



HAL
open science

Anastomoses coliques et anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) [Colonic anastomoses and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)]

K. Slim, J. Joris, H. Beloeil

► **To cite this version:**

K. Slim, J. Joris, H. Beloeil. Anastomoses coliques et anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) [Colonic anastomoses and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)]. *Journal de Chirurgie Vis-cérale*, 2016, 153 (4), pp.281-288. 10.1016/j.jchirv.2016.03.016 . hal-01397760

HAL Id: hal-01397760

<https://univ-rennes.hal.science/hal-01397760v1>

Submitted on 6 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Anastomoses coliques et anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)

Colonic anastomoses and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID)

Karem Slim^{1*}, Jean Joris², Hélène Beloeil³, le Groupe francophone de réhabilitation améliorée après chirurgie (GRACE)⁴

1 : Service de Chirurgie Digestive CHU Estaing, Place Lucie Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand, France

2 : Département d'Anesthésie, CHU de Li  ge, Belgique

3 : Service Anesthésie-réanimation 2, Université Rennes 1 UMR 991, CIC 1414, 35000 Rennes

4 : 9 allée du Riboulet 63110 Beaumont France

*Correspondance : kslim@chu-clermontferrand.fr

Aucun lien d'intérêt à déclarer pour tous les auteurs

Résumé

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont une place importante dans la prise en charge de la douleur postopératoire, notamment dans le cadre de la réhabilitation améliorée en chirurgie colorectale. Des articles publiés récemment ont suggéré un possible effet délétère des AINS sur les anastomoses coliques ou colorectales. Le but de cette mise au point était d'analyser les données factuelles de la littérature fondées sur les méta-analyses et les études de cohorte. La revue systématique des études cliniques a permis de trouver douze articles dont 2 méta-analyses et 10 études de cohortes comparatives et incluant un nombre important de patients. Les données publiées sont hétérogènes, souvent biaisées et ne permettent pas de faire une recommandation formelle fondée sur un bon niveau de preuves. La principale conclusion de cette revue est qu'en termes de balance bénéfice (effet antalgique) / risques (désunion anastomotique), il semble (avec un faible niveau de preuves) qu'une prescription d'AINS pendant 48H après chirurgie colorectale peut être recommandée en cas de chirurgie

programmée. Néanmoins il est important de respecter les contre-indications des AINS et d'éviter leur utilisation en postopératoire en cas de présence de facteurs de risque de fistule anastomotique : âge avancé, dénutrition, comorbidités sévères, difficultés peropératoires.

Mots clés : anastomose colique, désunion anastomotique, AINS, réhabilitation améliorée

Key-words : Colonic anastomosis, anastomotic leak, NSAID, enhanced recovery

Summary

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) play an important role in the treatment of post-operative pain, particularly in the context of enhanced recovery after colorectal surgery. Several recent articles have suggested that NSAID may have a deleterious effect on colo-colic or colo-rectal anastomoses. The aim of this review is to analyze the evidence based on meta-analyses and cohort studies in the literature. A systematic review of clinical studies identified twelve studies including two meta-analyses and ten comparative cohort studies that included a large number of patients. The data in these studies are heterogeneous, often biased, and do not permit a formal recommendation based on a high level of evidence. The main conclusion of this review is that the balance of benefit vs. risk (analgesic effect / risk of anastomotic disruption) is acceptable; it appears (with a low level of evidence) that a prescription of NSAID for 48 hours after surgery may be recommended for elective colon surgery. Nevertheless, it is important to respect the specific contra-indications of NSAID and avoid post-operative NSAID use if there are risk factors for anastomotic leakage: advanced age, malnutrition, severe co-morbidities, intra-operative difficulties.

Key-words: Colonic anastomosis, Anastomotic leak, NSAID, Enhanced recovery

Introduction

Parmi les différents éléments de soins péri-opératoires recommandés dans le cadre des programmes de réhabilitation améliorée en chirurgie (RAC) colorectale, la gestion de la douleur postopératoire occupe une place essentielle [1-3]. Celle-ci, fondée sur une approche multimodale inclut les techniques d'analgésie locorégionale commencées dès la période peropératoire (péridurale, TAP bloc, lidocaïne intraveineux, infusion cicatricielle) et éventuellement prolongée en postopératoire, ainsi que des antalgiques non-morphiniques administrés par voie systémique, dont les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Cette stratégie analgésique réduit la consommation de morphinique et leurs effets secondaires digestifs, iléus et de nausées vomissements postopératoires, et facilite mobilisation et déambulation précoces et intensives, autant d'éléments bénéfiques pour le succès de la RAC. La majorité des recommandations des Sociétés Savantes insiste sur cette approche multimodale. Mais, des publications récentes expérimentales puis cliniques ont suggéré un risque majoré de fistule ou désunion anastomotique (FA) en cas d'utilisation des AINS après chirurgie colorectale. Le but de cette mise au point était de faire une analyse de la littérature afin de mieux évaluer ce risque en chirurgie colorectale. Nous avons exclu de cette analyse les situations où les AINS sont classiquement contre-indiqués telles que la chirurgie colorectale faite en urgence ou pour maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Cette mise au point aborde différents aspects de cette problématique : la place des AINS dans la gestion de la douleur postopératoire, l'importance des FA en chirurgie colorectale réglée, les données de la littérature factuelle (evidence-based) sur la relation AINS/FA, et les possibles mécanismes de cette éventuelle relation.

