



Revue générale

Douleurs chroniques postchirurgicales

Chronic postsurgical pain

V. Martinez^{a,*,b,c}, S. Baudic^{b,c}, D. Fletcher^{a,b,c}

^a Service d'anesthésie-réanimation, hôpital Raymond-Poincaré, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 104, boulevard Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

^b Inserm unité-987, hôpital Ambroise-Paré, centre d'évaluation et de traitement de la douleur, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92100 Boulogne Billancourt, France

^c Université Versailles Saint-Quentin, 78035 Versailles, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 11 novembre 2012

Accepté le 12 avril 2013

Mots clés :

Revue

Douleur chronique postchirurgicale

Épidémiologie

Facteurs prédictifs

Prévention

RÉSUMÉ

Objectifs. – Réaliser une revue générale actualisée sur la douleur chronique postchirurgicale (DCPC).
Source des données. – Une revue de la littérature anglo-saxonne et française a été réalisée dans la base de données PUBMED, de janvier 1998 à janvier 2013. La recherche s'est effectuée à partir des mots clés suivants : « douleur chronique », « chirurgie », « douleur postopératoire », employés seuls ou en combinaison. Ces termes ont été croisés avec les termes « épidémiologie », « incidence », « facteurs prédictifs » et « prévention ».

Sélection des travaux. – Les articles ont été retenus s'ils contenaient des informations sur les DCPC au moins huit semaines après la chirurgie. Les études réalisées chez l'animal n'ont pas été retenues. Les études randomisées en double insu contre placebo ont été retenues sur la partie prévention pharmacologique.

Extraction des données. – Les données extraites ont concerné l'épidémiologie, le retentissement, les facteurs de risque et la prévention de la DCPC.

Synthèse des données. – L'épidémiologie de la DCPC commence à être mieux connue. La DCPC atteint 10 à 30 % des personnes après une intervention ordinaire, et est sévère chez 5–10 % des patients. Il s'agit d'un problème important de santé publique encore peu reconnu. Vingt pour cent des patients consultant dans un centre antidouleur ont une DCPC. La part de la douleur neuropathique dans la DCPC est importante, mais varie de 6 à 68 % selon le type de chirurgie. Les facteurs de risques cliniques et la physiopathologie de la DCPC sont des sujets en pleine évolution. Des travaux chez l'homme ont permis de mieux saisir aussi bien les aspects neurophysiologiques que psychologiques du développement d'une DCPC. Enfin les possibilités de prévention pharmacologique de la DCPC semblent se préciser. Bien évidemment tout n'est pas réglé et de nombreuses questions restent ouvertes. Nous devons mieux définir les caractéristiques cliniques et expérimentales des études qui permettront d'avancer dans la compréhension et la prévention de la DCPC. Les médecins anesthésistes réanimateurs jouent un rôle primordial dans cette démarche. Ils sont impliqués dans la prise en charge des patients en pré-, per- et postopératoires et doivent jouer un rôle dans l'évaluation du risque, dans le développement de stratégie préventive, dans la détection précoce et le traitement de la DCPC.

© 2013 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Objectives. – Update reviewing of chronic postsurgical pain.

Data sources. – The following review is based on the English and French literature published in PubMed database between January 1998 and 2013. The research articles were made with following keywords alone or in combination: "chronic pain", "surgery", "postsurgical pain". These keywords were combined with "epidemiology", "incidence", "predictive factors" and "prevention".

Study selection Publications were deemed relevant if they contained information about CPSP after 8 weeks post surgery. Animal publications were not included. Only randomized controlled studies were taken into consideration for the pharmacological prevention.

Keywords:

Review

Chronic postsurgical pain

Epidemiology

Predictive factors

Prevention

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : valeria.martinez@rpc.aphp.fr (V. Martinez).

Data extraction. – Data extracted were related to epidemiology, impact, predictive factors and prevention of CPSP.

Data synthesis. – Epidemiology of CPSP is more recognized as it is experienced by 10–50% of individuals after classical operations. CPSP can be severe in about 5 to 10% of these patients. CPSP is a major public health problem still rarely diagnosed and treated. Twenty percent of patients consulting in a pain clinic have a CPSP. The frequency of neuropathic pain is important but the difference in the proportion to CPSP falls between 6–68% and depend on the type of surgery. Clinical risk factors and physiopathology of CPSP are subject of wide development. Human studies allowed better understanding of the neurophysiological as well psychological aspect of the development of CPSP. Finally, the possibility of pharmacological prevention of CPSP seems to have increased in the past years. Nevertheless, there are still many questions that need to be answers about the problem. We should clearly define the optimal characteristics of clinical and experimental studies as this will allow the better understanding of the prevention of CPSP. Anesthesiologists play a crucial role in this development. They are involved in all of the stages of the operative care of patients and play a decisive role in the evaluation of the risk, the development of a preventive strategy, and in the early detection and treatment of CPSP.

© 2013 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

La douleur chronique postchirurgicale (DCPC) a été définie par Macrae en 1999 par quatre points :

- la douleur apparaît après la chirurgie ;
- persiste plus de deux mois après la chirurgie ;
- les autres causes de douleur ont été éliminées, notamment une infection et/ou récurrence tumorale ;
- elle est sans lien avec la douleur préopératoire [1–3].

L'intérêt pour la DCPC est récent. Plusieurs revues de la littérature ont été publiées au cours des 15 dernières années et soulignent l'envergure du problème [2–4]. La Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) a considéré ce sujet suffisamment important pour inclure des recommandations spécifiques dans la recommandation formalisée d'experts sur la prise en charge de la douleur postopératoire publiée en 2008 [5,6]. Toutefois, la situation actuelle est peu satisfaisante. Chaque année, des milliers de patients opérés présentent des DCPC, et mettent en échec un acte chirurgical considéré par ailleurs comme réussi. Pour certains d'entre eux, l'intensité, la persistance et le retentissement de la DCPC affectent la qualité de vie de façon importante. Cette revue générale de la littérature vise donc à faire le point sur l'épidémiologie de la DCPC, les facteurs de risque, les moyens de prévention ainsi que les objectifs de recherche dans ce domaine et sur les recommandations pour la pratique clinique.

2. Acquisition et sélection des données

La recherche bibliographique informatisée a été réalisée à partir des articles publiés sur la base de données Medline, de janvier 1998 à septembre 2012 selon les mots clés suivants : « douleur chronique », « chirurgie », « douleur postopératoire ». Ces termes ont été croisés aux termes « épidémiologie », « incidence », « facteurs prédictifs », « prévention ». La recherche des termes suscités a été limitée aux articles publiés en anglais et en français. Les articles étaient retenus s'ils contenaient des informations sur les DCPC plus de huit semaines après la chirurgie. Plus de 400 références ont été obtenues par la recherche informatique. Une première sélection a été faite manuellement sur les titres afin d'éliminer les articles qui ne traitaient pas les questions posées. Une recherche bibliographique manuelle incluant des références plus anciennes a été

réalisée à partir des références bibliographiques des articles et de la bibliographie personnelle des investigateurs. Les études chez l'animal n'ont pas été retenues. Les articles ont été analysés par rapport aux items suivant : épidémiologie, retentissement de la DCPC, facteurs de risques et prévention de la DCPC.

3. Synthèse des données

3.1. Épidémiologie

Les revues générales sur la DCPC décrivent une incidence globale de 30 % [2–4,6]. Cette incidence globale est basée sur des données obtenues le plus souvent par interrogatoire des patients sans possibilité de les examiner ou de les interroger précisément. Elle reste donc d'une estimation large de l'incidence de la DCPC. Cette incidence n'est plus que de 5 à 10 % lorsque l'on considère les douleurs sévères uniquement [2]. Il existe donc une grande variabilité de l'incidence de la douleur chronique selon le seuil douloureux à partir duquel on considère la présence de la douleur. À cette variabilité réelle se surajoute la subjectivité de l'interprétation qui est fonction du point de vue d'analyse. En effet, si on considère le problème du point de vue individuel, seules les douleurs modérées à sévères auront une réelle pertinence clinique. Une large étude de la population générale en Norvège illustre bien ce décalage entre l'incidence de DCPC comptabilisée selon la définition et l'incidence ressentie par les patients. En effet, cette étude rapporte 40 % de DCPC (douleur $\geq 1/10$ sur une échelle numérique), alors que seulement la moitié des patients se définit comme telle [7]. Du point de vue de la santé publique, l'incidence des DCPC est directement liée à la fréquence de l'acte opératoire. On comprendra aisément qu'une incidence faible pour une chirurgie très répandue (ex. chirurgie de hernie inguinale) aura plus d'impact qu'une incidence élevée pour une chirurgie rare (ex. amputation). Du point de vue éthique, l'incidence de la DCPC aura un poids différent selon le caractère indispensable ou non de la chirurgie. À des taux d'incidence comparables, la DCPC est mieux acceptée ou tolérée par la société après une chirurgie curative indispensable qu'après une chirurgie de confort. Enfin, dans une perspective de recherche, il est important de considérer les symptômes douloureux de la manière la plus large possible, car ils témoignent d'une altération ou de modifications durables du système nociceptif. Quoi qu'il en soit, l'incidence globale de la DCPC doit être considérée en tenant compte du nombre très élevé des interventions chirurgicales [4]. En France, le nombre des

anesthésies par an a été estimé à près de 9,4 millions en 2010 [8]. Soixante-quinze pour cent de ces anesthésies sont destinés à de la chirurgie interventionnelle exposant potentiellement à une DCPC. Chaque année, le nombre de nouveaux patients douloureux chroniques est certainement de plusieurs dizaines de milliers en France. L'étude de cohorte TROMSO norvégienne est la première à chiffrer l'incidence de la DCPC en population générale avec trois points clés : 18,3 % de la population opérée dans les trois années précédentes souffriraient d'une DCPC modérée à sévère, la moitié de ces douleurs auraient des caractéristiques neuropathiques et dans deux tiers des cas, la DCPC serait localisée aux membres [7]. La douleur neuropathique n'est pas le seul type de douleur après chirurgie. D'autres types de douleur chronique sont décrits après chirurgie. La chirurgie est pourvoyeuse de syndrome douloureux régional complexe (SDRC) [9]. Le SDRC est fréquent en chirurgie orthopédique avec une incidence de 2,3 % après chirurgie arthroscopique, 14 % dans la chirurgie prothétique du genou [10] et de 37 % après fracture de Pouteau Colles [11]. Enfin, les syndromes douloureux dysfonctionnels tels que la fibromyalgie peuvent avoir une origine postchirurgicale [12]. Enfin, 23 % des consultants des centres spécialisés de la douleur présentent une douleur qui est consécutive à une intervention chirurgicale [13].

