

Parécoxib en chirurgie laparoscopique pour lithiase vésiculaire simple.

Parecoxib in laparoscopic surgery for simple vesicular lithiasis

Faten Haddad¹, Hazem Jaoua², Ali Mrabet³, Jihène Bousselmi², Kamel Ben Fadhel²

1-CHU Mongi Slim La Marsa / Faculté de médecine de Tunis

2-CHU Habib Thameur / Faculté de Médecine de Tunis

3-Direction générale de la santé militaire/ Faculté de Médecine de Tunis

RÉSUMÉ

Objectif : Evaluer l'apport du Parécoxib dans un protocole d'analgésie multimodale pour lithiase vésiculaire simple par laparoscopie.

Méthodes : Etude prospective, randomisée, double aveugle réalisée à l'hôpital Habib Thameur (Tunis). Etaient inclus 62 patients, ASA I ou II, proposés pour cholécystectomie par laparoscopie. Les patients étaient randomisés en 2 groupes. Le groupe parécoxib (GP) recevant du parécoxib 40 mg 30 minutes avant l'induction et le groupe contrôle (GC) du sérum physiologique. Les données étaient recueillies pendant l'hospitalisation et un suivi était fait à un an post opératoire par un questionnaire.

Résultats: Les scores de douleur au repos et à la toux étaient significativement plus bas dans le GP que dans le GC durant le premier jour post opératoire ($p < 10^{-3}$). Dix pour cent du GC ont nécessité une titration de morphine en salle de surveillance post interventionnelle et aucun patient du GP ($p=0,07$). Le recours au Tramadol était nécessaire chez 70% et 16,6 % respectivement dans le GC et le GP ($p < 10^{-3}$). Une douleur chronique a été retrouvée chez 37,5 % et 8 % respectivement dans le GC et le GP ($p = 0,013$). Cette douleur était intense chez 2 patients du GC nécessitant une prise d'antalgiques et un arrêt de travail.

Conclusion : Les résultats de notre étude plaident en faveur de l'utilisation du Parécoxib à la dose de 40 mg 30 minutes avant la cholécystectomie par laparoscopie pour ses effets sur la douleur aigue, l'épargne morphinique et la douleur chronique.

Mots-clés

Inhibiteurs de la COX 2, parécoxib, cholécystectomie laparoscopique, douleur postopératoire.

SUMMARY

Aim: To evaluate the contribution of parecoxib to the protocol of multimodal analgesia for simple vesicular lithiasis by laparoscopy.

Methods: A prospective, randomized, double-blind study was carried out at Habib Thameur Hospital (Tunis). We included 62 patients, ASA I or II, scheduled for cholecystectomy by laparoscopy. The patients were randomized to 2 groups. The parecoxib group (PG) receiving parecoxib 40 mg 30 minutes before the induction and the control group (CG) receiving physiological saline. Data were collected during hospitalization and a follow-up was done one year after the operation by a questionnaire.

Results: The pain scores at rest and at cough were significantly lower in the PG than in the CG during the first postoperative day ($p < 10^{-3}$). Ten percent of the patients of the CG and no patient of the GP required Morphine in the recovery room ($p = 0,07$). The requirement of Tramadol was significantly less frequent in the PG (70 % of the PG, 16,6 % of the CG and $p < 10^{-3}$). A chronic pain was found in 37,5 % and 8 %, respectively, in the GC and GP ($p = 0,013$). This pain was intense in 2 GC patients requiring analgesics and a work stoppage.

Conclusions: The results of our study are in favor of the use of Parecoxib 40 mg 30 minutes before laparoscopic cholecystectomy for its effects on acute pain, opioid sparing and chronic pain.

Key-words

Cox 2 inhibitors, parecoxib, laparoscopic cholecystectomy, postoperative pain

INTRODUCTION

La cholécystectomie laparoscopique est une procédure chirurgicale courante. Les mécanismes physiopathologiques du pneumopéritoine générant la douleur postopératoire et nécessitant le recours aux antalgiques, sont expliqués par des phénomènes essentiellement inflammatoires; ceci justifie le recours aux anti- inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de première intention.

Le parécoxib (Dynastat®) est le seul inhibiteur de la COX 2 disponible sous forme injectable [1]. Il a eu l'autorisation de mise sur le marché en Tunisie en novembre 2014.

