



## Parecoxib en preincisionnel versus parecoxib en fin de chirurgie pour arthroplastie totale de hanche

### *Parecoxib in preincision versus parecoxib at the end of surgery for total hip arthroplasty*

Khairredine Raddaoui, Emna Trigui, Karima Zoghlami, Oussama Nasri, Mohamed Radhouani, Tahani Hannachi, Olfa Kaabachi

Service d'Anesthésie Réanimation – Institut Kassab d'orthopédie  
Faculté de Médecine de Tunis – Université Tunis El Manar – Tunis – Tunisie

Auteur correspondant : **Olfa KAABACHI**

Service d'anesthésie Réanimation, Institut Kassab d'orthopédie - Ksar Said – 2010 La Manouba  
Fax : +216 71606912 • Phone : +216 70162300  
Mail : olfa.kaabachi@gnet.tn

#### RESUME

**Introduction:** L'analgésie préventive est une technique de gestion de la douleur dans laquelle le traitement analgésique commence avant l'incision chirurgicale. L'utilisation des Anti-Inflammatoires-Non-Stéroïdiens est associée à une diminution de l'utilisation d'analgésiques postopératoire et une prolongation du délai de recours à la première dose d'analgésique. Le Parecoxib est un anti-inflammatoire de type inhibiteur sélectif de la COX-2, disponible sous forme injectable dont l'action préventive est controversée. L'objectif de ce travail était d'étudier l'effet de l'administration de 40 mg de parécoxib avant l'incision chirurgicale par rapport à la fin de chirurgie sur la consommation morphinique postopératoire dans la prothèse totale de hanche.

**Méthodes :** Il s'agit d'une étude interventionnelle monocentrique comparative prospective randomisée en double aveugle réalisée à l'institut d'orthopédie Kassab sur une période de 18 mois à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2013. Les patients ont été randomisés en deux groupes: Groupe A recevant le parecoxib avant l'induction anesthésique et Groupe B la recevant à la fin de l'acte opératoire. Nous avons inclus les patients âgés de plus de 18 ans, de classe ASA I ou II programmés pour arthroplastie totale primaire de la hanche. Le critère de jugement principal était la consommation totale de tramadol dans les 48 premières heures postopératoires.

**Résultats :** l'étude a porté sur 61 patients. La dose totale de tramadol consommée à H48 post opératoire était de 185,2 ±106,3mg pour le groupe A et de 156,2±134,8 mg pour le groupe B (p=0,22). Le délai de recours à la première dose de tramadol était retardé pour le groupe B : 192,2± 474,3 min versus 31,7 ± 35,1 min pour le groupe A (p=0.02).

**Conclusion :** Nous n'avons pas démontré l'effet analgésique préemptif du parecoxib dans notre étude.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Preemptive parecoxib analgesia for orthopedic surgery is still controversial in the literature. The objective of this study was to demonstrate these effects by comparing the total tramadol consumption in the first 48 hours postoperatively between a group of patients receiving 40 mg of parecoxib before the surgical incision and another having the same dose at end of surgery.

**Methods:** This was a double-blind, randomized, prospective, single-center, comparative interventional study. Patients were randomized into two groups: Group A receiving parecoxib before anesthetic induction and Group B receiving parecoxib at the end of the operative procedure. We included all patients over 18 years of age, ASA class I or II scheduled for primary total hip arthroplasty. The primary endpoint was total tramadol consumption in the first 48 hours postoperatively. We also assessed, time for first pain rescue medication, pain scores at rest and at movement and incidences of major complications.

**Results:** In this study 61 patients were included. The tramadol dose consumed at postoperative H48 was 185.2 ± 106.3 mg for group A and 156.2 ± 134.8 mg for group B (p = 0.22). The delay in the first dose of tramadol was significantly delayed for group B: 192.2 ± 474.3 min versus 31.7 ± 35.1 min for group A (p = 0.02). Pain scores were equivalent in both groups.