Les AINS en périopératoire

Les AINS inhibent les cyclo-oxygénases (COX) et empêchent ainsi la formation des prostaglandines (Figure 1). Celles-ci contribuent à la réaction inflammatoire post-chirurgicale, sensibilisent et activent des terminaisons nerveuses nociceptives périphériques, et participent également à l'hypersensibilisation de la corne dorsale de la moelle responsable de l'hyperalgésie postopératoire. La synthèse de ces prostaglandines implique essentiellement les COX de type 2, dites inductibles car activées par le traumatisme chirurgical. L'inhibition de la libération de ces prostaglandines explique les propriétés analgésiques mais également anti-hyperalgésiques des AINS.

1 Les prostaglandines participent à différents processus homéostatiques comme la protection de
2 la muqueuse gastrique, la physiologie rénale (vasodilatation de l'artériole pré-glomérulaire),
3 et l'hémostase. Les prostaglandines interviennent également dans les processus de
4 cicatrisation. L'inhibition de ces prostaglandines explique les principaux effets secondaires
5 des AINS non spécifiques qui inhibent les COX de type 1 et 2 [4], qui ne seront pas détaillés
6 dans cet article. On a longtemps cru que la synthèse des prostaglandines impliquées dans ces
7 processus homéostatiques dépendait uniquement de l'action de la COX-1, encore appelée
8 constitutive. Dès lors, la synthèse d'AINS inhibiteurs spécifiques de la COX-2 (COXIBs) a
9 nourri le rêve qu'on détenait des AINS capables d'exercer leurs propriétés anti-inflammatoire
10 et analgésique sans produire d'effets secondaires. On sait maintenant que des COX-2
11 constitutives existent et contribuent également aux mécanismes protecteurs. Aussi, s'il est
12 vrai que les COXIBs offrent une meilleure tolérance digestive, ils partagent la plupart des
13 autres effets secondaires des AINS non spécifiques comme le montre la Figure 2 [5,6].

14 Malgré l'abondante littérature en rhumatologie sur les effets secondaires des AINS en cas
15 d'administration prolongée, la faible incidence d'effets indésirables rapportée lors
16 d'administration de courte durée [7] explique l'intérêt réservé à ces analgésiques pour
17 l'analgésie postopératoire. Le Tableau 1 résume les AINS les plus utilisés pendant la période
18 postopératoire. Sachant que la notion de « sélectivité » est somme toute relative. Récemment,
19 la démonstration d'un risque cardiovasculaire associé aux AINS, notamment les COXIBs,
20 oblige de prendre en compte les facteurs de risque cardiovasculaire en cas de leur prescription
21 [8,9]. Enfin, l'interférence des AINS avec la réaction inflammatoire peut être responsable
22 d'effets tantôt bénéfiques, tantôt délétères. D'un côté, les AINS préviennent les adhérences
23 péritonéales [10], raccourcissent l'iléus postopératoire [11], et réduiraient les récurrences
24 tumorales [12], autant d'effets secondaires de l'inflammation chirurgicale. De l'autre côté, les
25 AINS en diminuant l'inflammation nécessaire pour la cicatrisation tissulaire les fistules
26 anastomotiques en chirurgie colorectale, sujet de cette mise au point.

47 **Place des AINS dans les programmes de RAC**

48 On observe une importante disparité dans la prescription d'AINS en péri-opératoire de
49 chirurgie colorectale [13]. Pourtant, depuis la première description de l'analgésie « balancée
50 ou multimodale » et du rôle des AINS par Dahl et Kehlet en 1991 [14], de nombreuses
51 publications ont rapporté l'intérêt des AINS pour l'analgésie postopératoire, quel que soit le
52 type de chirurgie y compris la chirurgie digestive. L'efficacité des AINS, qu'ils soient COX-2
53 sélectifs ou non, a été confirmée par plusieurs méta-analyses récentes [15-17]. Il est
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

intéressant de souligner que l'épargne morphinique observée avec les AINS est plus importante qu'avec les autres analgésiques non morphiniques comme le paracétamol [16]. Cette épargne s'accompagne d'une diminution des effets secondaires des morphiniques : nausées, vomissements et iléus. Cette observation, moins fréquemment rapportée avec les autres analgésiques, est évidemment capitale pour la réussite des programmes de RAC. En plus de cette épargne morphinique, les scores des douleurs sont diminués, non seulement dans les conditions de repos, mais également lors des mobilisations et de la toux. Cette propriété a un impact bénéfique dans la RAC où la mobilisation du patient constitue un élément important. Pour toutes ces raisons, les AINS constituent des analgésiques à privilégier pour la RAC en tenant compte de leurs contre-indications [18].

