousseau@invivo.edu

Le concept d'analgésie préventive (preemptive analgesia des anglo-saxons) a été évoqué pour la première fois en 1988<sup>1</sup>. L'argumentation développée par P.D. Wall s'appuyait d'une part sur des résultats expérimentaux qui ont montré que des stimulations nociceptives intenses et/ou prolongées sont capables d'induire des modifications durables de l'excitabilité des neurones médullaires (diminution du seuil de réponse, amplification des réponses, et élargissement des champs récepteurs)<sup>2,3</sup> et d'autre part sur des résultats expérimentaux qui ont montré que ces manifestations sont peu améliorées par les antalgiques usuels sauf si ceux-ci sont administrés préventivement<sup>4-5</sup>.

La notion d'un traitement préventif vis à vis de la douleur et des phénomènes de sensibilisation postopératoire du système nerveux a fait couler beaucoup d'encre depuis. Aux résultats favorables des premières publications ont fait suite de nombreuses études négatives. Il est apparu rapidement que la mise en évidence clinique du phénomène se heurte à des difficultés méthodologiques difficiles à surmonter<sup>6-9</sup>. Le coup de grâce a été porté cette année avec la méta-analyse de Moiniche et al<sup>10</sup>. Ce travail fondé sur les résultats de près de 80 essais randomisés, établit formellement qu'un traitement antalgique préventif n'a pas de bénéfice clinique décelable (en termes de score de douleur postopératoire, de consommation de morphine ou de délai de première demande antalgique) par rapport au même traitement administré pendant ou juste après la chirurgie.

Dès lors pourquoi débattre encore du concept d'analgésie préventive ? Une première raison est que l'effort de recherche sans précédent qui a été consenti autour de ce sujet a permis de faire avancer notre connaissance sur les mécanismes de sensibilisation centrale qui participent à l'hyperalgésie postopératoire. Une deuxième raison est qu'il est intéressant d'essayer de comprendre pourquoi les résultats cliniques et les résultats expérimentaux ont été divergents. Une troisième raison est que les traitements ciblés sur l'hyperalgésie postopératoire semblent aujourd'hui en mesure d'apporter des bénéfices cliniques pour les patients.

## **1. De la recherche fondamentale aux essais cliniques : mécanismes de l'hyperalgésie postopératoire**

La compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-tendant la douleur postopératoire a considérablement progressé ces dernières années. Le système nerveux n'intègre pas

l'information nociceptive de façon statique et immuable. Dans les conditions cliniques courantes, l'excitabilité des neurones et la relation entre l'activité neuronale évoquée et l'intensité de stimulation varient au cours du temps. Les mécanismes qui sous-tendent ces variations sont aujourd'hui de mieux en mieux documentés. En périphérie, les processus de réparation tissulaire sont associés à la production de très nombreuses substances qui activent -bradykinine, ATP, ions H<sup>+</sup> ou sensibilisent - cytokines (TNFalpha, IL-1), prostaglandines (PGE2, PGI2), leucotriènes, neurotrophines- les nocicepteurs par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. Les nocicepteurs eux-mêmes libèrent des neuropeptides, substance P et CGRP, qui augmentent la perméabilité vasculaire et majorent l'inflammation<sup>11</sup>. On a décrit plus récemment d'autres récepteurs qui pourraient jouer un rôle physiologique important dans ce contexte. Ainsi les récepteurs vanilloïdes (famille des récepteurs à la capsaïcine) qui ne sont activés que par des stimulus thermiques > 48°C à l'état basal voient leurs propriétés profondément modifiées en présence d'ions H<sup>+</sup> et deviennent capable de s'ouvrir à température ambiante. Lorsque les nocicepteurs sont sensibilisés, les stimulations thermiques ou mécaniques de faibles intensité (normalement indolores) deviennent capables d'évoquer une sensation douloureuse au sein de la zone lésée : c'est l'hyperalgésie primaire<sup>12</sup>.

