

« Stratégies antihyperalgésiques  
périopératoires et effets sur  
douleur chronique postopératoire :  
mise au point en 2015

**Philippe Richebé**

*Département d'anesthésiologie – Hôpital Maisonneuve –Rosemont  
(Montréal-Québec)*

# 1. Introduction

---

Les douleurs chroniques après chirurgie sont aussi communément appelées Douleurs Chroniques Post-Chirurgicales (DCPC). Les DCPC ont été définies par l'International Association for the Study of Pain (IASP) comme un inconfort clinique qui dure plus de 2 mois après la chirurgie. Ces douleurs chroniques postopératoires font suite au développement de sensibilisation neuronale postopératoire intense appelée en clinique d'anesthésiologie des hyperalgésies ou allodynies. Prévenir le développement des telles hyperalgésies correspond à la même stratégie qui vise à réduire les DCPC. C'est pourquoi nous présentons ici les stratégies qui auront un impact sur les DCPC, qui est l'objectif le plus important de notre pratique en anesthésiologie.

Les autres causes de douleur comme une infection chronique, des douleurs chroniques préexistantes à la chirurgie doivent être exclues de la définition du IASP [1].

L'incidence des DCPC varie en fonction du type de chirurgie. Les revues récentes issues de la dernière décennie rapportaient que 10 à 50 % des patients développaient des douleurs chroniques après six « chirurgies communes » (amputation ; chirurgie du sein ; thoracotomie ; hernie inguinale ; pontages coronariens ; césarienne), et que 2 à 10 % de ces patients présentaient des douleurs chroniques handicapantes (douleur > 5 sur 10) à 6 mois de la chirurgie [2,3].

D'autres revues plus récentes rapportaient une incidence similaire [4-7]. Néanmoins, la définition elle-même de DCPC joue un rôle majeur dans l'incidence rapportée par les auteurs. Schug et al. rapportaient en 2012 que la prévalence de DCPC était réduite de 40 % à 18 % quand on considérait seulement les DCPC modérées à sévères (Score Numériques de Douleur de plus de 3/10) dans la zone opérée. Aussi, exclure les patients qui se plaignaient de douleurs préexistantes à la chirurgie dans la zone opérée menait à réduire la prévalence de DCPC à seulement 6 % [8]. Les DCPC représentent des millions de patients chaque année et sont un fardeau financier potentiel pour le système de santé, fardeau qui doit être pris en considération de nos jours.

## 2. Facteurs de risque de DCPC

---

Les facteurs de risque classiquement décrits pour le développement de DCPC sont : douleur préopératoire, haute consommation d'analgésiques préopératoire et haute intensité de douleur postopératoire. C'est le cas par exemple pour les amputés, dont ceux qui ont de hauts scores de douleur préamputation sont ceux qui tendent à développer une plus haute incidence de douleur du membre fantôme [5]. L'âge et le sexe ont aussi été proposés comme facteurs influençant le développement de DCPC, les hommes étant moins à risque.

Différents tests préopératoires ont été proposés pour évaluer les patients et ont rapporté une corrélation entre l'incidence de DCPC et le degré préopératoire de «catastrophizing» (tendance à un pessimisme exagéré à propos du devenir postopératoire) [3], anxiété, peur de la chirurgie et de la douleur postopératoire, manque de soutien de l'entourage et/ou réponse exagérée à un stimulus expérimental (Test Quantitatif de Sensibilité : « QST »).

La plupart de ces questionnaires sont difficiles à réaliser avant chirurgie dans la pratique quotidienne d'anesthésie [9-11]. Plus de temps devrait être consacré face à un patient fragile pour proprement évaluer son niveau d'anxiété et ces facteurs psychologiques lors d'une consultation consacrée. Aussi, les QSTs sont des tests dont la valeur prédictive du développement de DCPC reste controversée [12].

De plus, l'intensité de la douleur aiguë postopératoire a été proposée comme étant un facteur de risque qui pourrait induire les DCPC [13]. Cette association entre DCPC et haut scores de douleur aiguë postopératoire a été la raison pour le développement et l'utilisation large des techniques d'Anesthésie LocoRégionale (ALR) dans le but de mieux bloquer les influx nociceptifs venant de la périphérie et ainsi de limiter les processus de sensibilisation neuronale qui en découlent. Cependant, certains patients avec de hauts scores de douleur postopératoire aiguë ne vont pas développer de DCPC alors que d'autres avec une stratégie préventive agressive et de faibles scores de douleur aiguë vont les développer. Ceci pourrait partiellement s'expliquer par des variations génétiques. Le Polymorphisme COMT (catécholamine-O-méthyl-transférase) est associé à des variations dans la sensibilité à la douleur; le polymorphisme du gène codant pour le récepteur à la melanocortine-1 chez les femmes rousses est associé avec une réponse accrue à certains

opioïdes [14]. Néanmoins, aucun polymorphisme de simple nucléotide (SNPs) n'a été corrélé avec le risque de développer des douleurs chroniques comme les DCPC jusqu'alors.