Recommandations des Sociétés savantes

Nous disposons de peu de recommandations de Sociétés savantes dans le domaine de la RAC (Tableau 2). L'ERAS[®] Society a publié en 2013 une série de recommandations pour différents types de chirurgie dont la chirurgie colorectale [1,2]. Les Sociétés françaises d'anesthésie et de réanimation (SFAR) et de chirurgie digestive (SFCD) ont aussi publié des recommandations communes pour la chirurgie colorectale [3]. Aucune de ces deux recommandations de pratique clinique fondées sur des données publiées avant 2012 ne contre-indiquait l'utilisation d'AINS à titre antalgique pendant les premières 48H postopératoires.

Les fistules anastomotiques en chirurgie colorectale

Parmi les complications postopératoires en chirurgie colorectale, la FA est la complication la plus redoutée et la plus rapportée dans les publications scientifiques [19]. Sa fréquence moyenne varie de 2 à 15% en fonction du niveau de l'anastomose (iléocolique, colocolique, colorectale intrapéritonéale ou sous-péritonéale, colo-anale) et de différents facteurs liés au patient (âge, comorbidité, dénutrition, intoxication alcool-tabagique), à la maladie (le stade de la maladie en cause, les traitements néo-adjuvants éventuels), ou à l'équipe chirurgien/anesthésiste (durée/difficultés opératoires, pertes sanguines peropératoires, vascularisation au niveau de l'anastomose, hypoxémie péri-opératoire, remplissage péri-opératoire) [20,21].

Mécanisme de l'effet probable des AINS sur la cicatrisation des anastomoses coliques

1 Le véritable mécanisme par lequel les AINS augmenteraient le risque de FA n'est pas
2 clairement démontré. Différents mécanismes ont été évoqués pour expliquer un possible effet
3 délétère des AINS sur le processus de cicatrisation des anastomoses coliques. Il peut s'agir
4 d'une réduction de la fabrication de collagène cicatriciel et peut-être de micro-thrombi. Les
5 résultats des études expérimentales sont parfois contradictoires [22-26]. En réduisant la
6 fabrication de prostaglandine (Figure 1), les AINS réduiraient la production d'acide
7 hyaluronique nécessaire à la cicatrisation des anastomoses.
8
9
10
11
12

13 **Résultats des études publiées**

14 Plusieurs études évaluant l'effet des AINS sur les suites opératoires en chirurgie colorectale
15 ont été publiées [27-40]. Parmi ces 12 articles, 2 étaient des méta-analyses [37,38], et 10 des
16 études comparatives cliniques. Trois parmi les études comparatives [27-29] étaient incluses
17 dans les méta-analyses et ne sont pas analysées individuellement. L'étude de cohorte publiée
18 par Klein et al. [30] est analysée car elle était à l'origine des résultats les plus significatifs
19 d'une des deux méta-analyses. La revue de la littérature de Rushfeldt et al. [39] est une revue
20 qualitative (non systématique et quantitative) et n'est donc pas retenue dans cette mise au
21 point. Enfin, l'étude STARS (40) est une étude de cohorte, qui n'a pas analysé de manière
22 spécifique la chirurgie colorectale.
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

33 La qualité des articles originaux non-inclus dans les méta-analyses était évaluée selon le score
34 MINORS [41] (*Methodological Index for Non-Randomized Studies*). La qualité des revues
35 systématiques était évaluée selon l'instrument PRISMA [42] (*Preferred Reporting Items for*
36 *Systematic reviews and Meta-Analyses*).
37
38
39
40
41

42 1. Méta-analyse des études expérimentales

43 La méta-analyse publiée par Bhangu et al. publiée en 2014 [37], a inclus 12 études
44 expérimentales utilisant de manière variée les AINS sélectifs ou non. Les AINS augmentaient
45 de manière significative le taux de FA avec un Odds Ratio (OR) de 9,5 (IC^{95%} 4,6-19,5) pour
46 l'ensemble des AINS, un OR de 8,3 (IC^{95%} 3,8-17,9) pour les AINS non-sélectifs, et un OR
47 de 13,8 (IC^{95%} 2,6-72,1) pour les AINS sélectifs. Il est cependant important de relever que la
48 durée postopératoire de prise d'AINS, dépasse (dans la majorité des études expérimentales)
49 largement les 48H recommandées en pratique clinique.
50
51
52
53
54
55
56
57

58 2. Méta-analyses des études cliniques

59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
Deux méta-analyses de bonne qualité méthodologique selon les critères PRISMA ont été publiées [37,38]. Les caractéristiques et les résultats de ces méta-analyses sont résumés dans le Tableau 3. La méta-analyse de Burton et al. [38] a montré un doublement du risque relatif de FA avec les AINS, mais sans que cette augmentation n'atteigne la significativité statistique. Il est probable que cette absence de significativité soit en rapport avec un faible effectif (donc une puissance statistique insuffisante), d'autant que cette première méta-analyse n'a inclus que des essais contrôlés randomisés. Le résultat le plus intéressant de cette méta-analyse est la mise en évidence d'un risque de FA différent selon la durée de prescription des AINS : faible pour une durée inférieure à 3 jours.

