

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique



Université de Constantine 3
Faculté de Médecine
Département de Médecine



Thèse pour l'obtention du diplôme
de doctorat en sciences médicales

**Place des techniques d'Anesthésie
Locorégionale dans la prévention des
douleurs chroniques postchirurgicales**

Par Docteur **Mohamed Lamine BELOULOU**
Maitre-assistant en Anesthésie-Réanimation

Sous la direction du Professeur : Abdelhak LAMARA
Faculté de Médecine-Université de Constantine 3

Président du jury

Professeur Mohamed Mohcen SAHRAOUI Faculté de Médecine-Université d'Alger

Membres du jury

Professeur Nadia GRAINAT Faculté de Médecine-Université de Batna 2

Professeur Soufiane CHIOUKH Faculté de Médecine-Université de Constantine 3

Professeur Mohamed Lamine NIBOUCHA Faculté de Médecine-Université de Constantine 3

Professeur agrégé Hicham MAKHLOUFI Faculté de Médecine-Université de Constantine 3

Professeur agrégé Mourad LAHMAR Faculté de Médecine-Université de Batna 2

Année universitaire : 2022-2023

Remerciements

Au nom de dieu, le clément, le miséricordieux

**Je remercie DIEU le tout puissant de m'avoir donné la santé
et la volonté d'entamer et d'achever ce travail.**

Je voudrais dans un premier temps remercier mon directeur de thèse,

Monsieur le professeur Abdelhak LAMARA

Pour son accompagnement, sa disponibilité et son soutien
tout au long de ce travail.

Je vous exprime ma gratitude d'avoir dirigé la réalisation de cette thèse
malgré vos très nombreuses occupations.

Vos conseils, orientations et encouragements m'ont été
d'une grande utilité

J'adresse mes sincères remerciements

A Monsieur le professeur Mohamed Mohcen SAHRAOUI

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir aimablement accepté de
présider le jury de cette thèse.

Vos connaissances et vos qualités professionnelles suscitent toute
l'admiration et le respect.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma grande gratitude
pour votre accueil bienveillant

A Madame la professeure Nadia GRAINAT

Je suis très sensible au grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury.

Veillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur le professeur Soufiane CHIOUKH

C'est pour moi un grand privilège d'avoir accepté de faire partie du jury d'évaluation de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et ma très grande considération.

A Monsieur le professeur Mohamed Lamine NIBOUCHA

Je vous remercie vivement d'avoir fait preuve de disponibilité et pour l'intérêt que vous avez donné à mon travail et d'avoir accepté de participer à son évaluation.

A monsieur le professeur Hicham MAKHLOUFI

Je vous remercie pour l'honneur que vous m'accordez en acceptant d'être parmi les juges de ma thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma considération.

A monsieur le professeur Mourad LAHMAR

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de juger ce travail.

Il m'est un réel plaisir de vous exprimer mes sincères remerciements.

Je remercie tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, en particulier mes collègues de spécialité, mes confrères chirurgiens et tout le personnel du bloc opératoire et du service de chirurgie générale.

Ma reconnaissance particulière aux personnes suivantes :

Docteur W. MELIANI

Docteur D. SELLAMI

Professeur L. BELOULOU

Dédicaces

A la mémoire de mon père

A ma très chère mère,

Vos prières et vos bénédictions m'ont toujours été d'un grand secours pour mener à bien mes études et mes réussites dans la vie.

A mon épouse,

Tu as toujours été là pour m'épauler et m'encourager. Tes sacrifices, ton soutien moral et ton profond attachement m'ont permis de réaliser et d'accomplir ce travail.

A mes chers enfants,

Douaa, Yasmine, Ahmed Nour el Islam et la petite fleur **Arridj**. Vous êtes mon bonheur dans la vie, la louange est à DIEU pour votre existence.

A mes frères et sœurs

A tous mes amis,

Particulièrement ceux qui m'ont soutenu et encouragé à réaliser ce travail.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	ix.
LISTE DES TABLEAUX	xi.
LISTE DES ABBREVIATIONS	xiii.
CHAPITRE I : INTRODUCTION	1
Problématique	2
Objectifs de la thèse	3
CHAPITRE II : REVUE DE LA LITTERATURE	3
1. La douleur : évolution des concepts	4
1.1. Définition de la douleur	4
1.2. Genèse, transmission et modulation de la douleur	5
1.2.1. La nociception : un mécanisme physiologique de défense	5
1.2.2. Voies nociceptives et circuits de la douleur	5
1.2.2.1. Etapes de genèse du message douloureux	5
1.2.2.2. Voies de transmission et modulation de la douleur	6
1.2.2.2.1. Transmission de la douleur	6
1.2.2.2.2. Contrôle et modulation de la douleur	7
1.2.2.2.3. Concept de « neuromatrice / neurosignature » de la douleur	8
1.3. Composantes et dimensions de la douleur	9
1.3.1. Composante sensori-discriminative	9
1.3.2. Composante affectivo-émotionnelle	9
1.3.3. Composante cognitive	10
1.3.4. Composante comportementale	10
1.4. Classification de la douleur	10
1.4.1. Classification selon le profil et la durée d'évolution	10
1.4.1.1. Douleur aiguë : douleur signal d'alarme	10
1.4.1.2. Douleur chronique : la douleur maladie	11
1.4.2. Classification selon le mécanisme générateur	11
1.4.2.1. Douleurs nociceptives	11
1.4.2.2. Douleurs neuropathiques	12
1.4.2.3. Douleurs nociplastiques	12
1.4.2.4. Concept de douleurs mixtes	13
2. Douleurs chroniques postchirurgicales	14
2.1. Pourquoi étudier la douleur chronique postchirurgicale ?	14
2.2. Définitions et évolution des connaissances	15
2.3. Aspects physiopathologiques	16

2.3.1. Rôle de l'inflammation postopératoire aiguë	17
2.3.2. Phénomènes d'hyperexcitabilité neuronale	18
2.3.2.1. Sensibilisation périphérique et hyperalgésie primaire	18
2.3.2.2. Sensibilisation centrale et hyperalgésie secondaire	19
2.3.3. Spécificités physiopathologiques de la douleur neuropathique	23
2.3.4. Concept d'hyperalgésie induite par les opioïdes (OIH)	24
2.3.4.1. Tolérance morphinique versus OIH	24
2.3.4.2. Mécanismes physiopathologiques de l'OIH	25
2.4. Données épidémiologiques	26
2.4.1. Incidence de la douleur chronique postchirurgicale	26
2.4.2. Facteurs de risque de chronicisation de la douleur postchirurgicale	28
2.4.2.1. Facteurs démographiques et cliniques	28
2.4.2.2. Histoire douloureuse	29
2.4.2.3. Facteurs liés à la chirurgie	31
2.4.2.4. Facteurs psychologiques	33
2.4.2.5. Facteurs génétiques	34
2.4.3. Prédiction de la douleur chronique postchirurgicale	37
2.4.3.1. Facteurs de risque versus patients à risque	37
2.4.3.2. Outils de prédiction de la douleur chronique postchirurgicale	37
2.5. Impact et répercussions de la douleur chronique postchirurgicale	38
2.5.1. Retentissement sur la qualité de vie	38
2.5.2. Impact organisationnel et économique sur les systèmes de soins	39
2.6. Principes de prise en charge des douleurs chroniques postchirurgicales	40
2.6.1. Quelles pistes de prévention ?	40
2.6.2. Modalités et moyens de prévention	40
2.6.2.1. Dépistage des patients et des situations à risque	40
2.6.2.2. Prévention chirurgicale	41
2.6.2.3. Prévention pharmacologique.....	41
2.6.2.3.1. Techniques d'anesthésie-analgésie locorégionale	42
2.6.2.3.2. Traitements pharmacologiques systémiques	46

CHAPITRE III : PATIENTS ET METHODES	49
1. Type, lieu et période de l'étude	49
2. Hypothèse principale de l'étude	49
3. Population d'étude	49
4. Conception de l'étude et conduite du protocole	52
5. Procédures de collecte des données et outils d'évaluation	59
6. Analyses statistiques	64
7. Critères de jugement	66

