



## Hyperalgésie et chronicisation de la douleur en postopératoire

**Dr Christian Dualé /** Médecin des Hôpitaux, Anesthésiste - Réanimateur  
CHU de Clermont-Ferrand, Centre de Pharmacologie Clinique; Inserm CIC 501

Ces deux thèmes, dont nous verrons le degré d'intrication qui les lie, sont actuellement au centre d'un débat dans le monde de l'anesthésie, pouvant influencer la pratique de cette spécialité impliquée dans les actions de prévention. Au-delà de cette spécialité, la chronicisation de la douleur postopératoire suscite en soi un intérêt croissant, tant chez les chirurgiens que tous les praticiens confrontés en première ou deuxième ligne aux plaintes des patients. Cette revue a pour but de faire le point sur les données épidémiologiques actuelles, les mécanismes physiopathologiques invoqués, et les possibilités préventives.

### Chronicisation de la douleur postopératoire: une notion récente?

En 2001, W.A. Macrae, à la suite d'une enquête réalisée par son équipe dans le nord de la Grande-Bretagne, publiait une revue dans laquelle il reconnaissait que le problème de la douleur chronique post-chirurgicale (DCPC) avait été négligé bien que, deux ans auparavant, un chapitre entier de *Epidemiology of Pain* (IASP Press) recensant déjà 400 références bibliographiques y fût consacré<sup>[38]</sup>. À cette occasion, cet auteur a proposé une définition de la DCPC: douleur survenant après une chirurgie et inexistant avant le geste, à l'exclusion d'autres étiologies (cancer évolutif, infection chronique...), et durant depuis au moins deux mois. Dix ans plus tard, le même auteur constate que la DCPC, bien que phénomène confirmé, reste encore inconnue et probablement sous-estimée<sup>[39]</sup>. Depuis, une enquête française rapporte que près de 15 % des nouveaux motifs de consultation spécialisées d'algologie ont un lien

direct avec la chirurgie<sup>[8]</sup>. Des revues publiées dans des journaux à haut facteur d'impact, ainsi que des recommandations d'experts français, ont repris le thème, en associant des suggestions de méthodes préventives<sup>[14,20,33]</sup>. Si la DCPC est un concept émergent sans être vraiment nouveau, la douleur chronique survenant à la suite d'un traumatisme est connue au moins depuis que S.W. Mitchell, observateur des blessés de la Guerre de Sécession, a défini la « causalgie ». Deux processus différents semblent impliqués dans ces douleurs persistantes après traumatisme ou chirurgie: la neuropathie périphérique, et le « syndrome douloureux régional complexe »<sup>[20,50]</sup>, auxquels s'ajoutent les notions de sensibilisation centrale (SC) et d'hyperalgie induite par les opiacés (HIO)<sup>[67]</sup>. Les questions actuelles sont:

- quel est le risque actuel de DCPC pour un type de patient donné,
- quelle est la part de tel ou tel type de mécanisme pour tel type de DCPC,
- y a-t-il des moyens efficaces de prévention?



## Des mécanismes intriqués ?

La plupart des données proviennent de la recherche animale, et leur confirmation chez l'homme est rendue difficile par l'impossibilité éthique ou technique de réaliser certaines explorations fonctionnelles indispensables à la connaissance. Les modèles animaux sont incomplètement prédictifs et chaque type de mécanisme invoqué est généralement étudié isolément. Il en résulte des faisceaux d'arguments, le niveau de preuve en clinique humaine étant souvent insuffisant. La figure 1 présente une synthèse de ces mécanismes.

### La sensibilisation centrale (SC) per-opératoire

Elle suppose une activation majeure du système nociceptif, sans qu'il y ait à proprement parler de lésion du système, hormis l'agression tissulaire périphérique de la chirurgie. Elle est théoriquement sollicitée lors de la chirurgie, notamment quand le chemin est laissé libre aux afférences périphériques. Elle se caractérise par l'activation d'une séquence impliquant successivement l'acti-

tion de réseaux nociceptifs normaux, une modulation complexe associant sensibilisation et régulation et une modification durable des structures nociceptives [67]. Les mécanismes mis en jeu comportent une cascade neurochimique complexe qui implique l'activation des récepteurs et canaux excitateurs, puis de processus à type de potentialisation à long terme des neurones nociceptifs médullaires (notamment des neurones à convergence). Ses conséquences cliniques sont l'hyperalgésie, l'allodynie et l'extension des champs récepteurs du nocicepteur périphérique.