16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
En incluant plus d'études, dont des études de cohorte et plus de patients, la méta-analyse de Bhangu et al. [37], publiée ultérieurement, a permis à ses auteurs d'obtenir des résultats plus significatifs. C'est essentiellement l'inclusion de l'étude de cohorte de Klein et al. [30] qui en a améliorée la puissance statistique. Ainsi, la méta-analyse de Bhangu et al. confirmait de manière significative les résultats globaux (Tableau 3) des études antérieures, en défaveur des AINS.

27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
Les limites de cette dernière méta-analyse sont cependant multiples : la prise en compte dans le même temps d'essais randomisés et d'études de cohorte (sans distinction), l'hétérogénéité des études car seules deux études ont pris en compte les facteurs confondants, et l'absence de réponse factuelle et distincte concernant les molécules en question (diclofénac, kétorolac, célécoxib). On peut néanmoins noter que l'analyse en sous-groupes n'a pas montré de différence (en termes de FA) dans l'Odds Ratio que l'AINS utilisé soit sélectif ou non : AINS non-sélectif (6 études) : 2,37 (IC^{95%} 1,7-3,3), ou AINS sélectif (4 études) : 2,3 (IC^{95%} 0,7-7,6). Dans ce sens, l'étude de cohorte de Klein et al. [30] suggérait en analyse de sous-groupes que l'ibuprofène (OR 1,5 [IC^{95%} 0,8-2,9]) serait moins délétère que le diclofénac (OR 7,2 [IC^{95%} 3,8-13,4]) sur les anastomoses coliques.

45 3. Etudes comparatives récentes (non incluses dans les méta-analyses)

46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
Aucune des 6 études répondant aux critères d'inclusions que nous avons retenus, n'est prospective. Les résultats de ces études, résumés dans le Tableau 4, sont divergents parfois même contradictoires. Deux études avaient un faible effectif [31,32]. L'étude de Hakkarainen et al. [33] n'a montré une augmentation du risque de FA avec les AINS que dans le cadre de l'urgence (ce qui sort habituellement des indications d'AINS et de la RAC). L'étude de Paulasir et al. [34] n'a pas montré de différence statistiquement significative. L'étude de Rutegård et al. [35] était spécifique à la chirurgie rectale. L'étude de Kotagal et al. [36] concernait le kétorolac peu prescrit actuellement en France, et était fondée sur des données

administratives avec comme critère de jugement les réinterventions non-programmées quelle que soit leur cause. Il est donc difficile d'en tirer des conclusions factuelles concernant la classe ou le type d'AINS pouvant être délétère, ni sur la durée du traitement pouvant favoriser les complications postopératoires. Les études n'ont pas non plus analysé l'effet des AINS en fonction des risques potentiels de FA c'est à dire du terrain et la présence ou non de facteurs favorisant les FA en chirurgie colorectale (cf. plus haut, paragraphe sur les fistules en chirurgie colorectale). Du fait du caractère rétrospectif des études, des facteurs confondants peuvent ne pas avoir été pris en compte dans les études comparatives publiées.

L'étude STARS [40], est une étude prospective multicentrique ayant porté sur plusieurs types de chirurgies. Elle a été menée durant deux semaines en 2013 dans 109 établissements au Royaume-Uni a inclus 1503 patients dont 242 ont reçu des AINS. Elle a montré, après ajustement des variables, que les AINS (diverses molécules) étaient associés à une réduction significative du risque de complications postopératoires (OR 0,72 ; IC^{95%} 0,52-0,99 ; p=0,04) sans augmentation significative des FA (OR 1,30 ; IC^{95%} 0,61-2,68 ; p=0,48). Cet effet « bénéfique » n'était pas significatif sur les complications majeures. Cependant, ces résultats sont à interpréter en tenant compte du faible nombre de patients ayant eu des AINS dans cette étude. Ces résultats favorables sont en contradiction avec ceux des 2 méta-analyses [37,38] d'études antérieures, mais nous avons vu que ces méta-analyses font l'objet d'importantes hétérogénéités et leur qualité méthodologique n'est pas optimale (du fait de la qualité des études incluses (selon le concept : garbage in – garbage out). D'autre part, toutes les grandes études de cohorte sont rétrospectives. Soit, elles ne prouvent pas de manière factuelle une augmentation significative du risque de FA avec les AINS [34], soit elles confirment l'effet délétère dans le cadre de l'urgence [33], soit elles suggèrent (comme dans l'étude STARSurg [40]) un possible effet bénéfique après ajustement sur les facteurs confondants [35].