8. Considérations éthiques	66
CHAPITRE IV : RESULTATS	67
1. Echantillon étudié	67
2. Caractéristiques générales et données périopératoires	69
3. Etude analytique et comparative	89
3.1. Incidence et caractéristiques de la douleur chronique postopératoire	90
3.2. Evaluation comparative des DCPO entre les deux groupes de l'essai	96
3.3. Etude des facteurs de risque	108
3.4. Analyses complémentaires	115
CHAPITRE V : DISCUSSION	120
CHAPITRE VI : CONCLUSION	150
CHAPITRE VII : BIBLIOGRAPHIE	151
LISTE DES ANNEXES	163
Annexe A : Fiche-patient (parties I, II, III et IV)	163
Annexe B : Echelles d'auto-évaluation de la douleur	167
Annexe C : Echelle HAD (<i>The Hospital Anxiety and Depression Scale</i>)	168
Annexe D : <i>Amsterdam preoperative anxiety and information scale</i> (APAIS)	169
Annexe E : Echelle de peur de la douleur (<i>Pain Catastrophizing Scale : PCS</i>)	170
Annexe F : Questionnaire DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions)	171
RESUME	

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Schématisation des voies de transmission la douleur	8
Figure 2. Rôle de l'inflammation dans la genèse de la sensibilisation périphérique	17
Figure 3. Illustration de l'hyperalgésie et de l'allodynie	18
Figure 4. Mécanismes de la sensibilisation centrale	22
Figure 5. Mécanismes d'activation microgliale et interactions neurone-glie	22
Figure 6. Dualité des effets des opioïdes	25
Figure 7. Schématisation des interactions entre les facteurs pré- et postopératoires dans le temps	35
Figure 8. Flow-chart de recrutement et suivi des patients	68
Figure 9. Répartition des patients selon le sexe	69
Figure 10. Répartition des patients par classe d'âge	70
Figure 11. Caractéristiques générales du profil sociétal des patients	71
Figure 12. Répartition des patients selon le score ASA	72
Figure 13. Répartition des antécédents médicaux des patients	73
Figure 14. Age moyen (médián) des patients selon le score ASA	73
Figure 15. Profil chirurgical préopératoire des patients	75
Figure 16. Proportion de chimio-radiothérapie préopératoire selon le type de chirurgie ...	76
Figure 17. Corrélations entre les scores APAIS, PCS et HADS-A (anxiété)	80
Figure 18. Fréquence des antécédents d'algies chroniques préopératoires selon la classe d'âge	81
Figure 19. Fréquence des algies chroniques selon la présence d'antécédents chirurgicaux	81
Figure 20. Intensité et classification de la douleur préopératoire au site chirurgical	83
Figure 21. Intensité de la douleur préopératoire (EN) au site chirurgical selon la classe d'âge	84
Figure 22. Proportions d'usage et nature des traitements antidouleur en préopératoire	85
Figure 23. Fréquence de recours aux opiacés selon le type de chirurgie	85
Figure 24. Fréquences des formes de douleurs selon les différents modèles chirurgicaux	92
Figure 25. Prévalence de la douleur neuropathique chez les patients douloureux chroniques à différents temps d'évaluation	94
Figure 26. Association entre la composante neuropathique et les classes d'intensité de la DCPO	95
Figure 27. fréquences des douleurs modérées à sévères dans les deux groupes	101

Figure 28. Comparaison intergroupe des proportions de douleur neuropathique chez les patients douloureux chroniques	106
Figure 29. Proportions de la douleur neuropathique chez les patients douloureux chroniques selon le modèle chirurgical (période d'évaluation : 6 ^{ème} mois)	107
Figure 30. Consommation peropératoire moyenne d'opioïdes dans les deux groupes.....	115
Figure 31. Comparaison intergroupe des scores moyens d'intensité de la douleur postopératoire aigue	116
Figure 32. Comparaison intergroupe de la durée de la douleur postopératoire aigue sévère	117
Figure 33. Fréquence de recours à l'analgésie de secours dans les deux groupes	117

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques et principales différences entre douleur nociceptive et douleur neuropathique	13
Tableau 2 : Incidence des DCPC, de formes sévères et de la composante neuropathique dans différents types de chirurgie	27
Tableau 3 : Classification des facteurs de risque de DCPC, et leur catégorisation temporelle	36
Tableau 4 : Aspects de prise en charge anesthésique et procédures chirurgicales	57
Tableau 5 : Techniques d'A-ALR du protocole d'analgésie multimodale préventive selon le type de chirurgie	58
Tableau 6 : Taux de recrutement des patients et modèles chirurgicaux étudiés selon le service	67
Tableau 7 : Caractéristiques de l'âge des patients selon le type de chirurgie	71
Tableau 8 : Principaux antécédents médicaux des patients	72
Tableau 9 : Répartition des malades selon l'indice de masse corporelle	74
Tableau 10 : Résultats d'évaluation à l'aide du questionnaire HADS	77
Tableau 11 : Fréquences d'états d'anxiété et de dépression préopératoires selon le sexe, la classe d'âge, le type et nature de la chirurgie	78
Tableau 12 : Résumé des données d'évaluation du catastrophisme et de l'anxiété préopératoire	79
Tableau 13 : Fréquences du catastrophisme–anxiété préopératoire selon le sexe, la classe d'âge, le type et nature de la chirurgie	80
Tableau 14 : Fréquence, intensité et composante neuropathique de la douleur préopératoire au site à opérer selon les différents types de chirurgie	82
Tableau 15 : Fréquences de la douleur préopératoire selon le sexe, la classe d'âge, le type et les caractéristiques de la chirurgie	83
Tableau 16 : Récapitulatif des principales caractéristiques préopératoires des patients Et comparabilité des deux groupes de l'étude	87
Tableau 17 : Incidence globale et selon l'intensité de la DCPO dans la population étudiée	90
Tableau 18 : Incidence de la DCPO selon le type de chirurgie à différents temps d'évaluation	91
Tableau 19 : Prévalence de la DN chez les patients douloureux chroniques et dans l'échantillon entier	93
Tableau 20 : Comparaison des taux d'incidence de la DCPO dans les deux groupes	97

Tableau 21 : Résultats d'analyse de régression univariée évaluant le lien entre DCPO et pratique d'ALR	98
Tableau 22 : Analyse comparative, entre les deux groupes de l'essai, des incidences de DCPO de chaque modèle chirurgical	99
Tableau 23 : Evaluation comparative des fréquences de formes de DCPO entre les deux groupes	102
Tableau 24 : Comparaison intergroupe des scores moyens de douleur de chaque modèle chirurgical étudié (6 ^{ème} mois)	104
Tableau 25 : Evaluation comparative de l'incidence des douleurs neuropathique dans les deux groupes de l'essai	105
Tableau 26 : Résultats de la comparaison intergroupe de l'incidence des douleurs neuropathiques dans les différents types de chirurgie	107
Tableau 27 : Comparaison des caractéristiques préopératoires entre les deux groupes de patients avec et sans DCPO au 6 ^{ème} mois [analyse univariée]	109
Tableau 28 : Comparaison des caractéristiques peropératoires des patients avec et sans DCPO au 6 ^{ème} mois [analyse univariée]	111
Tableau 29 : Comparaison des caractéristiques postopératoires des patients avec et sans DCPO au 6 ^{ème} mois [analyse univariée]	112
Tableau 30 : Facteurs de risque indépendants des douleurs chroniques postopératoires (6 ^{ème} mois) [Résultats d'analyse multivariées]	114
Tableau 31 : Retentissement de la douleur chronique sur la qualité de vie des patients au 6 ^{ème} mois (comparaison intergroupe)	119
Tableau 32 : Tableau comparatif des données démographiques	123
Tableau 33 : Résultats comparatifs de l'évaluation du statut physique des patients	125
Tableau 34 : Résultats comparatifs de l'histoire douloureuse préopératoire / usage d'opioïdes	130
Tableau 35 : Incidences des douleurs chroniques postchirurgicales selon différentes études (tableau comparatif)	133

