

Les nouveaux antalgiques

D. Fletcher

**Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Raymond Poincaré,
104, boulevard Raymond Poincaré, 92104 Garches, France
Conférence d'actualisation - SFAR 2001**

POINTS ESSENTIELS

- Parmi les analgésiques non morphiniques, le néfopam est une ancienne molécule réactualisée. Son intérêt clinique est en cours d'évaluation.
- Les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 sont porteurs d'espoir (efficacité, moindre toxicité), mais la recherche clinique doit encore le confirmer.
- Le tramadol remporte un succès important. Sa comparaison avec les autres morphiniques le situe selon les cas dans les produits de palier 2 ou 3.
- La voie orale se développe en phase postopératoire pour les morphiniques comme les non morphiniques.
- La kétamine peropératoire à faible dose ($0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) peut influencer notablement l'intensité des douleurs postopératoires.
- La ropivacaïne peut permettre une déambulation plus précoce.
- L'administration peropératoire de morphine est une façon d'améliorer l'analgésie postopératoire immédiate.
- La recherche sur les mécanismes de la nociception pourront peut être dans l'avenir offrir de nouvelles pistes.
- La combinaison d'analgésiques reste le meilleur moyen actuel pour améliorer l'analgésie.
- L'objectif final de l'analgésie est la réhabilitation per- et postopératoire.

L'objectif de cet exposé est de faire d'abord le point sur les analgésiques récents disponibles dès maintenant. La notion de nouveauté pouvant être liée aux types de molécules ou aux modalités d'administration. On évoquera ainsi les analgésiques non morphiniques, morphiniques et d'autres cas particuliers comme la kétamine ou la ropivacaïne. Nous ferons un rapide tour d'horizon des perspectives de nouvelles molécules analgésiques qui pourraient voir le jour suite aux progrès de la neurophysiologie.

ANALGÉSIFIQUES NON MORPHINIQUES

Néfopam (Acupan®)

Ce « vieux » nouveau médicament a déjà une AMM depuis 15 ans par voie injectable. Son mode d'action est central avec une interaction avec les monoamines [1]. Sa puissance analgésique n'a été évaluée que lors d'administration intramusculaire répétée, avec une épargne morphinique de 30 % ce qui le situe au niveau de paracétamol [2]. Une étude récente suggère que ce produit pourrait être plus efficace que le propacétamol avec une épargne morphinique plus importante et de ce fait une meilleure tolérance digestive [3]. Les effets secondaires de la voie injectable ont une incidence globale évaluée à environ 30 % des patients traités. Ce sont en dehors de nausées et vomissements, des épisodes de tachycardie avec de ce fait une contre-indication en cas de trouble du rythme ou d'insuffisance coronaire ou cardiaque et des sueurs qui peuvent être profuses. Ces dernières restent bénignes, mais apparaissent comme une spécificité du produit dans sa comparaison avec le propacétamol [3]. Ce produit n'a aucune action sur l'hémostase ou le contrôle de la respiration, ce qui le différencie des morphiniques et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). La dose unitaire est de 20 mg par voie intramusculaire ou intraveineuse lente en 10-15 min. La fréquence d'administration est de six fois par jour. Il n'existe actuellement aucun relais disponible par voie orale. Il a un intérêt certain en période postopératoire. La première administration au bloc opératoire permet d'éviter les désagréments des effets secondaires initiaux. On peut l'utiliser en association avec les morphiniques, ou les autres antalgiques non morphiniques d'action centrale (paracétamol) ou périphérique (AINS). Ses faiblesses sont les effets secondaires mineurs comme les sueurs et la tachycardie, et l'absence de relais oral disponible. Des études sont en cours pour affiner l'appréciation de son efficacité et de sa tolérance.

