

# **Douleur périopératoire et conséquences à court et moyen terme**

## **Perioperative pain and its consequences**

Hélène Beloeil <sup>1,2</sup>, Laurent Sulpice <sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Pôle Anesthésie et Réanimation, CHU Rennes, F-35033 Rennes, France

<sup>2</sup> Inserm UMR 991, Université Rennes 1, F-35033 Rennes, France

<sup>3</sup> Service de Chirurgie hépatobiliaire et digestive, CHU Rennes, F-35033 Rennes, France

**Mots clés** : douleur périopératoire, chronicisation, épargne morphinique

**Keywords** : perioperative pain, postsurgical chronic pain, morphine sparing

## Résumé :

Les avancées récentes dans la prise en charge de la douleur périopératoire concernent principalement la reconnaissance du risque de chronicisation. L'existence d'une douleur préopératoire, la prise de morphiniques en préopératoire et l'intensité de la douleur postopératoire sont les facteurs de risque les mieux identifiés. La gestion de la douleur périopératoire en 2015 doit permettre *d'optimiser la prise en charge postopératoire, de détecter, en préopératoire, les risques de chronicisation de la douleur et de détecter les facteurs précoces de chronicisation*. En terme de traitement, l'utilisation systématique et large de la morphine a montré ses limites notamment avec une efficacité moindre sur les douleurs au mouvement, des effets secondaires pouvant être très invalidants pour le patient et retarder la réhabilitation postopératoire, un effet hyperalgésique dose-dépendante source de douleur aiguë et chronique, une immuno-modulation pouvant avoir un impact négatif sur des pathologies infectieuses ou cancéreuses [1] et enfin, un doute sur une possible neurotoxicité. C'est pourquoi, l'analgésie moderne est basée sur la recherche d'une épargne morphinique en per et postopératoire. L'objectif en 2015 est donc une analgésie optimale permettant une réhabilitation rapide sans séquelles ou chronicisation utilisant des médicaments et/ou techniques permettant de s'affranchir des morphiniques

Au delà des considérations éthiques évidentes, la prise en charge de la douleur périopératoire est fondamentale afin d'en limiter les conséquences en postopératoire. Une douleur mal contrôlée a des conséquences physiologiques et psychologiques, associées à une morbidité en terme de complications, de retard de cicatrisation, d'hospitalisation prolongée et de risque de chronicisation de cette douleur. En effet, il est assez bien démontré, aujourd'hui que l'intensité de la douleur post opératoire est un facteur prédictif de douleur chronique post chirurgie (DCPC) [2]. Il existe donc un continuum entre douleur aiguë postopératoire mal soignée et évolution en douleur chronique.

Après des décennies de sous traitement de la douleur, les audits les plus récents ont montré un net progrès ces 20 dernières années [3]. L'utilisation systématique et large de la morphine a participé à cette avancée. Cependant, la morphine, analgésique de référence a montré ses limites : efficacité moindre sur les douleurs au mouvement, effets secondaires pouvant être très invalidants pour le patient et retarder la réhabilitation postopératoire, hyperalgésie dose-dépendante source de douleur aiguë et chronique, une immuno-modulation pouvant avoir un impact négatif sur des pathologies infectieuses ou cancéreuses [1] et enfin, un doute sur une possible neurotoxicité [4]. C'est pourquoi, l'analgésie moderne est basée sur la recherche d'une épargne morphinique. En effet, c'est le principe d'analgésie balancée décrit par Kehlet en 1990 [5] qui prévaut, aujourd'hui, en matière d'analgésie postopératoire. L'objectif en 2015 est donc une analgésie optimale permettant une réhabilitation rapide sans séquelles ou chronicisation utilisant des médicaments et/ou techniques permettant de s'affranchir des morphiniques.