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
A-ALR	Anesthésie–analgésie locorégionale
AG	Anesthésie générale
AL	Anesthésiques locaux (ou anesthésie locale)
ALR	Anesthésie locorégionale
APAIS	<i>The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale</i>
APD	Anesthésie péridurale (ou épidurale)
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
ATP	Adénosine Tri-Phosphate
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BPV	Bloc paravertébral
CACNG2	Gène codant pour la sous-unité ζ_2 des canaux calciques voltage-dépendant
CCA	Cortex cingulaire antérieur
CGRP	<i>Calcitonin gene-related peptide</i>
COMT	Catéchol-O- méthyltransférase
CIDN	Contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs
DCPC	Douleur chronique postchirurgicale
DCPO	Douleur chronique postopératoire
DN	Douleur neuropathique
DN4	Questionnaire douleur neuropathique en 4 questions
DPO (-A)	Douleur postopératoire (-aigue)
DPP	Douleur persistante postopératoire
ECR	Essai contrôlé randomisé
EN (S)	Echelle numérique (simplifiée)
EVA	Echelle visuelle analogique
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acide</i> (Acide Gamma-Amino-Butyrique)
HADS	<i>The Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension artérielle
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
ICD-11	<i>International Classification of Diseases 11th Revision</i>
IMC	Indice de masse corporelle
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MOS SF-36	<i>Medical Outcome Study Short Form-36</i> (questionnaire d'état de santé SF-36)

NMDA	N-méthyl D-aspartate
NRM	Noyau raphé magnus
NSET	Neurostimulation électrique transcutanée
OIH	<i>Opioid Induced Hyperalgesia</i> (Hyperalgésie induite par les opioïdes)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAG	<i>Periaqueductal gray</i>
PAS	Pression artérielle sanglante
PC(E)A	<i>Patient Controlled(epidural) Analgesia</i>
PCS	<i>Pain Catastrophizing Scale</i>
PECs–block	<i>Pectoralis muscles block</i>
QOL	<i>Quality of Life</i>
RRR	Réduction relative du risque
SDRC	Syndrome douloureux régional complexe
SGPA	Substance grise périaqueducule
SNC	Système nerveux central
SSPI	Salle de surveillance postinterventionnelle
TAP–block	<i>Transversus Abdominis Plane Block</i>

INTRODUCTION

Tout traumatisme tissulaire, y compris la chirurgie peut avoir comme conséquence tardive une « douleur chronique » qui est par définition une douleur persistante ou récidivante plus de trois mois après guérison normale [1].

En fait, la douleur chronique postchirurgicale (DCPC) est actuellement considérée comme l'une des morbidités quasi-communes et les plus sérieuses de tout type de chirurgie [2, 3]. Il s'agit d'une entité pathologique à part entière qui a été décrite pour la première fois par Crombie et al en 1998, comme étant une complication potentielle de la chirurgie [4].

Les données de la littérature des deux dernières décennies rapportent une incidence globale de DCPC comprise entre 10-50% (moyenne de 30%), avec 2 à 10% de douleurs chroniques invalidantes à six mois après la chirurgie [5]. Les chirurgies les plus pourvoyeuses de DCPC sont la cure de hernie inguinale, la thoracotomie, la chirurgie du sein, l'amputation et la cholécystectomie [6,7].

Le développement de ces DCPC semble être un processus complexe et multifactoriel qui est influencé par de nombreux facteurs de nature diverse, Certains sont liés au patient : psychologiques, sociaux et génétiques, d'autres à la procédure et / ou au type de chirurgie elle-même [6]. Les tendances récentes de la recherche scientifique fondamentale visent à étudier et illustrer les mécanismes impliqués dans l'évolution et la transition d'une douleur aiguë en une douleur chronique après diverses interventions. Il s'agit en fait d'un processus physiopathologique complexe, échappant encore à l'explication, qui transforme un événement physiologique bénin en une pathologie sévèrement handicapante [8]. Au cœur de ce dernier, l'élément le plus déterminant est la sensibilisation du système nerveux périphérique induite par le traumatisme chirurgical qu'il soit tissulaire ou nerveux. Chez certains patients dits vulnérables, cette sensibilisation peut se continuer par une sensibilisation centrale, facilement entretenue par l'existence de facteurs de risque, et constituant le lit de la chronicisation de la douleur [3,9].

La nature des douleurs est souvent mal décrite dans les revues de la littérature ; cependant, selon le type de la procédure chirurgicale et le risque de lésions nerveuses qui lui y est associé, ces douleurs peuvent avoir plus ou moins fréquemment les caractéristiques d'une douleur neuropathique [10,11].

Une fois installées, ces douleurs deviennent extrêmement difficiles à traiter et à gérer et constituent donc un véritable problème de santé publique par leur retentissement significatif non seulement à l'échelle individuelle en terme de souffrance psychologique et

d'altération plus ou moins profonde de la qualité de vie des patients, mais aussi par leur impact économique sur les systèmes de soins [12].

De par le caractère complexe, multifactoriel et multidimensionnel des DCPC, leur prise en charge demeure très difficile nécessitant une collaboration pluridisciplinaire. Dans cette démarche thérapeutique globale, la réduction ou la limitation des phénomènes de sensibilisation neuronale, par le biais d'un meilleur contrôle de la douleur postopératoire aiguë, pourrait jouer un rôle fondamental dans la prévention de ces douleurs [13,14]. Dans le champ d'intervention des anesthésiologistes, ce volet de prévention est fondé sur le concept d'analgésie multimodale ou analgésie balancée, où les techniques d'anesthésie-analgésie locorégionale (A-ALR) occupent une place privilégiée en raison de leur efficacité. La bonne qualité d'analgésie qu'elles procurent pourrait présenter un intérêt particulier dans le cadre de prévention de la chronicisation des douleurs postopératoires [15].

Par ailleurs, le bénéfice formel de ces techniques n'est pas encore clairement défini, malgré les nombreuses études et publications durant la dernière décennie, dont la plupart demeurent sujettes de controverses [16,17]. D'autres études plus larges, d'une méthodologie de qualité avec un suivi longitudinal des patients sont donc nécessaires pour aboutir à des conclusions définitives.

Problématique

Etant donnée leur impact assez lourd à l'échelle individuelle et sociale, les douleurs chroniques après chirurgie représentent actuellement un véritable challenge pour les praticiens et les systèmes de soins. L'action bénéfique de l'analgésie locorégionale sur leur prévention constitue un sujet abondamment exploré dans la littérature, mais avec des résultats divergents et généralement d'un niveau de preuve faible ou moyen.

De plus, dans notre pays, cette entité pathologique demeure sous-diagnostiquée et mésestimée, car très peu ou pas étudiée d'une manière pertinente.

Devant cette situation insatisfaisante, il nous a semblé raisonnable de se poser les deux questions suivantes :

- Une question cruciale est de savoir si les techniques d'A-ALR peuvent influencer de manière significative le développement des DCPC ; autrement dit existe-t-il une action bénéfique réelle de ces techniques d'analgésie en termes de prévention de ces douleurs ?

- La deuxième question, également d'importance capitale, s'intéresse à définir le profil épidémiologique de cette pathologie dans certains types de chirurgie ainsi que dans la population générale.

Objectifs de la thèse

L'objectif principal de cette thèse est d'évaluer l'efficacité des techniques d'anesthésie-analgésie locorégionale, appliquées dans une approche d'analgésie multimodale périopératoire, en termes de prévention de la chronicisation des douleurs postopératoires après chirurgie thoracique, mammaire et abdominopelvienne.

Les objectifs secondaires s'articulent autour de :

- L'acquisition d'un profil épidémiologique circonstancié des DCPC dans la population étudiée, en déterminant l'incidence et les facteurs de risque.
- L'évaluation de l'efficacité du protocole d'analgésie appliqué sur la douleur postopératoire aiguë.
- L'appréciation de la satisfaction globale des patients concernant la gestion de la douleur postopératoire.

Les résultats obtenus seront donc analysés et comparés avec les données de la littérature.