Les résultats des études sur l'efficacité d'une dose unique de Parécoxib dans la prise en charge de la douleur postopératoire d'une cholécystectomie laparoscopique sont divergents [2,3].

Le but de notre étude était d'évaluer l'apport du Parécoxib dans un protocole d'analgesie multimodale pour lithiase vésiculaire simple par voie laparoscopique.

MÉTHODES

Nous avons mené une étude prospective, comparative, randomisée, en double aveugle, portant sur 62 patients proposés pour cholécystectomie par voie coelioscopique pour lithiases vésiculaires simples.

Cette étude a été réalisée par l'équipe du service d'anesthésie réanimation de l'hôpital Habib Thameur de Tunis en collaboration avec le service de chirurgie viscérale sur une période de 6 mois (janvier-juin 2015).

Tous les patients programmés pour une cholécystectomie par voie laparoscopique sous anesthésie générale ont été évalués en consultation de pré-anesthésie.

Etaient inclus les patients âgés de plus de 18 ans, classés ASA I ou ASA II et ayant fourni leur consentement éclairé. N'ont pas été inclus les patients présentant des contre-indications (CI) aux AINS (Ulcère gastroduodéal évolutif, insuffisance hépatique ou rénale, hypersensibilité avérée aux AINS, maladie inflammatoire de l'intestin, insuffisance cardiaque congestive, cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou antécédent d'accident vasculaire cérébral, allergie aux sulfamides, trouble de l'hémostase, patients ayant des antécédents d'asthme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, ou des réactions de type allergique déclenchés par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'AINS y compris les inhibiteurs de la COX 2).

Le patient était exclu de l'étude en cas de décision

chirurgicale de conversion en laparotomie ou en cas d'une constatation peropératoire d'une cholécystite aiguë, d'un saignement important ou d'une fuite biliaire importante.

Les patients étaient randomisés en deux groupes selon une table de permutation :

Le groupe P : recevant du parécoxib.

Le groupe C : recevant le placebo.

Avant le début du programme opératoire, la randomisation et la préparation des seringues ont été assurées par une tierce personne : médecin anesthésiste réanimateur autre que le médecin anesthésiste prenant en charge le patient. Le nombre de patients à chaque stade de l'étude a été représenté dans le diagramme de flux suivant (figure 1)

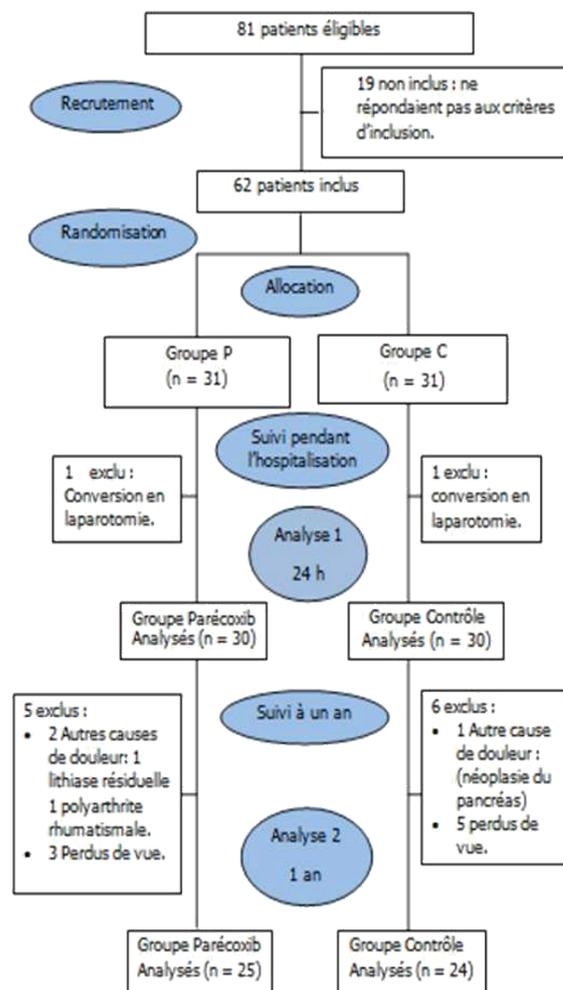


Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude

Le groupe P a reçu 40mg de parecoxib dilué dans 5 ml de sérum physiologique et le groupe C a reçu 5ml de sérum physiologique pur 30 minutes avant l'induction anesthésique.