Nouveaux anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS sont de plus en plus souvent utilisés en période postopératoire seuls ou en association avec les morphiniques. Ces produits sont puissants avec une épargne de morphine variant de 25 à 70 % selon les études [4]. Ils semblent plus efficaces sur les douleurs provoquées [5] [6]. Leur interaction avec la morphine est synergique. Leur efficacité a néanmoins un prix : les effets secondaires et les contre-indications d'utilisation. En effet, même si des études sur d'importantes séries de patients suggèrent que ces produits sont bien tolérés en phase postopératoire, si l'on respecte les doses (minimum efficaces) et la durée de traitement (maximum 3-5 jours postopératoires), il reste cependant le problème de la gastrotoxicité, des troubles d'hémostase avec risque hémorragique et le retentissement sur la fonction rénale.

Aussi, des produits ont été développés qui pourraient permettre une inhibition spécifique de la cyclo-oxygénase induite dans les tissus inflammatoires appelée cyclo-oxygénase 2 (Cox 2) [7]. Le degré d'homologie de structure limité à 60 % avec la cyclo-oxygénase 1 (Cox 1) constitutive dans les tissus comme les plaquettes, le rein ou le tissu digestif permet d'espérer des produits plus spécifiques de la Cox 2 avec un profil de toxicité moins important que les produits ayant une action sur les Cox 1. Ce concept a permis l'apparition de produits, dont certains ont déjà été évalués en administration chronique en rhumatologie. Les candidats actuels sont le méloxicam (Mobic®), le célécoxib (Celebrex®) et le rofécoxib (Vioxx®). Le

rapport d'affinité Cox 1/Cox 2 est pour ces trois molécules respectivement de 10-13/1, 375/1 et > 800/1. Il semble que, dans le contexte d'une administration chronique, l'incidence des accidents digestifs soit notablement réduite avec en parallèle une efficacité similaire à celle des AINS classiques [8].

Ce bénéfice clinique d'une moindre toxicité gastrique est sans doute d'importance limitée en période périopératoire et une évaluation de l'utilisation postopératoire des inhibiteurs Cox 2 est souhaitable pour quantifier l'impact sur le saignement et la perfusion rénale. Pour la douleur postopératoire, les données disponibles ne permettent pas pour l'instant d'affirmer une efficacité analgésique semblable à celle des AINS classiques [9] [10] [11]. Le meloxicam (15 mg suppositoires) a été trouvé plus efficace qu'un placebo sans réduire la consommation de morphine après hystérectomie [9]. Le réfocoxib et célécoxib semblent efficaces après chirurgie dentaire et ce de façon identique à un AINS classique. Il reste à démontrer l'efficacité que l'on souhaite similaire à celle des AINS moins sélectifs et la meilleure tolérance qui s'appuie sur des données encore théoriques.

Il semble par ailleurs que la variété des cyclo-oxygénases ait été sous-évaluée puisque récemment a été décrite une cyclo-oxygénase qualifiée de Cox 3, impliquée plus particulièrement dans la phase de récupération de l'inflammation [12]. La Cox 2 aurait aussi un rôle dans la phase de résolution de l'inflammation. Enfin, des effets secondaires des inhibiteurs de la Cox 2, comme l'accroissement du risque thrombogène, pourraient apparaître [13]. En effet, les AINS classiques paraissent bloquer davantage la Cox 1 plaquettaire et la synthèse de la thromboxane que la production de prostacycline ; en revanche les inhibiteurs sélectifs de la Cox 2 inhibent dans les cellules endothéliales la production de prostacycline et favorise la production de thromboxane induisant ainsi un risque thrombogène [14]. De la même façon, l'impact des inhibiteurs de la Cox 2 sur la perfusion rénale, la cicatrisation de lésion gastrique, le développement du système nerveux, la fonction ovarienne et utérine reste encore mal défini [14].

Quoi qu'il en soit cette nouvelle famille d'antalgiques est prometteuse et les études cliniques en cours ou projetées permettront de dire si ce nouveau type permettra d'élargir l'indication périopératoire des AINS.