REVUE DE LA LITTERATURE

1. La douleur : évolution des concepts

1.1. Définition de la douleur

La douleur est une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes d'une telle lésion ». Cette définition a été diffusée par l'association internationale d'étude de la douleur (en anglais : *International Association for the Study of Pain* (IASP) en 1979 et retenue au plan international par différentes sociétés savantes et organismes de santé, dont l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Devant les progrès notables dans l'étude et la compréhension de la douleur dans son sens le plus large, les experts du domaine ont proposé une réévaluation et reformulation de cette définition pour lui offrir un aspect plus exploitable, en utilisant une terminologie légèrement différente qui rendra l'intention originale de la définition actuelle plus claire et plus précise [18, 19].

En 2020, le conseil de l'IASP a proposé et validé la nouvelle définition suivante de la douleur : « Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée, ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle » [20]. Elle est complétée par l'ajout de six notes clés pour des explications encore plus précieuses :

- La douleur est toujours une expérience personnelle qui est influencée à des degrés divers par des facteurs psychologiques, biologiques et sociaux.
- La douleur n'est pas toujours synonyme de nociception. Elle ne peut être déduite uniquement de l'activité des neurones sensoriels.
- A travers leurs expériences de vie, les individus apprennent le concept de la douleur.
- Le rapport d'une expérience de douleur des autres doit être respecté.
- Malgré son rôle principal d'adaptation, la douleur peut avoir des effets négatifs sur le fonctionnement et le bien-être social et psychologique.
- La description verbale n'est qu'un des nombreux comportements d'expression de la douleur ; l'incapacité à communiquer n'exclut en aucun cas la possibilité qu'un être humain ou un animal non humain souffre de douleur.

De par sa simplicité et compréhensibilité, le point fort essentiel de cette définition est sa reconnaissance des aspects multidimensionnels de la douleur. En outre, elle est plus opérationnelle permettant d'offrir un appui commun de compréhension du terme douleur

par les patients, les praticiens de santé et les chercheurs ; ce qui pourrait influencer favorablement la politique de santé, le domaine des recherches et la qualité des soins médicaux [20, 21].

1.2. Genèse, transmission et modulation de la douleur

1.2.1. La nociception : un mécanisme physiologique de défense

Douleur et nociception ne doivent pas être confondues. La nociception est la fonction d'un système sensoriel spécifique, responsable du processus d'encodage des stimuli nocifs. Ce processus inclut l'ensemble des mécanismes du système nerveux (électrophysiologies, neurochimiques, cellulaires ...) développés et mis en œuvre à la suite d'une stimulation agressive (nociceptive) menaçant l'intégrité du corps. Ainsi, les douleurs ressenties après stimulation nociceptive mettent en jeu ce processus, mais toutes les stimulations nociceptives ne déclenchent pas nécessairement de douleur. Contrairement à la douleur, la nociception est un processus objectif et expérimentalement mesurable par les techniques d'électrophysiologie [22].

1.2.2 – Voies nociceptives et circuits de la douleur

Les voies nociceptives comprennent l'ensemble des éléments du système nerveux qui ont pour fonctions de détecter, transmettre, analyser, contrôler les informations générées par un dégât tissulaire et d'y apporter une réponse adaptée.

1.2.2.1 – Etapes de genèse du message douloureux

De manière fondamentale, la douleur en tant que résultante terminale de la fonction nociceptive est l'issue des quatre processus électrophysiologiques et neurochimiques suivants [23, 24] :

- **La transduction** : définit le processus de conversion des stimuli nocifs (mécaniques, chimiques ou thermiques), par un nocicepteur, en un signal électrophysiologique codé sous la forme d'un potentiel d'action.
- **La transmission** : correspond au passage des potentiels d'action, générés par l'activation des nocicepteurs, de l'afférence primaire vers les neurones de second ordre de la corne dorsale de la moelle épinière. Cette action s'accomplit via la libération de neurotransmetteurs (glutamate et neuropeptides comme la substance P).

– **La perception** : représente la phase de « décodage » ou interprétation de l'information afférente au niveau des aires cérébrales corticales. C'est alors que l'individu prend conscience de la douleur, avec mémorisation de l'expérience vécue.

– **La modulation** : correspond à l'ensemble des modifications atteignant l'influx nociceptif tout au long de son trajet, d'où l'altération de la perception de la douleur.

1.2.2.2 – Voies de transmission et modulation de la douleur

1.2.2.2.1 – Transmission la douleur

En termes de neuro-anatomie, l'architecture fonctionnelle du système nociceptif comporte plusieurs voies et niveaux de transmission – intégration de l'information générée en périphérie par le stimulus nociceptif (**figure 1**). Schématiquement, cette transmission est assurée par 3 types de neurones principaux [24,25] :

- Les neurones afférents périphériques ou neurones de premier ordre (nocicepteurs A δ et C) qui véhiculent l'influx de la périphérie jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière (premier relais). Cette première synapse constitue un site critique de transmission, d'intégration et de modulation de la douleur, car elle est amplement impliquée dans le phénomène de sensibilisation centrale.
- Les neurones spinothalamiques ou neurones de deuxième ordre (nociceptif spécifique et non spécifique) qui conduisent le message jusqu'à projection au niveau de la formation réticulée bulbaire (tronc cérébral) et du thalamus pour former le deuxième relais. Le thalamus représente le principal site de relais supraspinal, en constituant un véritable « centre de traitement et tri » des informations sensorielles.
- Les neurones thalamo-corticaux ou neurones de troisième ordre assurant la transmission de l'information du thalamus vers le cortex cérébral. En effet, après relais dans le thalamus, l'information nociceptive est diffusée, via des neurones d'interconnexions, vers diverses structures corticales et sous-corticales, à savoir la substance grise périaqueducule (SGPA ; en anglais *periaqueductal gray* : PAG), l'amygdale, l'hypothalamus, les noyaux gris centraux et les aires du cortex cérébral.

La plurimodalité de ces voies centrales, ainsi que la diversité des projections corticales expliquent le caractère multidimensionnel de la douleur. Plus particulièrement, l'activation constante du cortex cingulaire antérieur (CCA) et du cortex insulaire en présence de stimuli nociceptifs, détermine l'aspect affectif et émotionnel (aspect désagréable) attestant alors la subjectivité de l'expérience douloureuse [22, 24–26].

1.2.2.2.2 – Contrôle et modulation de la douleur

La modulation de l'influx nociceptif est grandement régie par l'équilibre entre l'activité des mécanismes excitateurs et inhibiteurs intervenant, en permanence, à différents échelons des circuits neuronaux du système somatosensoriel [24].

Cette modulation est particulièrement médiée par des contrôles inhibiteurs issus des structures spinales et supraspinales, et met en jeu les circuits de trois niveaux :

- Le mécanisme de contrôle spinal : est le plus étudié et le mieux connu. Il s'agit d'un contrôle segmentaire qui s'effectue au sein de la corne dorsale de la moelle épinière, et résumé par « la théorie du portillon » de Melzack et Wall (en anglais : « *gate-control theory* »). Emise en 1965, cette théorie stipule que l'activation simultanée des afférences proprioceptives et tactiles A α et A β peut atténuer l'activité des nocicepteurs A δ et C. Ce mécanisme explique l'effet antalgique d'un massage exercé sur une zone douloureuse. Cette régulation spinale est elle-même influencée par un contrôle descendant.

Au plan thérapeutique, l'application la plus connue du modèle de « *gate-control* » est la neurostimulation électrique transcutanée (NSET) [26,27].

- La modulation supraspinale : est un mécanisme de contrôle inhibiteur descendant qui s'effectue grâce aux structures du tronc cérébral, notamment la SGPA et le noyau raphé magnus (NRM). Les neurones issus de ces structures se projettent au niveau de la corne dorsale de la moelle, exerçant un effet inhibiteur sur les influx nociceptifs par l'activation d'interneurones. Ces projections modulatrices sont médiées par la sérotonine (5-HT) et la noradrénaline (NA).