**Conclusion:** Preemptive analgesia of parecoxib was not validated in this study.

## I- INTRODUCTION

L'analgésie postopératoire pour chirurgie prothétique de la hanche est une analgésie multimodale comportant en dehors des contre-indications du paracétamol, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des morphiniques. L'objectif de cette analgésie multimodale est de permettre une réhabilitation postopératoire précoce moyennant une épargne morphinique et une analgésie active efficace [1]. Les anti-inflammatoires anti COX-2 inhibent de façon spécifique l'activité de la COX-2 ce qui permet d'avoir un effet anti inflammatoire sans avoir les effets indésirables secondaires à l'action COX-1. Ils bloquent également les récepteurs acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA) et freinent la sensibilisation centrale ce qui réduit l'hyperalgésie secondaire [2]. L'utilisation des AINS inhibiteurs sélectifs de la cox type 2 tels que le Parecoxib en chirurgie est devenu une pratique courante [3, 4].

Par ailleurs, le temps d'administration des médicaments antalgiques joue un rôle important dans l'anticipation de l'analgésie d'où le concept d'analgésie préemptive ou « pré-emptive analgesia » qui consiste à bloquer, par une action anti-nociceptive, le message nociceptif chirurgical avant que celui-ci ne soit généré par l'administration d'un médicament antalgique avant le stimulus de la douleur afin de prévenir la sensibilisation centrale péri-opératoire [5-8]. Les anti-inflammatoires type anti cox-2, du fait de leur mécanisme d'action seraient un choix thérapeutique idéal pour l'analgésie préemptive. Ce concept initialement démontré sur des études animales [9], a été utilisé en chirurgie avec des résultats controversés [10].

L'objectif de cette étude était d'étudier ce concept d'analgésie préemptive des AINS en comparant l'effet de l'administration de 40 mg de parécoxib avant l'incision chirurgicale ou en fin de chirurgie sur la consommation morphinique postopératoire après arthroplastie totale primaire de la hanche (PTH).

## II- PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude interventionnelle monocentrique comparative prospective randomisée en double aveugle réalisée à l'institut d'orthopédie Kassab sur une période de 18 mois à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2013 chez des patients opérés pour arthroplastie totale primaire de la hanche. Le consentement éclairé et écrit a été obtenu pour tous les patients. L'étude est enregistrée sous le numéro CE-IMKO 08/2012 par le comité d'éthique local – Faculté de médecine de Tunis.

### A- Patients

Nous avons inclus pour ce travail, dès la consultation d'anesthésie, tous les patients âgés de plus de 18 ans, de classe ASA I ou II programmés pour PTH. Nous avons exclu les malades ayant des antécédents thromboemboliques, une coagulopathie, un taux de créatininémie >100µmol/l chez les femmes et >115µmol/l chez les hommes et les patients porteurs de pathologies néoplasiques. De même,

les malades présentant une contre-indication aux AINS à type de : infarctus myocardique ou un accident vasculaire cérébral ischémique datant de moins de 1 an, une allergie aux anti-inflammatoires non stéroïdiens et ceux ayant une pathologie digestive ulcéreuse ont été exclus de cette étude. Les malades ayant présenté secondairement des complications per ou post opératoires: une hémorragie et / ou un état de choc hémorragique nécessitant le recours aux catécholamines, une ischémie myocardique, de troubles cognitifs, une embolie pulmonaire précoce et une insuffisance rénale aigue ont été exclus de ce travail.

### B- Protocole de l'étude

Dans la salle d'opération, une voie veineuse périphérique était mise en place après un monitoring standard de la pression artérielle non invasive, de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire et de la saturation capillaire en oxygène. Tous les patients ont été opérés sous anesthésie générale avec intubation trachéale et ventilation artificielle. Le protocole anesthésique était standardisé. Les patients étaient randomisés à l'entrée du bloc opératoire, selon les tables de randomisation, en deux groupes :

- > pour le groupe A, les patients ont reçu 40 mg de parecoxib en IV dissous dans 2ml de sérum physiologique avant l'induction anesthésique et 2ml de sérum physiologique à la fin de l'acte opératoire.
- > pour le groupe B, les patients ont reçu 2ml de sérum physiologique avant l'induction anesthésique et 40 mg du parecoxib en IV dissous dans 2ml de sérum physiologique à la fin de l'acte opératoire.