Tous les patients ont eu une anesthésie générale avec intubation orotrachéale. L'induction et l'entretien de l'anesthésie étaient réalisés avec du propofol, du sufentanil et du cisatracurium selon un protocole standardisé.

Après l'intubation, nous avons administré en intraveineux (IV) : 8 mg de dexaméthasone comme prévention des nausées-vomissements postopératoires (NVPO) et 0,15 mg/kg de Kétamine (dose analgésique).

Toutes les interventions ont été réalisées par des chirurgiens entraînés en laparoscopie utilisant les techniques habituelles de cholécystectomie laparoscopique.

L'analgésie postopératoire était anticipée en peropératoire par l'administration de 1g de Paracétamol et 20 mg de nefopam.

Après le réveil, les patients étaient transférés en SSPI avec une titration de morphine (5mg en IVD puis 2 mg toutes les 10 minutes) si échelle numérique simple (ENS) > 4.

Le protocole d'analgésie postopératoire associait du paracétamol 1gx4/jour avec du nefopam 20mg x 6/jour.

Le tramadol était administré à la demande si EVA > 6 avec une dose maximale de 100mg x 4 /jour, en intraveineux lent (IVL).

En cas de NVPO, les patients recevaient du métoclopramide en IVL (maximum 10 mgx3/jour).

La capacité à déambuler sans vertiges a été évaluée à H6 postopératoire, si l'état hémodynamique et respiratoire était stable.

Tous les patients ont passé au moins 24 heures à l'hôpital. A la sortie, une prescription orale de paracétamol 1g x 3 / Jour pendant 7 jours était faite. Les patients ont été contactés par téléphone à 1 an postopératoire et ont répondu à un questionnaire dirigé.

La définition de la douleur chronique post chirurgicale (DCPC) est une douleur du site opératoire supérieure à 3/10 sur une échelle numérique, sans lien avec une complication postopératoire, persistant plus de 2 mois après la chirurgie [4].

Les patients qui avaient une autre cause à la douleur étaient exclus à cette étape. Les données de surveillance postopératoires étaient recueillies à horaires fixes (H2, H4, H6, H10, H14, H18 et H24). H2 étant la deuxième heure succédant à l'exsufflation.

Le critère d'évaluation principal était le score EVA pour la

douleur à H24 converti en cm (échelle de 0 à 10).

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- score EVA pour la douleur (H2, H4 et H6 H10, H14 et H18 postopératoires).
- consommation de morphine à la SSPI.
- consommation d'analgésiques à la demande dans les 24 premières heures postopératoires.
- La prise de boissons à H6 per os bien tolérée.
- Une déambulation possible à H6 sans vertiges.
- Une miction spontanée.
- La satisfaction.
- La douleur chronique à 1 an postopératoire.

Pour le calcul de la taille de l'échantillon nécessaire à notre étude nous nous sommes basés sur l'étude de Gupta et al [5]. L'EVA moyenne en postopératoire de cholécystectomie laparoscopique était de 5. Nous avons supposé que l'utilisation de Parécoxib permettrait une réduction de l'EVA à 3 (soit une baisse de 40 %). Avec un risque de première espèce $\beta = 0,05$ et une puissance d'étude $\beta = 0,8$, le nombre de malades nécessaires était de 27 dans chaque groupe.

Au final, nous avons inclus 31 patients dans chaque groupe afin de remédier aux exclusions potentielles.

Les données étaient saisies et analysées grâce au logiciel IBM SPSS® Statistics version 20 (IBM corporation, Armonk, New York).

La normalité de la distribution des variables était vérifiée par le test Z de Kolmogorov-Smirnov. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyennes (Déviations standards) ou en médianes (IQE) et analysées soit par le test t de Student (en cas de distribution normale), soit par le test U de Mann-Whitney (si la distribution ne suivait pas la loi normale). Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage et analysées soit par le test χ^2 , soit par le test exact de Fisher, le cas échéant. La valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Notre étude a eu l'aval du comité d'éthique de l'hôpital Habib Thameur. Nous n'avons aucun conflit d'intérêt à déclarer.

RÉSULTATS

Les caractéristiques démographiques, la durée de la laparoscopie et d'anesthésie, la présence de douleur préopératoire ainsi que les données per opératoires étaient comparables entre les 2 groupes (tableau 1).