Il y a deux facteurs qui pourraient mieux expliquer pourquoi les DCPC se développent : la lésion nerveuse pendant la chirurgie et l'apparition d'une plasticité neuronale qui aboutit à une sensibilisation périphérique et centrale et aux DCPC. En ce qui concerne la lésion nerveuse peropératoire, nous n'aurons pas la place ici d'extrapoler sur le sujet. C'est de la responsabilité du chirurgien de développer tous les efforts et techniques pour réduire le risque de lésion nerveuse durant sa chirurgie. La préservation du nerf brachial intercostal dans les mastectomies, les thoracotomies mini-invasives avec préservation des nerfs, des dissections plus précises de la région inguinale pour éviter le traumatisme nerveux etc. sont des exemples d'options chirurgicales qui très probablement changeront le futur du patient en termes de DCPC [3]. De très nombreuses revues ont été écrites sur le sujet durant la dernière décennie et sont disponibles dans la littérature [15].

Il n'en reste pas moins que de nombreux patients développent des DCPC sans une véritable et évidente lésion nerveuse, mais qui décrivent leur DCPC avec des mots similaires à ceux utilisés pour décrire une douleur de type neuropathique. La transition d'une douleur aiguë à une douleur chronique postchirurgicale a été récemment démontrée comme partageant des mécanismes communs avec le développement des douleurs chroniques.

La sensibilisation neuronale après chirurgie pourrait être un phénomène physiologique qui aboutit au développement de douleur chronique neuropathique dans le territoire opéré et au-delà [16]. Très récemment, un système d'évaluation de la probabilité de douleur neuropathique après chirurgie a été proposé par certains auteurs (NeuP) [15]. La prévalence de NeuP (douleur neuropathique après chirurgie) était d'environ 65 % en chirurgie thoracique et mammaire, 31 % pour les hernies inguinales, et seulement 6 % en chirurgie orthopédique comme prothèses totales de hanche ou genou.

La sensibilisation centrale est définie comme "une forme de plasticité synaptique dans la corne dorsale de la moelle qui amplifie les signaux douloureux" [17] et trouve son origine dans les stimuli périopératoires, l'insulte chirurgicale et les médiateurs de l'inflammation et de l'activation gliale [18-20]. Cette sensibilisation centrale va cliniquement se traduire par une hyperalgésie clinique qui peut être

mesurée après chirurgie. Cette hyperalgésie précoce après chirurgie, quand elle a été évaluée, était corrélée avec un risque plus élevé de développer des DCPC [16-21]. Aussi, des dysesthésies à long-terme (hypo- ou hyperesthésies) ont été plus fréquemment rapportées chez les patients qui présentent des DCPC [6].

### 3. Mécanismes physiologiques du développement des DCPC

---

Nous devons ici rappeler les mécanismes qui expliquent pourquoi une chirurgie peut induire une sensibilisation neuronale et des DCPC. Ceci aidera les anesthésiologistes à choisir les stratégies les plus appropriées parmi celles proposées ci-dessous et qui peuvent être offertes aux patients dans la période périopératoire pour essayer de minimiser le développement de DCPC.

La chirurgie agit comme un stimulus douloureux intense et répété qui induit une sensibilisation périphérique et centrale. Au niveau central, en changeant la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique, le haut niveau d'intensité douloureuse modifie l'activité de récepteurs pré- et post-synaptiques tels que les récepteurs • -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique acid (AMPA) et les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

En conséquence de cette stimulation périphérique durable, des changements dans la transcription de certains gènes dans les neurones sensitifs (dans les ganglions dorsaux de la moelle, et la corne dorsale de la moelle) apparaissent et modifient la libération de certains médiateurs principalement excitateurs, ce qui aboutit à une hyperexcitabilité neuronale qui peut durer plusieurs jours. Puis cette plasticité neuronale s'installe dans le temps et aboutit à des changements dans la fonction et la structure des neurones pouvant expliquer les DCPC [17,22-24]. Plus récemment, de nombreux auteurs ont rapporté que les cellules gliales (microglie et astrocytes), activées par les réponses inflammatoires au traumatisme chirurgical, jouent un rôle important dans l'induction et le maintien d'une sensibilisation centrale qui aboutit aux DCPC [19, 20, 23]. Brièvement, l'inflammation active les macrophages. Les macrophages activent les cellules microgliales dans les ganglions de la corne dorsale et les astrocytes du système nerveux central. Les cellules

microgliales activées induisent une augmentation dans les cytokines pro-inflammatoires comme IL-1•, IL-6 (IL pour interleukines), TNF• (Tumor Necrosis Factor) and Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF). Ces cytokines contribuent au développement de l'hyperexcitabilité neuronale centrale qui existe pour la douleur neuropathique et le DCPC.