3.2. Quel est le retentissement de la douleur chronique postchirurgicale ?

3.2.1. La qualité de vie

La majorité des études définit le retentissement de la DCPC uniquement à partir de la mesure de son intensité. Or, la douleur chronique se distingue de la douleur aiguë de par sa complexité et de par l'envahissement de la sphère biosociale de l'individu. Les quelques études qui se sont intéressées à ces aspects confirment le retentissement de la douleur sur la qualité de vie. Un tiers des patients opérés d'une hernie inguinale présentent une DCPC six mois après l'intervention qui interfère avec l'humeur, le sommeil et la qualité de vie. Parmi ces 30 % de patients douloureux, 9,2 % consultent dans les CETD [14], 12,4 % ont un score fonctionnel altéré trois mois après la chirurgie [15]. Après une chirurgie de hernie inguinale, la DCPC occasionne des troubles sexuels fonctionnels avec douleurs éjaculatoires handicapantes pour 3 % des patients opérés [16]. Les douleurs après une prostatectomie totale s'accompagnent d'une altération de la santé physique et sociale [17]. La diminution de la qualité de vie causée par la DCPC peut être importante et indépendante de l'évolution du cancer, notamment dans la chirurgie du côlon [18]. Enfin, les patients souffrant d'une douleur chronique neuropathique développent un handicap fonctionnel important accompagné de troubles du sommeil, d'une consommation accrue de soins médicaux et d'arrêts de travail [19]. L'évolution de la prévalence de DCPC semble diminuer au cours du temps. Ainsi, l'incidence de la DCPC après une thoracotomie est de 57 % à un an, de 36 % à quatre ans et de 21 % à sept ans [20]. Dans la mastectomie, un quart des DCPC finissent par disparaître et un tiers persiste avec une intensité moindre [21]. Cependant, les douleurs qui persistent sont plus sévères et présentent le plus souvent des caractéristiques neuropathiques [20].

3.2.2. Impact organisationnel pour les établissements

L'incidence de DCPC sévère après chirurgie, de 5 à 10 %, permet de faire une estimation de l'impact organisationnel pour un établissement de soins. En considérant qu'un suivi moyen pour douleur chronique nécessite trois consultations et qu'une activité d'un spécialiste douleur à temps plein correspond à 1000 consultations par an [22,23]. Nous pouvons conclure qu'une activité chirurgicale de 4000 patients/an serait à l'origine de 200 à

400 nouveaux cas de douleurs postopératoires sévères et devrait pouvoir s'adosser à une consultation temps plein « douleur ».

Synthèse

La DCPC est fréquente. Cinq à 10 % des patients présentent des douleurs modérées à sévères. Les DCPC sont largement représentées par des douleurs neuropathiques chroniques. Une fois installées, ces douleurs sont difficiles à traiter et ont un retentissement individuel et sociétal important.

3.3. Facteurs de risque de la douleur chronique postchirurgicale

3.3.1. Facteurs liés à la chirurgie

3.3.1.1. La nature de la chirurgie fait varier la prévalence de la douleur chronique postchirurgicale. L'incidence de la DCPC varie de 1 à 10 selon le type de chirurgie [2,4,24,25]. La DCPC se rencontre dans tous les types de chirurgie, cependant certaines sont plus à risque que d'autres [26]. Les chirurgies les plus pourvoyeuses de DCPC sont la thoracotomie avec une prévalence de 14 à 83 % [20,27–29], la chirurgie mammaire 24 à 84 % [30–32], la sternotomie 17 à 30 %, et enfin, le prélèvement de crête 12 à 35 % [33]. Notons que les chirurgies les plus à risque d'induire de la DCPC ont fait l'objet d'innovations techniques notables au cours de ces dix dernières années. Ainsi, l'exérèse du ganglion sentinelle qui limite le curage ganglionnaire dans la chirurgie du sein [31], le développement de la thoracoscopie qui épargne le nerf intercostal dans la chirurgie pulmonaire [34], la laparoscopie pour la chirurgie d'hernie inguinale [35,36], la fixation de plaques par colle biologique en cas d'abord laparoscopique [37,38], la neurectomie en cas d'abord direct [39], la non-fermeture du péritoine pour la césarienne [40], la chirurgie mini-invasive en orthopédie sont autant de facteurs qui tendent à réduire l'incidence de la DCPC. Par ailleurs, dans la chirurgie du sein, l'implant mammaire s'associe à davantage de DCPC que la chirurgie de réduction [41]. La durée de la chirurgie de plus de trois heures est semble-t-il un facteur de risque de chronicisation [42,43]. Les reprises chirurgicales induisent un risque plus élevé de DCPC que la chirurgie initiale. Ce point a été confirmé en cas de chirurgie viscérale, cardiaque, de césarienne, ainsi que dans la chirurgie de récurrence de hernie inguinale [44–47]. Les arguments avancés pour expliquer ce constat sont à la fois un risque plus important de lésion nerveuse sur un tissu cicatriciel remanié, des tissus plus inflammatoires et la présence d'une douleur préopératoire sur site plus fréquente.

3.3.1.2. Lésion nerveuse. Il apparaît que l'existence d'une lésion neuropathique est un facteur important dans le développement de la DCPC [2]. L'enquête nationale norvégienne montre l'existence d'un lien entre les troubles sensitifs et l'existence d'une DCPC [7]. La part de la douleur neuropathique dans la DCPC est importante et varie de 6 à 69 % selon la chirurgie [26]. Une lésion neurologique est souvent au premier plan dans les modèles chirurgicaux les plus à risque d'induire une DCPC. On peut citer la lésion du nerf intercostal pour la thoracotomie [28], les lésions nerveuses du nerf intercosto-brachial pour la chirurgie du sein avec curage ganglionnaire, la lésion du nerf ilioinguinal, iliohypogastrique ou encore la lésion de la branche génitale du nerf génito-fémoral pour la chirurgie de hernie inguinale, enfin, la lésion accessoire de la saphène interne pour la chirurgie des varices des membres inférieurs. Cependant, de nombreux travaux ont montré, par différentes techniques (examen sensoriel quantifié, électrophysiologie), que la lésion nerveuse bien que fréquente au cours de chirurgie et nécessaire au développement d'une douleur neuropathique, n'était pas toujours suivie de douleur. Les données de la

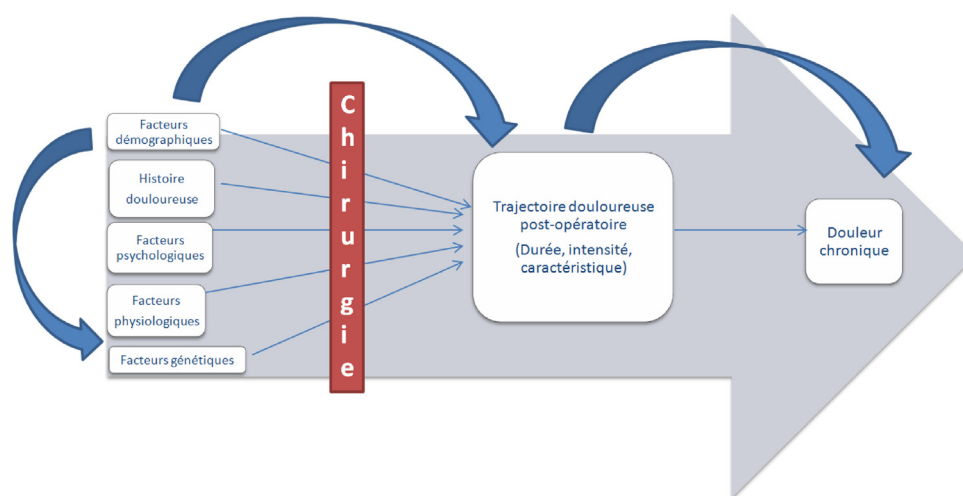


Fig. 1. Schématisation des interactions entre les facteurs pré- et postopératoires dans le temps.

littérature nous permettent d'estimer le rapport entre douleur neuropathique et lésion nerveuse de un tiers [48–50]. Le déficit sensitif, témoin de la lésion nerveuse se rencontre chez les patients avec ou sans DCPC. À ce jour, le lien entre dysfonctionnement sensoriel et apparition de DCPC n'est pas encore élucidé. La chirurgie de la hernie inguinale est suivie fréquemment de troubles sensitifs négatifs et positifs, et l'exploration sensorielle quantifiée, mécanique et thermique, a montré une grande hétérogénéité sans pour autant révéler un profil type du patient porteur d'une DCPC [51]. De plus, l'atteinte nerveuse évaluée au moyen de l'électrophysiologie en peropératoire au cours de la thoracotomie n'est pas corrélée à la DCPC [20]. Les traumatismes nerveux au cours de la chirurgie peuvent être de différents ordres : section, étirement, écrasement. À ce jour, le type de traumatisme conduisant à la douleur n'est pas encore identifié. Pour certains, la section franche du nerf conduirait à moins de douleur dans la chirurgie de la hernie inguinale [52,53], mais cela n'est pas confirmé par tous [54]. Cependant, dans le modèle chirurgical d'avancement mandibulaire, l'examen électrophysiologique peropératoire suggère que la lésion axonale totale a un meilleur pronostic douloureux que la lésion axonale partielle [55].

3.3.1.3. Hyperalgésie secondaire postopératoire. L'hyperalgésie secondaire a pu être mesurée en postopératoire chez les patients opérés en calculant la surface d'hypersensibilité autour de la cicatrice [56]. La mesure de l'hyperalgésie a été reproduite par plusieurs auteurs dans des chirurgies variées du tronc comme la laparotomie, la thoracotomie et la mastectomie. Cette hyperalgésie secondaire péri-cicatricielle a été utilisée comme témoin de la sensibilisation centrale et ses variations comme preuve de l'effet antihyperalgique ou hyperalgésique de nombreuses molécules et techniques d'analgésie périopératoire [57–64]. Sa surface a été corrélée à l'incidence de la DCPC dans plusieurs études [65]. La littérature récente montre l'existence d'interactions entre la sensibilisation et la lésion nerveuse dans le développement d'une DCPC. L'analyse d'un modèle chirurgical innovant, le prélèvement de crête iliaque, a permis d'évaluer séparément les deux facteurs physiopathologiques impliqués dans la DCPC : l'hyperalgésie secondaire et la lésion nerveuse. Le suivi prospectif d'une cohorte de malades a montré que l'hyperalgésie secondaire et la douleur neuropathique précoce sont deux facteurs prédictifs indépendants et additifs de DCPC [48].

3.3.1.4. Douleur postopératoire aiguë. Une relation entre l'intensité de la douleur aiguë et la présence d'une DCPC a été rapportée dans

plusieurs chirurgies : sein, thorax, amputation, cure de hernie inguinale, arthroplastie de hanche et de genou [32,66–69]. La douleur aiguë sévère après arthroplastie de hanche multiplie par 10 le risque de développer une DCPC [68]. Cette relation a été mise en évidence dans des chirurgies très diverses, regroupant des chirurgies plus ou moins douloureuses et impliquant un traumatisme tissulaire et nerveux très variable. Ces études soulignent l'indépendance de la relation au type de la chirurgie et mettent en avant les autres facteurs de douleurs aiguës (facteurs individuels, prise en charge analgésique). Une étude prospective incluant plusieurs types de chirurgie, a montré qu'une douleur postopératoire élevée à quatre jours est prédictive de la DCPC, d'un niveau de récupération fonctionnelle et d'une moins bonne qualité de vie [42].

Cependant, il faut souligner la présence de nombreux facteurs de risque communs préopératoires à la fois de douleur aiguë et de douleur chronique. Il est donc difficile dans l'état des connaissances actuel, de considérer la douleur aiguë postopératoire comme un facteur indépendant de chronicisation (Fig. 1).

3.4. Facteurs liés au patient

3.4.1. Facteurs démographiques

De nombreuses études rapportent le jeune âge comme un facteur de risque de DCPC et l'âge plus avancé comme un facteur protecteur. Dans la chirurgie du sein, l'âge au-delà de plus 70 ans est associé à moins de DCPC [21,32,70]. Le jeune âge est également un facteur de risque dans la chirurgie de la hernie inguinale [44] et la chirurgie cardiaque [71]. Dans la chirurgie du genou, l'influence du sexe féminin est retrouvée comme facteur de risque de DCPC [68,72], mais ce résultat n'est pas observable dans d'autres modèles chirurgicaux. Le poids est également un facteur de risque dans la chirurgie du sein [70] et la chirurgie cardiaque [71]. Le statut marital ou professionnel ou encore le niveau socioéconomique ne sont pas associés au développement d'une DCPC, mis à part de l'arrêt de travail prolongé [73].