L'inflammation et la sensibilisation périphérique n'expliquent pas la totalité des modifications somesthésiques observées à la suite d'une incision chirurgicale. Tverskoy et al.<sup>13</sup> ont mis en évidence, à distance de la cicatrice, sur une zone couvrant plusieurs dizaine de cm<sup>2</sup>, une diminution du seuil de douleur à la pression et une hyperalgésie chez des patientes ayant subi une hystérectomie. Ces observations ont été depuis confirmées par de nombreuses équipes<sup>14-17</sup>. Dans toutes ces études, le fait marquant est que l'allodynie et l'hyperalgésie persistent de façon marquée pendant plusieurs jours au décours de l'intervention alors même que la douleur spontanée est bien contrôlée par le traitement médical. En termes neurophysiologiques, il est bien établi aujourd'hui que cette zone dite d'hyperalgésie secondaire témoigne de phénomènes de sensibilisation centrale<sup>18-19</sup>, et que les récepteurs NMDA jouent un rôle important dans ces phénomènes<sup>19-20</sup>. Il a été montré chez l'animal que le blocage des récepteur NMDA est capable de s'opposer aux modifications d'excitabilité des neurones postsynaptiques et en particulier aux phénomènes de sommation temporelles tels que le wind up.

## **2. Retour sur les données de la recherche fondamentale. Peut-on observer un effet d'analgésie préventive sur tous les modèles expérimentaux ?**

Les premières démonstrations expérimentales de l'analgésie préventive ont utilisé des stimulations conditionnantes très intenses mais de courte durée<sup>2-3-5</sup>. Dans ces conditions, il a été montré par exemple que de faibles doses de morphine intrathécale n'ont pas d'effet préventif, alors que de fortes doses ont un effet marqué lorsqu'elle sont administrées préventivement, avant la stimulation conditionnante, et un effet moindre lorsqu'elle sont administrées après la stimulation<sup>4-5-21</sup>.

Dans des travaux plus récents, conduits sur des modèles destinés à reproduire plus fidèlement les caractéristiques de la douleur postopératoire, les résultats sont moins tranchés<sup>22-23</sup>. Dans le modèle de douleur induite par l'injection sous cutanée de carragénine, Fletcher et al ne trouvent pas de différence entre une pré ou une post infiltration à la bupivacaine<sup>22</sup>. Dans le modèle d'incision plantaire, Brennan et al n'observent pas de différence entre une pré- ou une post- injection

de morphine intrathécale. Dans les deux groupes l'hyperalgésie disparaît transitoirement le jour de l'incision mais par la suite les seuils de douleur reviennent au niveau du groupe contrôle et il n'y a plus de différence significative les jours suivants<sup>23</sup>.

Au total les résultats des travaux expérimentaux plus récents conduits sur des modèles de douleur périphérique (où la composante de sensibilisation centrale n'est peut-être pas majeure) vont finalement dans le même sens que les études cliniques et ne retrouvent pas d'effet d'analgésie préventive.

### **3. Retour aux patients, traitements ciblés sur la sensibilisation centrale et l'hyperalgésie postopératoire.**

Du fait de l'implication de la transmission glutamatergique dans les phénomènes de sensibilisation centrale, l'administration peropératoire d'antagonistes NMDA est apparue comme une piste thérapeutique pour le traitement de la douleur postopératoire.

L'administration per (et post) opératoire de kétamine à dose sub-anesthésique est capable de réduire l'étendue de la zone d'allodynie mécanique autour de la cicatrice<sup>13-14-16</sup>, de diminuer la douleur provoquée à la pression de la cicatrice<sup>13-14-16</sup> ou de diminuer la douleur provoquée par la mobilisation après chirurgie du genou<sup>24</sup>. Les travaux concernant l'utilisation de la kétamine pour lutter contre les phénomènes de sensibilisation du système nerveux ont fait l'objet d'une revue systématique<sup>25</sup>. Cette méta-analyse a confirmé que l'administration de kétamine en perfusion continue à faible dose (1 - 5 µg/kg/min après une dose de charge de 0,1 à 0,5 mg/kg) est efficace pour diminuer les scores de douleur postopératoire et les besoins supplémentaires en morphine. Elle a également souligné qu'à ces doses, les effets psychomimétiques et sédatifs de la kétamine ne sont pas exceptionnels (environ 5 % des sujets).

A coté de la kétamine, d'autres agents couramment employés en anesthésie sont capables de s'opposer aux phénomènes de sensibilisation du système nerveux. Il est bien établi aujourd'hui que les halogénés et le protoxyde d'azote exercent des effets antinociceptifs au niveau médullaire<sup>26</sup>. Ces effets ne résultent pas seulement de l'activation de récepteurs GABA A ou de récepteurs à la glycine mais impliquent également les récepteurs NMDA. Il a ainsi été montré que l'isoflurane, le sevoflurane ou le desflurane sont capables d'inhiber les récepteurs NMDA in vitro et que ces effets sont potentialisés par le magnésium ou la kétamine<sup>27</sup>. Par ailleurs il a été montré plus récemment que le sevoflurane est capable d'inhiber les phénomènes de wind up<sup>28</sup>.