ANALGÉSQUES MORPHINIQUES

Rémifentanil (Ultiva®)

Le rémifentanil est un morphinique ayant une demi-vie très courte avec de ce fait un réveil anesthésique très rapide. Il semble néanmoins que cette durée d'action très brève pose problème, avec des douleurs postopératoires intenses en cas de chirurgie lourde [15]. Une solution évoquée a été de poursuivre l'analgésie postopératoire par le rémifentanil jusqu'au relais par de la morphine ou une analgésie locorégionale [16]. Il semble néanmoins que cette pratique soit difficile à recommander, étant donné l'incidence élevée de problèmes respiratoires lors de l'administration de rémifentanil chez des patients en ventilation spontanée. Ce produit n'a définitivement pas sa place pour l'analgésie postopératoire

Tramadol (Topalgic®)

Le tramadol est un analgésique mixte avec une action opioïde associée à une action monoaminergique. Son mécanisme d'action est triple avec l'action agoniste mu, l'inhibition du

recaptage de la sérotonine et de la noradréline et une libération accrue de sérotonine [17]. Son rapport d'équi-analgésie avec la morphine est estimé à 1/11. Il a été testé comme analgésique peropératoire sans véritable succès [17]. Il existe par voie injectable et orale en forme rapide et à libération prolongée, ce qui facilite son utilisation dans divers type de prescription. Son utilisation postopératoire a été évaluée par voie orale, rectale et injection intraveineuse. Après hystérectomie, il semble avoir une efficacité équivalente à celle de la morphine en perfusion continue avec des effets digestifs moins importants que la morphine [18], alors qu'après craniotomie la dose de 50 mg est d'efficacité inférieure à la codéine 60 mg et une dose de 75 mg induit plus de troubles digestifs [19]. Une revue récente de son utilisation périopératoire conclut que ce produit est utile [17]. Il a d'ailleurs été utilisé par voie autocontrôlée pour le comparer à la morphine ou évaluer l'interaction avec d'autres analgésiques [20].

PRIVILÉGIER LA VOIE ORALE

Morphines orales (Sévrédol[®], Moscontin[®])

La tendance à simplifier les suites postopératoires avec une alimentation et une mobilisation plus précoce se confirme dans tous les types de chirurgie [21]. La possibilité de réaliser une analgésie postopératoire sans utiliser d'injection va dans le sens de la simplification des soins postopératoires avec une tentative d'analgésie orale pure. Une étude a décrit une analgésie par morphine retard (Moscontin[®]) [22]. Elle conclut à son efficacité, avec néanmoins une épargne morphinique incomplète aux doses utilisées (40 mg.j⁻¹) et la maniabilité imparfaite de ces produits à libération prolongée en période périopératoire.

Il est maintenant possible d'utiliser des formes rapides de morphine (Sévrédol[®], ActiSkénan[®]) qui permettent une avancée galénique par rapport aux solutions buvables de morphine orale disponibles jusqu'à présent. On peut envisager de développer, au moins au niveau expérimental clinique, une utilisation de cette morphine rapide. En effet, actuellement dans beaucoup de situations, que ce soit en chirurgie orthopédique ou viscérale, la reprise de l'alimentation orale est précoce. On pourrait ainsi réaliser des analgésies maniabiles, peut coûteuse utilisant un produit analgésique puissant. Les données dans ce domaine sont encore rares avec une étude décrivant la faisabilité de l'analgésie orale par morphine rapide en périodes postopératoire [23]. La biodisponibilité de ce produit (20 %) imposera des prises régulières de 10-20 mg de morphine toutes les quatre heures.

Voie orale pour le paracétamol

Il ne s'agit pas d'une révolution thérapeutique, mais d'une prise de conscience que la voie orale doit être privilégiée chaque fois que possible. Une étude récente analyse bien les modalités d'introduction de la voie orale le plus rapidement possible dans un hôpital avec l'intérêt financier à la clé [24].

NOUVELLES PRATIQUES

Prévention de l'hyperalgésie : kétamine (Kétalar[®])