Les conséquences cliniques de la SC sont difficilement chiffrables, même si les signes caractéristiques sont retrouvés après chirurgie, notamment l'hyperalgésie secondaire à distance de la cicatrice [15,36]. La SC peut aussi expliquer une douleur postopératoire plus importante, et/ou une augmentation de la demande en analgésiques après chirurgie, notamment en opiacés. Si l'on considère qu'une action efficace d'analgésie préventive (*preemptive analgesia*) est une action peropératoire qui réduit sensiblement les

conséquences de la SC, et qu'on quantifie les effets d'une telle prévention (p.ex. réduction de moitié des scores de douleur) [36], on peut toutefois appréhender l'importance du processus. Le rôle de la SC dans la chronicisation est plus difficile à cerner. Dans certaines études, un lien apparaît entre les signes évocateurs de SC et la persistance de la douleur plusieurs mois après la chirurgie [15,36]. Dans ce modèle de chirurgie colique, la DCPC n'est toutefois pas très détaillée, et l'efficacité des opiacés chez les patients algiques ne plaide pas en faveur d'un mécanisme neuropathique. Le lien entre SC et DCPC n'est d'ailleurs pas universellement démontré : dans le même modèle chirurgical (la thoracotomie), l'association entre douleur postopératoire immédiate et douleur à distance n'est pas toujours retrouvée [18].

### L'hyperalgésie induite par les opiacés (HIO)

L'HIO, observée dans des travaux précliniques [52,67], a été identifiée au décours de chirurgies pour lesquelles de fortes doses d'opiacés ont été administrées en per-opératoire en cours d'anesthésie générale, avec des molécules