L'implication thérapeutique de ce mode de contrôle est affirmée par l'effet analgésique des agonistes α 2-noradrénergiques et des antidépresseurs, qui entraînent une augmentation de la concentration de ces neurotransmetteurs [22].

A ce niveau supraspinal, il existe également le mécanisme des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN) basé sur la mise en jeu d'une boucle spino-bulbospinale à rétroaction négative. Ce système peut servir de filtre qui aide à extraire les signaux nociceptifs du bruit de fond en inhibant « l'activité somatosensorielle de base » de la population globale des neurones nociceptifs non spécifiques. Cela explique qu'une douleur peut en masquer une autre d'intensité plus faible [27].

- La modulation corticale et sous-corticale : sert à contrôler l'activité des structures sous-jacentes par la mise en jeu de mécanismes divers, tels que le système d'opioïdes endogènes, les boucles de rétroaction négative et probablement le « *gate-control* ». Les deux principales régions cérébrales impliquées dans cette modulation sont le CCA et le cortex préfrontal [26, 27].

1.2.2.2.3 – Concept de « neuromatrice / neurosignature » de la douleur

La neuromatrice, concept introduit pour la première fois par Melzack en 1989 [26], est décrite comme étant un vaste réseau neuronal étendu sur différentes zones du cerveau. Ce réseau est composé de boucles, reliant le cortex et le thalamus ainsi que le cortex et le système limbique, qui fonctionnent simultanément et en parallèle pour traiter l'ensemble des influx sensoriels émanant du corps. Ce processus de traitement cyclique répété et de synthèse permanente des influx nerveux aboutit à un schéma de synthèse sensorielle complète qualifié de neurosignature (*neurotag*). Cette dernière constitue le moteur d'activation de la perception et de la conscience qui donnent à chacun la notion d'unité de son corps et de sa représentation sensitive [28].

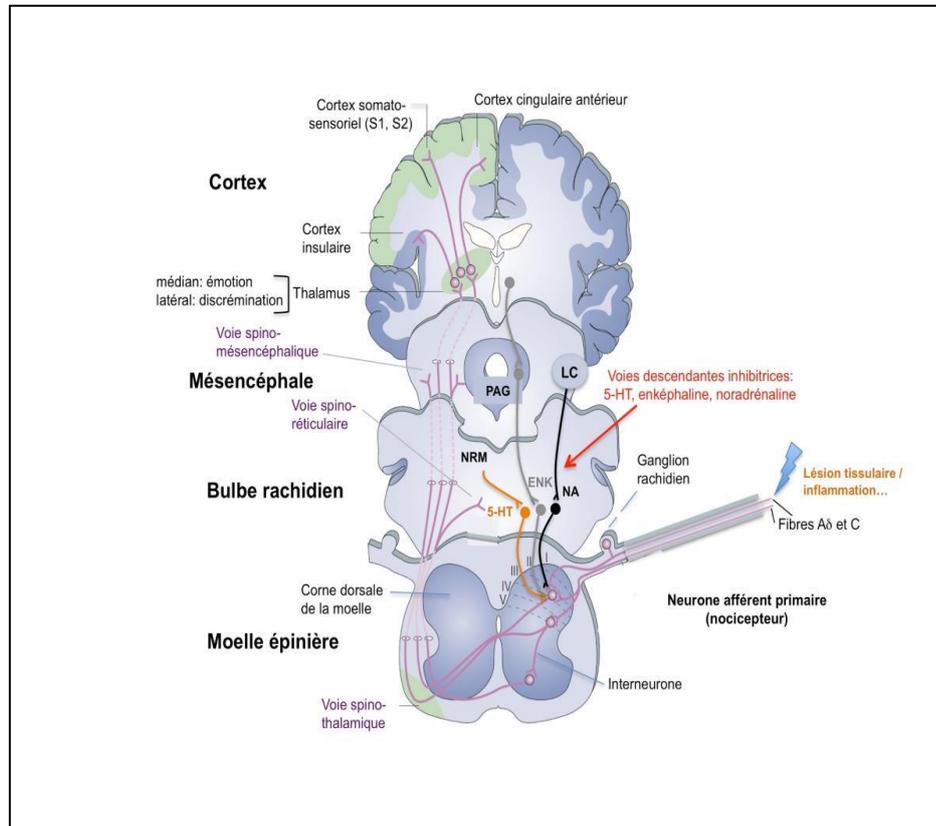


Fig. 1 : Schématisation des voies de transmission de la douleur (Modifiée d'après [29]).

1.3. Composantes et dimensions de la douleur

Quel que soit son mécanisme générateur, la douleur constitue une expérience totalement subjective issue d'un phénomène neuropsychologique complexe et multidimensionnel [30]. Cette subjectivité est difficile à caractériser, mais elle peut grandement être expliquée par la théorie de « neuromatrice de la douleur » qui stipule que les interactions entre ces différentes dimensions sont régies par un réseau neuronal et des structures nerveuses spécifiques du SNC chargés du traitement permanent des informations nociceptives, à la fois en série et en parallèle . Ainsi, selon ce modèle conceptuel, on distingue quatre composantes interactives qui se modulent, si étroitement, qu'aucune ne peut être considérée individuellement [27].

1.3.1. Composante sensori-discriminative

La composante sensori-discriminative est le résultat des mécanismes neurophysiologiques chargés d'identifier la présence, la qualité, la localisation, la durée et l'intensité du stimulus douloureux [23]. Autrement dit, elle correspond aux aspects qualitatifs et quantitatifs de la sensation douloureuse.

Cette composante est d'une valeur sémiologique capitale, car elle fournit des informations indispensables pour l'évaluation de tout malade, ainsi que pour décider d'une stratégie de traitement et de suivi appropriée [30].

1.3.2. Composante affectivo-émotionnelle

Faisant partie intégrante de la perception douloureuse, la composante affective exprime le caractère désagréable, pénible et parfois insupportable de la douleur. Elle peut également s'étendre vers le développement des troubles émotionnels comme l'anxiété ou la dépression, déterminant donc le vécu de l'expérience douloureuse.

Cette composante est déterminée et modulée, en sus de la cause de la douleur elle-même, par le contexte de la maladie sous-jacente, sa signification et l'incertitude quant à son devenir (caractère et personnalité du patient).

Cette dimension revêt un intérêt particulier sur le plan clinique ; ainsi, l'évaluation systématique des niveaux d'anxiété et/ou de dépression constitue une étape incontournable dans l'approche de tout malade douloureux, notamment lorsqu'il s'agit d'une douleur chronique [30].

1.3. 3. Composante cognitive

La composante cognitive recouvre l'ensemble des processus mentaux qui influencent et modulent la perception douloureuse et les réactions comportementales qu'elle déclenche. Parmi ces processus, on peut citer à titre d'exemples : l'attention et la diversion de l'attention, l'anticipation, les significations attribuées à la douleur par le patient (fonction de la culture, la religion, le groupe social...) et les souvenirs des expériences douloureuses antérieures [27, 30].

1.3. 4. Composante comportementale

La composante comportementale regroupe l'ensemble des manifestations verbales et non verbales observables chez le patient en réponse à la douleur, qu'elles soient conscientes ou non (plaintes, gémissements, mimiques, postures, impossibilité de garder un comportement normal ...etc). Ces manifestations représentent des indicateurs qui peuvent, à la fois, refléter l'ampleur de l'expérience douloureuse et constituer un moyen de communication avec l'entourage [30].

1.4 Classification de la douleur

Une meilleure compréhension des douleurs, ainsi qu'une prise en charge adéquate ne peuvent s'envisager qu'au terme d'une évaluation rigoureuse qui repose sur une analyse minutieuse de la séméiologie physique et psychique. Cette évaluation vise à déterminer les modes évolutifs et les mécanismes en cause permettant de définir les principes de prise en charge [22].

1.4.1. Classification selon le profil et la durée d'évolution

La dimension temporelle est d'importance capitale en termes de catégorisation de la douleur, permettant ainsi de mieux orienter les attitudes thérapeutiques.