La kétamine est un antagoniste du récepteur NMDA impliqué dans la nociception et la sensibilisation du système nerveux. Son utilisation comme agent anesthésique est ancienne avec des doses d'induction de l'ordre de 2 mg.kg⁻¹. Les effets neurologiques

psychodysléptiques ont limité son utilisation, bien que les bénéfices d'un faible retentissement sur l'état hémodynamique et respiratoire soient certains. Plus récemment, ce produit a été associé à faible dose aux morphiniques, que ce soit avec des administrations en perfusion continue [25] ou associé à la morphine pour une analgésie autocontrôlée combinée délivrant à chaque bolus 1 mg de morphine et 1 mg de kétamine [26]. Il est apparu que cette combinaison est efficace avec une réduction des besoins en morphine et moins d'effets secondaires. Une réduction de signes d'hypersensibilité centrale avec une réduction des zones d'hyperalgésie secondaire suggère que la kétamine agit comme analgésique, mais également comme modulateur de la sensibilisation du système nerveux central. Certaines études ont montré que de faibles doses peropératoires de kétamine, de l'ordre de 0,15 à 0,5 mg·kg⁻¹, pouvaient influencer à distance la consommation de morphine et les scores de douleur [27] [28]. Il semble donc que la kétamine puisse ainsi réduire les besoins en antalgiques, alors même que la faible dose utilisée ne peut être responsable de l'effet observé. On peut alors probablement parler d'analgésie préventive ou de prévention de l'hyperalgésie [29] [30]. De façon intéressante, le moment de l'administration de la kétamine qu'elle soit pré- ou postopératoire ne semble pas déterminer l'effet analgésique observé [28]. Si d'autres études le confirment, l'utilisation peropératoire de faibles doses de kétamine n'ayant aucun effet secondaire chez les patients sous anesthésie générale, pourrait devenir une pratique recommandée de l'analgésie postopératoire [31].

Faciliter la mobilisation : ropivacaïne (Naropeine®)

L'utilisation des anesthésiques locaux pour les blocs périphériques où l'analgésie péridurale devient une technique d'analgésie de référence du fait de sa puissance, de la possibilité d'une analgésie au mouvement, de combinaison synergique avec les morphiniques et de la possibilité d'influencer la récupération fonctionnelle postopératoire. L'explosion de l'utilisation de la locorégionale en anesthésie fait pressentir un accroissement important de l'utilisation postopératoire de ces techniques [32]. Ce bénéfice semble même exister en méta-analyse sur la comparaison peropératoire de l'anesthésie locorégionale et générale [33]. De plus, en prolongeant leur utilisation postopératoire, aussi bien en chirurgie orthopédique qu'en chirurgie viscérale, les anesthésiques locaux permettent une réhabilitation postopératoire [34] [35]. Dans le cadre de cette réhabilitation, la mobilisation est un élément important et l'effet limité de la ropivacaïne sur la motricité semble avoir un intérêt clinique avec la possibilité d'une mobilisation postopératoire plus précoce et plus aisée [36]. Ainsi, en supplément des avantages sur la toxicité systémique que semble offrir ce produit, au moins chez l'animal [37], une analgésie avec peu d'effets moteurs permettrait d'augmenter encore les bénéfices des techniques d'analgésie locorégionale postopératoire.

Anticiper l'analgésie au bloc opératoire : administration peropératoire de morphine

L'utilisation de produit à action très courte, comme le rémifentanil, a poussé à l'utilisation d'une analgésie anticipée dès la fin de l'intervention. Ce principe a été utilisé avec la morphine sous forme de bolus [38] [39] ou de titration [40]. D'autres produits morphiniques comme le tramadol ont été administrés en fin d'intervention, afin de faciliter l'analgésie postopératoire immédiate [41]. En effet, cette titration de morphine postopératoire offre une analgésie intense, mais sa réalisation peut être compliquée par des difficultés d'évaluation et l'apparition d'effets secondaires. Le délai d'obtention de l'analgésie peut être assez long, surtout si la morphine n'est pas combinée avec d'autres analgésiques. Il a ainsi été démontré que l'administration peropératoire de morphine, sous la forme d'une titration réglée sur l'évolution de la fréquence respiratoire permettait de réduire le délai d'obtention d'une analgésie efficace

et les effets secondaires liés à la titration de morphine postopératoire [40]. En revanche, le bolus unique est dangereux lorsque les doses administrées atteignent $0,25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ pour la morphine avec apparition de dépression respiratoire retardée grave [38]. Bien que préliminaires, ces résultats suggèrent que l'administration de morphine dès le bloc opératoire est une démarche d'analgésie anticipée payante.