De façon intéressante, les drogues d'anesthésie pourraient aussi être responsables d'une certaine activation des NMDA récepteurs et/ou cellules gliales. Plus précisément, les hautes doses d'opioïdes ont été rapportées comme capables d'induire une augmentation du niveau de sensibilisation centrale. Chez l'animal et les volontaires humains, cette hyperalgésie induite par les opioïdes (connue en anglais comme OIH) a été démontrée avec tous les types d'opioïdes utilisés en anesthésie pendant la chirurgie (i.e. fentanyl, remifentanyl ; etc.) [25-28]. L'implication des récepteurs NMDA dans le développement de l'OIH a été rapportée précocement [29], et plus récemment a été démontrée la capacité des opioïdes utilisés durant l'anesthésie à activer les cellules gliales [19]. L'OIH était dose-dépendante et aussi temps d'exposition dépendante.

Les études cliniques ont aussi rapporté cette OIH après chirurgie [30-35]. La plupart d'entre elles rapportaient seulement de plus hauts scores de douleur aiguë, une consommation d'analgésiques accrue, et une hyperalgésie postopératoire plus importante pour 2 à 3 jours après chirurgie quand de fortes doses d'opioïdes intraopératoires étaient utilisées. Seulement deux études ont rapporté des résultats quant à l'influence de hautes doses d'opioïdes intraopératoires sur le risque de développer des DCPC [36]. De meilleures études cliniques sont nécessaires pour tirer une conclusion forte sur le fait que l'OIH précoce pourrait participer au développement des DCPC, spécialement parce que la plupart des données sont issues d'études animales et que les évidences chez l'homme, même si les publications sont plus nombreuses ces dernières années, sont moins convaincantes.

## 4. Stratégies pharmacologiques disponibles pour l'anesthésiologiste pour limiter l'incidence des DCPC

---

Bien qu'il n'y ait aucun doute que l'analgésie multimodale est bénéfique pour la prise en charge de la douleur aiguë, il existe encore des controverses sur le rôle du blocage de la nociception (ALR) et d'un management optimal de la douleur aiguë pour diminuer l'incidence des DCPC. Dans leur revue de littérature en 2012, Van de Ven et al. démontraient très bien que l'incidence des DCPC après amputation n'était pas significativement changée par l'ALR ou tout autre type de stratégies pharmacologiques préventives et qu'ils avaient quelques difficultés à émettre une conclusion pour ce type spécifique de chirurgie [5]. Ceci devrait pouvoir s'expliquer par la douleur préexistante à la chirurgie et l'exposition de cette population aux opioïdes.

Néanmoins, leur conclusion pourrait ne plus être vraie quand on considère des patients qui sont programmés pour une chirurgie et qui ne présentent aucune douleur préopératoire ni consommation de fortes doses d'opioïdes avant l'acte chirurgical. Ces patients pourraient alors bénéficier des stratégies suivantes :

### 4.1. Anesthésie régionale

L'anesthésie LocoRégionale (ALR) devrait être capable de réduire l'incidence des DCPC par différents mécanismes [37] : 1) en bloquant la transmission des influx nociceptifs de la périphérie vers le niveau central ce qui limite l'inflammation neuronale qui active les cellules gliales, 2) en permettant une réduction majeure des doses intraopératoires d'opioïdes ce qui diminuerait l'OIH et ses possibles conséquences à long-terme. Meleine et al. en 2012, rapportaient chez l'animal qu'un bloc nerveux de longue durée protégeait des DCPC mieux qu'un bloc nerveux avec injection unique. Mais le bénéfice du bloc nerveux de longue durée était perdu quand de fortes doses d'opioïdes étaient utilisées durant l'acte chirurgical [38]. D'où l'idée que les anesthésiologistes devraient choisir l'option d'une ALR adéquate pour permettre une réduction significative des doses intraopératoires d'opioïdes.

Dans le contexte clinique, il est intéressant de discerner l'ALR neuraxiale (épidurale) des blocs nerveux périphériques.

L'analgésie péridurale a été recommandée depuis de nombreuses années comme le gold standard pour la prise en charge de la douleur aiguë après chirurgies majeures comme les thoracotomies et laparotomies. Dans ces chirurgies, il a aussi été démontré que l'analgésie épidurale permettait une réduction des DCPC [32, 39, 40].

Dans une méta-analyse de 2013, Andreae et al ont analysés 23 études cliniques qui incluaient 1090 patients qui ont été suivis pour 6 mois et 441 pour un an. Le but de ces études cliniques était d'évaluer l'impact de l'analgésie épidurale sur le développement des DCPC. Les données de Andreae et al. favorisaient l'analgésie épidurale pour les chirurgies de thoracotomies et laparotomies (OR 0.33) tout comme pour les mastectomies (OR 0.37 pour les blocs para vertébraux et l'épidurale) [41]. Aucune donnée n'a cependant été apportée sur la durée nécessaire de l'analgésie épidurale pour avoir un impact sur les DCPC.