Figure 1 : des mécanismes intriqués

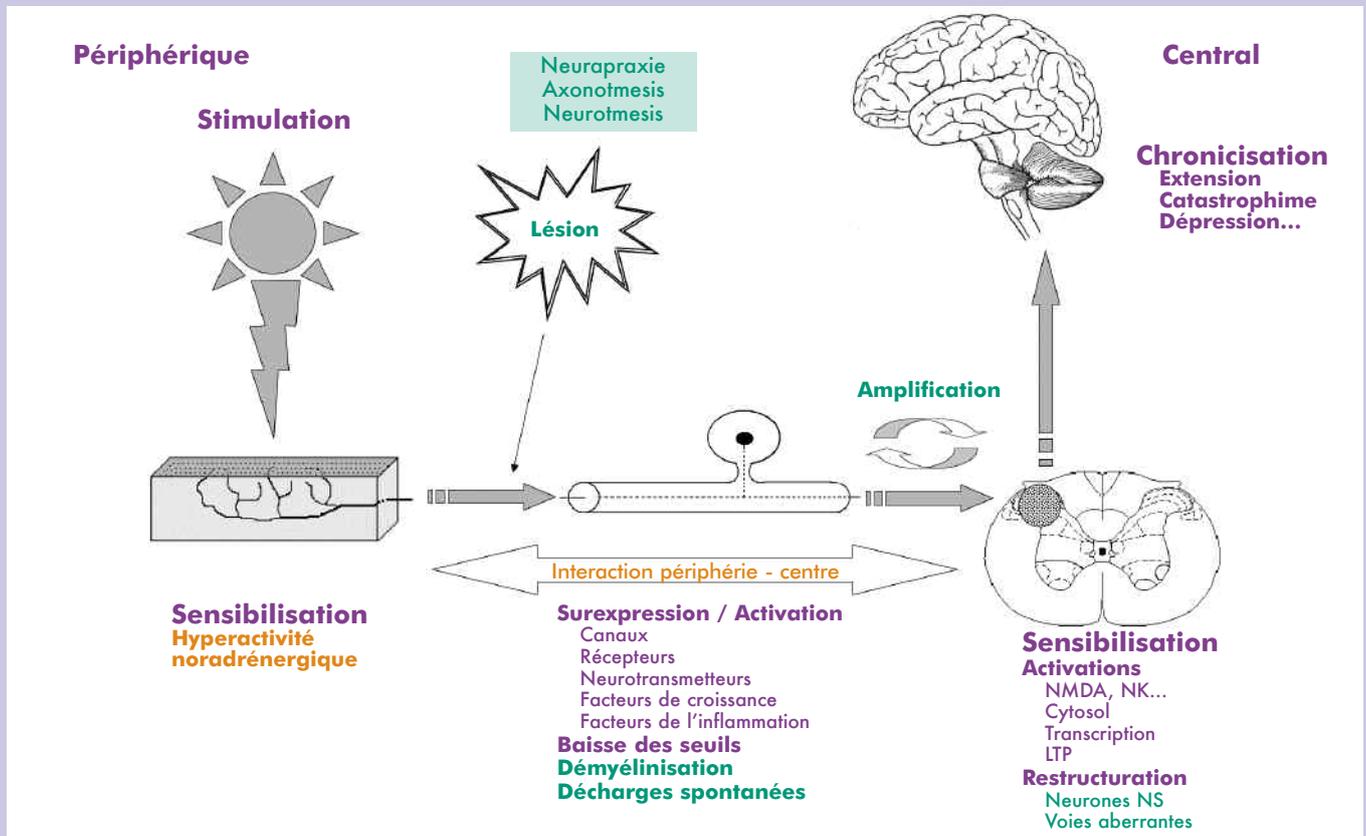


Figure 1. Synthèse des mécanismes de la douleur chronique post-chirurgicale (DCPC). En violet sont représentés les processus physiologiques ainsi que les processus communs à tous les syndromes impliqués, incluant la sensibilisation centrale ; en vert, ceux spécifiques de la neuropathie ; en orange, ceux spécifiques de l'algoneurodytrophie. Certains dessins (cerveau, coupe médullaire) sont extraits de Henry Gray, *Anatomy of the Human Body*, <http://www.bartleby.com/107>.

diverses [13,26,29]. Cliniquement, elle n'est en fait pas très distinguable de la SC, car :

- elle recrute des processus neuronaux communs, notamment l'activation des récepteurs NMDA,
- elle se traduit cliniquement par des signes proches, comme l'augmentation de la demande post-opératoire en opiacés,
- les thérapeutiques qui limitent les deux processus sont les mêmes, à savoir les médicaments anti-hyperalgiques et le blocage des afférences nociceptives.

L'une des conséquences les plus palpables de l'HIO, l'élévation de la demande en opiacés, est elle-même discutable en termes de pertinence : quelles conséquences réelles a une consommation de 30 à 50 % supérieure en morphine ? On peut supposer qu'il en résulte plus d'effets indésirables (nausées, vomissements...) et plus d'échecs d'analgésie (très probables si les dispositifs d'auto-administration sont trop bridés). Mais les techniques visant à réduire l'HIO (comme l'apport de kétamine) n'ont jusqu'ici pas toujours réussi à montrer de réduction de ces effets indésirables [3]. Le rôle de l'HIO est incertain en cas de chirurgie mineure [66], ou si l'on a bloqué la voie afférente par une anesthésie locorégionale [27]. L'HIO est fréquemment citée comme un facteur possible de DCPC, mais, pour les mêmes motifs que pour la SC, ceci est difficile à déterminer.

### La neuropathie périphérique

Son rôle dans la survenue d'un certain nombre de DCPC est très probable. Nombre de chirurgies nécessitent des dissections délabrantes, ne pouvant épargner l'intégrité des fibres nerveuses périphériques, et certaines chirurgies créent des dysfonctions nerveuses identifiées par des explorations fonctionnelles peropératoires (nerf intercostal au cours de la thoracotomie) [40,53]. Certains types de DCPC sont accompagnés de signes fortement évocateurs de neuropathie (douleurs paroxystiques, hypoesthésie, allodynie dynamique, douleurs spontanées brûlantes ou constrictives, sensation de « pièce manquante » (fantôme) ; les chirurgies les plus pourvoyeuses sont la mastectomie, la thoracotomie, la hernioraphie, et l'amputation de membre (cf. paragraphe « Synthèse » page 4). Les explorations fonctionnelles réalisées dans certains contextes de DCPC ont révélé des altérations de la fonction des fibres périphériques et/ou de la perception de certaines sensations à la stimulation de la région péri-cicatricielle ; une baisse des seuils mécaniques et une élévation des seuils thermiques chauds sont retrouvées après hernioraphie, mastectomie, chirurgie mandibulaire et thoracotomie [2,18,24,28]. Enfin, un contexte post-chirurgical est retrouvé chez