Conclusion

Cette analyse systématique de la littérature qui a essayé de faire le point sur le possible effet délétère des AINS prescrits après chirurgie colorectale en termes de désunion anastomotique n'a pas permis d'apporter une réponse factuelle avec un bon niveau de preuves. Il apparaît que le risque a été surestimé dans les méta-analyses. D'autre part, même si la qualité méthodologique de la majorité des études comparatives récentes n'est pas optimale (recueil rétrospectif, absence de prise en compte des facteurs confondants, absence d'analyse spécifique de certains AINS), le nombre important de patients inclus suggère que l'effet délétère des AINS a été surestimé et qu'une prescription courte de 48H peut être

recommandée en l'absence de conditions chirurgicales précarisant la qualité de l'anastomose digestive (cf points clés). Les contre-indications des AINS restent cependant de mise.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2 **Points clés**

- 3
- 4 • *Les AINS ont une place importante dans la gestion de la douleur postopératoire.*
 - 5 • *La relation entre AINS et FA en chirurgie colorectale programmée a été récemment*
6 *évoquée*
 - 7 • *Certaines études ont inclus un grand nombre de patients mais avec un effectif*
8 *hétérogène.*
 - 9 • *Les méta-analyses suggèrent qu'une prescription courte (48H postopératoires) n'est*
10 *pas délétère en cas de chirurgie programmée*
 - 11 • *Peu d'études ont analysé les facteurs confondants de FA pouvant biaiser*
12 *l'interprétation des résultats des AINS*
 - 13 • *Ne pas utiliser les AINS en cas de facteurs de risque de FA : âge avancé, dénutrition,*
14 *comorbidités sévères, difficultés peropératoires, etc ...*
 - 15 • *De grandes études randomisées sont nécessaires pour mieux évaluer l'hypothétique*
16 *relation entre AINS et FA.*
 - 17 • *Les contre-indications des AINS doivent être respectées en période périopératoire.*
- 18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Références

1. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations. *World J Surg* 2013;37:259-84.
2. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KC, Norderval S, Lobo DN, et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations. *World J Surg* 2013 Feb;37:285-305.
3. Alfonsi P, Slim K, Chauvin M, Mariani P, Faucheron JL, Fletcher D, et al. French guidelines for enhanced recovery after elective colorectal surgery. *J Visc Surg* 2014;151:65-79.
4. Mathiesen O, Wetterslev J, Kontinen VK, Pommergaard HC, Nikolajsen L, Rosenberg J, et al. Adverse effects of perioperative paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:1182-98.
5. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:7563-8. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:9666.
6. Warner TD, Mitchell JA. COX-2 selectivity alone does not define the cardiovascular risks associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 2008;371:270-3.
7. Forrest JB, Camu F, Greer IA, Kehlet H, Abdalla M, Bonnet F, et al. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. *Br J Anaesth* 2002;88:227-33.
8. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
9. Engoren M, Hadaway J, Schwann TA, Habib RH. Ketorolac improves graft patency after coronary artery bypass grafting: a propensity-matched analysis. *Ann Thorac Surg* 2011;92:603-9.

10. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol* 2011;17:4545-53.
11. Ferraz AA, Cowles VE, Condon RE, Carilli S, Ezberci F, Frantzides CT, et al. Nonopioid analgesics shorten the duration of postoperative ileus. *Am Surg* 1995;61:1079-83.
12. Forget P, Bentin C, Machiels JP, Berliere M, Coulie PG, De Kock M. Intraoperative use of ketorolac or diclofenac is associated with improved disease-free survival and overall survival in conservative breast cancer surgery. *Br J Anaesth* 2014;113 Suppl 1:i82-7.
13. Pommergaard HC, Klein M, Burcharth J, Rosenberg J, Dahl JB; Scandinavian Postoperative Pain Alliance (SCAPALLI). Variation in postoperative non-steroidal anti-inflammatory analgesic use after colorectal surgery: a database analysis. *BMC Anesthesiol* 2014;14:18.
14. Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991;66:703-12
15. 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;102:1249-60.
16. Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005;103:1296-304.
17. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2011;106:292-7.
18. Feldheiser A, Aziz O, Baldini G, Cox BP, Fearon KC, Feldman LS, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60:289-334.
19. Whistance RN, Forsythe RO, McNair AG, Brookes ST, Avery KN, Pullyblank AM, et al. A systematic review of outcome reporting in colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis* 2013;15:e548-60.
20. Davis B, Rivadeneira DE. Complications of colorectal anastomoses: leaks, strictures, and bleeding. *Surg Clin North Am* 2013;93:61-87.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
21. Girard E, Messenger M, Sauvanet A, Benoist S, Piessen G, Mabrut JY, Mariette C. Anastomotic leakage after gastrointestinal surgery: diagnosis and management. *J Visc Surg* 2014;151:441-50.
22. Cahill RA, Sheehan KM, Scanlon RW, Murray FE, Kay EW, Redmond HP. Effects of a selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor on colonic anastomotic and skin wound integrity. *Br J Surg* 2004;91:1613-8.
23. Inan A, Koca C, Sen M. Effects of diclofenac sodium on bursting pressures of anastomoses and hydroxyproline contents of perianastomotic tissues in a laboratory study. *Int J Surg* 2006;4:222-7.
24. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006;332:1302-8.
25. van der Vijver RJ, van Laarhoven CJ, de Man BM, Lomme RM, Hendriks T. Perioperative pain relief by a COX-2 inhibitor affects ileal repair and provides a model for anastomotic leakage in the intestine. *Surg Innov* 2013;20:113-8.
26. Yauw ST, Lomme RM, van der Vijver RJ, Hendriks T, van Laarhoven KJ, van Goor H. Diclofenac causes anastomotic leakage in the proximal colon but not in the distal colon of the rat. *Am J Surg* 2015;210:382-8.
27. Schlachta CM, Burpee SE, Fernandez C, Chan B, Mamazza J, Poulin EC. Optimizing recovery after laparoscopic colon surgery (ORAL-CS): effect of intravenous ketorolac on length of hospital stay. *Surg Endosc*. 2007;21:2212-9.
28. Holte K, Andersen J, Jakobsen DH, Kehlet H. Cyclo-oxygenase 2 inhibitors and the risk of anastomotic leakage after fast-track colonic surgery. *Br J Surg* 2009;96:650-4.
29. Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, Snoeijs MG, Sosef MN, Hulsewe KW, et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. *Br J Surg* 2012;99:721-7.
30. Klein M, Gögenur I, Rosenberg J. Postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with anastomotic leakage requiring reoperation after colorectal resection: cohort study based on prospective data. *BMJ* 2012;345:e6166.
31. Zittel TT, Razavi D, Papp A, Lundberg K. Increased risk for complications after colorectal surgery with selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor etoricoxib. *Dis Colon Rectum* 2013;56:761-7.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
32. Saleh F, Jackson TD, Ambrosini L, Gnanasegaram JJ, Kwong J, Quereshy F, et al. Perioperative nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs are not associated with anastomotic leakage after colorectal surgery. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1398-404.
 33. Hakkarainen TW, Steele SR, Bastaworous A, Dellinger EP, Farrokhi E, Farjah F, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for anastomotic failure: a report from Washington State's Surgical Care and Outcomes Assessment Program (SCOAP). *JAMA Surg* 2015;150:223-8.
 34. Paulasir S, Kaoutzanis C, Welch KB, Vandewarker JF, Krapohl G, Lampman RM, Franz MG, Cleary RK. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Do they increase the risk of anastomotic leaks following colorectal operations? *Dis Colon Rectum* 2015;58:870-7.
 35. Rutegård M, Westermarck S, Kverneng Hultberg D, Haapamäki M, Matthiessen P, Rutegård J. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of anastomotic leakage after anterior resection: A protocol-based study. *Dig Surg* 2016;33:129-135.
 36. Kotagal M, Hakkarainen TW, Simianu VV, Beck SJ, Alfonso-Cristancho R, Flum DR. Ketorolac Use and Postoperative Complications in Gastrointestinal Surgery. *Ann Surg* 2016;263:71-5.
 37. Bhangu A, Singh P, Fitzgerald JE, Slessor A, Tekkis P. Postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of anastomotic leak: meta-analysis of clinical and experimental studies. *World J Surg* 2014;38:2247-57.
 38. Burton TP, Mittal A, Soop M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic dehiscence in bowel surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2013;56:126-34.
 39. Rushfeldt CF, Sveinbjörnsson B, Søreide K, Vonen B. Risk of anastomotic leakage with use of NSAIDs after gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:1501-9.
 40. STARSurg Collaborative. Impact of postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs on adverse events after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2014;101:1413-23.
 41. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg* 2003;73:712-6.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

42. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.

Légendes des Figures

Figure 1 : Mécanisme d'action des AINS sélectifs et non-sélectifs utilisés en périopératoire

Figure 2 : Degré de sélectivité pour la COX-1 des AINS non sélectifs et des COXIBs (sélectifs) lorsque la COX-2 est inhibée de 80% [d'après Warner et Mitchell [6] avec la permission du Lancet)