3.4.2. Douleur préopératoire

L'existence d'une douleur préopératoire au niveau du site opératoire est souvent associée à la survenue d'une DCPC [2]. Cela a été montré dans la chirurgie du genou, la cholécystectomie, la herniorraphie inguinale, l'amputation, la chirurgie orthopédique [68,74–77]. Il faut souligner que la douleur préopératoire est fréquente, deux tiers des patients de l'audit national français avaient une douleur préopératoire du site opératoire [78]. Les

caractéristiques de la douleur préopératoire telles que la durée et les caractéristiques neuropathiques semblent également avoir une implication dans la survenue de la DCPC. La durée de l'évolution de la douleur préopératoire a été identifiée dans l'arthroplastie du genou [68], et l'amputation de membres [79] comme un facteur de risque de chronicisation. La présence de douleurs avec des caractéristiques neuropathiques est un facteur de plus grande sensibilisation centrale préopératoire dans la chirurgie de rachis, toutefois, aucun lien avec la persistance de douleur postopératoire n'a été mis en évidence dans ce modèle [80]. L'existence d'une douleur chronique dans une région autre que le site opératoire a aussi été identifiée comme étant un facteur de risque [31,45]. La prise de morphiniques en préopératoire semble également être un facteur de risque de DCPC dans plusieurs modèles chirurgicaux [81–83]. La douleur préopératoire ainsi que la prise d'opioïde en préopératoire sont deux facteurs de sensibilisation du système nerveux central [84]. Les deux situations différentes de douleur préopératoire avec ou sans prise d'opioïdes suggèrent une prédisposition individuelle à développer une douleur chronique. Cependant, dans l'état de connaissance actuel nous sommes dans l'incapacité de différencier une susceptibilité acquise suite à la sensibilisation occasionnée par une douleur chronique ou occasionnée par la prise de morphiniques au long cours. Cette vulnérabilité préopératoire reste un des points essentiels à explorer dans le futur.

3.4.3. Caractéristiques psychologiques

Une revue méthodique et critique de la littérature [73] a montré que la dépression, la vulnérabilité psychologique et le stress étaient les facteurs psychologiques les plus à risque d'induire une DCPC. Or, ces facteurs ne sont pas les seuls mis en cause dans la survenue d'une DCPC. De nouvelles études principalement prospectives ont exploré l'influence du catastrophisme [85], qui se définit par la tendance à exagérer l'aspect menaçant de la douleur, à se sentir impuissant face à la douleur et l'incapacité à inhiber les pensées qui s'y rapportent. Le catastrophisme prédit la survenue de la DCPC à la fois dans la chirurgie du genou [86–88] et du rachis [89,90]. À l'inverse, il n'est pas impliqué dans la chirurgie thoracique [91] et de la hernie inguinale [15] ou encore dans l'hystérectomie [45]. L'anxiété préopératoire est également associée au développement d'une DCPC [92]. Les auteurs distinguent l'effet du trait anxieux de celui de l'état dans l'apparition d'une douleur chronique. Le trait anxieux se définit par la tendance à percevoir une situation objectivement non dangereuse comme menaçante et à y répondre par des réactions de peur disproportionnée tandis que l'état anxieux est une réaction émotionnelle déplaçant réversible qui accompagne le stress de la chirurgie. Il apparaît que c'est l'état anxieux préopératoire et un catastrophisme de forte intensité qui prédisent significativement le développement d'une DCPC dans plus de la majorité des études [92]. L'influence de ces deux facteurs est d'autant plus importante que les patients présentent des douleurs préopératoires avant la chirurgie. Une étude réalisée dans notre laboratoire confirme en partie ces résultats [93]. Ainsi, l'état anxieux préopératoire est impliqué dans le développement de la DCPC alors que la dimension « amplification » du catastrophisme (tendance à exagérer les signes sensoriels douloureux) est associée à son intensité dans deux chirurgies très distinctes : la chirurgie de prothèse de genou et la mastectomie. Les études futures permettront de clarifier l'implication des affects (état affectif pénible ou agréable) dans la survenue des DCPC, notamment dans les chirurgies du cancer. La charge émotionnelle et les troubles de la régulation émotionnelle dans ce type de chirurgie sont plus importants que dans les chirurgies fonctionnelles et de confort.

3.4.4. Certaines caractéristiques neurophysiologiques et génétiques

Il a été montré chez le patient opéré que l'efficacité du système d'inhibition mise en activité dans le cadre du contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) était prédictive d'une moindre incidence de la DCPC après thoracotomie [94]. Dans cette étude, la réduction d'un point du score de douleur était associée à une diminution de 50 % de l'incidence de la DCPC. Ces résultats qui ont été confirmés par deux autres études [95,96], suggèrent que l'efficacité de la modulation de la nociception peut influencer à la fois sur l'hyperalgésie postopératoire et sur l'incidence de la DCPC.

Les facteurs génétiques sont également impliqués dans la survenue d'une DCPC. Une étude épidémiologique évaluant l'incidence de DCPC sur une chirurgie cardiaque avec deux sites (sternotomie et prélèvement de saphène à la jambe) rapporte une incidence anormalement élevée de douleur neuropathique sur deux sites opératoires [97], ces données suggèrent indirectement des facteurs génétiques favorisant le développement d'une douleur neuropathique. En effet, des facteurs génétiques liés aux polymorphismes des canaux sodiques, calciques ou potassiques prédisposant à la douleur neuropathique émergent des études expérimentales [98]. Certains de ces polymorphismes se confirment chez l'homme, ainsi le polymorphisme des canaux calciques CACNG2 prédispose aux douleurs neuropathiques après chirurgie du sein. Un polymorphisme des canaux potassiques KCNS1 prédispose à la douleur neuropathique après une lésion nerveuse traumatique chez l'homme [99]. Un polymorphisme des canaux calciques CACNG2 est retrouvé dans plusieurs modèles de douleurs neuropathiques [100]. Dans le syndrome douloureux régional complexe (SDRC), un polymorphisme des gènes codant pour *HLA B27* et *TNF alpha* a été clairement individualisé [101]. Des arbres généalogiques de familles sujettes à développer un SDRC confirment la part génétique de ce syndrome [102]. Ce point est important puisque la chirurgie est une des principales étiologies de SDRC. Enfin une prédisposition génétique protégeant contre l'apparition de la DCPC a été identifiée chez l'homme [103]. Elle est liée au polymorphisme d'un gène impliqué dans la synthèse d'un neuromodulateur de la douleur neuropathique et inflammatoire [103]. Un polymorphisme génétique a été rapporté comme prédictif d'une activation des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) chez l'homme, il s'agit d'une mutation sur le gène *DRD3* codant pour un récepteur à la dopamine [104]. Notre capital génétique influence donc la modulation de la douleur et l'évolution vers une douleur chronique après un traumatisme chirurgical.

Synthèse

Plusieurs facteurs prédictifs pré- et peropératoires ont été identifiés (Tableau 1). Certains sont facilement identifiables lors de la consultation d'anesthésie.

3.5. Vers une détection de la population prédisposée à développer une douleur chronique postchirurgicale

3.5.1. Détection préopératoire

La plupart des études explorant les facteurs de risque de DCPC ont utilisé des analyses univariées, ce qui explique l'interaction et/ou l'indépendance de ces facteurs qui restent souvent inexpliquées. Une méthodologie idéale d'une étude de la DCPC et de l'exploration des facteurs prédictifs devrait inclure des évaluations pré- per- et postopératoires en associant les facteurs psychologiques et neurophysiologiques, préciser les caractéristiques et le retentissement de la douleur aiguë et chronique postopératoire en excluant les autres causes de douleur chronique [2]. Cette

méthodologie idéale, nécessitant une exhaustivité et une rigueur, n'a pas encore été développée.

Cependant, des outils d'évaluation du risque ont été proposés récemment. Ces outils incluent l'élaboration d'un Index de risque reposant sur cinq items associant aussi bien des facteurs psychiques que physiques ainsi que des facteurs préopératoires et postopératoires [105]. Ces items sont :

- la présence d'une douleur préopératoire sur le site de la chirurgie ;
- la présence d'une douleur préopératoire à un autre endroit du corps ;
- une ou plusieurs comorbidités ;
- le surmenage ;
- la douleur postopératoire aiguë. Un score supérieur ou égal à 3 prédit une DCPC avec une sensibilité de 60 % et une sensibilité de 83 % [105]. Le développement d'un tel outil de dépistage simple et rapide d'utilisation a l'avantage de cibler la population prédisposée au DCPC en préopératoire et de lui proposer une prise en charge spécifique.

3.5.2. Détection précoce postopératoire

La présence de douleurs neuropathiques aiguës durant la période postopératoire immédiate est significativement associée au développement de douleurs neuropathiques chroniques survenues trois mois après une chirurgie thoracique majeure et un prélèvement de crête [48,106]. Ces études ont également montré que les patients présentant des scores élevés aux outils de dépistage de la douleur neuropathique (DN4 ou LAANS) avaient une plus forte probabilité de développer une douleur neuropathique chronique importante. Cependant, il apparaît que la valeur prédictive la plus élevée se situe à un mois, lors de la première consultation avec le chirurgien [48]. Cependant, les outils disponibles pour dépister la douleur neuropathique n'ont pas été validés pour les douleurs aiguës. Récemment, l'interrogation d'un panel d'experts reposant sur la méthodologie Delphi, a permis d'identifier neuf items importants pour diagnostiquer la douleur neuropathique dans la période postopératoire aiguë [107]. Il apparaît, au vu de cette étude, que se surajoutent aux items habituels du DN4, la difficulté à traiter la douleur, la réponse faible

aux opioïdes, et la bonne réponse aux traitements antineuropathiques.

Synthèse

Les outils de dépistage de risque de chronicisation les plus attractifs associeraient à la fois des facteurs préopératoires et postopératoires et combindraient des facteurs à la fois cliniques, psychologiques et chirurgicaux.

La douleur neuropathique postopératoire précoce doit être considérée comme un facteur de risque majeur.

3.6. Quelles pistes de prévention de la douleur chronique postchirurgicale ?

3.6.1. Prévention chirurgicale

Le chirurgien a un rôle important dans la prévention de DCPC. Le choix de la technique, de la voie d'abord ainsi que sa dextérité auront des répercussions directes sur la limitation des lésions nerveuses et des attritions tissulaires. Deux études confirment cet aspect, la première concerne la chirurgie thoracique qui montre que l'incidence de DCPC peut varier du simple au double en fonction du chirurgien prenant en charge le patient [20]. La seconde compare l'incidence de la DCPC postmastectomie de deux types structures qui se distinguent par le nombre des interventions réalisées annuellement. Il apparaît clairement que l'incidence de la DCPC et du membre fantôme est moins élevée dans les structures les plus expérimentées [108].