**Tableau 1 : chirurgies à risque et niveau de risque supposé**

Chirurgie	%	NP	AND	
<b>Abdominale</b>	Cholécystectomie	3 - 20	±	
	Amputation périnéale	?	±	
	Colectomie par laparotomie	25		
	Hernioraphie inguinale	4 - 53	++	
<b>Gynécologique</b>	Mastectomie	22 - 49	+++	
	Hystérectomie	5 - 32	±	
	Césarienne	6	±	
<b>Thoracique</b>	Thoracotomie	20 - 80	+++	
	Sternotomie	28 - 56	+	
<b>Vasculaire</b>	Saphénectomie	4 - 27	++	
<b>Tête et cou</b>	Endodontie	3 - 13	+	
	Avulsions dentaires	?	+++	
	Ostéotomie mandibulaire	?	+++	
<b>Orthopédie</b>	Prélèvement greffon iliaque	?	+	
	Prothèse totale de hanche	13 - 28	+	
	Arthroscopie de genou	2,3 - 4, 30	+	++
	Chirurgie du genou	0,8 - 13	+	++
	Amputation de membre	60	+++	
	Traumatismes du membre inférieur	16 - 77	+	+
	Chirurgie de la cheville	13,6		++
	Fracture du poignet	7 - 37		++
	Cure mal. de Dupuytren	4,5 - 40		++
	Canal carpien	2,1 - 5		++

% : prévalence supposée, sans précision de délai (en italique : algoneurodystrophie) ;  
 NP : origine neuropathique (le nombre de croix symbolise de nombre d'arguments parmi les suivants : lésion nerveuse identifiée, critères cliniques évocateurs, arguments paracliniques ; ± : peu d'arguments) ;  
 AND : risque d'algoneurodystrophie (+ : cas rapportés ; ++ études de prévalence).

de nombreux patients inclus dans les études testant les thérapeutiques visant à réduire la douleur neuropathique.

La neuropathie périphérique implique une cascade de mécanismes faisant suite à la lésion nerveuse. Certains sont communs à d'autres pathologies algogènes, mais beaucoup sont spécifiques [35] : surexpression et/ou une hyperactivité de canaux impliqués dans la transmission de l'influx nerveux ou du message thermique extérieur [4] ; mise en jeu de médiateurs de l'inflammation et de facteurs de croissance [46] ; sensibilité accrue des fibres nociceptives [22,35] ; interactions entre la zone lésée et les corps cellulaires des neurones périphériques [46] ; extension de la pathologie à des fibres non lésées, voire à des voies nerveuses parallèles [17,59] ; développement d'allodynie tardive révélée par une stimulation répétée du champ périphérique [16]. À terme, des processus médullaires complexes et plus ou moins durables, dont certains ressemblent à ceux que l'on observe dans la SC (notamment neurochimiques), d'autres étant très spécifiques (comme l'hyperexcitabilité des neurones nociceptifs-spécifiques de la

couche superficielle) [47] ; à noter que certains phénomènes observés dans la SC (potentialisation à long terme) sont absents dans le modèle neuropathique [57]. Enfin, l'extension supra-spinale est possible dès que la douleur neuropathique devient forte ou durable.

Restent à préciser la nature physique (section, écrasement, étirement/lacération, compression ?) ou anatomopathologique (altération fonctionnelle temporaire ou neurapraxie ; démyélinisation ; section axonale ou axonotmésis ; section nerveuse ou neurotmésis) des lésions initiales, la capacité des modèles animaux à reproduire ce qui se passe dans telle ou telle chirurgie, et de fait la prédictivité des essais thérapeutiques précliniques, la cinétique des mécanismes impliqués, qui peut indiquer à quel(s) moment(s) peuvent s'appliquer des actions préventives, et enfin le rôle réel de facteurs confondants, comme les traitements du cancer. Les modèles animaux existants induisent des lésions souvent définitives, ce qui n'est pas toujours le cas au cours de la chirurgie. Il est probablement nécessaire de développer

à l'avenir des modèles qui se rapprochent plus de la réalité, à supposer qu'on connaisse mieux cette réalité. À titre d'exemple, la compression temporaire du nerf intercostal au cours de la thoracotomie a été modélisée chez le rat, mais les signes observés sont malheureusement inconstants et la technique difficile [10].

### L'algoneurodystrophie

Connue aussi sous le nom de syndrome douloureux régional complexe de type I ou de dystrophie réflexe sympathique, elle représente un cadre nosologique spécifique dans lequel l'activité des fibres nerveuses orthosympathiques noradrénergiques et le psychisme jouent un grand rôle [50]. Ses signes cliniques sont (outre la douleur spontanée, l'allodynie et l'hyperalgésie) l'existence spécifique d'œdème local, d'hyperhidrose et de changements vasomoteurs. Les chirurgies à risque et le niveau supposé de risque sont répertoriés dans le tableau 1.

### Synthèse

Le tableau 1 cite les chirurgies pour lesquelles une documentation est disponible, en termes de prévalence et de mécanismes supposés de DCPC [6,7,11,19,20,28,30,32,36-39,41,43,44,49,50,56,61,63]. Il n'y a pas à proprement parler de preuve de DCPC liée pour tout ou partie à un processus de SC ou d'HIO; on peut toutefois supposer que toute chirurgie majeure et/ou nécessitant de fortes doses d'opiacés en peropératoire est concernée.