### **Quels besoins en 2015 ?**

*Besoin d'optimiser la prise en charge postopératoire*

Malgré les progrès de ces 20 dernières années, il apparaît clairement dans les enquêtes de benchmarking qu'il existe une grande disparité dans la prise en charge de la douleur. C'est ainsi que les données de l'étude PAIN OUT européenne, comparant 30 sites européens, retrouvent une variation d'un facteur 10, du temps passé avec une douleur sévère après chirurgie majeure [6]. Une enquête nationale allemande de très grande envergure, plus de 70 000 patients inclus, a classé la douleur postopératoire de 129 procédures chirurgicales [7]. Ce travail a permis de mettre en lumière, qu'à l'heure actuelle certaines chirurgies considérées comme mineures (appendicite, cholécystectomie, laparoscopie) sont suivies de douleurs sévères et classées dans le premier quart des chirurgies les plus douloureuses, et largement au dessus de certaines chirurgies lourdes pour lesquelles la mise en place de traitements invasifs leur confère une douleur faible [7]. Ces résultats s'expliquent par le fait que nos stratégies analgésiques reposent plus sur l'idée de la douleur attendue que par une adaptation à la douleur réellement ressentie par le patient.

#### *Besoin de détecter, en préopératoire, les risques de chronicisation de la douleur*

La douleur nociceptive représente une douleur en relation directe avec le stimulus nocif que représente un traumatisme tissulaire. Lorsque la lésion ne peut pas être évitée (par exemple, lors de la chirurgie) des mécanismes protecteurs se mettent en place pour aider à la guérison tissulaire : la sensibilité douloureuse est augmentée pour éviter les contacts [8], cet état d'hypersensibilité à la douleur se traduit par une hyperalgésie. Celle-ci participe à l'expérience globale de la douleur postopératoire mais également à la chronicisation de la douleur. Il existe une corrélation entre la surface de la zone d'hyperalgésie postopératoire et l'incidence des douleurs chroniques à 6 mois [9,10]. Depuis 1998 et la première publication sur le sujet, des facteurs de risque d'hyperalgésie et de DCPC ont été identifiés dans la littérature. L'âge jeune, l'existence d'une douleur préopératoire, le type de chirurgie et la répétition de la chirurgie, l'existence d'une vulnérabilité psychologique [2,11,12] des facteurs

de risques identifiables en préopératoire. L'existence d'une douleur préopératoire avec consommation de morphinique est le facteur le mieux démontré. Une variabilité de sensibilité à la douleur et de risque de DCPC liée à des facteurs génétiques a été évoquée sans données concluantes actuellement disponibles [12]. Au final, des scores prédictifs de DCPC incluant l'âge, le type de chirurgie, le niveau d'anxiété, la taille de l'incision, les niveaux de douleur pré opératoire ont été mis au point [13,14]. Leur utilisation en pratique quotidienne n'est pas forcément facile. On peut, cependant, lors de la consultation pré anesthésie ou pré chirurgicale, en recherchant les facteurs de risque pré cités tenter de détecter les patients à risque pour adapter leur prise en charge.

#### *Besoin de détecter les facteurs précoces de chronicisation*

La douleur chronique postopératoire ou postchirurgicale est, souvent sous diagnostiquée. Elle est définie par une douleur persistant 3 à 6 mois après la chirurgie. Elle peut survenir à la suite d'actes chirurgicaux divers (hernie inguinale, césarienne, thoracotomie...) et son incidence varie de 10 à 80 % (!) des patients [9]. L'incidence put varier de 10 à 60 % après mastectomie, de 0 à 37 % après cure de hernie inguinale et plus de 50 % après thoracotomie [11]. L'étude norvégienne de cohorte TROMSO a été la première à chiffrer l'incidence de la DCPC en population générale: 18,3 % de la population opérée dans les 3 années précédentes présentait une DCPC modérée à sévère, la moitié de ces douleurs avaient des caractéristiques neuropathiques et dans 2/3 des cas, la DCPC était localisée aux membres [15].