En post opératoire, les patients ont reçu du parecoxib (40mg) toutes les 12h pendant 48h, du paracétamol IV 1g×4/j le premier jour et un relais par du paracétamol à la dose de 1g×3/j par voie orale est fait à partir du deuxième jour jusqu'au septième jour.

La douleur a été évaluée par l'Echelle Numérique Simple (ENS) au repos et au mouvement (surélévation du membre opéré de 15 à 30 degré par rapport au plan du lit). Si le score de douleur ENS >4 pendant le mouvement ou >3 au repos, 100 mg de tramadol en intraveineux étaient administrés au patient avec un maximum de 4 fois par jour.

### C- Recueil des données

L'opérateur qui a préparé les seringues de sérum physiologique et de parecoxib n'était pas impliqué dans la surveillance per et post opératoire du patient. Des informations relatives aux patients (âge, poids, classe ASA) ont été consignées. Nous avons recueillis la dose totale de tramadol les 48 premières heures postopératoire ainsi que les doses unitaires à H1, H3, H6, H9, H12, H18, H24, H36 et H48. Le délai de recours à la première demande de tramadol a été indiqué. Les scores douleur au repos et au mouvement ont été relevés à H1, H3, H6, H9, H12, H18, H24, H36 et H48. Nous avons noté les complications à type de saignement postopératoire (saignement minime < 150 ml, saignement moyen jusqu'à 350 ml et saignement

important > 350 ml) et l'incidence des nausées vomissements postopératoires (NVPO). Pour chaque patient nous avons signalé l'exécution ou non du premier lever à H24.

### D- Etude statistique

La saisie des données et leur traitement ont été réalisés par le logiciel SPSS 17.0 version étudiant. Nous avons calculé des fréquences simples et des pourcentages pour les variables qualitatives, des moyennes et des écarts types avec détermination des valeurs extrêmes pour les variables quantitatives qui sont notées : moyenne ± écart type ou médiane. Nous avons procédé à des études comparatives des moyennes par les tests T de Student et/ou Anova et pour les variables qualitatives par les tests de khi deux et le test exact de Fischer. Le seuil de signification dans tous les tests statistiques a été fixé à 0,05.

### III- RESULTATS

Soixante dix patients remplissaient les critères d'inclusion de cette étude. Neuf patients ont été exclus : quatre suite à une violation du protocole, deux pour complication hémorragique, deux autres ayant présenté une insuffisance rénale postopératoire et un cas d'embolie pulmonaire. Ainsi, l'étude porte sur 61 patients repartis en deux groupes : A (n=29) et B (n=32). Ces deux groupes étaient comparables (Tableau I).

	Groupe A	Groupe B	p
Age (ans)	54,3 ± 15,0	54,3 ± 14,6	0,11
Poids	76,3 ± 14,5	72,8 ± 15,2	0,7
ASA (I/II)	16/13	16/16	0,5

La dose de tramadol consommé à H48 était de 185,2 ± 106,3mg pour le groupe A et de 156,2 ± 134,8 mg pour le groupe B (NS, p=0,22) (tableau II). Le groupe A avait recours à la première dose de tramadol plus rapidement que le groupe B (31,7 ± 35,1 min vs 192,2 ± 474,3 min) (p=0.02).

Tramadol (mg)	Groupe A (n=29)	Groupe B (n=32)	p
Dose totale de tramadol à H48	185,2 ± 106,3	156,2 ± 134,8	0,22
H1	68,7 ± 41,4	73,0 ± 53,5	0,47
H3	71,9 ± 39,0	75,4 ± 52,3	0,53
H6	75,0 ± 43,7	83,6 ± 50,8	0,14

Les scores douleur au repos et au mouvement étaient comparables pour les deux groupes (Figures 1 et 2).