A l'inverse, il existe aujourd'hui de nombreux arguments pour penser que les fortes doses de morphiniques ont des effets délétères sur la sensibilisation centrale et l'hyperalgésie postopératoire (cf communication de Guy Simmonet). Dans leur ensemble, ces données invitent donc à reconsidérer le rôle des agents halogénés et la part respective des halogénés et des morphiniques dans l'anesthésie balancée.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Wall PD: The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33: 289-290
2. Woolf CJ: Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686-688
3. Cook AJ, Woolf CJ, Wall PD, McMahon SB: Dynamic receptive field plasticity in rat spinal cord dorsal horn following C-primary afferent input. *Nature* 1987; 325: 151-153
4. Dickenson AH, Sullivan AF: Subcutaneous formalin induced activity of dorsal horn neurones in the rat : differential response to an intrathecal opiate administered pre- or post- formalin. *Pain* 1987; 30: 349-360
5. Woolf CJ, Wall PD: Morphine sensitive and morphine insensitive actions of C-fibre input on the rat spinal cord. *Neurosci. Lett.* 1986; 64: 221-225
6. Kissin I: Preemptive analgesia. Why its effect is not always obvious [editorial]. *Anesthesiology* 1996; 84: 1015-9
7. McQuay HJ: Pre-emptive analgesia [editorial]. *Br-J-Anaesth* 1992; 69: 1-3
8. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nirenberg H, Boylan JF, Friedlander M, Shaw BF: Preemptive Analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992; 77: 439-446
9. Katz J: Pre-emptive analgesia: importance of timing. *Can J Anaesth* 2001; 48: 105-14.
10. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB: A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-41.
11. Le Bars D, Adam F: Nocicepteurs et médiateurs dans la douleur aiguë inflammatoire. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; 21: 315-35.
12. Lewis T: Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic fibres. *Clin Science* 1935; 2: 373-423
13. Tverskoy M, Yuval O, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I: Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 205-209
14. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H: 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001; 92: 373-80.
15. McConaghy PM, McSorley P, McCaughey W, Campbell WI: Dextromethorphan and pain after total abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1998; 81: 731-6.
16. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A: Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1124-32.
17. Moiniche S, Dahl JB, Erichsen CJ, Jensen LM, Kehlet H: Time course of subjective pain ratings, and wound and leg tenderness after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 785-9.
18. Hardy JD, Wolff HG, Goodel H: Experimental evidence on the nature of cutaneous hyperalgesia. *J Clin Invest* 1950; 29: 115-140
19. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain : review of clinical and experimental evidences. *Pain* 1993; 52: 259-285
20. Mao J: NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res Brain Res Rev* 1999; 30: 289-304.
21. Chapman V, Haley J, Dickenson A: Electrophysiologic analysis of preemptive effects of spinal opioids on N-methyl-D-Aspartate receptor-mediated events. *Anesthesiology* 1994; 81: 1429-35
22. Fletcher D, Kayser V, Guilbaud G: Influence of timing of administration on the analgesic effect of bupivacaine infiltration in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology* 1996; 84: 1129-37.
23. Brennan TJ, Umali EF, Zahn PK: Comparison of pre- versus post-incision administration of intrathecal bupivacaine and intrathecal morphine in a rat model of postoperative pain. *Anesthesiology* 1997; 87: 1517-28.
24. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M: The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg* 2000; 90: 129-35.
25. Schmid RL, Sandler AN, Katz J: Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82: 111-25.
26. Antognini J, Carstens E, Sudo M, Sudo S: Isoflurane depresses electroencephalographic and medial thalamic responses to noxious stimulation via an indirect spinal action. *Anesth Analg* 2000; 91: 1282-1288
27. Hollmann M, Liu L, Hoenemann C, Liu W, Durieux M: Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics. *Anesth Analg* 2001; 92: 1182-1191
28. Matute E, Lopez-Garcia J: Modulation of spinal somato-motor transmission by sevoflurane : an electrophysiological study in vitro. *Anesthesiology* 2001; 95: A727