Les récentes recommandations sur les pratiques chirurgicales visant à réduire l'incidence de la DCPC, notamment après une cure de hernie inguinale [109] préconisent de visualiser les nerfs et leurs trajets sur le site opératoire, de ne pas endommager le nerf quand c'est possible. Dans le cas contraire, la neurectomie est préférable à la lésion par étirement ou écrasement [109]. L'incidence de la DCPC nous incite à nous interroger sur l'indication opératoire de certains actes chirurgicaux, ceux dont les risques d'induire une DCPC dépassent le bénéfice. Ainsi, dans la chirurgie d'une hernie inguinale sur une symptomatologie mineure, le bénéfice de surseoir à l'intervention est plus grand que d'intervenir [110].

Tableau 1

Facteurs de risque pré-, per- et postopératoire de douleur chronique postchirurgicale.

Facteurs démographiques	Traumatisme chirurgical	Douleur postopératoire
Jeune		
Femme	Diminue	Intensité de la douleur aiguë
	Chirurgie mini-invasive	Prolongation de la DPO
Facteurs psychiques	Techniques d'épargne nerveuse	Hyperalgésie péricatriculaire
État anxieux	Identification nerveuse	Caractéristique neuropathique de la douleur
Dépression		
Catastrophisme	Augmente	Traitements associés
Facteurs sociaux	Durée de la chirurgie	Chimiothérapie/radiothérapie
Arrêt de travail prolongé	Grande incision	Récidive de la maladie
	Lésion nerveuse partielle > section	
	Reprise chirurgicale	
Histoire douloureuse	Inflammation	
Douleur sur site ou à distance	Type d'anesthésie	
Durée de l'évolution de la douleur	Diminue	
Présence de douleur neuropathique	Utilisation du protoxyde d'azote	
Consommation d'opioïdes	Analgesie locorégionale prolongée	
	Kétamine	
Facteurs physiologiques	Gabapentinoïdes	
Hyperalgésie diffuse		
Modulation de la douleur défailante (CIDN faible)		
Facteurs génétiques	Augmente	
Phénotype : antécédents personnels ou familiaux de SDRC	Forte dose de rémifentanyl	
Génotype		

3.6.2. Prévention pharmacologique

La possibilité de limiter la sensibilisation du système nerveux grâce à l'effet préemptif (administration préopératoire) ou préventif (analgésie persistant au-delà de cinq demi-vies) a été revue récemment [111]. La possibilité de prévenir la DCPC fait également partie des recommandations formalisées par les experts de la Sfar [112]. Nous allons passer en revue les approches pharmacologiques qui ont été envisagées pour leurs actions préventives potentielles. Les études randomisées évaluant les effets préventifs sur la DCPC sont regroupées dans le **Tableau 2**. Notons que l'ensemble de résultats de ces études pharmacologiques repose sur de faibles effectifs en regard de la puissance qu'il est nécessaire pour mettre en évidence un effet préventif sur la DCPC. De plus, le critère principal est rarement la DCPC, dans la majorité des études l'effectif a été calculé de manière à réduire la douleur aiguë.

3.6.2.1. La kétamine. L'utilisation des antagonistes du récepteur NMDA offre des perspectives intéressantes [56]. Les antagonistes NMDA permettent de limiter la sensibilisation du système nerveux in vitro et in vivo, à la fois chez l'animal et l'homme. La kétamine (Kétalar®) est un produit anesthésique ayant une action antagoniste non compétitive des récepteurs ionotropiques NMDA. Depuis maintenant dix ans, ce produit a été redécouvert et est utilisé comme analgésique en périopératoire [134]. De nombreuses méta-analyses ont démontré son efficacité comme analgésique à faible dose durant l'anesthésie [135–140]. L'utilisation à faible dose de kétamine durant l'intervention chirurgicale est recommandée par la Sfar [5]. Son administration en bolus intraveineux à la dose de 0,15 à 0,5 mg/kg doit être réalisée au bloc opératoire sous anesthésie générale pour limiter les effets psychodysléptiques. Son administration peut être ensuite être poursuivie en intraveineux continue dans les chirurgies longues, douloureuses [141]. Son utilisation permet une réduction de l'intensité douloureuse et des besoins en opioïdes en postopératoire immédiat. L'utilisation de la kétamine est d'autant plus efficace qu'il s'agit de chirurgie lourde exposant à une douleur postopératoire intense [140]. Durant l'intervention, la kétamine semble avoir également une action préventive sur l'hyperalgésie postopératoire, témoin de la sensibilisation du système nerveux [57,59,60,62]. Son action préventive sur la DCPC est encore débattue. Quelques études décrivent un effet préventif de la DCPC [57,128,129,142], d'autres ne retrouvent aucun effet préventif [117,127]. Ces données obtenues sur de petits collectifs de patients sont encore contradictoires et nécessitent confirmation sur des études de plus grande puissance. La kétamine a été recommandée dès 2008 par la Sfar comme technique pharmacologique de prévention de la DCPC étant donné sa bonne tolérance clinique son efficacité en douleur aiguë et la possibilité d'un effet préventif sur la DCPC [5].

3.6.2.2. Gabapentinoïdes. La gabapentine (Neurontin®) et la prégabaline (Lyrica®) sont des inhibiteurs des canaux calcium voltage dépendant [143]. Ces produits sont utilisés comme analgésiques en cas de douleur neuropathique installée. Leur action de prévention de la sensibilisation du système nerveux central a été observée chez l'animal et l'homme [144]. Leur utilisation en douleur aiguë apparaît plus efficace pour la gabapentine [145–148] que pour la prégabaline [149] probablement à cause d'un nombre d'études limité pour cette dernière, plutôt que d'une différence d'efficacité réelle. Les effets préventifs des gabapentinoïdes sur la DCPC sont très controversés. Quelques études ont suggéré un effet préventif sur la DCPC par la gabapentine [30,114,116–118,150,185] alors que les autres études sont négatives [119–121,151,152]. Deux études ont observé une prévention par la prégabaline de la douleur chronique

neuropathique après prothèse totale de genou grâce à un traitement de 14 jours en périopératoire [123] et de la DCPC après chirurgie du rachis grâce à un traitement bref de 24 heures [153], mais d'autres études sont négatives [124]. Une méta-analyse récente sur huit études a montré un effet préventif de la gabapentine et de la prégabaline dans la prévention de la DCPC [154]. Toutefois, les résultats de cette méta-analyse doivent être revus en raison des biais de publication importants rapportés dans une lettre aux éditeurs [155].

3.6.2.3. Protoxyde d'azote. Le protoxyde d'azote est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Une série d'études menée sur l'animal a suggéré que le protoxyde d'azote peut limiter la sensibilisation et l'hyperalgésie [156–158]. Plus récemment, une étude clinique a montré que l'utilisation de protoxyde d'azote peropératoire pouvait prévenir l'hyperalgésie postopératoire [159]. À ce jour, une seule étude clinique a montré une réduction importante de la DCPC après une chirurgie non cardiaque lors d'une administration de protoxyde d'azote durant la chirurgie [131]. L'effet préventif observé dans cette étude était important avec une réduction de plus de 50 % de l'incidence de la DCPC [131].

3.6.2.4. Analgésie locale et locorégionale. L'infiltration locale d'anesthésiques locaux au niveau du site opératoire de prélèvement de greffon iliaque par administration continue durant 48 heures est efficace dans la prévention de la DCPC [160,161]. Dans une méta-analyse récente, Andreae et al. [162] ont montré que le bloc paravertébral prévient la DCPC dans la chirurgie mammaire tandis que la péridurale thoracique prévient la douleur chronique post-thoracotomie. L'infiltration locale continue pour le prélèvement de greffe iliaque ainsi que le bloc paravertébral pour la chirurgie mammaire sont recommandés par la Sfar pour leur innocuité même si le nombre limité de patients inclus dans ces différentes études ne permet pas de conclure avec certitude à l'efficacité de ces techniques [5]. En ce qui concerne la péridurale, les études sont plus controversées certaines études montrent une réelle efficacité de cette procédure dans la chirurgie thoracique [163], dans la laparotomie pour chirurgie colique [59] et dans l'amputation d'un membre [164,165]. À l'inverse, d'autres études ne montrent pas d'efficacité pour la chirurgie thoracique [24] et pour l'amputation [166,167]. La péridurale n'est donc pas à ce jour recommandée pour prévenir la DCPC. Néanmoins, l'analgésie péridurale présente un intérêt en peropératoire lorsqu'elle est associée à l'anesthésie générale, car elle permet de réduire considérablement le recours aux morphiniques peropératoires, ce qui diminue la sensibilisation centrale périopératoire et par conséquent devrait diminuer la DCPC [64].

L'efficacité des blocs périphériques pour prévenir la DCPC n'a pas été démontrée [168–172]. Seule une étude non comparative utilisant des blocs périphériques prolongés (médiane de 30 jours) à forte concentration a suggéré un effet préventif dans la douleur de membre fantôme [173]. Selon cette étude, la durée du bloc postopératoire serait déterminante dans la prévention des douleurs du membre fantôme [173]. Néanmoins, les blocs périphériques ne sont donc pas actuellement recommandés pour la prévention de la DCPC même si leur utilité en postopératoire immédiat après l'amputation d'un membre reste indiscutable.

3.6.2.5. Autres pistes possibles. Quelques études ont montré l'efficacité de la lidocaïne, la méthylprednisolone. La lidocaïne par voie veineuse en périopératoire diminue la surface de l'hyperalgésie postopératoire, l'incidence et l'intensité des douleurs chroniques postopératoires à trois mois après la chirurgie du sein [61]. Les corticoïdes, administrés sous forme de méthylprednisolone à la

Tableau 2

Synthèse des essais randomisés dans la prévention pharmacologique de la douleur chronique postchirurgicale.

	Référence	Chirurgie	(n)	Durée	Doses	Effet	Médicament vs placebo	Remarques
Gabapentine	Brogly et al. [113]	Thyroidectomie	40	1 j	1200 mg	+	1/23 (4,3 %) vs 7/24 (29 %)	DN évaluée
	Fassoulaki et al. [114]	Sein	75	10 j	1200 mg	+	12/23 (52 %) vs 15/24 (62 %)	
	Nikolajsen et al. [113]	Amputation	46	30 j	2400 mg	–	58,8 % vs 50 %	
	Clarke et al. [115]	PTH	126	1 j	600 mg	–	21/54 (38,8 %) vs 10/28 (35,7 %)	
	Sen et al. [116]	Hernie inguinale	59	1 j	1200 mg	–	ND	
	Sen et al. [117]	Hystérectomie	40	2 j	1200 mg	+	ND	
	Amr et al. [118]	Postmastectomie	100	1 j	600 mg	+	6/50 (12 %) vs 11/50 (22 %)	
	Moore et al. [119]	Césarienne	46	U	600 mg	–	2/26 (7,7 %) vs 4/20 (20 %)	
	Kinney et al. [120]	Thoracotomie	120	U	600 mg	–		
	Ucak et al. [121]	Chirurgie coronarienne	40	1 j	1200 mg	–		
	Fassoulaki et al. [30]	Sein	50	10 j	1600 mg	+	10/22 (45,5 %) vs 18/22 (81,8 %)	
	Short et al. [122]	Césarienne	130	1 j	300-600 mg	–		
Prégabaline	Buvanendran et al. [123]	PTG	240	14 j	300 mg	+	0/113 (0 %) vs 6/115 (5,2 %)	DN évaluée
	Kim et al. [124]	Thyroidectomie	99	1 j	150 mg	–	ND	
	Choi et al. [125]	Rachis	108	4 j	150 mg	+	ND	
	Pesonen et al. [126]	Chirurgie cardiaque	70	5 j	300 mg	+	1/27 (3,7 %) vs 8/30 (26,6 %)	
Xylocaïne	Grigoras et al. [61]	Mastectomie	36	Peropératoire	Bolus 1,5 mg/kg puis 1,5 mg/h peropératoire	+	2/36 (11,8 %) vs 9/36 (47,5 %)	
Kétamine-mémantine	Dualé et al. [127]	Thoracotomie	86	1 j	1 mg/kg/24 h	–	ND	DN évaluée
	Suzuli et al. [128]	Thoracotomie	46	72 h	1 µg/kg/min/72 h	+	7/22 (31 %) vs 14/22 (63 %)	
	Remerand et al. [129]	PTH	115	1 j	Bolus 0,5 mg/kg 2 µg/kg/min/24 h	+	0 % vs 5,2 %	
	Schley et al. [130]	Amputation	19	4 s	20-30 mg/j	+	10 % vs 39 %	
	De Lock et al. [57]	laparotomie	100	Bolus	Péridurale + Kétamine IV ou périopératoire Forte ou faible dose	+	(0/19) 0 % vs (5/10) 25 % À 3 mois groupe IV kétamine à forte dose	
Protoxyde d'azote	Chan et al. [131]	Chirurgie non cardiaque	640	Peropératoire	50 %/50 % O ₂ /NO	+	15/214 (7 %) vs 31/209 (14,8 %)	Non efficace en DA
Corticoïdes	Romundstad et al. [132]	Chirurgie du sein	233	1 j	125 mg méthylprednisolone	+	17/36 (30 %) vs 35/62 (58 %)	Hyperesthésie
Clonidine	De Kock et al. [133]	Laparotomie	60	Bolus	Clonidine IT 300 µg Bupivacaïne IT Placebo IT	+	0/20 (0 %) vs 6/20 (30 %)	