1.4.1.1 – Douleur aiguë : douleur signal d'alarme

La douleur aiguë est une douleur récente et habituellement transitoire, associée à un processus pathologique de courte durée (acte chirurgicale, traumatisme, inflammation ...). Elle constitue alors un signal d'alarme et un mécanisme de protection essentiel au système de défense de l'organisme [22]. Cette appellation n'a pas de lien avec l'intensité.

1.4.1.2 – Douleur chronique : la douleur maladie

Le passage à la chronicité est à considérer lorsque les douleurs persistent et dépassent un certain délai. L’IASP définit la douleur chronique comme « une douleur persistante ou récurrente depuis plus de 3 mois, délai habituel de guérison ou cicatrisation des tissus » [31]. Elle peut être :

- Primaire : où elle constitue la seule ou la principale plainte du patient et elle est admise comme une pathologie à part entière qui réclame des soins spéciaux.
- Secondaire : à une pathologie sous-jacente (néoplasique, musculo-squelettique, traumatisme, chirurgie ...) où elle peut, au moins initialement, être considérée comme un symptôme [31].

La douleur chronique devient donc une maladie en tant que telle susceptible d’altérer, de façon péjorative, le bien-être et /ou la qualité de vie du patient.

Sur le plan clinique, la Haute Autorité de Santé (HAS) a défini certains signes cliniques qui aident les praticiens à identifier une douleur chronique [32] :

- « Résistance à l’analyse clinique et au traitement *a priori* bien conduit et suivi ;
- Composante anxieuse, dépressive ou autres manifestations psychopathologiques ;
- Interprétations ou croyances du patient éloignées des interprétations du médecin concernant la douleur, ses causes, son retentissement ou ses traitements.».

1.4.2. Classification selon le mécanisme générateur

La catégorisation des douleurs selon leurs mécanismes en cause conserve une valeur opérationnelle, tant lors de l’évaluation que pour les décisions thérapeutiques. Classiquement, on peut caractériser trois grandes variétés qui peuvent être intriquées chez un même individu pour former des douleurs dites « mixtes » [22].

1.4.2.1 – Douleurs par excès de nociception (douleurs nociceptives) :

C’est le mécanisme le plus fréquent. La douleur est liée à la stimulation et l’activation des voies de nociception périphérique par un processus pathologique : lésion ou agression tissulaire [33]. Ces douleurs nociceptives se rencontrent essentiellement lors d’états inflammatoires et post-traumatiques aigus, mais également dans certaines douleurs chroniques [22]. Il n’y a pas forcément de corrélation linéaire entre l’intensité du stimulus et la douleur éprouvée par le patient, en particulier lors des douleurs chroniques.

1.4.2.2 – Douleurs neuropathiques (ou neurologiques) :

La définition de la douleur neuropathique, proposée en 2008 par Treede. RD et al. [34], a été validée et adoptée par l'IASP (depuis 2011) : « douleur secondaire à une lésion ou une maladie affectant le système nerveux somatosensoriel » [35].

A l'opposé des douleurs nociceptives, dans ce type de douleur il n'y a pas de stimulation des nocicepteurs. Il s'agit d'une lésion qui peut siéger au niveau du système nerveux périphérique ou central : soit atteinte des voies de transmission ou des centres et voies de contrôle et modulation de la douleur [22].

Ces douleurs ne sont pas rares, mais souvent méconnues, sous-diagnostiquées et donc sous-traitées. Elles peuvent se rencontrer dans divers contextes : pathologies du système nerveux central ou périphérique (radiculopathies, mono ou polyneuropathies diverses, accidents vasculaires cérébraux ...), traumatismes (douleur post-traumatique, douleur postchirurgicale), infections (névralgie post-herpétique), ischémie (neuropathie diabétique), cancers ou peuvent être induites chimiquement (conséquence de chimiothérapie) [36,37].

Contrairement à la douleur nociceptive, cette variété correspond le plus souvent aux états douloureux chroniques, et peut donc être qualifiée comme « douleur maladie », car elle ne constitue en aucun cas un système de défense de l'intégrité corporelle [24].

Le tableau 1 résume les principales différences entre douleurs nociceptives et douleurs neuropathiques [38].

1.4.2.3 – Douleurs nociplastiques :

La douleur nociplastique est une douleur qui résulte d'une altération de la nociception, malgré l'absence d'évidence claire de lésion de tissu ou de menace de lésion causant l'activation des nocicepteurs périphériques ou d'évidence de maladie ou de lésion du système nerveux somatosensoriel causant la douleur [39,40]. En d'autres termes, il s'agit d'une douleur non nociceptive et non neuropathique, anciennement appelée douleur dysfonctionnelle.

Au plan taxonomique, la dénomination de cette catégorie de douleur a été validée par le conseil de l'IASP [39], suite à la proposition de Kosek et al. [41].

Les mécanismes qui sous-tendent ce type de douleur ne sont pas entièrement compris, mais la sensibilisation centrale ainsi qu'une modulation altérée de la douleur semblent jouer un rôle fondamental [42].

1.4.2.4 – Concept de douleurs mixtes :

La douleur mixte est un chevauchement complexe des différents types de douleurs connues (nociceptifs, neuropathiques, nociplastiques) dans une combinaison variable, agissant simultanément et/ou concurremment pour provoquer des douleurs dans une même zone du corps. Cliniquement, n'importe quel mécanisme peut prédominer à tout moment. Cette douleur peut être aiguë ou fréquemment chronique [33].

Bien que le terme « douleur mixte » n'a jamais été officiellement défini, il est de plus en plus reconnu et adopté par les cliniciens, car cela va nous permettre de catégoriser certaines douleurs chroniques actuellement classées comme « douleurs d'origine inconnue », et au même titre constituer la base pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques [33].

Tableau 1. Caractéristiques et principales différences entre douleur nociceptive et douleur neuropathique (modifié, d'après ^[38], 1995)

	Douleur nociceptive	Douleur neuropathique
Physiopathologie	Stimulation des nocicepteurs	Lésion nerveuse périphérique ou centrale
Sémiologie	Rythme mécanique ou inflammatoire	Composante continue (brûlure) Composante fulgurante, intermittente (décharges électriques) Dysesthésies (fourmillements, picotements)
Topographie	Régionale, sans topographie neurologique systématisée	Compatible avec une origine neurologique périphérique (tronc, racine) ou centrale (douleur hémicorporelle)
Examen clinique (neurologique)	Examen neurologique normal	Signes d'hyposensibilité (hypoesthésie, anesthésie) Signes d'hypersensibilité (allodynie)

2. Douleurs chroniques postchirurgicales

2.1. Pourquoi étudier la douleur chronique postchirurgicale ?

La douleur chronique est une affection fréquente, pouvant atteindre 20% des personnes dans le monde et représente environ 15 à 20% des motifs de consultations médicales [1]. Peu importe son origine, la douleur chronique représente une source majeure de souffrance, car elle affecte directement le fonctionnement et la qualité de vie des patients et s'accompagne souvent de détresse [31]. Elle devrait être considérée comme une grande priorité de santé mondiale, parce qu'un traitement adéquat et efficace de la douleur est un droit humain, et il est du devoir de tout système de santé de l'assumer [1].

Le premier rapport scientifique, ayant identifié la chirurgie et les traumatismes comme des facteurs de risque majeurs de développement de douleurs chroniques, a été publié par Crombie et al. en 1998. Cette découverte a conduit, par la suite, à un accroissement spectaculaire de l'intérêt de ce sujet dans le domaine de la recherche; un fait exprimé conséquemment par la parution de centaines de publications sur ce thème [12].

Ainsi, l'intérêt pour l'étude de la douleur chronique postchirurgicale (DCPC) est récent, et plusieurs revues de la littérature ont été publiées au cours des deux dernières décennies pour souligner l'envergure du problème [7]. En fait, ce problème ne se limite pas à une intervention chirurgicale majeure ou à un traumatisme sévère, car même des procédures mineures ou connues comme étant banales telles que la hernioplastie ou la césarienne peuvent avoir des conséquences importantes en termes de chronicisation de la douleur postopératoire et de son impact durable sur la qualité de vie des patients [12]. De plus, la DCPC est devenue actuellement une entité à dimension épidémique alarmante et réclame donc une plus grande attention, car le nombre d'interventions pratiquées ne cesse pas d'augmenter chaque année dans le monde [43].