En ce qui concerne les blocs nerveux périphériques, plusieurs revues [41] concluaient que le petit nombre d'études et de patients, les multiples biais (chirurgies multiples, blocs différents...) ne permettaient pas de tirer une conclusion forte sur l'impact des blocs nerveux périphériques sur les DCPC.

Néanmoins, une étude observationnelle rapportait que l'anesthésie générale (AG) est un facteur de risque de développement de douleur aiguë après prothèse totale de hanche ou de genou avec un OR de 8.5 pour la douleur au repos et 9.0 pour la douleur à la mobilisation, quand on comparait aux patients opérés sous ALR (ALR) [42]. Les mêmes patients ont été suivis longitudinalement et les auteurs rapportent que l'ALR versus l'AG était capable de réduire le risque de DCPC à un an après chirurgie avec un OR de 2.5 en faveur de l'ALR [43]. Cependant, ces deux études combinaient épidurale et bloc nerveux périphériques (groupe ALR), mettant en exergue un doute persistant sur l'impact du bloc nerveux périphérique pour limiter le développement de DCPC.

En conclusion de cette section sur l'ALR, il semble probable que les techniques d'ALR procurent une meilleure qualité d'analgésie pour la douleur aiguë postopératoire. La plupart des revues publiées durant la dernière décennie pour savoir si l'ALR diminue l'incidence des DCPC sont encore sujettes à controverses et ne tirent pas de conclusion définitive. S'il semble probable que l'on peut

recommander l'analgésie épidurale pour diminuer les DCPC, ceci reste encore à prouver avec les blocs nerveux périphériques.

De futures études sont nécessaires. Le rôle de l'ALR sur l'immuno-modulation et la sensibilisation neuronale sera aussi à évaluer dans le futur.

## 4.2. Kétamine

Les revues systématiques comme les méta-analyses récentes rapportent que l'antagoniste des récepteurs NMDA, la kétamine, donnée en périopératoire, peut réduire la douleur aiguë postopératoire [44]. Il a aussi été démontré que la kétamine était capable de réduire l'OIH [34] pour 48hs après laparotomie majeure sans épidurale. Le régime d'administration intraveineux le plus commun pour la kétamine est : 0.2 à 0.5 mg/kg à l'induction d'anesthésie, puis moitié dose iv. toute les heures sans aucun bolus dans dernière heure de chirurgie. Ensuite la kétamine intraveineuse est souvent ajoutée pour 48hs à la pompe d'Analgésie Contrôlée par le Patient (ACP) à la concentration de 0.5 à 1mg/ml de la solution d'opioïdes utilisée pour l'ACP. Elle peut aussi être donnée à 0.2 mcg/kg/min dans une pompe séparée, ce qui peut sembler plus difficile à mettre en place dans les unités de soins hospitaliers.

Durant la dernière décennie, les résultats concernant le rôle de la kétamine intraveineuse donnée pendant  $\pm$  après la chirurgie et pour prévenir les DCPC ont été conflictuels. Une très belle étude a montré des résultats positifs en laparotomies à une époque où l'analgésie épidurale pour chirurgies majeures abdominales n'était pas largement utilisée [45]. Une revue systématique récente sur le sujet résume bien les quelques études faites sur ce topique [46]. Klatt et al. ont extrait 10 articles de la littérature pour leur meta-analyse et pour un total de 784 patients. Trois papiers (303 patients) montraient un effet de la kétamine sur les DCPC. Ils disaient : « Dans cette méta-analyse, seulement un des neuf estimations poolées de la douleur au repos ou au mouvement après 1, 3, 6 ou 12 mois, définie comme une valeur  $\geq 3$  sur une VAS de 0-10, indiquait une réduction significative et marginale de douleur ». Et ils concluaient qu'il n'y a actuellement pas assez d'évidence pour supporter une réduction des DCPC après utilisation de kétamine en périopératoire.

Une fois encore, comme avec l'ALR, la difficulté à conduire des études cliniques sur les DCPC amène à un très faible nombre d'études cliniques et un faible nombre de patients, et de multiples biais. Ceci rend toute conclusion issue des données actuelles très difficile à émettre. De plus amples études sont nécessaires ici aussi.