Actuellement, il existe une vraie rupture dans le parcours du patient entre la sortie de l'hôpital et le diagnostic trop tardif de douleur postopératoire chronique. Pourtant, il est bien établi que les caractéristiques de la douleur postopératoire tels que son intensité, sa durée et les symptômes neuropathiques sont des facteurs prédictifs de chronicisation. Les DCPC sont associées à des niveaux élevés de douleur postopératoire et à des consommations importantes d'analgésiques postopératoires [2,16]. De plus, l'hyperalgésie de façon générale

est un facteur de risque de DCPC [10]. En dehors du traumatisme tissulaire et de l'inflammation qui en découle, il faut rappeler que l'utilisation des morphiniques en péri opératoire est une source majeure d'hyperalgésie. Depuis, les travaux de Joly et al. [17], on sait qu'une anesthésie associant de fortes doses d'opiacés per opératoire engendre davantage d'hyperalgésies post opératoires. Les opiacés amplifient les processus de sensibilisation à la douleur par l'intermédiaire des récepteurs NMDA. Ainsi, un acte chirurgical majeur associant traumatisme tissulaire important et forte doses d'opiacés per opératoire entraîne une hyperalgésie importante [18], cliniquement décelable, responsable de niveaux de douleur élevé en post opératoire pouvant conduire à une DCPC.

Par ailleurs, des travaux récents montrent que la présence de douleurs neuropathiques en postopératoire immédiat est significativement associée au développement de douleurs neuropathiques chroniques [19,20]. Ces études ont également montré que plus les symptômes neuropathiques (brulure, déchargés, dysesthésie...) sont nombreux, plus grande était la probabilité de développer une douleur neuropathique chronique d'intensité élevée. L'utilisation du score DN4 [21], permettant de détecter facilement le caractère neuropathique des douleurs, devrait être systématiquement proposée devant toute douleur postopératoire persistante.

### **Quels moyens en 2015 pour assurer une analgésie optimale sans chronicisation et/ou conséquences à moyen terme?**

Les recommandations formalisées d'experts (RFE) sur la prise en charge de la douleur post opératoire disponibles depuis 2008 sur le site de la SFAR [22] spécifient bien qu'il est recommandé de prendre en compte la possibilité d'une chronicisation de la douleur post chirurgicale. La technique chirurgicale peut influencer sur l'incidence de cette douleur chronique. Il est également probablement recommandé de rechercher, en préopératoire, les facteurs de

risque de chronicisation que sont notamment l'intensité de la douleur préopératoire et le type de chirurgie.

#### *Réduire le traumatisme tissulaire*

Certaines modifications de la technique chirurgicale ont montré leur intérêt : ainsi, l'abandon de l'incision de Pfannenstiel au profit de celle de Joel Cohen lors d'une césarienne permet, entre autre, de réduire la consommation d'analgésiques et les niveaux de douleur post opératoire [23]. De même, la coelioscopie réduit le risque de DCPC lors de la cure de hernie inguinale. Quel que soit le type de chirurgie, les douleurs chroniques sont plus fréquentes en cas de lésions neurologiques per opératoires [2]. La seule mise en place d'écarteurs intercostaux suffit à induire des lésions des nerfs intercostaux [24].

#### *Analgésie peropératoire sans morphiniques : « opioid free anesthesia »*

L'utilisation large et à fortes doses des morphiniques a fait apparaître leurs limites : efficacité moindre sur les douleurs au mouvement, effets secondaires doses dépendants, pouvant être très invalidants pour le patient et retarder la réhabilitation postopératoire, hyperalgésie dose-dépendante source paradoxale de douleur aiguë et chronique, immuno-modulation pouvant avoir un impact négatif sur des pathologies infectieuses ou cancéreuses [1] et enfin, un doute sur une possible neurotoxicité [4]. C'est pourquoi, l'analgésie per et postopératoire moderne est basée sur la recherche d'une épargne morphinique. Ce principe est entré dans les mœurs en postopératoire avec l'analgésie multimodale. Le problème n'est pas différent en peropératoire. Les effets secondaires délétères des dérivés de la morphine utilisés au cours d'une anesthésie générale sont identiques à ceux décrits pour la morphine en postopératoire et ils sont doses-dépendants. De plus, historiquement, l'administration de morphiniques à fortes doses en peropératoire était la méthode la plus simple et la plus