### Les axes de la prévention

Ils ne sont actuellement suggérés que par des faisceaux d'hypothèses, parfois renforcés par des essais thérapeutiques précliniques ou cliniques pilotes [33]. Dans l'attente de plus de preuves, les praticiens doivent se contenter de stratégies sûres et compatibles avec leur pratique courante, si possible multimodales.

### Limiter la lésion nerveuse

Seule une amélioration des techniques opératoires peut faire espérer une prévention radicale, malheureusement limitée par des contraintes techniques. La recherche dans ce domaine est émergente, et rendue difficile par la nature même du facteur à étudier (problèmes de randomisation, d'insu, de variabilité du geste selon l'opérateur); de plus, chaque chirurgie étant un modèle en soi, il est illogique que les futurs essais incluent des patients opérés de gestes différents. Les améliorations proposées sont la préservation dirigée des nerfs concernés [12,38,49], ou l'abord endoscopique [1,25].

### Bloquer l'activation périphérique de la neuropathie

Une telle action, pour être efficace, doit en théorie couvrir toute la période d'activation, laquelle dure au moins plusieurs jours dans les modèles connus. Ainsi ont été proposés:

- la mise au repos de tout ou partie de la fibre par des anesthésiques locaux; les arguments favorables sont de nature préclinique [69] et clinique, observationnelle [5,45,65] ou comparative pilote [31,36,58];
- des traitements topiques ciblés, comme avec la clonidine (agoniste  $\alpha_2$  + anesthésique local) [54] ou les agents actifs sur les récepteurs au chaud TRPV1 [34].

### Bloquer l'activation centrale de la neuropathie

Cette action suppose également que l'on connaisse la cinétique exacte du processus. Or, il semble que celui-ci ne soit pas précoce et bref, comme le montre la cinétique de l'allodynie dynamique après thoracotomie (développement entre 2 et 6 semaines) [18]; or, ceci rendrait en théorie illusoire l'effet de traitements trop brefs (c.à.d. périopératoires immédiats). Ici encore, plusieurs solutions sont étudiées:

- les inhibiteurs des récepteurs NMDA (kétamine, amantadine...): malgré des arguments précliniques [9], les essais cliniques pilotes donnent des résultats contrastés, selon les modèles et les protocoles d'administration étudiés [19,21,64,68];
- les anticalciques centraux (gabapentine, prégabaline), efficaces en régime curatif [60,62], mais sans effet en prévention par une cure précoce [42];
- les anti-inflammatoires (non stéroïdiens ou à cible microgliale comme les corticoïdes ou la tétracycline) sont l'objet de travaux émergents encore peu concluants [48,51,55].

### Bloquer la sensibilisation centrale et/ou l'hyperalgésie induite par les opiacés

Deux types de stratégies sont présumées efficaces sur la SC comme l'HIO, avec des éléments encourageants en termes de prévention de la DCPC:

- l'anesthésie locorégionale peropératoire, qui à la fois protège les nocicepteurs médullaires et réduit les besoins peropératoires en opiacés [23,36];
- l'usage d'anti-NMDA en per et/ou postopératoire [15].

### Prévenir l'algoneurodystrophie

Les mesures préventives proposées dans les chirurgies à risque (cf. tableau 1) ne bénéficient pour la plupart pas d'un niveau de preuve élevé qui serait issu d'essais cliniques bien dimensionnés. C'est le cas notamment pour des pratiques telles que

l'anesthésie locorégionale, ou l'optimisation de l'analgésie postopératoire de qualité, qui à vrai dire ont déjà la faveur des anesthésistes. De façon plus marginale, on peut citer le bloc anesthésique du ganglion stellaire et l'anesthésie loco-régionale intraveineuse à la clonidine en cas de réintervention dans le même territoire. Enfin, une cure de vitamine C à la dose de 50 mg/jour per os pendant 50 jours a été testée contre placebo après traitement orthopédique de fracture du poignet, avec pour effet une réduction du risque de 22 à 7 %, mais ici encore l'essai était de petite taille [50].