### 4.3. Autres agents modulateurs des récepteurs NMDA

- Le protoxyde d'azote ( $N_2O$ ) est aussi un antagoniste des récepteurs NMDA et a été rapporté comme capable de réduire l'OIH après chirurgie chez les rongeurs [47] et chez les hommes [48]. Néanmoins, il n'y a pas d'étude clinique qui a évalué le rôle du  $N_2O$  pour réduire les DCPC. Seulement une analyse rétrospective de données issues d'une étude désignée pour évaluer d'autres objectifs suggérait un probable effet préventif du  $N_2O$  intraopératoire sur les DCPC [49]. Ceci ne permet donc pas à l'heure actuelle de recommander le  $N_2O$  comme un agent intraopératoire qui pourrait diminuer l'incidence des DCPC.
- Le Magnésium est un ion qui est le bloqueur naturel des récepteurs NMDA quand ce récepteur est au repos, c'est-à-dire non activé. Une fois que le récepteur NMDA est activé, le magnésium quitte le récepteur-canal et laisse le calcium entrer dans le neurone postsynaptique au niveau spinal central, ce qui débute le processus de sensibilisation centrale. Le magnésium aurait pu être une stratégie pour bloquer les récepteurs NMDA dans le système nerveux central afin de réduire la douleur aiguë et pourquoi pas chronique après chirurgie. Pendant de nombreuses années, les études animales ont administré du magnésium intrathécal et ont rapporté que ce magnésium était capable de bloquer la douleur aiguë et l'hyperalgésie après chirurgie. Des revues récentes de la littérature chez l'homme montraient que le magnésium intrathécal était capable de réduire de façon très intéressante les douleurs aiguës après chirurgie [50], mais que le magnésium donne intraveineux ne présentait pas la même puissance [51]. Le fait que le magnésium iv. était moins convaincant pour diminuer les douleurs aiguës postopératoires pourrait être expliqué par une étude clinique de Mercieri M.

et al. [52]. Dans leur étude, Mercieri M. et al. rapportaient que le magnésium iv. ne traverse pas correctement la barrière hémato-méningée et que le magnésium donné intraveineux ne pourrait pas être une stratégie intéressante pour aider à traiter la douleur postopératoire si sa cible attendue est située au niveau central spinal, cible qu'il n'atteindrait que difficilement. En ce qui concerne les DCPC, il n'y a aucune étude évaluant l'impact du magnésium sur cet objectif à long terme.

#### 4.4. Gabapentine et prégabaline

Les gabapentinoïdes produisent une modulation inhibitrice de l'excitabilité neuronale en bloquant la sous-unité  $\alpha_2\text{-}\delta$  des canaux calciques voltage dépendants présynaptiques qui sont up-régulés dans les processus de sensibilisation. Leur efficacité dans le traitement de la douleur chronique d'origine neuropathique est bien reconnue, mais leur rôle dans la prévention des DCPC est encore débattu.

Bloquer cette cible présynaptique au niveau central pourrait diminuer l'excitabilité neuronale qui apparaît quand un haut niveau de douleur existe pendant et après chirurgie.

Les essais cliniques ont apporté des résultats controversés en démontrant une réduction dans l'incidence des DCPC avec la gabapentine à 3 et 6 mois après thoracotomie, césarienne, chirurgie cardiaque et mammaire, et après les amputations. D'un autre côté, deux revues ont indiqué que la prégabaline réduisait significativement l'incidence des DCPC après chirurgie cardiaque, du rachis, de la thyroïde, et du genou à trois mois (OR 0.70, 95 % CI 0.51 à 0.95) [53], et OR 0.09, 95 % CI 0.02 à 0.079 [54]).

La prégabaline 150-300mg était initiée avant la chirurgie et continuée à 75-150mg BID pour 2 à 14 jours. L'efficacité de la prégabaline à réduire l'incidence des DCPC semble être plus évidente que pour la gabapentine, bien que plus d'études soient nécessaires pour confirmer cet effet [55].

## 4.5. Inhibiteurs des Cyclo-Oxygénases

Il n'y a aucun doute que les anti-inflammatoires et l'acétaminophène font partie intégrante de la stratégie d'analgésie multimodale périopératoire dans la prise en charge des douleurs aiguës post-chirurgicales. Néanmoins, il n'y a pas de preuves que ces médicaments à elles seules peuvent réduire le développement des DCPC.

## 4.6. Alpha-2 agonists

Les agonistes alpha-2-adrénergiques comme la clonidine sont souvent utilisés pour traiter des douleurs aiguës ou chroniques malgré leurs effets indésirables hémodynamiques. Les études animales et aussi les études cliniques ont montré des résultats intéressants sur douleur aiguë et hyperalgésie postopératoires après administration i.v. ou intrathécale de clonidine. Néanmoins, il n'existe pas d'étude évaluant l'effet de la clonidine peropératoire sur les DCPC.

# 5. Conclusion sur les stratégies périopératoires visant à limiter le risque de DCPC

---

Les DCPC représentent un phénomène bio-psycho-social complexe et il n'existe aucune mesure préventive complètement validée à ce jour. Cependant, la plupart des interventions décrites ci-dessus pourraient potentiellement réduire l'incidence des DCPC et sont faciles d'utilisation par l'anesthésiologiste dans sa pratique quotidienne. Elles pourraient donc être des options utilisables quand le risque de DCPC est significatif.