DA : douleur aiguë ; DN : douleur neuropathique ; DXM : dexaméthasone.

dose de 125 mg en préopératoire diminue également l'hyperesthésie à 1 an après la chirurgie du sein [132].

Synthèse sur la prévention pharmacologique de la DCPC

L'efficacité de nombreuses molécules a été évaluée, les études restent cependant peu nombreuses, les effectifs cumulés faibles au regard de la puissance statistique nécessaire. Il existe une grande hétérogénéité en ce qui concerne la durée, la posologie et le type de la chirurgie qui ne permet pas de conclure formellement à leur efficacité à long terme. Cette littérature médicale présente également des biais de publication, mis en évidence dans la classe des gabapentinoïdes dans une récente méta-analyse [115]. Il faut rester prudent et modérer une prescription étendue de ces molécules à tous les opérés, car elles ne sont pas dénuées d'effets secondaires. Dworkin et al. [174] dans un éditorial ont souligné cette problématique : « La valeur ajoutée d'une prévention de la douleur chronique postopératoire n'a de sens que si elle apporte un réel avantage à long terme tout en conservant un rapport bénéfice/risque raisonnable en périopératoire ».

Une utilisation raisonnée réservée aux patients présentant des facteurs de risque est la réponse clinique la plus adaptée aux données de la science actuelle.

3.7. Prise en charge de la douleur chronique postchirurgicale

3.7.1. Faire la part entre douleur nociceptive et neuropathique

Après avoir éliminé une complication postopératoire, face à une douleur persistante postopératoire, il convient de distinguer la douleur nociceptive de la douleur neuropathique. Il convient également de poser le diagnostic de SDRC selon les critères définis par Harden [175]. La DCPC neuropathique est fréquente, survient de manière isolée ou associée à une douleur nociceptive et nécessite une prise en charge spécifique [176]. De plus, la douleur neuropathique périphérique est souvent méconnue, ce qui complique et retarde son diagnostic. Son diagnostic est posé après un délai moyen de 2,5 ans dans le cas de douleur neuropathique périphérique traumatique [177]. La douleur neuropathique postopératoire est d'origine iatrogénique, ce qui devrait faciliter sa reconnaissance et son traitement. Cependant, une prise en charge optimale est souvent effective seulement à plus de six mois après les symptômes chez la plupart des patients [178,179]. Cette difficulté de diagnostic est attribuée à la difficulté de reconnaissance précoce et au diagnostic clinique de la douleur neuropathique à la fois en médecine de ville, mais également en milieu spécialisé chirurgical. Pourtant le diagnostic de douleur neuropathique est clinique. C'est la convergence des éléments de l'interrogatoire et de l'examen clinique qui permet de reconnaître une douleur neuropathique. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour reconnaître la douleur neuropathique et débiter un traitement analgésique adapté [180]. La description spontanée des douleurs par le patient oriente dès l'interrogatoire vers le diagnostic de douleur neuropathique. Certains descripteurs caractéristiques de la douleur neuropathique sont plus souvent rapportés : « brûlure », « décharge électrique ». Ces douleurs sont souvent associées à des sensations étranges de type « fourmillement », « picotement », « démangeaison » ou « engourdissement ». L'examen neurologique doit rechercher les signes évocateurs d'une atteinte dans l'un des territoires neuroanatomiques compatibles avec l'atteinte du système nerveux périphérique. Certains territoires sont spécifiques de certains traumatismes chirurgicaux, ils peuvent être distants de la cicatrice. Leur connaissance apporte une aide au diagnostic (Fig. 2). L'examen

clinique doit également rechercher les signes neurologiques négatifs évoquant un déficit de la fonction, le plus souvent un déficit sensitif et les signes neurologiques positifs tels que l'hyperalgésie ou une allodynie au frottement. Des outils de dépistage ont été développés et validés. En France, c'est le questionnaire DN4 composé de dix items associant les descripteurs de la douleur à un examen clinique qui permet d'orienter le clinicien vers la douleur neuropathique [181].

3.7.2. Prise en charge d'une douleur chronique postchirurgicale neuropathique

Les traitements médicamenteux systémiques de la douleur neuropathique périphérique reposent sur différentes classes thérapeutiques : les antidépresseurs tricycliques ou mixtes, les antiépileptiques gabaergiques et les morphiniques. La douleur neuropathique post-traumatique bénéficie également de traitements topiques récemment développés tels que les topiques d'anesthésiques locaux et les patches de capsaïcine [182]. Toutefois, l'efficacité analgésique de ces différentes molécules reste dans l'ensemble modérée et comparable quelle que soit l'étiologie et la symptomatologie de la douleur neuropathique [183]. Des recommandations françaises pour la prise en charge de la douleur neuropathique chronique en ambulatoire ont été publiées en 2010 par la Société française d'étude et de traitement de la douleur [180].

3.8. Perspectives cliniques

Les données de la littérature nous permettent de proposer quelques recommandations simples pour le clinicien (Fig. 3).

3.8.1. Mieux détecter la vulnérabilité à la douleur chronique postchirurgicale

En général, les facteurs de risque sont cliniquement décelables tout au long du parcours chirurgical du patient. Lors de la consultation préopératoire, l'intensité et la durée de l'évolution de la douleur sur le site opératoire ou à distance sont manifestement les signes d'une plus grande vulnérabilité à la douleur. Les antécédents de douleur neuropathique ou de SDRC post-traumatiques qui sont facilement accessibles à l'interrogatoire doivent être renseignés. La vulnérabilité psychologique est un élément à prendre également en considération. En postopératoire, notre responsabilité est de mettre en place une organisation permettant d'identifier les patients avec des parcours douloureux post-opératoires anormaux en ce qui concerne la durée, l'intensité ou la présence de caractéristiques neuropathiques précoces. Ces patients devraient pouvoir bénéficier d'un suivi ciblé.

3.8.2. Rapport risque/bénéfice de la chirurgie

Les patients présentant une vulnérabilité à la DCPC doivent être considérés à risque. Chez ces patients, le rapport risque/bénéfice de la chirurgie doit être discuté pour toutes les chirurgies fonctionnelles ou de confort. De la même façon que nous le faisons pour les maladies cardiovasculaires, nous devons pouvoir être en mesure de surseoir à l'intervention pour indication médicale et mettre en place des stratégies d'optimisation de la prise en charge préopératoire.

3.8.3. Prévention ciblée

Nous manquons de preuves scientifiques concernant les bénéfices, mais aussi les risques d'une prévention pharmacologique collective. Vraisemblablement, il est trop tôt pour proposer à l'ensemble des opérés des traitements périopératoires préventifs. Toutefois, nous sommes en mesure de proposer des stratégies ciblées aux populations vulnérables détectées en préopératoire en utilisant de manière renforcée des antagonistes des récepteurs

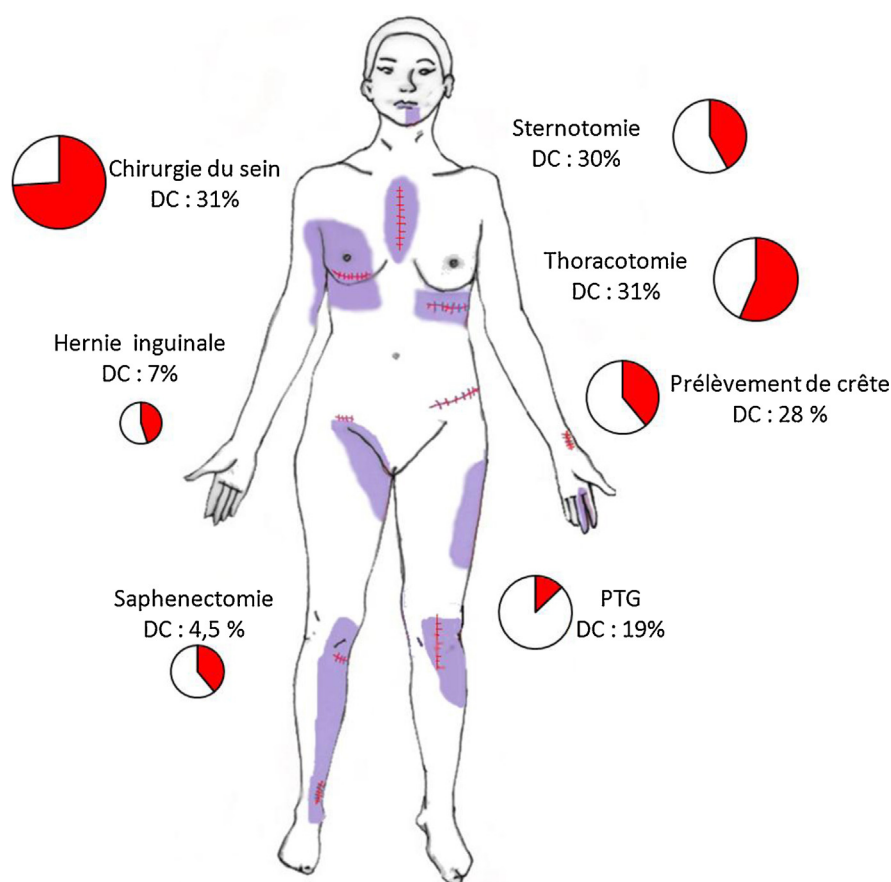


Fig. 2. Incidence de la douleur chronique postchirurgicale (DCPC) et part de la douleur neuropathique selon la chirurgie. La taille des camemberts correspond à l'incidence des douleurs chroniques. Le pourcentage de la douleur neuropathique dans la DCPC est représenté en rouge