PERSPECTIVES À PLUS LONG TERME SUR LES NOUVEAUX ANALGÉSIFIQUES

Plus de 300 types de molécules sont actuellement en cours d'évaluation chez l'animal. Il s'agit de molécules agissant sur la périphérie comme les antagonistes du récepteur de la bradykinine [42], nitro aspirine ou nitro AINS [43] et certaines molécules agissent sur des récepteurs périphériques (récepteur VR1 à la capsaïcine) ou des canaux ioniques [44]. Les cytokines sont aussi des molécules accessibles à une nouvelle pharmacologie. Ainsi, il a été testé chez l'homme l'effet antinociceptif de la pentoxifiline un inhibiteur non spécifique des cytokines [45].

Au niveau du système nerveux central, on peut espérer le développement de nouveaux antagonistes NMDA, l'utilisation de modulateurs du monoxyde d'azote comme le suggère l'effet analgésique des dérivés nitrés [46]. Les neuropeptides n'ont pas permis pour l'instant le développement d'une molécule analgésique efficace ; les antagonistes des récepteurs NK1 et NK2 ne semblent pas très efficaces en clinique et les inhibiteurs de la cholécystokinine restent à l'étude. Les antagonistes alpha 2 classiques sont peu utilisés, du fait des effets secondaires, mais ceux spécifiques des sous-types n'offrent à première vue pas d'avantage clinique. Les récepteurs A1 à l'adénosine, les canaux calciques, les inhibiteurs de la cholinestérase ou agoniste des récepteurs à l'acétylcholine, les cannabinoïdes sont d'autres voies possibles. Il a été ainsi observé un effet analgésique chez l'homme par voie intrathécale d'un bloqueur des canaux calciques N, le ziconotide après chirurgie [47], alors que la nifédipine et la nimodipine par voie systémique, tous les deux bloqueurs des canaux calcium N, ne semblent pas avoir d'effet analgésique [48]. Enfin la connaissance des sous-types de récepteurs morphiniques et la découverte d'un récepteur morphinique différent (ORL1) sont peut-être d'autres pistes.

OBJECTIFS FUTURS DE L'ANALGÉSIE POSTOPÉRATOIRE

Les patients sont de plus en plus informés sur les problèmes d'analgésie postopératoire [49]. Les pratiques anesthésiques évoluent avec une utilisation plus fréquente de l'analgésie locorégionale [32]. Dans l'état actuel des produits disponibles, l'association de différents analgésiques reste la démarche la plus rentable. Une réduction, dès la période peropératoire du stress chirurgical [33], prolongée au maximum par une analgésie postopératoire efficace aux mouvements, permettra de limiter la morbidité postopératoire et de justifier l'intérêt de l'analgésie postopératoire [50].

CONCLUSION

Les pratiques évoluent pour l'analgésie postopératoire que ce soit par une utilisation nouvelle des produits anciens ou par l'introduction de nouveaux analgésiques. Même si le problème actuel est sans doute plus à l'organisation de l'analgésie postopératoire, l'apparition de nouvelles thérapeutiques ne peut qu'être encourageante.