Les stratégies préventives devraient cibler soit [1] des interventions à haut risque de chronicisation comme les amputations de membres, les mastectomies radicales, les thoracotomies, les laparotomies ou quand un dommage nerveux est anticipé lors de la chirurgie, ou soit [2] des interventions à risque de chronicisation modéré chez des patients à facteurs de risque avérés comme le jeune âge, le sexe

féminin, la forte intensité douloureuse peropératoire, et l'utilisation significative des opioïdes.

L'ALR devrait être utilisée autant que possible en absence de contre-indication, spécialement pour les thoracotomies et les chirurgies mammaires extensives. Une infusion continue péri-neurale / épidurale d'anesthésiques locaux est préférée à une administration unique.

L'ALR devrait être débutée avant l'incision chirurgicale et continue pour 24-72h après la chirurgie. Les fortes doses d'opioïdes intraopératoires devraient être évitées quand possible. Les opioïdes périopératoires doivent être utilisés afin de couvrir les stimuli douloureux non couverts par l'ALR.

La kétamine intraveineuse peut être ajoutée pour réduire encore plus la sensibilisation centrale, spécialement quand la procédure est extensive ou nécessite l'utilisation d'opioïdes malgré l'ALR, ou quand l'ALR n'est pas réalisable.

En plus de l'ALR, une approche multimodale analgésique utilisant acétaminophène, anti-inflammatoires et opioïdes est suggérée. La littérature ne supporte pour le moment pas clairement l'utilisation des gabapentinoïdes pour prévenir les DCPC. Cependant ils devraient être maintenus chez les patients qui en consommaient en préopératoire.

## Références

---

- [1] Macrae WA, Davies HT. Chronic Postsurgical Pain. In Crombie IK, Croft PR, et al (editors) *Epidemiology of Pain* Seattle, IASP Press. 1999.
- [2] Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth.* 2008 Jul;101(1):77-86. PubMed PMID: 18434337.
- [3] Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006 May 13;367(9522):1618-25. PubMed PMID: 16698416. Epub 2006/05/16. eng.
- [4] Cregg R, Anwar S, Farquhar-Smith P. Persistent postsurgical pain. Current opinion in supportive and palliative care. 2013 Jun;7(2):144-52. PubMed PMID: 23591162.
- [5] Van de Ven TJ, John Hsia HL. Causes and prevention of chronic postsurgical pain. Current opinion in critical care. 2012 Aug;18(4):366-71. PubMed PMID: 22732437.
- [6] Johansen A, Romundstad L, Nielsen CS, Schirmer H, Stubhaug A. Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromso study. *Pain.* 2012 Jul;153(7):1390-6. PubMed PMID: 22445291. Epub 2012/03/27. eng.
- [7] Buvanendran A. Persistent postoperative pain after surgery. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management.* 2011;15:81-2.
- [8] Schug SA. Persistent post-surgical pain: a view from the other side of the fence. *Pain.* 2012 Jul;153(7):1344-5. PubMed PMID: 22424875. Epub 2012/03/20. eng.