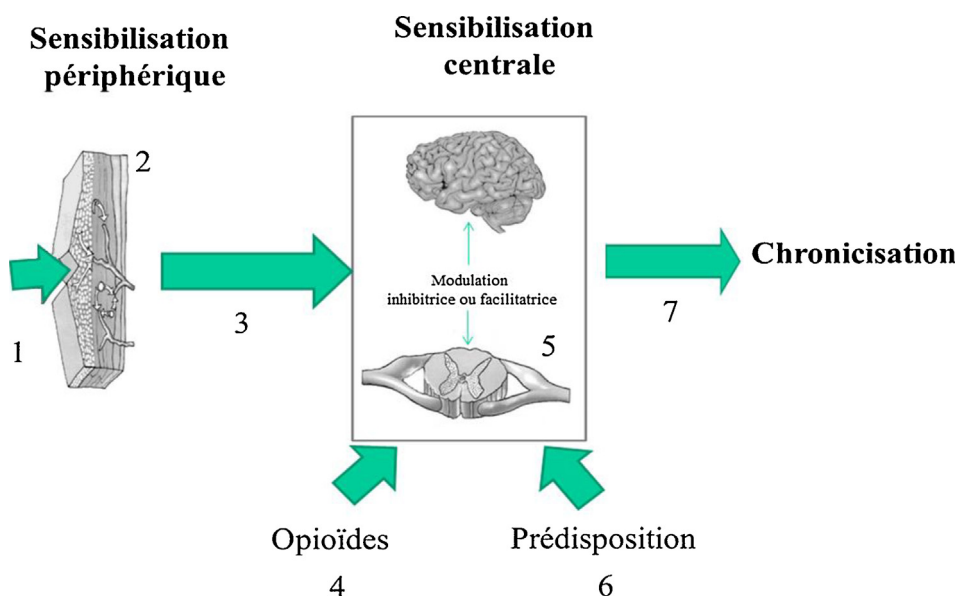


Fig. 3. Représentation schématique des étapes conduisant à la chronicisation de la douleur chronique postchirurgicale (DCPC) et les différents moyens de prévention. Le traumatisme chirurgical entraîne une lésion tissulaire et nerveuse. L'inflammation et l'hyperexcitabilité nerveuse entraînent une sensibilisation périphérique dont la durée et l'intensité seront à l'origine d'une sensibilisation centrale. D'autres facteurs favorisent la sensibilisation centrale en périopératoire, notamment les opioïdes et les prédispositions préopératoires individuelles. La persistance et l'intensité de la sensibilisation centrale sont à l'origine de la chronicisation de la douleur postopératoire. Les différents moyens de prévention de la chronicisation sont : 1) limiter le traumatisme (épargne nerveuse, abord mini-invasif) ; 2) diminuer l'inflammation (utilisation, AINS/corticoïde) ; 3) bloquer l'influx nociceptif (ALR) ; 4) utiliser la morphine avec parcimonie (analgésie multimodale) ; 5) inhiber la sensibilisation centrale (utilisation kétamine) ; 6) détecter facteurs de risque préopératoires et renforcer toutes les mesures dans ce cas ; 7) détecter précocement les facteurs prédictifs et proposer une prévention secondaire.

NMDA et en favorisant l'indication de l'analgésie locorégionale à cette population. Ces mesures devraient être prolongées suffisamment longtemps en postopératoire afin de couvrir le plus possible la période douloureuse. Enfin, une prévention secondaire ciblée sur les patients présentant des facteurs de risques en postopératoire immédiat est un objectif à atteindre dans les prochaines années.

3.9. Perspectives de recherche

3.9.1. Traumatisme chirurgical comme modèle expérimental de douleur

L'intérêt du modèle chirurgical comme modèle expérimental de douleur s'étend bien au-delà des problématiques de la DCPC. Il permet d'accéder de façon plus large à la compréhension de la chronicisation de la douleur aiguë. Nous disposons là d'un modèle unique où le traumatisme et la douleur sont programmés avec la possibilité d'accéder aux caractéristiques neurophysiologiques préopératoires des patients et de suivre l'apparition et l'évolution de la symptomatologie douloureuse. Ce modèle nous donne également la possibilité de rechercher différents moyens de prévention. Les avancées qui seront faites sur ce terrain pourront bénéficier plus largement à des pathologies douloureuses chroniques ne bénéficiant pas de telles conditions de recherche. Les recommandations de Kehlet insistent sur la nécessité de recueillir des informations pré-, per- et postopératoires immédiates et à distance [184]. Dans une méthodologie idéale, Kehlet insiste sur l'obtention préopératoire de données concernant l'existence d'une douleur du site opératoire ou ailleurs avec la conséquence fonctionnelle, l'évaluation neurophysiologique et psychologique et le terrain génétique. En peropératoire, il faut réunir des informations sur la nature de la chirurgie, l'importance des lésions nerveuses et musculaires. En postopératoire immédiat, il faut obtenir des informations sur l'intensité de la douleur et les traitements antalgiques, une évaluation neurophysiologique. À distance de la chirurgie, il serait souhaitable d'avoir des informations sur l'intensité et les caractéristiques de la douleur résiduelle, les conséquences fonctionnelles et psychosociales et une nouvelle évaluation neurophysiologique.

3.9.2. Axes de recherches cliniques

Les zones d'ombre entourant la DCPC sont encore nombreuses. Il apparaît en regard de cette analyse de la littérature que :

- les différents types de DCPC ne sont pas encore bien identifiés, si la moitié est d'origine neuropathique, l'étiologie de l'autre moitié n'est pas bien connue ;
- la DCPC est encore trop souvent définie uniquement par son intensité, or, si nous voulons mobiliser nos instances, nous avons besoin de chiffres sur le retentissement fonctionnel, social et économique ;
- si certains facteurs prédictifs de chronicisation émergent clairement, nous ne sommes pas en mesure de les hiérarchiser entre eux, ni d'expliquer les liens et leurs interactions ;
- les études pharmacologiques étudiant la prévention de DCPC sont insuffisantes en nombre et en qualité ; mieux cibler les patients qui bénéficieront d'une prévention est l'enjeu du futur. Les questionnements soulevés sont donc nombreux et s'étendent de l'épidémiologie aux mécanismes physiopathologiques de la chronicisation.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Macrae WAD, H.T.O.. Chronic postsurgical pain. In: Crombie IKL, Croft P, Von Korff M, Leresche L, editors. Epidemiology of pain Seattle: International Association for the study of pain. 1999. p. 125–42.
- [2] Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618–25.
- [3] Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000;93:1123–33.
- [4] Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008;101:77–86.
- [5] Comité douleur-anesthésie locorégionale et le comité des référentiels de la Sfar. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;27:1035–41.
- [6] Estebe JP. Incidence et facteurs de risque de la douleur chronique postchirurgicale. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:e71–4.
- [7] Johansen A, Romundstad L, Nielsen CS, Schirmer H, Stubhaug A. Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromsø study. *Pain* 2012;153:1390–6.
- [8] Dadure C, Séguret F, Marie A, Sola C, Capdevilla X. Photographie des actes d'anesthésie ambulatoire en France en 2010 : enquête permanente exhaustive à partir des bases nationales PMSI. Congrès Sfar 2012;R 481.
- [9] de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain* 2007;129:12–20.
- [10] Harden RN, Bruehl S, Stanos S, Brander V, Chung OY, Saltz S, et al. Prospective examination of pain-related and psychological predictors of CRPS-like phenomena following total knee arthroplasty: a preliminary study. *Pain* 2003;106:393–400.
- [11] Atkins RM, Duckworth T, Kanis JA. Algodystrophy following Colles' fracture. *J Hand Surg [Br]* 1989;14:161–4.
- [12] Burckhardt CS, Jones KD. Effects of chronic widespread pain on the health status and quality of life of women after breast cancer surgery. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:30.
- [13] Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain* 1998;76:167–71.
- [14] VanDenKerkhof EG, Hopman WM, Reitsma ML, Goldstein DH, Wilson RA, Belliveau P, et al. Chronic pain, healthcare utilization, and quality of life following gastrointestinal surgery. *Can J Anaesth* 2012;59:670–80.
- [15] Aasvang EK, Gmaehle E, Hansen JB, Gmaehle B, Forman JL, Schwarz J, et al. Predictive risk factors for persistent postherniotomy pain. *Anesthesiology* 2010;112:957–69.
- [16] Aasvang EK, Mohl B, Kehlet H. Ejaculatory pain: a specific postherniotomy pain syndrome? *Anesthesiology* 2007;107:298–304.
- [17] Haythornthwaite JA, Raja SN, Fisher B, Frank SM, Brendler CB, Shir Y. Pain and quality of life following radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1998;160:1761–4.
- [18] Bruce J, Krukowski ZH. Quality of life and chronic pain four years after gastrointestinal surgery. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1362–70.
- [19] Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain* 2011;152:2836–43.
- [20] Maguire MF, Latter JA, Mahajan R, Beggs FD, Duffy JP. A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:873–9.
- [21] Smith WC, Bourne D, Squair J, Phillips DO, Chambers WA. A retrospective cohort study of post mastectomy pain syndrome. *Pain* 1999;83:91–5.
- [22] Duburcq A, Donio V. Étude sur la situation des structures de prise en charge de la douleur chronique rebelle en 2004. Étude pour la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) 2004;Référence: 2003–26.
- [23] HAS. État des lieux, douleur chronique: les aspects organisationnels. Le point de vue des structures spécialisées. 2009: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_813396.
- [24] Bong CL, Samuel M, Ng JM, Ip-Yam C. Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:786–93.
- [25] Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother* 2009;9:723–44.
- [26] Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain* 2013;154:95–102.
- [27] Duale C, Guastella V, Morand D, Cardot JM, Aublet-Cuvelier B, Mulliez A, et al. Characteristics of the neuropathy induced by thoracotomy: a 4-month follow-up study with psychophysical examination. *Clin J Pain* 2011;27:471–80.
- [28] Guastella V, Mick G, Soriano C, Vallet L, Escande G, Dubray C, et al. A prospective study of neuropathic pain induced by thoracotomy: incidence, clinical description, and diagnosis. *Pain* 2011;152:74–81.
- [29] Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, Kishi Y, Kodama K, Koyama T. The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. *Eur J Pain* 2001;5:89–96.
- [30] Fassoulaki A, Triga A, Melemani A, Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005;101:1427–32.
- [31] Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 2009;302:1985–92.