RÉFÉRENCES

- 1 Guirimand F, Dupont X, Bouhassira D, Brasseur L, Chauvin M. Nefopam strongly depresses the nociceptive flexion (R (III)) reflex in humans. *Pain* 1999 ; 80 : 399-404.
- 2 Mc Lintock TTC. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery: a study using patient controlled analgesia. *Br J Surg* 1988 ; 75 : 779-81.
- 3 Incagnoli P, Duroyon C, Pinto Da Silva C, Tarabay T, Usseglio L, Samii K, et al. Effets analgésiques du propacétamol ou du néfopam en association avec une PCA morphine après chirurgie hépatique. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999 ; 18 : R556.
- 4 Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rational for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991 ; 66 : 703-12.
- 5 Grass JA, Sakima NT, Valley M, Fischer K, Jackson C, Walsh P, et al. Assessment of ketorolac as an adjuvant to fentanyl patient-controlled epidural analgesia after radical retropubic prostatectomy. *Anesthesiology* 1993 ; 78 : 642-8.
- 6 Fletcher D, Nègre I, Barbin C, Carreres C, François A, Barboteu A, et al. Evaluation of combination of ketoprofen and propacetamol for analgesia after disc surgery. *Can J Anaesth* 1997 ; 44 : 479-85.
- 7 Terlain B, Jouzeau JY, Gillet P, Lecompte T, Netter P. Cyclooxygénase inductible : du nouveau sur les relations entre anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibition de la synthèse des prostaglandines. *Presse Méd* 1995 ; 24 : 491-6.
- 8 Simon LS. Are the biologic and clinical effects of the COX-2-specific inhibitors an advance compared with the effects of traditional NSAID's. *Curr Opin Rheumatol* 2000 ; 12 : 163-70.
- 9 Thompson JP, Sharpe P, Kiani S, Owen-Smith O. Effect of meloxicam on postoperative pain after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2000 ; 84 : 151-4.
- 10 Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. *Clin Therapeutic* 1999 ; 21 : 943-53.
- 11 Malstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo and active comparator-controlled trial. *Clin Therapeutic* 1999 ; 21 : 1653-63.
- 12 Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. Cox-1, Cox-2, and Cox-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000 ; 355 : 646-8.
- 13 Crofford LJ, McCune WJ, Gupta S, Kaplan MJ, Catella-Lawson F, Morrow JD, et al. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors. A report of four cases. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 1891-6.

- 14 Lipsky PE, Brooks P, Crofford LJ, DuBois R, Graham D, Simon LS, et al. Unresolved issues in the role of cyclooxygenase-2 in normal physiologic processes and disease. *Arch Int Med* 2000 ; 10 ; 160 : 913-20.
- 15 Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES, et al. Initial clinical experience with rémifentanil, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 619-23.
- 16 Bowdle TA, Camporesi EM, Maysick L, Hogue CW Jr, Miguel RV, Pitts M, et al. A multicenter evaluation of remifentanil for early postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1996 ; 83 : 1292-7.
- 17 Scott LJ, Perry CM. Tramadol. A review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000 ; 60 : 139-76.
- 18 Wilder-Smith CH, Hill L, Wilkins J, Denny L. Effects of morphine and tramadol on somatic and visceral sensory function and gastrointestinal motility after abdominal surgery. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : 639-47.
- 19 Jeffrey HM, Charlton P, Mellor DJ, Moss E, Vucecic M. Analgesia after intracranial surgery: a double-blind prospective comparison of codeine and tramadol. *Br J Anaesth* 1999 ; 83 : 245-9.
- 20 Hopkins D, Shipton EA, Potgieter D, Van derMerwe CA, Boon J, De Wet C, et al. Comparison of tramadol and morphine via subcutaneous PCA following major orthopaedic surgery. *Can J Anaesth* 1998 ; 45 : 435-42.
- 21 Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997 ; 78 : 606-17.
- 22 Bourke M, Hayes A, Doyle M, McCarroll M. A comparison of regularly administered sustained release oral morphine with intramuscular morphine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 2000 ; 90 : 427-30.
- 23 McCormack JP, Warriner CB, Levine M, Glick N. A comparison of regularly dosed oral morphine and on demand intramuscular morphine in the treatment of postsurgical pain. *Can J Anaesth* 1993 ; 40 : 819-24.
- 24 Ripouteau C, Lamas JP, Auleley R, Hazebroucq G, Durieux P. Effect of multifaceted intervention promoting early switch from intravenous to oral acetaminophen for postoperative pain: controlled, prospective, before and after study. *Br Med J* 2000 ; 321 : 1460-3.
- 25 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 Anesthesiol Scand* 1997 ; 41 : 1124-32.
- 26 Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996 ; 43 : 212-5.