### Conclusion

Les questions intriquées de l'hyperalgésie et de la chronicisation de la douleur en postopératoire sont étayées par de nombreuses hypothèses issues de la recherche préclinique, plus ou moins argumentées par des données épidémiologiques émergentes. Les hypothèses en question, ainsi que quelques essais cliniques récents mais généralement peu dimensionnés, permettent de suggérer des pistes préventives. On peut citer, à titre d'exemple, la pratique de l'anesthésie loco-régionale ou l'emploi de stratégies pharmacologiques anti-hyperalgésiques (kétamine, réduction des doses d'opiacés peropératoires). Dans l'attente de plus de certitudes, l'accent doit être mis sur des stratégies sûres et compatibles avec la pratique courante, si possible multimodales. Il reste que, parmi les mécanismes invoqués dans la DCPC, la neuropathie périphérique est la plus difficile à prévenir pharmacologiquement, ce qui renvoie dans le camp des chirurgiens la mission de rechercher des méthodes pour diminuer les lésions nerveuses, avec tous les problèmes méthodologiques inhérents aux essais contrôlés sur les techniques chirurgicales. ■

## Bibliographie

1. Aasvang E, Kehlet H (2005) Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth*;95:69-76.
2. Aasvang EK, Brandsborg B, Christensen B et al. (2008) Neurophysiological characterization of postherniotomy pain. *Pain*;137:173-81.
3. Bell RF, Dahl JB, Moore RA et al. (2005) Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand*;49:1405-28.
4. Biggs JE, Yates JM, Loescher AR et al. (2007) Vanilloid receptor 1 (TRPV1) expression in lingual nerve neuromas from patients with or without symptoms of burning pain. *Brain Research*;1127:59-65.
5. Brandsborg B, Nikolajsen L, Hansen CT et al. (2007) Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology*;106:1003-12.
6. Brandsborg B, Nikolajsen L, Kehlet H et al. (2008) Chronic pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*;52:327-31.
7. Bruce J, Poobalan AS, Smith WC et al. (2004) Quantitative assessment of chronic postsurgical pain using the McGill Pain Questionnaire. *Clin J Pain*;20:70-5.
8. Bruxelles J (2007) Epidémiologie des douleurs neuropathiques. Résultats de l'étude observationnelle de la SFETD. *Douleurs*;8:1537.
9. Burton AW, Lee DH, Saab C et al. (1999) Preemptive intrathecal ketamine injection produces a long-lasting decrease in neuropathic pain behaviors in a rat model. *Reg Anesth Pain Med*;24:208-13.
10. Buvanendran A, Kroin JS, Kerns JM et al. (2004) Characterization of a new animal model for evaluation of persistent postthoracotomy pain. *Anesth Analg*;99:1453-60.
11. Castillo RC, MacKenzie EJ, Wegener ST et al. (2006) Prevalence of chronic pain seven years following limb threatening lower extremity trauma. *Pain*;124:321-9.
12. Cerfolio RJ, Price TN, Bryant AS et al. (2003) Intracostal sutures decrease the pain of thoracotomy. *Ann Thorac Surg*;76:407-11.
13. Collard V, Mistraretti G, Taqi A et al. (2007) Intraoperative esmolol infusion in the absence of opioids spares postoperative fentanyl in patients undergoing ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*;105:1255-62, table.
14. Comité douleur-anesthésie locorégionale et le comité des référentiels de la SFAR (2008) Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Ann Fr Anesth Reanim*;27:1035-41.
15. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H (2001) 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*;92:373-80.
16. Decosterd I, Allchorne A, Woolf CJ (2002) Progressive tactile hypersensitivity after a peripheral nerve crush: non-noxious mechanical stimulus-induced neuropathic pain. *Pain*;100:155-62.
17. Decosterd I, Woolf CJ (2000) Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain*;87:149-58.
18. Dualé C., Morand D., Guastella V et al. (2008) Characteristics of the neuropathy induced by thoracotomy: a cohort study with psychophysics. 12th World Congress on Pain (IASP), Glasgow.