- [32] Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J Pain* 2006;7:626–34.
- [33] Dimitriou R, Mataliotakis GI, Angoulas AG, Kanakaris NK, Giannoudis PV. Complications following autologous bone graft harvesting from the iliac crest and using the RIA: a systematic review. *Injury* 2011;42(Suppl. 2):S3–15.
- [34] Benedetti F, Amanzio M, Casadio C, Filosso PL, Molinatti M, Oliaro A, et al. Postoperative pain and superficial abdominal reflexes after posterolateral thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1997;64:207–10.
- [35] McCormack K, Wake B, Perez J, Fraser C, Cook J, McIntosh E, et al. Laparoscopic surgery for inguinal hernia repair: systematic review of effectiveness and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9:1–203.
- [36] McCormack K, Scott NW, Go PM, Ross S, Grant AM. Laparoscopic techniques versus open techniques for inguinal hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD001785.
- [37] Olmi S, Scaini A, Erba L, Guaglio M, Croce E. Quantification of pain in laparoscopic transabdominal preperitoneal (TAPP) inguinal hernioplasty identifies marked differences between prosthesis fixation systems. *Surgery* 2007;142:40–6.
- [38] Lovisetto F, Zonta S, Rota E, Mazzilli M, Bardone M, Bottero L, et al. Use of human fibrin glue (Tissucol) versus staples for mesh fixation in laparoscopic transabdominal preperitoneal hernioplasty: a prospective, randomized study. *Ann Surg* 2007;245:222–31.
- [39] Karakayali F, Oksuz E, Turk E, Pekmez M, Karabulut Z, Yilmaz T, et al. Effectiveness of multiple neurectomies to prevent chronic groin pain after tension-free hernia repair. *Int Surg* 2010;95:40–8.
- [40] Shahin AY, Osman AM. Parietal peritoneal closure and persistent postcesarean pain. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:135–9.
- [41] Wallace MS, Wallace AM, Lee J, Dobke MK. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain* 1996;66:195–205.
- [42] Peters ML, Sommer M, de Rijke JM, Kessels F, Heineman E, Patijn J, et al. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann Surg* 2007;245:487–94.
- [43] Keller SM, Carp NZ, Levy MN, Rosen SM. Chronic post-thoracotomy pain. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1994;35:161–4.
- [44] Poobalan AS, Bruce J, King PM, Chambers WA, Krukowski ZH, Smith WC. Chronic pain and quality of life following open inguinal hernia repair. *Br J Surg* 2001;88:1122–6.
- [45] Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT, Kehlet H, Jensen TS. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology* 2007;106:1003–12.
- [46] Callesen T, Bech K, Kehlet H. Prospective study of chronic pain after groin hernia repair. *Br J Surg* 1999;86:1528–31.
- [47] Gjeilo KH, Klepstad P, Wahba A, Lydersen S, Stenseth R. Chronic pain after cardiac surgery: a prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:70–8.
- [48] Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain* 2012;153:1478–83.
- [49] Gottrup H, Andersen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Psychophysical examination in patients with post-mastectomy pain. *Pain* 2000;87:275–84.
- [50] Aasvang EK, Brandsborg B, Christensen B, Jensen TS, Kehlet H. Neurophysiological characterization of postherniotomy pain. *Pain* 2008;137:173–81.
- [51] Aasvang EK, Brandsborg B, Jensen TS, Kehlet H. Heterogeneous sensory processing in persistent postherniotomy pain. *Pain* 2010;150:237–42.
- [52] Dittrick GW, Ridl K, Kuhn JA, McCarty TM. Routine ilioinguinal nerve excision in inguinal hernia repairs. *Am J Surg* 2004;188:736–40.
- [53] Malekpour F, Mirhashemi SH, Hajinasrolah E, Salehi N, Khoshkar A, Kolahi AA. Ilioinguinal nerve excision in open mesh repair of inguinal hernia – results of a randomized clinical trial: simple solution for a difficult problem? *Am J Surg* 2008;195:735–40.
- [54] Picchio M, Palimento D, Attanasio U, Matarazzo PF, Bambini C, Caliendo A. Randomized controlled trial of preservation or elective division of ilioinguinal nerve on open inguinal hernia repair with polypropylene mesh. *Arch Surg* 2004;139:755–8.
- [55] Jaaskelainen SK, Teerijoki-Oksa T, Forssell H. Neurophysiologic and quantitative sensory testing in the diagnosis of trigeminal neuropathy and neuropathic pain. *Pain* 2005;117:349–57.
- [56] Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology* 2006;104:601–7.
- [57] De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001;92:373–80.
- [58] Lavand'homme P. Postcesarean analgesia: effective strategies and association with chronic pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:244–8.
- [59] Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005;103:813–20.
- [60] Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1124–32.
- [61] Grigoras A, Lee P, Sattar F, Shorten G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin J Pain* 2012;28:567–72.
- [62] Joly V, Richebé P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;103:147–55.
- [63] Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93:409–17.
- [64] Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, Faraoni D, Marsala C, Barvais L, et al. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: low-dose remifentanyl plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanyl with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010;24:608–16.
- [65] Eisenach JC. Preventing chronic pain after surgery: who, how, and when? *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:1–3.
- [66] Aasvang E, Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 2005;95:69–76.
- [67] Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U, Jensen TS, Kehlet H. Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:495–500.
- [68] Puolakka PA, Rorarius MG, Roviola M, Puolakka TJ, Nordhausen K, Lindgren L. Persistent pain following knee arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:455–60.
- [69] Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996;12:50–5.
- [70] Macdonald L, Bruce J, Scott NW, Smith WC, Chambers WA. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *Br J Cancer* 2005;92:225–30.
- [71] van Gulik L, Ahlers SJ, van de Garde EM, Bruins P, van Boven WJ, Tibboel D, et al. Remifentanyl during cardiac surgery is associated with chronic thoracic pain 1 yr after sternotomy. *Br J Anaesth* 2012;109:616–22.
- [72] Rosseland LA, Stubhaug A. Gender is a confounding factor in pain trials: women report more pain than men after arthroscopic surgery. *Pain* 2004;112:248–53.
- [73] Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Jarvinen I, Lefering R, Simanski C, Neugebauer EA. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) – a systematic review. *Eur J Pain* 2009;13:719–30.
- [74] Perttunen K, Tasmuth T, Kalso E. Chronic pain after thoracic surgery: a follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:563–7.
- [75] Bates T, Ebbs SR, Harrison M, A'Hern RP. Influence of cholecystectomy on symptoms. *Br J Surg* 1991;78:964–7.
- [76] Nikolajsen L, Ilkjaer S, Kroner K, Christensen JH, Jensen TS. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* 1997;72:393–405.
- [77] Aasvang EK, Jensen KE, Fiirgaard B, Kehlet H. MRI and pathology in persistent postherniotomy pain. *J Am Coll Surg* 2009;208:1023–8. discussion 8–9.
- [78] Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain* 2008;137:441–51.
- [79] Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain* 1985;21:267–78.
- [80] Wilder-Smith OH, Tassonyi E, Arendt-Nielsen L. Preoperative back pain is associated with diverse manifestations of central neuroplasticity. *Pain* 2002;97:189–94.
- [81] Chen L, Malarick C, Seefeld L, Wang S, Houghton M, Mao J. Altered quantitative sensory testing outcome in subjects with opioid therapy. *Pain* 2009;143:65–70.
- [82] VanDenKerkhof EG, Hopman WM, Goldstein DH, Wilson RA, Towheed TE, Lam M, et al. Impact of perioperative pain intensity, pain qualities, and opioid use on chronic pain after surgery: a prospective cohort study. *Reg Anesth Pain Med* 2012;37:19–27.
- [83] Zywił MG, Stroh DA, Lee SY, Bonutti PM, Mont MA. Chronic opioid use prior to total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:1988–93.
- [84] Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152:S2–15.
- [85] Sullivan S, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol Assess* 1995;7:524–32.
- [86] Edwards RR, Klick B, Buenaver L, Max MB, Haythornthwaite JA, Keller RB, et al. Symptoms of distress as prospective predictors of pain-related sciatica treatment outcomes. *Pain* 2007;130:47–55.
- [87] Forsythe ME, Dunbar MJ, Hennigar AW, Sullivan MJ, Gross M. Prospective relation between catastrophizing and residual pain following knee arthroplasty: two-year follow-up. *Pain Res Manag* 2008;13:335–41.
- [88] Sullivan M, Tanzer M, Stanish W, Fallaha M, Keefe FJ, Simmonds M, et al. Psychological determinants of problematic outcomes following total knee arthroplasty. *Pain* 2009;143:123–9.
- [89] Abbott AD, Tyni-Lenne R, Hedlund R. Leg pain and psychological variables predict outcome 2–3 years after lumbar fusion surgery. *Eur Spine J* 2011;20:1626–34.
- [90] Johansson AC, Linton SJ, Rosenblad A, Bergkvist L, Nilsson O. A prospective study of cognitive behavioural factors as predictors of pain, disability and quality of life one year after lumbar disc surgery. *Disabil Rehabil* 2010;32:521–9.
- [91] Lautenbacher S, Huber C, Schofer D, Kunz M, Parthum A, Weber PG, et al. Attentional and emotional mechanisms related to pain as predictors of chronic postoperative pain: a comparison with other psychological and physiological predictors. *Pain* 2010;151:722–31.
- [92] Theunissen M, Peters ML, Bruce J, Gramke HF, Marcus MA. Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin J Pain* 2012;28:819–41.