Tableau 1 : Comparaison des données démographiques, de la douleur préopératoire et des données per opératoires entre les deux groupes.

	Groupe P N = 30	Groupe C N = 30	p
Sexe ratio	4/26	9/21	0,2
Age (années)	49,2 (13,2)	49,07 (9,7)	0,96
IMC (kg/m)	30 (6)	29,8 (5,5)	0,9
ASA II	12	10	0,59
Diabète	5* (41,6%)	5	1
Hypertension artérielle (HTA)	8* (66,6%)	3	0,1
Hypothyroïdie	0	1	0,31
Syndrome d'apnée de sommeil	1(8%)	0	0,31
Lupus	0	1	0,15
Score d'apfel	1	3	0,64
0			
1	9	7	
2	19	18	
3	1	8	
Durée moyenne d'anesthésie (min)	83,1 (22)	79,1 (18)	0,45
Durée moyenne de laparoscopie (min)	56,2 (20)	53,9 (18)	0,65
Apports liquidiens peropératoires (ml/Kg/h)	12,5 (5,1)	11,8 (3,7)	0,12
Sufentanil (µg/Kg/h)	3,09 (0,81)	3,17 (0,78)	0,76

*Deux patients du groupe parécoxib avaient une HTA et un diabète équilibrés.

Le score EVA à H24 postopératoire était en moyenne de 0,56 (0,9) dans le groupe parécoxib et 2,63 (1,7) dans le groupe contrôle avec une différence statistiquement significative ($p < 10^{-3}$).

Tous les patients du groupe Parécoxib avaient un score EVA $\leq 3/10$ à H24 postopératoire versus 66,6 % du groupe contrôle ($p=0,006$).

L'utilisation de Parécoxib était associée à une diminution des scores de douleur statistiquement significative aux différents temps postopératoires (Tableau 2).

Trois patients ont nécessité de la morphine en SSPI à la dose respective de 5 mg, 5 mg et 7 mg soit une moyenne de 6,33 (1,15) mg en cas d'utilisation.

Les données post opératoires sont résumées aux tableaux 3 et 4.

Tableau 2 : Comparaison des différents scores de douleur au repos et à l'effort entre les 2 groupes.

	Groupe Parécoxib N=30	Groupe Contrôle N=30	p
EVA au repos			
H2	3	5,77	< 10-3
H4	2,57	5,97	< 10-3
H6	2,2	5,13	< 10-3
H10	1,5	4,03	< 10-3
H14	1,24	6,57	0,03
H18	0,89	2,72	< 10-3
H24	0,56	2,63	< 10-3
EVA à l'effort			
H2	4,13	7,77	< 10-3
H4	3,75	7,54	< 10-3
H6	2,75	7,38	< 10-3
H10	2,5	5,85	< 10-3
H14	2	5,38	< 10-3
H18	2,18	5	< 10-3
H24	0,5	4,09	0,01

Tableau 3 : Comparaison des données post opératoires entre les deux groupes.

	Groupe Parécoxib N=30	Groupe Contrôle N=30	p
Patients nécessitant une titration de morphine en sspi	0	3 (10 %)	0,07
Durée de séjour en SSPI (min)	39,6 (21)	51,2 (30)	0,31
Recours au Tramadol	21 (70%)	5 (16,6%)	< 10 ⁻³
Dose de Tramadol en cas d'utilisation (mg)	206 (82)	180 (82)	0,54
Déambulation à H 6 postopératoire	21 (70%)	10 (33%)	0,004
Nausées	10 (33%)	14 (46%)	0,43
Vomissements	1 (3%)	10 (33%)	0,003
Céphalées	4 (13%)	5 (16%)	1
Vertige	0	3 (10%)	0,23
Troubles cognitifs postopératoires	0	0	
Signes gastro-intestinaux	2(6%)	0	0,15
Evènements cardiovasculaires :			
Chiffres tensionnels élevés	1	0	1
Palpitation	0	1	1
Bradycardie sinusale	1	0	1
Douleur thoracique	1	0	1
Satisfaction des patients	29 (96,6%)	22 (73,3%)	0,02

Tableau 4 : Comparaison des caractéristiques de la douleur chronique postopératoire entre le groupe parécoxib et le groupe contrôle