19. Dualé C, Sibaud F, Guastella V et al. (2008) Perioperative ketamine does not prevent chronic pain after thoracotomy. *Eur J Pain*; doi:10.1016/j.ejpain.2008.06.013
20. Eisenberg E (2004) Post-surgical neuralgia. *Pain*;111:3-7.
21. Eisenberg E, Pud D, Koltun L et al. (2007) Effect of early administration of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist amantadine on the development of postmastectomy pain syndrome: a prospective pilot study. *J Pain*;8:223-9.
22. Field MJ, Bramwell S, Hughes J et al. (1999) Detection of static and dynamic components of mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain: are they signalled by distinct primary sensory neurones? *Pain*;83:303-11.
23. Gordon SM, Dionne RA, Brahim J et al. (1997) Blockade of peripheral neuronal barrage reduces postoperative pain. *Pain*;70:209-15.
24. Gottrup H, Andersen J, Arendt-Nielsen L et al. (2000) Psychophysical examination in patients with post-mastectomy pain. *Pain*;87:275-84.
25. Grant AM, Scott NW, O'Dwyer PJ (2004) Five-year follow-up of a randomized trial to assess pain and numbness after laparoscopic or open repair of groin hernia. *Br J Surg*;91:1570-4.
26. Guignard B, Bossard AE, Coste C et al. (2000) Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*;93:409-17.
27. Hansen EG, Duedahl TH, Romsing J et al. (2005) Intra-operative remifentanyl might influence pain levels in the immediate post-operative period after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*;49:1464-70.
28. Jaaskelainen SK, Teerijoki-Oksa T, Forssell H (2005) Neurophysiologic and quantitative sensory testing in the diagnosis of trigeminal neuropathy and neuropathic pain. *Pain*;117:349-57.
29. Joly V, Richebé P, Guignard B et al. (2005) Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*;103:147-55.
30. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL et al. (2003) Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain*;104:1-13.
31. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH et al. (2006) Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. *Anesth Analg*;103:703-8.
32. Kalliomaki ML, Meyerson J, Gunnarsson U et al. (2008) Long-term pain after inguinal hernia repair in a population-based cohort: risk factors and interference with daily activities. *Eur J Pain*;12:214-25.
33. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ (2006) Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*;367:1618-25.
34. Kissin I, Freitas CF, Bradley EL, Jr. (2007) Perineural resiniferatoxin prevents the development of hyperalgesia produced by loose ligation of the sciatic nerve in rats. *Anesth Analg*;104:1210-6.
35. Klein T, Magerl W, Rolke R et al. (2005) Human surrogate models of neuropathic pain. *Pain*;115:227-33.
36. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H (2005) Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology*;103:813-20.
37. Macdonald L, Bruce J, Scott NW et al. (2005) Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *Br J Cancer*;92:225-30.
38. Macrae WA (2001) Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth*;87:88-98.
39. Macrae WA (2008) Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*;101:77-86.
40. Maguire MF, Latter JA, Mahajan R et al. (2006) A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*;29:873-9.
41. Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U et al. (2006) Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol Scand*;50:495-500.
42. Nikolajsen L, Finnerup NB, Kramp S et al. (2006) A randomized study of the effects of gabapentin on postamputation pain. *Anesthesiology*;105:1008-15.
43. Nikolajsen L, Illkjaer S, Jensen TS (1998) Effect of preoperative extradural bupivacaine and morphine on stump sensation in lower limb amputees. *Br J Anaesth*;81:348-54.
44. Nikolajsen L, Sorensen HC, Jensen TS et al. (2004) Chronic pain following Caesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand*;48:111-6.