- 27 Fu ES, Schart JE. Preemptive ketamine reduces postoperative analgesic requirement. *Anesth Analg* 1995 ; 80 : S135.
- 28 Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg* 2000 ; 90 : 129-35.
- 29 Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988 ; 33 : 289-90.
- 30 Eisenach JC. Preemptive hyperalgesia, not analgesia? [editorial]. *Anesthesiology* 2000 ; 92 : 308-9.
- 31 Schmid RL, Snadler 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 ; 2 : 111-25.
- 32 Clergue F, Auroy Y, Péquignot F, Jouglu E, Lienhart A, Laxenaire MC. French survey of anesthesia in 1996. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : 1509-20.
- 33 Rodgers A, Walker N, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Br Med J* 2000 ; 321 : 1493-7.
- 34 Capdevila X, Barthelet Y, Biboulet P, Ryckwaert Y, Rubenovitch J, d'Athis F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after knee surgery. *Anesthesiology* 1999 ; 91 : 8-15.
- 35 Mann C, Pouzeratte Y, Boccara G, Peccoux C, Vergne C, Brunat G, et al. Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery. *Anesthesiology* 2000 ; 92 : 433-41.
- 36 Brodner G, Mertes N, Van Aken H, Pogatzki E, Buerkle H, Marcus MA, et al. Epidural analgesia with local anesthetics after abdominal surgery: earlier recovery with 0.2% ropivacaine than 0.175% bupivacaine. *Anesth Analg* 1999 ; 88 : 128-33.
- 37 Groban L, Deal DD, Vernon JC, James RL, Butterworth J. Cardiac resuscitation after incremental overdose with lidocaine bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in anaesthetized dogs. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 37-43.
- 38 Fletcher D, Pinaud M, Scherpereel P, Chauvin M. Efficacy of 0.15 mg/kg vs 0.25 mg/kg peroperative morphine for immediate postoperative analgesia after remifentanil-based anesthesia for major surgery. *Anesth Analg* 2000 ; 90 : 666-71.
- 39 Yarmush J, D'Angelo R, Kirkhart B, O'Leary C, Pitts MC, Graf G, et al. A comparison of remifentanil and morphine sulfate for acute postoperative analgesia after total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol. *Anesthesiology* 1998 ; 87 : 235-43.
- 40 Pico L, Hernot S, Negre I, Samii K, Fletcher D. Peroperative titration of morphine for postoperative analgesia after total hip arthroplasty. *Can J Anaesth* 2000 ; 47 : 309-14.

- 41 Coetzee JF, van Loggerenberg H. Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative effects after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1998 ; 81 : 737-41.
- 42 Bock MG, Longmore J. Bradykinine antagonists: new opportunities. *Curr Opin Chem Biol* 2000 ; 4 : 401-6.
- 43 Soldato PD, Sorrentino R, Pinto A. NO-aspirins: a class of new anti-inflammatory and antithrombotic agents. *TiPS* 1999 ; 20 : 319-23.
- 44 Eglen RM, Hunter JC, Dray A. Ions in the fire: recent ion-channel research and approaches to pain therapy. *TiPS* 1999 ; 20 : 337-42.
- 45 Wordliczek J, Szczepanik AM, Banach M, Turchan J, Zembala M, Siedlar, et al. The effect of pentoxifiline on post-injury hyperalgesia in rats and postoperative pain in patients. *Life Sci* 2000 ; 66 : 1155-64.
- 46 Lauretti GR, de Oliveira R, Reis MP, Mattos AL, Pereira NL. Transdermal nitroglycerine enhances spinal sufentanil postoperative analgesia following orthopedic surgery. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 734-9.
- 47 Atanassoff PG, Hartmannsgruber MW, Thrasher J, Wermeling D, Longton W, Gaeta R, et al. Ziconotide, a new N-type calcium channel blocker, administered intrathecally for acute postoperative pain. *Reg Anesth Pain Med* 2000 ; 25 : 274-8.
- 48 Zarauza R, Saez-Fernandez AN, Iribarren MJ, Carrascosa F, Adame M, Monedero P. A comparative study with oral nifedipine, intravenous nimodipine and magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 938-43.
- 49 Larue F, Fontaine A, Brasseur L. Evolution of the French public's knowledge and attitudes regarding postoperative pain, cancer pain, and their treatments: two national surveys over a six-year period. *Anesth Analg* 1999 ; 89 : 659-64.
- 50 Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997 ; 78 : 606-17.