Figure 1

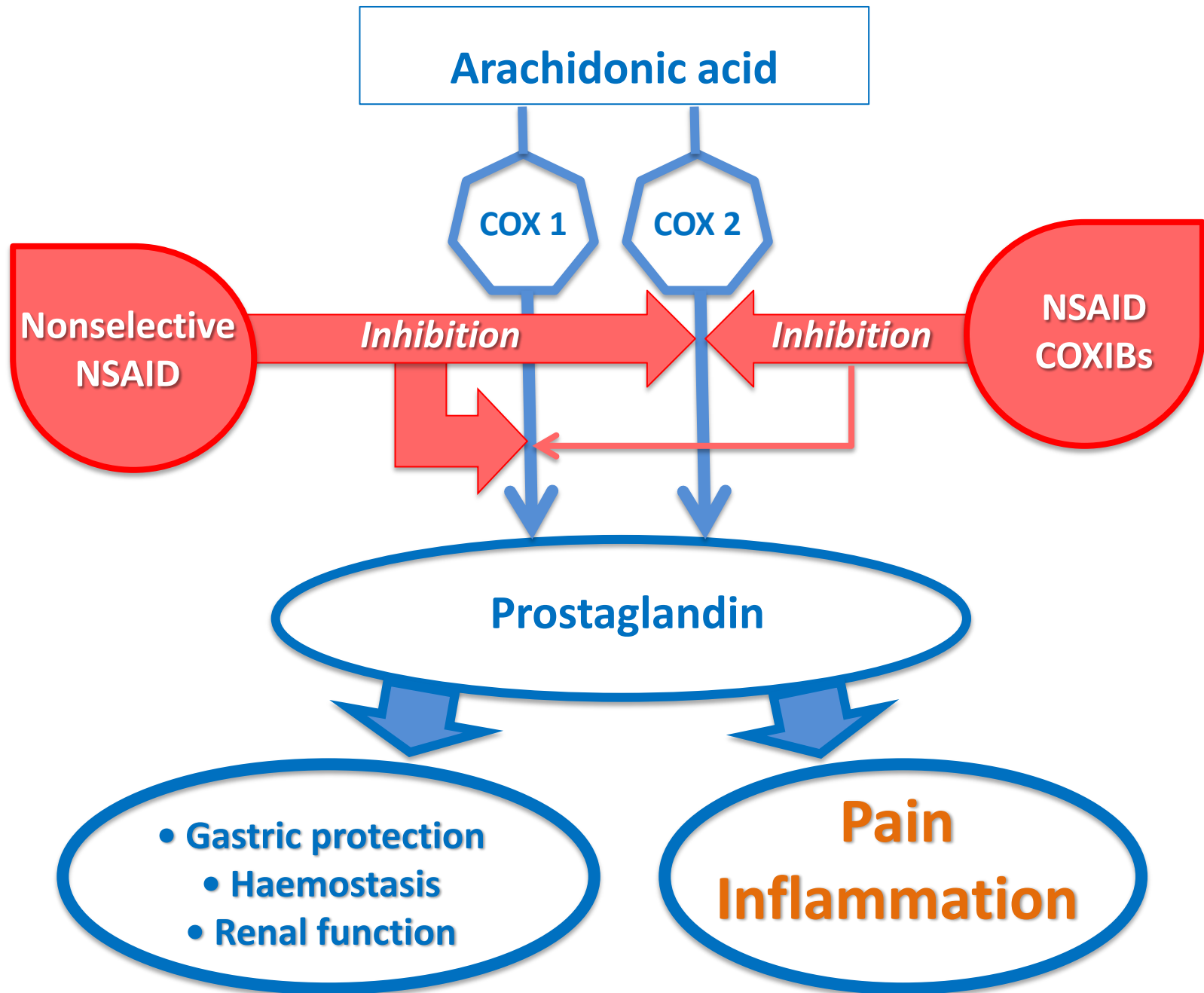
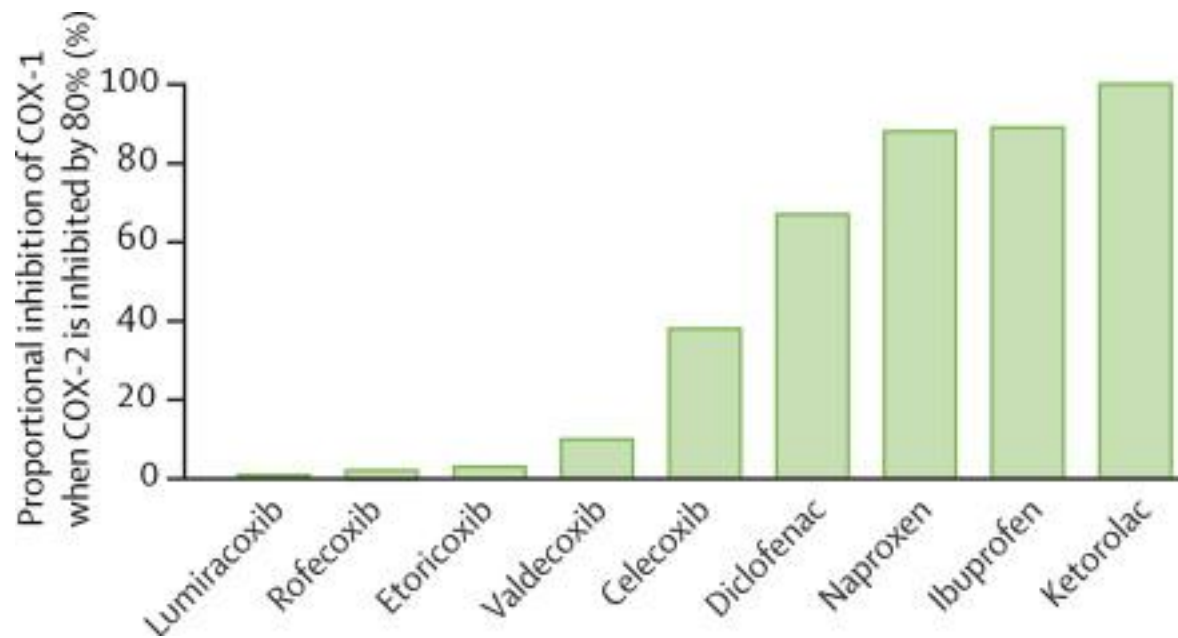


Figure 2



Selectivity degree for COX-1 of NSAID Coxibs (sélective) when COX-2 is inhibited by 80%
from Warner et Mitchell [6] (permission #3796970126159)