- [93] Masselin-Dubois A, Attal N, Fletcher D, Jayr C, Albi A, Fermanian J, et al. Are psychological predictors of chronic postoperative pain dependent on the surgical model? A comparison of total knee arthroplasty and breast surgery for cancer. *J Pain* 2013;16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.02.013> [pii:S1526-5900(13)00906-1].
- [94] Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, et al. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 2008;138:22–8.
- [95] Landau R, Kraft JC, Flint LY, Carvalho B, Richebe P, Cardoso M, et al. An experimental paradigm for the prediction of post-operative pain (PPOP). *J Vis Exp* 2010;35 [pii 1671. doi:10.3791/1671].
- [96] Wilder-Smith OH, Schreyer T, Scheffer GJ, Arendt-Nielsen L. Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: a pilot study. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2010;24:119–28.
- [97] Bruce J, Drury N, Poobalan AS, Jeffrey RR, Smith WC, Chambers WA. The prevalence of chronic chest and leg pain following cardiac surgery: a historical cohort study. *Pain* 2003;104:265–73.
- [98] Han C, Hoeijmakers JG, Ahn HS, Zhao P, Shah P, Lauria G, et al. Nav1.7-related small fiber neuropathy: impaired slow-inactivation and DRG neuron hyperexcitability. *Neurology* 2012;78:1635–43.
- [99] Costigan M, Belfer I, Griffin RS, Dai F, Barrett LB, Coppola G, et al. Multiple chronic pain states are associated with a common amino acid-changing allele in KCNS1. *Brain* 2010;133:2519–27.
- [100] Nissenbaum J. From mouse to humans: discovery of the CACNG2 pain susceptibility gene. *Clin Genet* 2012;82:311–20.
- [101] van de Beek WJ, Roep BO, van der Slik AR, Giphart MJ, van Hiltten BJ. Susceptibility loci for complex regional pain syndrome. *Pain* 2003;103:93–7.
- [102] de Rooij AM, de Mos M, Sturkenboom MC, Marinus J, van den Maagdenberg AM, van Hiltten JJ. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2009;13:171–7.
- [103] Teger I, Costigan M, Griffin RS, Abele A, Belfer I, Schmidt H, et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med* 2006;12:1269–77.
- [104] Potvin S, Larouche A, Normand E, de Souza JB, Gaumond I, Grignon S, et al. DRD3 Ser9Gly polymorphism is related to thermal pain perception and modulation in chronic widespread pain patients and healthy controls. *J Pain* 2009;10:969–75.
- [105] Althaus A, Hinrichs-Rocker A, Chapman R, Becker OA, Lefering R, Simanski C, et al. Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain. *Eur J Pain* 2012;16:901–10.
- [106] Searle RD, Simpson MP, Simpson KH, Milton R, Bennett MI. Can chronic neuropathic pain following thoracic surgery be predicted during the post-operative period? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:999–1002.
- [107] Searle RD, Howell SJ, Bennett MI. Diagnosing postoperative neuropathic pain: a Delphi survey. *Br J Anaesth* 2012;109:240–4.
- [108] Tasmuth T, Blomqvist C, Kalso E. Chronic post-treatment symptoms in patients with breast cancer operated in different surgical units. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:38–43.
- [109] Alfieri S, Amid PK, Campanelli G, Izard G, Kehlet H, Wijsmuller AR, et al. International guidelines for prevention and management of post-operative chronic pain following inguinal hernia surgery. *Hernia* 2011;15:239–49.
- [110] Fitzgibbons Jr RJ, Giobbie-Hurder A, Gibbs JO, Dunlop DD, Reda DJ, McCarthy Jr M, et al. Watchful waiting vs repair of inguinal hernia in minimally symptomatic men: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;295:285–92.
- [111] Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Review article: preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth Analg* 2011;113:1242–53.
- [112] Keita H. Peut-on prévenir la chronicisation de la douleur chronique postopératoire ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:e75–7.
- [113] Brogly N, Wattier JM, Andrieu G, Peres D, Robin E, Kipnis E, et al. Gabapentin attenuates late but not early postoperative pain after thyroidectomy with superficial cervical plexus block. *Anesth Analg* 2008;107:1720–5.
- [114] Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002;95:985–91.
- [115] Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012.
- [116] Sen H, Sizlan A, Yanarates O, Senol MG, Inangil G, Sucullu I, et al. The effects of gabapentin on acute and chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:772–6.
- [117] Sen H, Sizlan A, Yanarates O, Emirkadi H, Ozkan S, Dagli G, et al. A comparison of gabapentin and ketamine in acute and chronic pain after hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109:1645–50.
- [118] Amr YM, Yousef AA. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. *Clin J Pain* 2010;26(5):381–5.
- [119] Moore A, Costello J, Wiecezorek P, Shah V, Taddio A, Carvalho JC. Gabapentin improves postcesarean delivery pain management: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2011;112:167–73.
- [120] Kinney MA, Mantilla CB, Carns PE, Passe MA, Brown MJ, Hooten WM, et al. Preoperative gabapentin for acute post-thoracotomy analgesia: a randomized, double-blinded, active placebo-controlled study. *Pain Pract* 2011;12:175–83.
- [121] Ucak A, Onan B, Sen H, Selcuk I, Turan A, Yilmaz AT. The effects of gabapentin on acute and chronic postoperative pain after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011;25:824–9.
- [122] Short J, Downey K, Bernstein P, Shah V, Carvalho JC. A single preoperative dose of gabapentin does not improve postcesarean delivery pain management: a randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding trial. *Anesth Analg* 2012;115:1336–42.
- [123] Buvaendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, et al. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2009;110:199–207.
- [124] Kim SY, Jeong JJ, Chung WY, Kim HJ, Nam KH, Shim YH. Perioperative administration of pregabalin for pain after robot-assisted endoscopic thyroidectomy: a randomized clinical trial. *Surg Endosc* 2010;24:2776–81.
- [125] Choi YS, Shim JK, Song JW, Kim JC, Yoo YC, Kwak YL. Combination of pregabalin and dexamethasone for postoperative pain and functional outcome in patients undergoing lumbar spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2013;29:9–14.
- [126] Pesonen A, Suojäranta-Ylinen R, Hammaren E, Kontinen VK, Raivio P, Tarkkila P, et al. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2011;106:873–81.
- [127] Duale C, Sibaud F, Guastella V, Vallet L, Gimbert YA, Taheri H, et al. Perioperative ketamine does not prevent chronic pain after thoracotomy. *Eur J Pain* 2009;13:497–505.
- [128] Suzuki M, Haraguti S, Sugimoto K, Kikutani T, Shimada Y, Sakamoto A. Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 2006;105:111–9.
- [129] Remerand F, Le Tendre C, Baud A, Couvret C, Pourrat X, Favard L, et al. The early and delayed analgesic effects of ketamine after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Anesth Analg* 2009;109:1963–71.
- [130] Schley M, Topfner S, Wiech K, Schaller HE, Konrad CJ, Schmelz M, et al. Continuous brachial plexus blockade in combination with the NMDA receptor antagonist memantine prevents phantom pain in acute traumatic upper limb amputees. *Eur J Pain* 2007;11:299–308.
- [131] Chan MT, Wan AC, Gin T, Leslie K, Myles PS. Chronic postsurgical pain after nitrous oxide anesthesia. *Pain* 2011;152:2514–20.
- [132] Romundstad L, Breivik H, Roald H, Skolleborg K, Romundstad PR, Stubhaug A. Chronic pain and sensory changes after augmentation mammoplasty: long term effects of preincisional administration of methylprednisolone. *Pain* 2006;124:92–9.
- [133] De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. The short-lasting analgesia and long-term antihyperalgesic effect of intrathecal clonidine in patients undergoing colonic surgery. *Anesth Analg* 2005;101(2):566–72.
- [134] Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998;87:1186–93.
- [135] McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of n-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004;98:1385–400.
- [136] 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.
- [137] Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain – a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005;113:61–70.
- [138] Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004603.
- [139] Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99:482–95.
- [140] Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 2011;58:911–23.
- [141] Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, et al. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology* 2010;113:639–46.
- [142] Sano M, Inaba S, Yamamoto T, Nishino T. Intra-operative ketamine administration reduced the level of post-thoracotomy pain. *Masui* 2005;54:19–24.
- [143] Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:108–13.
- [144] Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca²⁺ channel alpha2delta ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:75–82.
- [145] Peng PW, Wijesundera DN, Li CC. Use of gabapentin for perioperative pain control – a meta-analysis. *Pain Res Manag* 2007;12:85–92.
- [146] Dahl JB, Mathiesen O, Moeniche S. 'Protective premedication': an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1130–6.
- [147] Seib RK, Paul JE. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anaesth* 2006;53:461–9.
- [148] Rowbotham DJ. Gabapentin: a new drug for postoperative pain? *Br J Anaesth* 2006;96:152–5.
- [149] Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007076.
- [150] Fassoulaki A, Stamatakis E, Petropoulos G, Sifakaki I, Hassiakos D, Sarantopoulos C. Gabapentin attenuates late but not acute pain after abdominal hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:136–41.

- [151] Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, Vimtrup AS, Keller J, Jensen TS. A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation Pain. *Anesthesiology* 2006;105:1008–15.
- [152] Clarke H, Pereira S, Kennedy D, Andriou J, Mitsakakis N, Gollish J, et al. Adding gabapentin to a multimodal regimen does not reduce acute pain, opioid consumption or chronic pain after total hip arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:1073–83.
- [153] Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2010;110:1180–5.
- [154] Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;115:428–42.
- [155] Chelly JE. Pregabalin effective for the prevention of chronic postsurgical pain: really? *Anesth Analg* 2013;116:507–8.
- [156] Bessiere B, Laboureyras E, Chateauraynaud J, Laulin JP, Simonnet G. A single nitrous oxide (N₂O) exposure leads to persistent alleviation of neuropathic pain in rats. *J Pain* 2010;11:13–23.
- [157] Bessiere B, Richebe P, Laboureyras E, Laulin JP, Contarino A, Simonnet G. Nitrous oxide (N₂O) prevents latent pain sensitization and long-term anxiety-like behavior in pain and opioid-experienced rats. *Neuropharmacology* 2007;53:733–40.
- [158] Richebe P, Rivat C, Creton C, Laulin JP, Maurette P, Lemaire M, et al. Nitrous oxide revisited: evidence for potent antihyperalgesic properties. *Anesthesiology* 2005;103:845–54.
- [159] Echevarria G, Elgueta F, Fierro C, Bugedo D, Faba G, Iniguez-Cuadra R, et al. Nitrous oxide (N₂O) reduces postoperative opioid-induced hyperalgesia after remifentanyl-propofol anaesthesia in humans. *Br J Anaesth* 2011;107:959–65.
- [160] Singh K, Phillips FM, Kuo E, Campbell M. A prospective, randomized, double-blind study of the efficacy of postoperative continuous local anesthetic infusion at the iliac crest bone graft site after posterior spinal arthrodesis: a minimum of 4-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007;32:2790–6.
- [161] Blumenthal S, Dullenkopf A, Rentsch K, Borgeat A. Continuous infusion of ropivacaine for pain relief after iliac crest bone grafting for shoulder surgery. *Anesthesiology* 2005;102:392–7.
- [162] Andrae MH, Andrae DA. Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD007105.
- [163] Senturk M, Ozcan PE, Talu GK, Kiyan E, Camci E, Ozyalcin S, et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002;94:11–5.
- [164] Bach S, Noreng MF, Tjelliden NU. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988;33:297–301.
- [165] Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JW, Dark CH. Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76:324–6.
- [166] Nikolajsen L, Ilkjaer S, Christensen JH, Kroner K, Jensen TS. Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. *Lancet* 1997;350:1353–7.
- [167] Nikolajsen L, Ilkjaer S, Jensen TS. Effect of preoperative extradural bupivacaine and morphine on stump sensation in lower limb amputees. *Br J Anaesth* 1998;81:348–54.
- [168] Lambert A, Dashfield A, Cosgrove C, Wilkins D, Walker A, Ashley S. Randomized prospective study comparing preoperative epidural and intraoperative perineural analgesia for the prevention of postoperative stump and phantom limb pain following major amputation. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26(4):316–21.
- [169] Fisher A, Meller Y. Continuous postoperative regional analgesia by nerve sheath block for amputation surgery – a pilot study. *Anesth Analg* 1991;72:300–3.
- [170] Enneking FK, Scarborough MT, Radson EA. Local anesthetic infusion through nerve sheath catheters for analgesia following upper extremity amputation. Clinical repor. *Reg Anesth* 1997;22:351–6.
- [171] Kiefer RT, Wiech K, Topfner S, Haerle M, Schaller HE, Unertl K, et al. Continuous brachial plexus analgesia and NMDA-receptor blockade in early phantom limb pain: a report of two cases. *Pain Med* 2002;3(2):156–60.
- [172] Pinzur MS, Garla PG, Pluth T, Vrbos L. Continuous postoperative infusion of a regional anesthetic after an amputation of the lower extremity. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:1501–5.
- [173] Borghi B, D'Addabbo M, White PF, Gallerani P, Toccaceli L, Raffaelli W, et al. The use of prolonged peripheral neural blockade after lower extremity amputation: the effect on symptoms associated with phantom limb syndrome. *Anesth Analg* 2010;111:1308–15.
- [174] Dworkin RH, McDermott MP, Raja SN. Preventing chronic postsurgical pain: how much of a difference makes a difference? *Anesthesiology* 2010;112:516–8.
- [175] Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med* 2007;8:326–31.
- [176] Marchettini P. La douleur neuropathique iatrogène : la reconnaître, la traiter, la prévenir. Deuxième conférence internationale de l'IUD. *Lettre de l'IUD* 2003;20.
- [177] Neuropathic pain Network PI (Pfizer). Global neuropathic pain survey. *Harris Interactive* 2007.
- [178] Khan R, Birch R. Latropathic injuries of peripheral nerves. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:1145–8.
- [179] Kretschmer T, Antoniadis G, Braun V, Rath SA, Richter HP. Evaluation of iatrogenic lesions in 722 surgically treated cases of peripheral nerve trauma. *J Neurosurg* 2001;94:905–12.
- [180] Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation, traitement en médecine ambulatoire. Recommandation pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. *Docteur Analg* 2010;23:51–66.
- [181] Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36.
- [182] Attal N, Martinez V. Recent developments in the pharmacological management of neuropathic pain. *Eur Neurol J* 2010;2:25–30.
- [183] Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence-based proposal. *Pain* 2005;118:289–305.
- [184] Kehlet H, Rathmell JP. Persistent postsurgical pain: the path forward through better design of clinical studies. *Anesthesiology* 2010;112:514–5.
- [185] Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S, Vimtrup AS, Keller J, Jensen TS. A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. *Anesthesiology* 2006;105:1008–15.