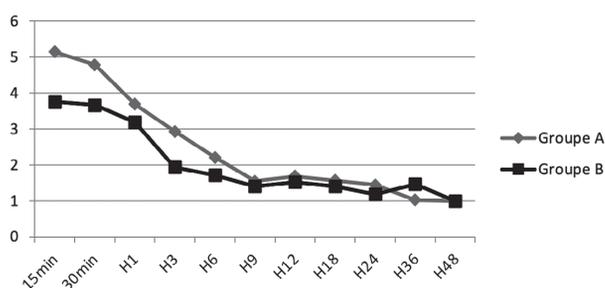


Figure 1: Scores douleur moyens au repos  
Figure 1: pain scores at rest for the two groups

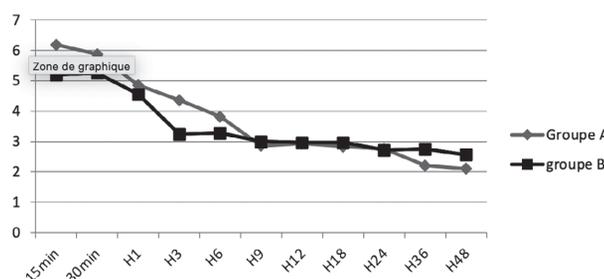


Figure 2: Scores douleur moyens au mouvement  
Figure 2: Pain scores during movement in both groups

Un saignement majeur post opératoire a été noté pour 7 patients du groupe A et un patient du groupe B (p=0,15). Dans chaque groupe, 13 patients ont présenté des nausées vomissements postopératoires (p=0,85) (Tableau III). Le premier lever dans les premières 24h post opératoire a été obtenu pour 14 patients dans le groupe A et 19 patients dans le groupe B (p=0,6).

	Groupe A (n=29)	Groupe B (n=32)	P
Saignement minime	14	17	0,04
Saignement modéré	8	14	0,22
Saignement majeur	7	1	0,15
Nausées-Vomissements	13	13	0,85

### IV- DISCUSSION

Le critère de jugement principal était la dose totale de tramadol consommée les 48 premières heures post opératoire. Ainsi, nous avons prévu d'inclure 35 patients par groupe ce qui permettait avec une sensibilité de 90% de détecter une différence de 20% dans la consommation de tramadol, avec une marge d'erreur fixée  $\alpha = 0.05$ .

Notre étude n'a pas montré un effet « préemptif » analgésique de l'administration de 40mg de parecoxib en préopératoire comparativement à son administration en fin d'acte opératoire chez les patients opérés pour PTH. Par contre, le délai de recours à la première dose de tramadol était significativement retardé dans le groupe B (192,2 ± 474,3 min) versus 31,7 ± 35,1 min dans le groupe A.

Plusieurs études ont prouvé l'intérêt du parecoxib dans l'épargne morphinique postopératoire en chirurgie orthopédique majeure telle que la chirurgie du rachis lombaire [11, 12] et la chirurgie prothétique [13-17].

Pour la PTH, plusieurs études ont analysé l'apport du Parecoxib dans la prise en charge de la douleur postopératoire [14-17] où l'administration de 40mg de parecoxib comparé à un placebo, a montré une diminution de 40,5% à 59,8% de la consommation de morphine dans les 24h post opératoires [16, 17].

Par contre, l'effet préemptif du parecoxib est discuté. Martinez et al [18] ont comparé l'administration de parecoxib 40 mg à des patients bénéficiant d'une PTH, à l'induction et 12h après l'induction par rapport au parecoxib en fin d'acte opératoire et 12h après l'induction et au placebo. Les résultats montraient une diminution significative de 45% de la consommation de morphine dans les deux groupes

pré et post par rapport au placebo alors qu'il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pré opératoire et post opératoire. Siribumrungwong [19] a évalué l'effet « préemptif » du Parecoxib et du ketorolac, administré 30 min avant incision, chez des patients opérés du rachis lombaire répartis en trois groupes : parecoxib vs ketorolac vs placebo. Les résultats n'ont pas montré de différence entre les trois groupes en ce qui concerne l'épargne morphinique. Ces résultats concordent avec les nôtres ou le parecoxib injecté à l'induction anesthésique n'avait aucun effet épargnant la morphine comparativement à son injection en fin de chirurgie.