efficace pour réduire les doses d'agents hypnotiques et assurer une stabilité hémodynamique. Ce paradigme est actuellement remis en cause. En peropératoire, les objectifs d'hypnose, de stabilité hémodynamique, d'immobilisation et d'anticipation de l'analgésie postopératoire sont réalisables sans morphiniques avec des techniques et des médicaments modernes. L'anesthésie sans morphiniques est une anesthésie multimodale ! La technique de choix est, bien sûr, l'anesthésie loco-régionale (ALR) en association à l'anesthésie générale. L'anesthésie sans morphiniques est classiquement réalisée dès que l'on associe une ALR. En effet, le blocage des afférences nociceptives et du système sympathique est parfaitement assuré par une ALR. Par voie systémique, de nombreux médicaments utilisés en anesthésie réduisent les consommations de morphiniques en périopératoire : kétamine, lidocaïne, médicaments anti-inflammatoires (dexaméthasone et AINS), médicaments agonistes alpha2 (dexmedetomidine) :

- L'utilisation d'anti hyperalgésiques est ainsi fortement recommandée [22]. En antagonisant les récepteurs NMDA, la kétamine permet de prévenir les phénomènes d'hyperalgésie postopératoire. Plusieurs méta-analyses ont rapporté que l'effet bénéfique de la kétamine sur l'intensité des douleurs postopératoires et la consommation d'analgésiques [25]. La kétamine permet de réduire l'allodynie péri cicatricielle, la douleur provoquée et les douleurs 6 mois après une laparotomie [26]. La gabapentine semblerait avoir des effets similaires mais les données manquent pour conclure définitivement.
- La lidocaïne administrée par voie intraveineuse bloque les canaux sodiques et les décharges de neurones périphériques excités par des stimuli nociceptifs, inhibe les récepteurs NMDA, et a des propriétés anti-inflammatoires. L'ensemble de ces effets se traduit en clinique par une épargne en agents hypnotiques, un bénéfice analgésique, une épargne morphinique, une diminution de la durée de séjour, une reprise du transit plus précoce, une réduction de l'incidence des nausées



vomissements et une réhabilitation postopératoire plus rapide [27]. Ceci a été montré dans différents types de chirurgie (abdominale mais aussi rachidienne).

- L'utilisation de la dexemetedomidine permet une épargne en halogénés pour une profondeur d'anesthésie identique, une épargne morphine et une meilleure analgésie [28]. L'épargne morphinique se traduit en une réduction importante des nausées vomissements postopératoire (NVPO) : Ziemann-Gimmel et al [29] ont mis en évidence une réduction de 17 % du risque de NVPO en comparant une anesthésie intraveineuse associant propofol- dexemetedomidine -kétamine à une anesthésie inhalée avec morphiniques. Un bénéfice important de l'anesthésie sans morphiniques semble bien se dessiner dans la littérature même si celle-ci est encore peu abondante.

#### *Analgesie postopératoire réduisant au maximum la consommation de morphiniques*

Le principe d'analgésie balancée décrit par Kehlet en 1990 [5] prévaut actuellement en matière d'analgésie postopératoire. Les prescriptions d'associations d'analgésiques de classes différentes sont la règle, aujourd'hui, afin d'optimiser l'analgésie tout en limitant les effets indésirables attribuables aux différents agents antalgiques. Ainsi, les recommandations formalisées d'expert (RFE) publiées par la SFAR en 2009 [22] précisent qu'il est recommandé d'associer au moins un ANM lorsque de la morphine est utilisée en postopératoire par voie systémique. L'utilisation simultanée de plusieurs analgésiques vise essentiellement à améliorer les effets recherchés ou à obtenir un meilleur rapport entre les effets analgésiques et les effets indésirables potentiels. Pour être rationnelle une association d'antalgiques doit comporter des molécules agissant en règle générale sur des cibles différentes impliquées dans des mécanismes physiopathologiques identifiés. Un exemple classique est l'association d'un AINS (réduction de la production de prostaglandines

principalement en périphérie) à un opiacé (agissant sur des récepteurs centraux). L'épargne en morphine tout comme les effets secondaires sont dose-dépendants.