AINS classiques (non-sélectifs)	AINS COXIBS ou COX 2 sélectifs
<ul style="list-style-type: none">• Ibuprofène• Kétoprofène• Kétorolac• Acéclofénac• Diclofénac• Naproxène• Piroxicam• Ténoxicam	<ul style="list-style-type: none">• Célécoxib• Etoricoxib• Lumiracoxib• Parécoxib• Rofécoxib• Valdécoxib

Tableau 1 : Les AINS les plus utilisés en période péri-opératoire. La classification des AINS en sélectifs ou non est relative est donnée à titre indicatif car la sélectivité est somme toute relative

Société (année de publication)	Recommandation	Niveau de preuves	Grade de recommandation
ERAS (2013) [1,2]	Il n'y a pas de preuves suffisantes amenant à ne plus utiliser les AINS comme élément de l'analgésie multimodale	Moyen	Fort
SFAR-SFCD (2014) [3]	Les AINS sont probablement recommandés après chirurgie colorectale mais il persiste un doute sur le risque de survenue d'une fistule digestive	Moyen	Faible

Tableau 2 : Résumé des recommandations actuelles des Sociétés savantes

	Burton et al. [38]	Bhangu et al [37]
Année de publication	2013	2014
Critères PRISMA [42]	24/27	23/27
Nombre d'études incluses	6	8
Rapport ECR*/ENR	6/0	5/3
Nombre total de patients	480	4668
Critère principal de jugement	Désunion anastomotique	Désunion anastomotique
Résultat global (OR**)	2,16 (0,85-5,53)	2,14 (1,69-2,71)
Différence brute	5,1% vs 2,4%	10,1% vs 5,0%
Hétérogénéité	Non	Non
Analyse de sous-groupes	Non	OUI (cf corps du texte)
Conclusion des auteurs	Une différence statistiquement significative n'était pas démontrée. Mais la valeur de l'OR et l'absence d'hétérogénéité suggèrent que les résultats sont en rapport avec le faible effectif des études plutôt qu'avec l'absence de différence	Les résultats suggèrent une forte association entre AINS et FA, même si les études comportaient des biais de sélection. Les données expérimentales et données cliniques imposent la prudence dans la prescription des AINS chez les patients ayant des facteurs de risque de FA

Tableau 3 : Principaux caractéristiques et résultats des méta-analyses d'études cliniques. *ECR = essai contrôlé randomisé et ENR = étude non-randomisée. **OR = Odds Ratio avec IC^{95%}

Auteurs année de publication	Type d'étude	MINORS [41] (maximum 24)	AINS (classe)	Durée des AINS (jours)	Effectif AINS vs contrôle	Fistules anastomotiques	Morbidité sévère	Conclusions Remarques
Zittel et al. [31] 2013	Rétrospective	15	Etoricoxib (sélectif)	/	101 vs 104		22,8% vs 9,6% (p=0,01)	En analyse multivarié, etoricoxib est un facteur indépendant de complications sévères avec un risque relatif de 2,5 (p=0,03)
Saleh et al. [32] 2014	Prospective	12	Kétorolac	5	376 vs 355	2,2% vs 3,4%	/	Pas de conclusion formelle du fait du caractère rétrospectif de l'étude
Hakkarainen et al. [33] 2015	Rétrospective	20	?	?	2194 vs 6049	OR = 1,13 (IC ^{95%} 0,87-1,49)	/	Les AINS étaient prescrits chez 25% des patients opérés durant la période de l'étude (Registre). Le risque de fistule anastomotique était surtout lié aux AINS prescrits dans le cadre des intervention en urgence
Paulasir et al. [34] 2015	Rétrospective	18	?	1	1297 vs 3063	OR = 1,33 (IC ^{95%} 0,86-2,05)	ISO* : OR = 1,26 (IC ^{95%} 0,96-1,66)	L'augmentation des ISO est à la limite de la significative et demande à être confirmée par d'autres études
Rutegård et al. [35] 2016	Rétrospective	15	?	?	1458 vs 1023	7% vs 10,8% OR = 0,68 (IC ^{95%} 0,48-0,96)		Le risque de FA calculé après ajustement sur les facteurs confondants était réduit dans le groupe AINS. Résultat à interpréter en tenant compte du caractère rétrospectif de l'étude et du fait qu'elle était spécifique à la chirurgie rectale
Kotagal et al. [36] 2016	Rétrospective **	16	Kétorolac	?	11 622 vs 310 959	OR = 1,20 [§] (IC ^{95%} 1,06-1,36)	OR = 1,20 ^{§§} (IC ^{95%} 1,08-1,32)	Le kétorolac était significativement associé à plus de réadmissions, de réinterventions et de consultations postopératoires en chirurgie digestive

*ISO = Infections du site opératoire ; ** analyse fondée sur des données administratives ; § résultats globaux (pas de sous-groupe chirurgie colorectale) et le critère de jugement était : les réadmissions pour complications anastomotiques ; §§ résultats globaux (pas de sous-groupe chirurgie colorectale) et le critère de jugement était : réinterventions non programmées

Tableau 4 : Les études cliniques comparatives non-incluses dans les méta-analyses et évaluant l'effet des AINS sur le risque de désunion anastomotique en chirurgie colorectale