## Bibliographie

45. Obata H, Saito S, Fujita N et al. (1999) Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain. *Can J Anaesth*;46:1127-32.
46. Obata K, Yamanaka H, Kobayashi K et al. (2006) The effect of site and type of nerve injury on the expression of brain-derived neurotrophic factor in the dorsal root ganglion and on neuropathic pain behavior. *Neuroscience*;137:961-70.
47. Price TJ, Cervero F, de Koninck Y (2005) Role of cation-chloride-cotransporters (CCC) in pain and hyperalgesia. *Curr Top Med Chem*;5:547-55.
48. Raghavendra V, Tanga F, DeLeo JA (2003) Inhibition of microglial activation attenuates the development but not existing hypersensitivity in a rat model of neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther*;306:624-30.
49. Rasmussen S, Kehlet H (2007) Management of nerves during leg amputation--a neglected area in our understanding of the pathogenesis of phantom limb pain. *Acta Anaesthesiol Scand*;51:1115-6.
50. Reuben SS (2004) Preventing the development of complex regional pain syndrome after surgery. *Anesthesiology*;101:1215-24.
51. Reuben SS, Ekman EF, Raghunathan K et al. (2006) The effect of cyclooxygenase-2 inhibition on acute and chronic donor-site pain after spinal-fusion surgery. *Reg Anesth Pain Med*;31:6-13.
52. Richebé P, Rivat C, Laulin JP et al. (2005) Ketamine improves the management of exaggerated postoperative pain observed in perioperative fentanyl-treated rats. *Anesthesiology*;102:421-8.
53. Rogers ML, Henderson L, Mahajan RP et al. (2002) Preliminary findings in the neurophysiological assessment of intercostal nerve injury during thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg*;21:298-301.
54. Romero-Sandoval A, Eisenach JC (2006) Perineural clonidine reduces mechanical hypersensitivity and cytokine production in established nerve injury. *Anesthesiology*;104:351-5.
55. Romundstad L, Breivik H, Roald H et al. (2006) Chronic pain and sensory changes after augmentation mammoplasty: long term effects of preincisional administration of methylprednisolone. *Pain*;124:92-9.
56. Rosseland LA, Solheim N, Stubhaug A (2008) Pain and disability 1 year after knee arthroscopic procedures. *Acta Anaesthesiol Scand*;52:332-7.
57. Rygh LJ, Kontinen VK, Suzuki R et al. (2000) Different increase in C-fibre evoked responses after nociceptive conditioning stimulation in sham-operated and neuropathic rats. *Neurosci Lett*;288:99-102.
58. Sentürk M, Ozcan PE, Talu GK et al. (2002) The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg*;94:11-5.
59. Shim B, Ringkamp M, Lambrinos GL et al. (2007) Activity-dependent slowing of conduction velocity in uninjured L4 C fibers increases after an L5 spinal nerve injury in the rat. *Pain*;128:40-51.
60. Sihoe AD, Lee TW, Wan IY et al. (2006) The use of gabapentin for post-operative and post-traumatic pain in thoracic surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg*;29:795-9.
61. Singh K, Phillips FM, Kuo E et al. (2007) 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*;32:2790-6.
62. Solak O, Metin M, Esmé H et al. (2007) Effectiveness of gabapentin in the treatment of chronic post-thoracotomy pain. *Eur J Cardiothorac Surg*;32:9-12.
63. Steegers MA, van de LA, Noyez L et al. (2007) The role of angina pectoris in chronic pain after coronary artery bypass graft surgery. *J Pain*;8:667-73.
64. Suzuki M, Haraguti S, Sugimoto K et al. (2006) Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology*;105:111-9.
65. Tiippana E, Nilsson E, Kalso E (2003) Post-thoracotomy pain after thoracic epidural analgesia: a prospective follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand*;47:433-8.
66. Valjus M, Ahonen J, Jokela R et al. (2006) Response Entropy is not more sensitive than State Entropy in distinguishing the use of esmolol instead of remifentanyl in patients undergoing gynaecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand*;50:32-9.
67. Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L (2006) Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology*;104:601-7.
68. Wilson JA, Nimmo AF, Fleetwood-Walker SM et al. (2008) A randomised double blind trial of the effect of pre-emptive epidural ketamine on persistent pain after lower limb amputation. *Pain*;135:108-18.
69. Xie W, Strong JA, Meij JT et al. (2005) Neuropathic pain: Early spontaneous afferent activity is the trigger. *Pain*;116:243-56.



Je désire recevoir gratuitement **La Lettre de l'Institut UPSA de la Douleur**

Nom : ----- Prénom : ----- Titre : -----

Établissement : ----- Service : -----

Adresse professionnelle : -----

E-mail : ----- Tél : -----

À renvoyer à l'Institut UPSA de la Douleur : 3 rue Joseph Monier, BP325, 92506 Rueil-Malmaison Cedex  
Les informations ci-dessus sont nécessaires pour votre abonnement. Conformément à la loi Informatique et Libertés du 6 janvier 1978 modifiée par la loi du 6 août 2004, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification des informations vous concernant auprès du directeur de l'Institut UPSA de la Douleur.

**INSTITUT UPSA  
DE LA DOULEUR**

Un engagement de Bristol-Myers Squibb

[www.institut-upsa-douleur.org](http://www.institut-upsa-douleur.org)

**Directeur de la Publication :** Dr Éric Boccard

**Rédacteur en Chef :** Claude Dubray

**Coordonnateur/Rédacteur Adjoint :** Françoise Beroud

**Comité de Rédaction :** Nadine Attal, Françoise Beroud, Jean-Marie Besson, Eric Boccard, Bernard Calvino, Alain Eschalier, Dominique Fletcher, Ivan Krakowski, Bernard Laurent, Nadine Memran, Eric Serra, Richard Trèves, Jacques Wrobel

**Conception-réalisation :** A CONSEIL Paris - Tél. : 01 42 40 23 00  
N° ISSN : 1279-5933 - Dépôt légal : 4<sup>e</sup> trim. 2008

**Institut UPSA de la Douleur :** Association loi 1901 à but non lucratif, 3 rue Joseph Monier - BP325 - 92506 Rueil-Malmaison Cedex.

Tél. : 01 58 83 89 94 - Fax : 01 58 83 89 01

Email : [institut.upsa@bms.com](mailto:institut.upsa@bms.com)

Site Internet : [www.institut-upsa-douleur.org](http://www.institut-upsa-douleur.org)