Rappelons que, d'une manière générale, les techniques d'ALR permettent une épargne morphinique de plus de 60 %. Ainsi l'incidence des DCPC après chirurgie thoracique n'est que de 10 à 20% avec une analgésie péridurale postopératoire contre 30 à 40% en moyenne avec toute technique confondue [30]. L'analgésie péridurale permet une réduction de l'allodynie péri cicatricielle autour de la cicatrice de laparotomie [31].

## Conclusion

Ces 20 dernières années ont été marquées par d'importants progrès dans la prise en charge de la douleur périopératoire. La détection de nouvelles entités cliniques comme la douleur chronique postopératoire et les conséquences négatives de l'utilisation à outrance des morphiniques a redéfini les enjeux. L'objectif en 2015 est une analgésie périopératoire de qualité tendant vers l'« opioid free » et permettant une réhabilitation rapide.

## Bibliographie

1. Sacerdote P, Franchi S, Panerai AE Non-analgesic effects of opioids: mechanisms and potential clinical relevance of opioid-induced immunodepression. *Curr Pharm Des* 2012; **18**: 6034-42.
2. Aasvang EK, Gmaehle E, Hansen JB, et al. Predictive risk factors for persistent postherniotomy pain. *Anesthesiology* 2010; **112**: 957-69.
3. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, et al. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain* 2008; **137**: 441-51.

4. Kofke WA, Attaallah AF, Kuwabara H, et al. The neuropathologic effects in rats and neurometabolic effects in humans of large-dose remifentanyl. *Anesth Analg* 2002; **94**: 1229-36, table of contents.
5. Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 1990; **64**: 518-20.
6. <http://www.pain-out.eu/>.
7. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W Pain Intensity on the First Day after Surgery: A Prospective Cohort Study Comparing 179 Surgical Procedures. *Anesthesiology* 2013; **118**: 934-44.
8. Loeser JD, Treede RD The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain* 2008; **137**: 473-7.
9. Eisenach JC Preventing chronic pain after surgery: who, how, and when? *Reg Anesth Pain Med* 2006; **31**: 1-3.
10. 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.
11. Perkins FM, Kehlet H Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; **93**: 1123-33.
12. Montes A, Roca G, Sabate S, et al. Genetic and Clinical Factors Associated with Chronic Postsurgical Pain after Hernia Repair, Hysterectomy, and Thoracotomy: A Two-year Multicenter Cohort Study. *Anesthesiology* 2015; **122**: 1123-41.
13. Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* 2003; **105**: 415-23.
14. Althaus A, Hinrichs-Rocker A, Chapman R, et al. Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain. *Eur J Pain* 2012; **16**: 901-10.
15. 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; **153**: 1390-6.

16. Tiippana E, Nilsson E, Kalso E Post-thoracotomy pain after thoracic epidural analgesia: a prospective follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; **47**: 433-8.
17. Joly V, Richebe P, Guignard B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005; **103**: 147-55.
18. Fletcher D, Martinez V Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014; **112**: 991-1004.
19. 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.
20. Searle RD, Simpson MP, Simpson KH, Milton R, Bennett MI Can chronic neuropathic pain following thoracic surgery be predicted during the postoperative period? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; **9**: 999-1002.
21. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, 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.
22. Fletcher D, Aubrun F [Long texts for the formalized recommendation of experts on management of postoperative pain]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009; **28**: 1-2.
23. Hofmeyr GJ, Mathai M, Shah A, Novikova N Techniques for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD004662.
24. Rogers ML, Henderson L, Mahajan RP, Duffy JP Preliminary findings in the neurophysiological assessment of intercostal nerve injury during thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; **21**: 298-301.
25. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; **58**: 1199-213.
26. 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.

27. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dis Colon Rectum* 2012; **55**: 1183-94.
28. Feld JM, Hoffman WE, Stechert MM, Hoffman IW, Ananda RC Fentanyl or dexmedetomidine combined with desflurane for bariatric surgery. *J Clin Anesth* 2006; **18**: 24-8.
29. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth* 2014; **112**: 906-11.
30. Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J, et al. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology* 2002; **97**: 1234-44.
31. 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.