Par ailleurs, l'étude de la douleur postchirurgicale persistante constitue un domaine qui pourrait utilement contribuer à mieux comprendre le développement de la douleur chronique en général, car elle offre un cadre idéal pour l'étude des facteurs de risque et de protection dans un environnement très contrôlé [12].

2.2. Définitions et évolution des connaissances

Plusieurs nominations peuvent être utilisées pour désigner les douleurs chroniques développées au décours de la chirurgie [44] :

- Douleurs chroniques postchirurgicales (DCPC) ;
- Douleurs chroniques postopératoires (DCPO) ;
- Douleurs persistantes postopératoires (DPP) ;

Dans cet ouvrage, on va principalement se limiter à l'utilisation de l'abréviation "DCPC".

La douleur persistante au décours d'une intervention chirurgicale peut revêtir l'une des formes cliniques suivantes [45] :

- Une douleur qui n'existait pas avant la procédure chirurgicale, mais dont le patient souffre actuellement ;
- Une douleur déjà présente au site chirurgical avant l'acte et qui y persiste toujours ;
- Une douleur chronique non liée à la chirurgie, précédant l'acte et qui persiste.

Cette diversité de situations est source de confusion, surtout pour le praticien peu expérimenté, car le patient lui-même éprouve souvent une difficulté dans la distinction de différents symptômes et/ou syndromes douloureux [46], ce qui pourrait contribuer à une surestimation de l'incidence des DCPC, notamment dans les études rétrospectives [11]. Par conséquent, une définition claire et standardisée constitue un outil fondamental pour mieux planifier et améliorer les stratégies de recherche, de prévention et de traitement de ces douleurs.

La première définition, fondée sur des critères opérationnels, a été proposée en 1999 [47], puis élargie par Macrae en 2001 [4, 46] :

- Une douleur directement liée à une procédure chirurgicale, autrement dit développée après la chirurgie ;
- Une douleur qui persiste au-delà de deux mois (délai du processus normal de cicatrisation tissulaire) ;
- Les autres causes possibles de douleur doivent être éliminées (complications infectieuses, récurrence de la maladie...) ;
- La douleur ne doit pas avoir de lien avec une douleur préexistante avant l'intervention chirurgicale, c'est-à-dire qu'il faut exclure la possibilité que cette douleur représente une continuité d'un problème préexistant.

Bien que cette définition ait constitué une bonne plateforme pour les travaux de recherche, de nombreuses études ne respectent pas tous ces critères, d'où l'impossibilité de déterminer une prévalence précise de la pathologie, même pour un seul type de chirurgie donné [46,48].

Une mise à jour de cette définition a été proposée par Werner et Kongsgaard [49], associant les critères suivants :

- La douleur se développe au décours d'une procédure chirurgicale ou augmente d'intensité après cette dernière ;
- La douleur devrait persister plus de trois à six mois et affecter significativement la qualité de vie ;
- Cette douleur peut représenter une continuation de la douleur postopératoire aiguë ou peut se développer après une période asymptomatique ;
- La douleur est localisée au niveau du site chirurgical ou projetée dans une aire du territoire d'innervation d'un nerf situé dans la zone opérée, ou au niveau d'un dermatome correspondant (après chirurgie profonde ou viscérale) ;
- Les autres causes de douleur doivent être éliminées (infection, récurrence d'un cancer).

Cette nouvelle définition a été acceptée et incluse, dans la nouvelle version de l'ICD-11 (classification internationale des maladies) [1].

Il s'agit d'une définition plus opérationnelle, car elle est fondée sur des critères explicites concordants avec les connaissances récentes issues des progrès réalisés dans ce domaine. Ainsi, elle évoque d'une manière globale la multidimensionnalité de la douleur chronique et reflète indirectement l'impact des facteurs de risque qui peuvent s'y associer [49].

2.3. Aspects physiopathologiques

La douleur aiguë est pratiquement omniprésente après la chirurgie ; elle peut être fréquemment contrôlée et disparaît généralement en une semaine. Cependant, chez certains patients, la douleur postopératoire aiguë persiste au-delà du temps habituel de cicatrisation des tissus et, par conséquent, se produit un processus de passage vers un état de douleur chronique [50].

La transition d'une douleur postopératoire aiguë vers une douleur persistante est un processus évolutif complexe et encore mal compris impliquant des aspects neurobiologiques, psychologiques et des facteurs socio-environnementaux [51].

Fondamentalement, La DCPC combine certains mécanismes de la douleur inflammatoire et de la douleur neuropathique, mais au plan étiologique, il s'agit de la même entité pathologique puisqu'il faudra nécessairement une intervention humaine pour générer ce type de douleur. Ces mécanismes peuvent interagir conjointement ou en cascade, à différents niveaux du système nerveux (en périphérie, au niveau spinal ou central) et seront ainsi responsables du phénomène de transition sus-cité.

2.3.1. Rôle de l'inflammation postopératoire aiguë

La douleur postopératoire aiguë est généralement de nature nociceptive ou inflammatoire et résulte de stimulations nocives dues à différentes lésions tissulaires induites par le traumatisme chirurgical.

La réaction inflammatoire, conséquence habituelle du dommage tissulaire, est un élément clé qui peut constituer "un primum movens" dans le processus de chronicisation des douleurs postopératoires, en agissant directement sur la plasticité du système nerveux périphérique. Ceci s'explique par le fait que certains médiateurs inflammatoires libérés, suite à un dommage tissulaire, sont neuro-actifs et donc aptes à modifier le fonctionnement et le comportement des nocicepteurs déjà activés [52] (**figure 2**).

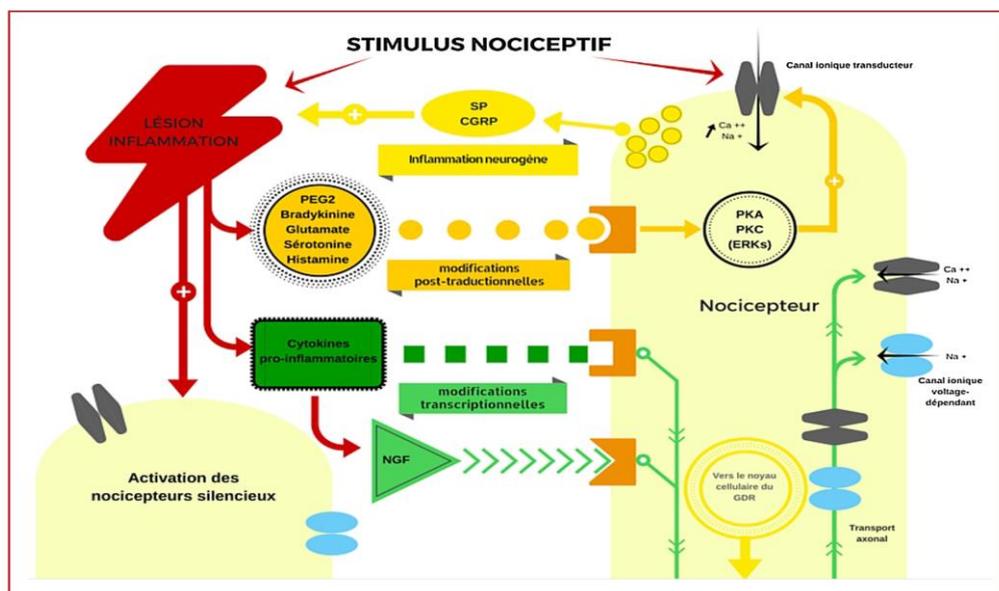


Fig. 2. Rôle de l'inflammation dans la genèse de la sensibilisation périphérique [52]

2.3.2. Phénomènes d'hyperexcitabilité neuronale

Quel que soit le type de douleur, les phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale jouent un rôle capital dans le processus d'évolution vers la chronicité.