Pourtant, d'autres travaux avaient montré un effet « préemptif » du Parecoxib. Bao et al [20] ont comparé l'administration de 40 mg parecoxib avant l'incision et après l'incision après PTH et ont démontré que les patients qui ont reçu du parecoxib 40 mg 30 min avant l'incision avaient présenté un score douleur moindre à H1 et H6 post opératoire avec une diminution de la consommation de morphine. Riest et al [21] confirmaient la présence d'un effet préemptif du parecoxib chez des patients opérés sur le rachis lombaire en montrant une diminution significative de la consommation de morphine dans le groupe pré opératoire par rapport au groupe post opératoire tout en sachant que l'administration pré opératoire était réalisée 45 min avant l'acte et que la dose post opératoire était donnée la veille de l'acte et non pas en fin d'acte opératoire ce qui peut expliquer la différence de la dose de morphine consommée entre les deux groupes. Ces facteurs peuvent interférer avec l'évaluation de l'analgésie préemptive et donc expliquer la variation des résultats.

Les scores douleur au repos et au mouvement étaient équivalents dans les deux groupes de notre étude. Dans la chirurgie du rachis, une amélioration des scores douleur post opératoire de 30% au repos était notée chez les patients recevant le parecoxib en post opératoire [11]. D'autres études ont montré une amélioration de 50% des scores comparativement au placebo après chirurgie prothétique [13, 16, 18, 22].

Le principal problème qui se pose avec les AINS non sélectifs en postopératoire dans la chirurgie orthopédique est le risque d'augmentation du saignement [18-23], un problème qui semble être résolu par l'utilisation des AINS sélectifs anti cox2. Ainsi les données expérimentales ont montré que le valdecoxib, métabolite actif du parecoxib, n'interfère pas avec l'agrégation plaquettaire [24-25]. Comme semble le suggérer notre travail, les études ont montré que les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase n'augmentent pas le saignement post opératoire, notamment en chirurgie orthopédique [4, 9-13].

L'incidence des nausées et vomissements n'était pas différente entre les deux groupes. Dans la littérature, plusieurs études concordent avec nos résultats [21, 26, 27]. D'autres travaux, ont montré une nette baisse de l'incidence des nausées et vomissement après utilisation du parecoxib [22].

Ce travail présente certains biais : des effectifs modestes et l'absence d'un groupe contrôle afin de démontrer l'apport du parecoxib dans l'analgésie multimodale en chirurgie prothétique de la hanche.

## V- CONCLUSION

Dans cette étude interventionnelle monocentrique comparative randomisée en double aveugle comparant l'effet du parecoxib sur la dose totale de tramadol consommée pendant les 48 premières heures suivant une PTH chez des patients qui ont reçu le parecoxib avant l'induction anesthésique et chez des patients qui ont reçu le parecoxib à la fin de l'acte opératoire, nous n'avons pas prouvé d'effet préemptif du parecoxib. Par contre, nous avons montré qu'il était plus bénéfique pour les patients de recevoir du parecoxib en fin de chirurgie ce qui retarde significativement le délai de la première dose de morphiniques.