	Groupe Parécoxib N= 25	Groupe Contrôle N=24	p
Douleur chronique.	1 (4,4%)	8 (33,3%)	0,026
Douleur nécessitant une prise d'antalgiques.	0	2 (8,3%)	0,13
Arrêt de travail à cause de cette douleur.	0	2 (8,3%)	0,13
Composantes de douleur :			
Douleur viscérale	1 (4%)	7 (29%)	0,023
Douleur pariétale	0	1 (4%)	1
Douleur à l'épaule	0	0	

DISCUSSION

Dans notre étude, l'utilisation du Parécoxib à la dose unique de 40 mg par voie intraveineuse 30 minutes avant l'induction anesthésique pour cholécystectomie par laparoscopie a permis une diminution statistiquement significative de l'EVA au repos à H24 ($p < 10^{-3}$). Tous les scores de douleur au repos et à la toux durant les 24 premières heures postopératoires étaient significativement plus bas dans le groupe P.

L'utilisation d'un inhibiteur de la COX 2 est justifiée par son action analgésique, Antipyrétique, anti-inflammatoire et anti hyperalgésique [6].

L'action principale des inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 est la modulation de la réponse inflammatoire locale en inhibant la cyclooxygénase dans la moelle épinière et la périphérie pour réduire la synthèse des prostanoïdes.

L'efficacité analgésique des inhibiteurs sélectifs des COX 2 a été démontrée en postopératoire de chirurgie non cardiaque [7,8].

Les coxibs sont au moins aussi efficaces que les doses standards d'AINS [9-11] par rapport à l'étude de la douleur aiguë de 6 heures, mais elles sont beaucoup plus efficaces sur des périodes plus longues et ont une durée d'action plus longue [12].

Bajaj P et al, dans une étude incluant 80 patients, ont comparé les effets d'une dose unique de 40 mg de Parécoxib versus 75 mg de diclofenac 30 à 45 minutes avant l'induction [13]. À 12 heures, le score EVA moyen était de 2,33 (1,39) dans le groupe diclofenac et 0 dans le groupe parécoxib ($P < 0,05$). La durée moyenne de l'analgésie a été significativement plus longue dans le groupe du parécoxib que dans le groupe du diclofenac : 19,48 (5,61) heures contre 8,32 (4,11) heures avec $p < 0,05$.

L'efficacité antalgique du parécoxib dépend de la dose utilisée. Dans notre étude nous avons utilisé la dose unique de 40 mg. En effet dans une méta analyse publiée en 2009 [14] sur l'efficacité d'une dose unique de parécoxib en IV ou en IM sur l'analgésie postopératoire (diminution de la douleur dans les 6 heures postopératoires de 50%) le nombre nécessaire à traiter était respectivement de 3.1, 2.4 et 1.8 pour 10, 20 et 40 mg. A la dose de 40 mg, moins de patients nécessitaient des antalgiques de secours et le parécoxib était plus efficace qu'à la dose de 20 mg.

Pour la même dose de parécoxib, l'efficacité du produit diffère selon le temps d'administration par rapport à l'acte opératoire [14].

Dans notre étude, nous avons administré le parécoxib 30 minutes avant l'induction anesthésique. Ceci est justifié par la pharmacodynamie du produit. En effet, le délai d'action de la molécule est de 7-13 minutes. Le pic d'activité survient dans les 2 heures qui suivent l'administration d'une dose unique de 40 mg IV ou IM de parécoxib. La durée d'action est dépendante du niveau et du modèle clinique de douleur, et va de 6 à plus de 12 heures. Ainsi quand le parécoxib est administré en préopératoire, sa concentration sanguine est efficace en per-opératoire et en postopératoire immédiat.

L'utilisation de Parécoxib était associée à une diminution significative du recours au Tramadol ($p < 10^{-3}$). En effet, Les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'ont pas les mêmes effets secondaires que les opiacés; par conséquent, ils peuvent agir comme agents épargnants d'opiacés. Comparée aux autres analgésiques non morphiniques utilisés en pratique courante (néfopam, paracétamol) [15], cette épargne morphinique est la plus intéressante. Tout comme les effets secondaires, l'épargne en morphine est dose-dépendante [16,17].

Dans une métaanalyse [18] évaluant l'effet des inhibiteurs sélectifs des Cox 2 sur les résultats postopératoires. Vingt essais ont évalué la consommation d'analgésiques dans

les 24 premières heures. La réduction moyenne pondérée de la consommation d'analgésiques postopératoires était de 21% avec le parécoxib à la dose de 40 mg reçu en préopératoire.