- [9] Pavlin DJ, Sullivan MJ, Freund PR, Roesen K. Catastrophizing: a risk factor for postsurgical pain. *Clin J Pain*. 2005 Jan-Feb;21(1):83-90. PubMed PMID: 15599135.
- [10] Hanley MA, Jensen MP, Ehde DM, Hoffman AJ, Patterson DR, Robinson LR. Psychosocial predictors of long-term adjustment to lower-limb amputation and phantom limb pain. *Disability and Rehabilitation*. 2004 Jul 22-Aug 5;26(14-15):882-93. PubMed PMID: 15497917.
- [11] Jensen MP, Ehde DM, Hoffman AJ, Patterson DR, Czerniecki JM, Robinson LR. Cognitions, coping and social environment predict adjustment to phantom limb pain. *Pain*. 2002 Jan;95(1-2):133-42. PubMed PMID: 11790476.
- [12] Raja SN, Jensen TS. Predicting postoperative pain based on preoperative pain perception: are we doing better than the weatherman? *Anesthesiology*. 2010 Jun;112(6):1311-2. PubMed PMID: 20502114. Pubmed Central PMCID: 2884220. Epub 2010/05/27. eng.
- [13] Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain*. 1996 Mar;12(1):50-5. PubMed PMID: 8722735.
- [14] Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, Rankin AL, Nemmani KV, Lariviere WR, et al. The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003 Apr 15;100(8):4867-72. PubMed PMID: 12663858. Pubmed Central PMCID: 153647.
- [15] Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain*. 2013 Jan;154(1):95-102. PubMed PMID: 23273105.
- [16] 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 Jul;153(7):1478-83. PubMed PMID: 22560289. Epub 2012/05/09. eng.
- [17] Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in neurosciences*. 2003 Dec;26(12):696-705. PubMed PMID: 14624855.
- [18] Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nature neuroscience*. 2007 Nov;10(11):1361-8. PubMed PMID: 17965656.
- [19] Romero A, Romero-Alejo E, Vasconcelos N, Puig MM. Glial cell activation in the spinal cord and dorsal root ganglia induced by surgery in mice. *European journal of pharmacology*. 2013 Feb 28;702(1-3):126-34. PubMed PMID: 23396227.
- [20] Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? *Pain*. 2013 Dec;154 Suppl 1:S10-28. PubMed PMID: 23792284. Pubmed Central PMCID: 3858488.
- [21] Eisenach JC. Preventing chronic pain after surgery: who, how, and when? *Reg Anesth Pain Med*. 2006 Jan-Feb;31(1):1-3. PubMed PMID: 16418016. Epub 2006/01/19. eng.
- [22] Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-15. PubMed PMID: 20961685. Pubmed Central PMCID: 3268359.
- [23] Wen YR, Tan PH, Cheng JK, Liu YC, Ji RR. Microglia: a promising target for treating neuropathic and postoperative pain, and morphine tolerance. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2011 Aug;110(8):487-94. PubMed PMID: 21783017. Pubmed Central PMCID: 3169792.
- [24] Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009 Sep;10(9):895-926. PubMed PMID: 19712899. Pubmed Central PMCID: 2750819.
- [25] Cabanero D, Celerier E, Garcia-Nogales P, Mata M, Roques BP, Maldonado R, et al. The pronociceptive effects of remifentanyl or surgical injury in mice are associated with a decrease in delta-opioid receptor mRNA levels: Prevention of the nociceptive response by on-site delivery of enkephalins. *Pain*. 2009 Jan;141(1-2):88-96. PubMed PMID: 19058913.
- [26] Cabanero D, Campillo A, Celerier E, Romero A, Puig MM. Pronociceptive effects of remifentanyl in a mouse model of postsurgical pain: effect of a second surgery. *Anesthesiology*. 2009 Dec;111(6):1334-45. PubMed PMID: 19934880.

- [27] Richebe P, Rivat C, Laulin JP, Maurette P, Simonnet G. Ketamine improves the management of exaggerated postoperative pain observed in perioperative fentanyl-treated rats. *Anesthesiology*. 2005 Feb;102(2):421-8. PubMed PMID: 15681961.
- [28] Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB, Celerier E, Pain L, Simonnet G. Fentanyl enhancement of carrageenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats: prevention by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine. *Anesthesiology*. 2002 Feb;96(2):381-91. PubMed PMID: 11818772.
- [29] Celerier E, Gonzalez JR, Maldonado R, Cabanero D, Puig MM. Opioid-induced hyperalgesia in a murine model of postoperative pain: role of nitric oxide generated from the inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology*. 2006 Mar;104(3):546-55. PubMed PMID: 16508403.
- [30] Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014 Jun;112(6):991-1004. PubMed PMID: 24829420.
- [31] Richebe P, Pouquet O, Jelacic S, Mehta S, Calderon J, Picard W, et al. Target-controlled dosing of remifentanyl during cardiac surgery reduces postoperative hyperalgesia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011 Dec;25(6):917-25. PubMed PMID: 21641819.
- [32] 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 Aug;24(4):608-16. PubMed PMID: 20005744.
- [33] Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006 Mar;104(3):570-87. PubMed PMID: 16508405.
- [34] Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005 Jul;103(1):147-55. PubMed PMID: 15983467.
- [35] Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth*. 1999 Sep;46(9):872-7. PubMed PMID: 10490157.
- [36] 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 Oct;109(4):616-22. PubMed PMID: 22831889.
- [37] Rivat C, Bollag L, Richebe P. Mechanisms of regional anaesthesia protection against hyperalgesia and pain chronicization. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013 Aug 29. PubMed PMID: 23995064.
- [38] Meleine M, Rivat C, Laboureyras E, Cahana A, Richebe P. Sciatic nerve block fails in preventing the development of late stress-induced hyperalgesia when high-dose fentanyl is administered perioperatively in rats. *Reg Anesth Pain Med*. 2012 Jul-Aug;37(4):448-54. PubMed PMID: 22660486.
- [39] 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 Jan;94(1):11-5, table of contents. PubMed PMID: 11772793.
- [40] 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 Oct;103(4):813-20. PubMed PMID: 16192774.
- [41] Andreae MH, Andreae DA. Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery. *Cochrane database of systematic reviews*. 2012;10:CD007105. PubMed PMID: 23076930.
- [42] Liu SS, Buvanendran A, Rathmell JP, Sawhney M, Bae JJ, Moric M, et al. Predictors for moderate to severe acute postoperative pain after total hip and knee replacement. *International orthopaedics*. 2012 Nov;36(11):2261-7. PubMed PMID: 22842653. Pubmed Central PMCID: 3479283.