## VI- REFERENCES

- 1- Parvizi J, Bloomfield MR. Multimodal Pain Management in Orthopedics: Implications for Joint Arthroplasty Surgery. *Orthopedics* 2013; 36:7-14.
- 2- Gosgnach M, Chauvin M, Riou B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et analgésie postopératoire. In : *Pharmacologie en anesthésie-réanimation*. Paris : Arnette; 1998: 495-502.
- 3- Lloyd R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Intravenous or intramuscular parecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, 2. Art. No.: CD004771.
- 4- Wei W, Zhao TY, Li YT. Efficacy and safety of parecoxib sodium for acute postoperative pain: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2013; 6: 525-31.
- 5- Taylor BK, Brennan TJ. Preemptive analgesia: moving beyond conventional strategies and confusing terminology. *J Pain* 2000; 1: 77-84.
- 6- Jorgen B, Dahl SM. Pre-emptive analgesia. *Br Med Bulletin* 2004; 71: 13-27.
- 7- Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005; 100: 757-73.
- 8- Kissin I. Preemptive analgesia at the crossroad. *Anesth Analg* 2005 ; 100: 754-6.
- 9- Desjardins PJ, Traylor L, Hubbard RC. Analgesic efficacy of preoperative parecoxib sodium in an orthopedic pain model. *J Am Podiatr Med Assoc* 2004; 94: 305-14
- 10- Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 331-8.
- 11- Kitt J, Thienthong S, Sriraj W, Jung S, Pulnitiporn A, Lertsinudom S. Effect of Parecoxib on Postoperative Pain After Lumbar Spine Surgery: A Bicerter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Spine* 2008; 33: 132-9.
- 12- Grundmann U, Wornle C, Biedler A, Kreuer S, Wrobel M, Wilhelm W. The efficacy of the non-opioid analgesic parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdisectomy. *Anesth Analg* 2006; 103: 217-22.
- 13- Hubbard RC, Naumann TM, Traylor L and Dhadda S: Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003; 90: 166-72.
- 14- Mu DL, Zhang DZ, Wang DX, Wang G, Li CJ, Meng ZT. Parecoxib Supplementation to Morphine Analgesia Decreases Incidence of Delirium in Elderly Patients After Hip or Knee Replacement Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg* 2017; 124: 1992-2000.
- 15- Ittichaikulthol W, Prachanpanich N, Kositchaiwat C, Intapan T. The post-operative analgesic efficacy of celecoxib compared with placebo and parecoxib after total hip or knee arthroplasty. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 937-42.
- 16- Camu F, Borgeat A, Heylen RJ, Viel EJ, Boye ME, Cheung RY. Parecoxib, propacetamol, and their combination for analgesia after total hip arthroplasty: a randomized non-inferiority trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 61: 99-110.
- 17- Malan TP, Marsh G, Hakki SI, Grossman E, Traylor L, Hubbard Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. *RC Anesthesiology* 2003 ; 98: 950-6.

- 18- Martinez V, Belbachir A, Jaber A, Cherif K, Jamal A, Fletcher D et al. The influence of timing of administration on the analgesic efficacy of parecoxib in orthopedic surgery. *Anesth Analg* 2007; 104: 1521-27.
- 19- Siribumrungwong K, Cheewakidakarn J, Tangtrakulwanich B, and Nimmaanrat S. Comparing parecoxib and ketorolac as preemptive analgesia in patients undergoing posterior lumbar spinal fusion: a prospective randomized double-blinded placebo-controlled trial. *BMC Musculosk Disord* 2015; 16:59.
- 20- Y Bao, J Fang, L Peng, Y Yi, K Liu, H Luo et al. Postoperative Pain Control and Cytokine Response after Total Hip Replacement: Comparison of Preincisional and Postincisional Parecoxib Administration. *J Int Med Res* 2012; 40:1804-11.
- 21- Riest G, Peters J, Weiss M, Dreyer S, Klassen PD. Preventive effects of perioperative parecoxib on post-dissectomy pain. *BJ of Anaesth* 2008; 100:256-62.
- 22- Efrain T, Borjon D, Torres-Gomez A, Essex MN. Parecoxib Provides Analgesic and Opioid-Sparing Effects Following Major Orthopedic Surgery: A Subset Analysis of a Randomized, Placebo-Controlled Clinical. *Pain Ther* 2017;6:61-72.
- 23- Slappendel R, Weber EW, Benraad B, et al. Does ibuprofen increase perioperative blood loss during hip arthroplasty? *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:829-31.
- 24- Leese PT, Recker DP, Kent JD. The COX-2 selective inhibitor, valdecoxib, does not impair platelet function in the elderly: results of a randomized controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2003; 43:504-13.
- 25- Noveck R, Laurent A, Kuss M, Talwalker S, Hubbard R. Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and non-elderly individuals. *Clin Drug Investig* 2001; 21:465-76.
- 26- Harris SI, Stoltz RR, LeComte D and Hubbard RC. Parecoxib sodium demonstrates gastrointestinal safety comparable to placebo in healthy subjects. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:575-580.
- 27- Stoltz RR, Harris SI, Kuss ME, LeComte D, Talwalker S, Dhadda S and Hubbard RC. Upper GI mucosal effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:65-71.