Les données qui suggèrent un risque accru d'événements thromboemboliques cardiovasculaires (CV) avec une utilisation quotidienne et à long terme d'inhibiteurs sélectifs de COX 2 ont entraîné le retrait du rofécoxib en 2004 et du valdécoxib en 2005 et ont causé des préoccupations générales concernant l'utilisation des inhibiteurs sélectifs de la COX 2 [19,20].

Pour le parécoxib, le niveau général de préoccupation a été accentué par l'augmentation de l'incidence des événements indésirables CV dans deux études de pontage coronarien [21,22]. Les patients soumis à un pontage aorto coronaire présentent un risque particulier d'effets indésirables CV. Les résultats de ces deux études ne pouvaient être généralisés à des chirurgies non cardiaques.

Shug SA et al ont évalué dans une métaanalyse les risques cardiovasculaires du parécoxib et valdécoxib versus placebo en chirurgie non cardiaque [23]. 32 études et 8511 patients ont été inclus. L'incidence d'événements CV graves était de 0,40% dans le groupe Parécoxib/ valdécoxib et 0,37 % dans le groupe placebo ($p > 0,20$).

Le risque d'augmentation de la tension artérielle pendant le traitement par les AINS est connu depuis longtemps [24]. Les AINS peuvent provoquer une rétention de sodium et de l'eau, ainsi qu'une réduction de la formation de prostacyclines vasodilatatrices dans la paroi du vaisseau. Dans notre étude, aucun cas d'ulcère gastrique symptomatique n'a été observé en postopératoire immédiat ou à un an. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature [25].

Par ailleurs, Teerawattananon C et al ont récemment publié une métaanalyse qui a inclus 35 études [26]. Ils ont évalué le risque de saignement clinique ou de dysfonctionnement plaquettaire chez des sujets sains, proposés pour une chirurgie et recevant des inhibiteurs de la COX 2. L'utilisation de ces molécules n'a pas augmenté de manière significative le risque de saignement intra-opératoire, postopératoire ou de perte de sang. Ils n'ont également eu aucun effet significatif sur la fonction plaquettaire. Les auteurs ont conclu que les personnes qui subissaient une intervention chirurgicale pouvaient utiliser de manière sûre la COX 2, en dose unique ou en courte durée.

Dans notre étude, il y avait significativement moins de douleur chronique dans le groupe Parécoxib. Or, la douleur chronique postopératoire est fréquente. Chez 20% des patients consultant dans un centre antidouleur, la chirurgie était la cause de la douleur chronique [27].

La douleur chronique postopératoire est donc un réel problème de santé publique. Le risque de douleur chronique post cholécystectomie laparoscopique est significativement lié à l'intensité de la douleur viscérale pendant la première semaine postopératoire.

Bonnet F et al, dans une étude prospective incluant 150 patients opérés pour cholécystectomie par laparoscopie, ont évalué les données préopératoires (test au froid, neuroticisme), la douleur postopératoire précoce et la présence de douleur chronique à 1 an. Dix huit patients (soit 12%) avaient une douleur chronique postopératoire. Ces patients ont souffert d'une douleur aigue postopératoire statistiquement plus élevée que les patients qui n'avaient pas de douleur chronique postopératoire. Il n'y avait pas de corrélation avec les autres critères recueillis en préopératoire.

Notre étude comportait quelques défaillances qu'il conviendrait de mentionner : Nous n'avons pas mentionné le délai de retour à une activité physique et de retour au travail à la sortie de l'hôpital qui sont un reflet du retentissement de la douleur.

La douleur chronique était évaluée par questionnaire dirigé effectué par téléphone. Un appel des patients à consulter et un examen physique auraient été plus adaptés.

CONCLUSION

Dans notre étude, l'apport du parécoxib semble indéniable. Il a des effets bénéfiques sur la réduction de la douleur aigue et chronique, sur l'épargne morphinique et la diminution des effets indésirables liés à la morphine. Son utilisation en périopératoire nous est parue sûre en respectant les contre indications notamment les antécédents cardiovasculaires et emboliques. Son utilisation à la dose unique de 40 mg en préopératoire de cholécystectomie laparoscopique nous paraît recommandée.