- [43] Liu SS, Buvanendran A, Rathmell JP, Sawhney M, Bae JJ, Moric M, et al. A cross-sectional survey on prevalence and risk factors for persistent postsurgical pain 1 year after total hip and knee replacement. *Reg Anesth Pain Med.* 2012 Jul-Aug;37(4):415-22. PubMed PMID: 22660483.
- [44] Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth.* 2011 Oct;58(10):911-23. PubMed PMID: 21773855.
- [45] De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain.* 2001 Jun;92(3):373-80. PubMed PMID: 11376910.
- [46] Klatt E, Zumbunn T, Bandsschapp O, Girard T, Ruppen W. Intra- and postoperative intravenous ketamine does not prevent chronic pain: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Pain.* 2015;7:42-54.
- [47] Richebe P, Rivat C, Creton C, Laulin JP, Maurette P, Lemaire M, et al. Nitrous oxide revisited: evidence for potent antihyperalgesic properties. *Anesthesiology.* 2005 Oct;103(4):845-54. PubMed PMID: 16192778.
- [48] Echevarria G, Elgueta F, Fierro C, Bugeo D, Faba G, Iniguez-Cuadra R, et al. Nitrous oxide (N<sub>2</sub>O) reduces postoperative opioid-induced hyperalgesia after remifentanyl-propofol anaesthesia in humans. *Br J Anaesth.* 2011 Dec;107(6):959-65. PubMed PMID: 21965050.
- [49] Chan MT, Wan AC, Gin T, Leslie K, Myles PS. Chronic postsurgical pain after nitrous oxide anaesthesia. *Pain.* 2011 Nov;152(11):2514-20. PubMed PMID: 21889262.
- [50] Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. The analgesic efficacy and safety of neuraxial magnesium sulphate: a quantitative review. *Anaesthesia.* 2013 Feb;68(2):190-202. PubMed PMID: 23121635.
- [51] Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia.* 2013 Jan;68(1):79-90. PubMed PMID: 23121612.
- [52] Mercieri M, De Blasi RA, Palmisani S, Forte S, Cardelli P, Romano R, et al. Changes in cerebrospinal fluid magnesium levels in patients undergoing spinal anaesthesia for hip arthroplasty: does intravenous infusion of magnesium sulphate make any difference? A prospective, randomized, controlled study. *Br J Anaesth.* 2012 Aug;109(2):208-15. PubMed PMID: 22661752.
- [53] Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane database of systematic reviews.* 2013;7:CD008307. PubMed PMID: 23881791.
- [54] Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2012 Aug;115(2):428-42. PubMed PMID: 22415535.
- [55] Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg.* 2010 Apr 1;110(4):1180-5. PubMed PMID: 20103545.

## 6. Résumé

---

### 6.1 But

Ce manuscrit, basé sur les publications actualisées de la littérature, propose des stratégies pharmacologiques qui pourraient réduire la sensibilisation neuronale postopératoire et les Douleurs Chroniques Post-Chirurgicales (DCPC).

### 6.2. Résultats principaux

Les DCPC ont été définies par l'International Association for the Study of Pain (IASP) comme un inconfort clinique qui dure plus de 2 mois après la chirurgie. Des revues récentes de la littérature ont rapporté que 10 à 50 % des patients développent des DCPC, 2 à 10 % étant des DCPC handicapantes à 6 mois postopératoires.

Des interventions préventives devraient cibler tous les types de chirurgie, mais une attention spécifique devrait être portée sur les chirurgies qui sont associées à un haut risque de sensibilisation à la douleur et de DCPC.

L'Anesthésie LocoRégionale (ALR) devrait être utilisée autant que possible en l'absence de contre-indication. Une infusion continue péri-neurale/épidurale d'anesthésiques locaux est préférable à une injection unique. Elle devrait être initiée avant l'incision chirurgicale puis continuée pour au moins 24-72hs après chirurgie. Les opioïdes périopératoires devraient être utilisés pour traiter les stimuli nociceptifs non couverts par l'ALR. Une infusion intraveineuse de kétamine pourrait être ajoutée pour réduire encore plus la sensibilisation neuronale, spécialement quand la procédure est extensive ou quand l'ALR est contre-indiquée ou non réalisable. Une approche multimodale est bien sur toujours suggérée. La littérature ne supporte pas fortement l'utilisation des gabapentinoïdes pour prévenir les PPSP. Cependant ils seraient à maintenir chez les patients qui les utilisent déjà en préopératoire.

Conclusions : le développement de chirurgies mini-invasives et l'utilisation d'une analgésie périopératoire basée sur l'ALR, l'approche multimodale et les antagonistes NMDA devrait être une stratégie permettant une réduction de l'incidence des DCPC.