RÉFÉRENCES

1. Amabile CM, Spencer AP. Parecoxib for parenteral analgesia in postsurgical patients. *Ann Pharmacother.* 2004;38(5):882-6.
2. Puolakka PA, Puura AI, Pirhonen RA, Ranta AU, Autio V, Lindgren L, et al. Lack of analgesic effect of parecoxib following laparoscopic

- cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(8):1027-32.
3. Shuying L, Xiao W, Peng L, Tao Z, Ziyang L, Liang Z. Preoperative intravenous parecoxib reduces length of stay on ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Int J Surg.* 2014;12(5):464-8.
 4. Martinez V, Baudic S, Fletcher D. Douleurs chroniques postchirurgicales. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32(6):422-35.
 5. Gupta A, Thorn SE, Axelsson K, Larsson LG, Agren G, Holmstrom B, et al. Postoperative pain relief using intermittent injections of 0.5% ropivacaine through a catheter after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg.* 2002;95(2):450-6.
 6. Mehlich DR, Desjardins PJ, Daniels S, Hubbard RC. Single doses of parecoxib sodium intravenously are as effective as ketorolac in reducing pain after oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1030-7.
 7. Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Individual patient meta-analysis of single-dose rofecoxib in postoperative pain. *BMC Anesthesiol.* 2004;4(1):3.
 8. Romsing J, Moiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(5):525-46.
 9. Lloyd R, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Intravenous or intramuscular parecoxib for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;15(2):CD004771.
 10. Bajaj P, Ballary CC, Dongre NA, Baliga VP, Desai AA. Comparison of the effects of parecoxib and diclofenac in preemptive analgesia: A prospective, randomized, assessor-blind, single-dose, parallel-group study in patients undergoing elective general surgery. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2004;65(5):383-97.
 11. 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(3):725-41.
 12. Bouhamed O. Effet préventif du parécoxib sur la douleur post-opératoire après chirurgie gynécologique par laparotomie à propos de 40 cas [Thèse]. Médecine : Sfax ; 2015. 84p.
 13. Sandhu T, Paiboonworachat S, Ko-iam W. Effects of preemptive analgesia in laparoscopic cholecystectomy: a double-blind randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2011;25(1):23-7.
 14. Bajaj P, Ballary CC, Dongre NA, Baliga VP, Desai AA. Role of parecoxib in pre-emptive analgesia: comparison of the efficacy and safety of pre- and postoperative parecoxib in patients undergoing general surgery. *J Indian Med Assoc.* 2004;102(5):6-8.
 15. McDaid C, Maund E, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolcott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the reduction of morphine-related side effects after major surgery: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2010;14(17):1-153.
 16. Kehlet H. Postoperative opioid sparing to hasten recovery: what are the issues? *Anesthesiology.* 2005;102(6):1083-5.
 17. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2005;102(6):1249-60.
 18. Straube S, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Effect of preoperative Cox-II-selective NSAIDs (coxibs) on postoperative outcomes: a systematic review of randomized studies. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(5):601-13.
 19. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343(21):1520-8.
 20. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1092-102.
 21. Ott E, Nussmeier NA, Duke PC, Feneck RO, Alston RP, Snabes MC, et al. Efficacy and safety of the cyclooxygenase 2 inhibitors parecoxib and valdecoxib in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(6):1481-92.
 22. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoefft A, Parlow JL et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1081-91.
 23. Schug SA, Joshi GP, Camu F, Pan S, Cheung R. Cardiovascular safety of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data. *Anesth Analg.* 2009;108(1):299-307.
 24. Varga Z, Sabzwari S, Vargova V. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an under-recognized public health issue. *Cureus.* 2017;9(4):e1144.
 25. Graff J, Arabmottagh M, Cheung R, Geisslinger G, Harder S. Effects of parecoxib and dipyron on platelet aggregation in patients undergoing meniscectomy: a double-blind, randomized, parallel-group study. *Clin Ther.* 2007;29(3):438-47.
 27. Teerawattananon C, Tantayakom P, Suwanawiboon B, Katchamart W. Risk of perioperative bleeding related to highly selective cyclooxygenase-2 inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(4):520-8.
 28. Martinez V, Baudic S, Fletcher D. Douleur chronique post chirurgicale. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013;32(6):422-35.
 29. Bonnet F, Berger J. Chronicisation des douleurs après chirurgie. *Douleurs.* 2009;10(1):58-62.