D'un point de vue clinique, ces états d'hypersensibilité neuronale s'expriment essentiellement par des symptômes nommés hyperalgésies et allodynies (**figure 3**). L'hyperalgésie se définit comme une réponse exagérée à un stimulus nociceptif, c'est-à-dire un stimulus déjà considéré en temps normal comme douloureux par le patient. L'allodynie est une sensation douloureuse évoquée par le patient suite à une stimulation qui, en temps normal, n'est pas considérée comme douloureuse [52,53].

Les mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeu durant ces phénomènes sont assez complexes, délicats à décrire et font toujours l'objet d'études et de recherches fondamentales sur les modèles animaux. Alors, nous n'aborderons ici que les éléments les plus déterminants.

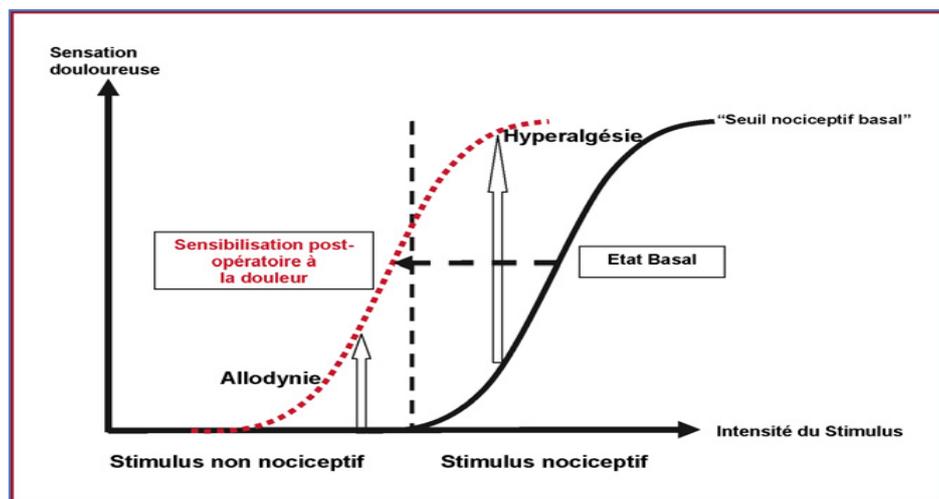


Fig. 3 : Illustration de l'hyperalgésie et de l'allodynie [53]

2.3.2.1. La sensibilisation périphérique et hyperalgésie primaire

Selon la taxonomie de l'IASP, la sensibilisation périphérique correspond à une augmentation de la réactivité des nocicepteurs, associée à une baisse de leur seuil d'excitabilité, et ce en réponse à une stimulation dans leur champ récepteur. Ce phénomène est qualifié de périphérique, car il survient suite à une agression tissulaire qui induit un changement du comportement des neurones en périphérie [52].

Plusieurs études récentes ont révélé que la sensibilisation des terminaisons périphériques des nocicepteurs est, en grande partie, induite par une condition d'ischémie et d'acidose tissulaire locale post-incisionnelle (baisse du pH, augmentation des lactates et baisse de PaO₂), associée à une migration et activation des cellules immunitaires telles que : neutrophiles, mastocytes et endotoxines [54].

Parallèlement, l'inflammation neurogène est responsable de la production de substances algogènes et pro-inflammatoires, par voie antidromique, au sein des nocicepteurs de la zone lésée, ce qui va soutenir leur état de sensibilisation et être donc à l'origine du phénomène d'hyperalgésie primaire [52].

Enfin, l'ensemble de ces processus, mis en jeu en périphérie, peuvent conduire à des modifications de la neuroplasticité au niveau spinal et supraspinal, et constituent ainsi le lit de développement de la sensibilisation centrale [51].

2.3.2.2. La sensibilisation centrale et hyperalgésie secondaire

La sensibilisation centrale apparaît à la suite de stimulations nociceptives particulièrement intenses, répétées ou prolongées, survenant en condition physiologique ou en situation pathologique, comme lors d'un état inflammatoire prolongé ou d'une lésion nerveuse. Dans certaines conditions, elle peut perdurer et contribuer grandement à l'émergence des douleurs chroniques [55]. Il s'agit d'un processus de neuroplasticité adaptative à long terme aboutissant à un aspect de "mémoire de la douleur". D'un point de vue clinique, elle est principalement responsable d'hyperalgésie secondaire, qui est définie comme une sensibilité accrue à la douleur (douleurs plus intenses et diffuses) exprimée à distance de la zone lésée [51].

Bien que de nombreux mécanismes soient impliqués dans la sensibilisation centrale, les processus clés qui régissent ce phénomène peuvent se résumer en trois composantes principales (**figure 4**) : une sensibilisation en lien avec la neurotransmission glutamergique au niveau des récepteurs NMDA, une altération des systèmes de modulation et une activation de la microglie [56].

Ces mécanismes partagent assez de points communs pour différents types de douleurs, qu'elles soient inflammatoires ou neuropathiques. Ainsi, La sensibilisation centrale s'amorce avec une cascade d'évènements neurophysiologiques dans la corne postérieure de la moelle qui est déclenchée par une libération excessive de neuromédiateurs par la fibre

présynaptique et qui aboutit à des modifications dans l'activation, la cinétique, le seuil de déclenchement et la densité des récepteurs postsynaptiques, avec pour conséquence un changement morpho-fonctionnel des structures du SNC et une augmentation considérable de la transmission du message douloureux [57, 58].

1) Sensibilisation Glutamate/récepteur NMDA – dépendante

Parmi tous les mécanismes intervenant dans la sensibilisation du second neurone, l'activation des récepteurs NMDA (N-méthyl D-aspartate), comme celle d'autres récepteurs glutamatergiques semble jouer un rôle primordial. En effet, à l'état basal (en temps normal), les récepteurs NMDA sont inactivés par des concentrations physiologiques extracellulaires d'ion magnésium (Mg^{++}). Suite à une stimulation nociceptive intense et prolongée (comme c'est typiquement le cas d'une lésion chirurgicale ou une inflammation post-traumatique), le neurone de deuxième ordre sera activé et sensibilisé via la libération de différentes molécules dans la synapse (substance P, neurokinines, *calcitonin generelated peptide* [CGRP] et neurotransmetteurs excitateurs dont le Glutamate), avec déblocage du récepteur NMDA de son ion Mg^{++} , permettant ainsi une entrée massive de cations, notamment le calcium (Ca^{++}) dans la cellule, à travers les canaux ioniques voltage-dépendants de ces récepteurs. L'influx calcique joue un rôle majeur dans l'activation de différentes cascades de signalisation intracellulaires impliquant kinases et phosphatases, qui contribuent, en outre, à la genèse de boucles de rétrocontrôle positif en augmentant la libération présynaptique du glutamate. Cela aboutit finalement à un changement durable de l'excitabilité neuronale centrale [52, 53, 55–57].

2) Perte de l'inhibition (désinhibition)

Il s'agit d'un état de maladaptation secondaire à une altération de l'équilibre des systèmes de modulation, en particulier le tonus inhibiteur au niveau médullaire, dont les mécanismes multiples et complexes font encore l'objet de plusieurs hypothèses.

Cet état de désinhibition est le résultat d'une réduction du tonus inhibiteur spinal exercé par l'Acide Gamma-Amino Butyrique (GABA) et la glycine, voire même une inversion de fonction des circuits inhibiteurs GABA-ergiques et glycinergiques en circuits excitateurs, et ce sous l'action postsynaptique des neuromédiateurs comme le glutamate et les prostaglandines libérés abondamment en présynaptique. L'issue de ces phénomènes est un recrutement excessif des neurones excités, ce qui renforce étrangement la transmission de

l'information nociceptive, expliquant ainsi leur rôle majeur dans le développement de la sensibilisation [52, 57].

3) Activation de la microglie et interactions neurogliales

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs recherches en neurosciences se sont focalisées sur l'importance des interactions neurone-glie dans le processus de plasticité neuronale, et par conséquent leur part dans les phénomènes de sensibilisation à la douleur.

Les microglies sont des cellules immunitaires, de type macrophages, résidents du système nerveux central qui régulent l'homéostasie dans le cerveau et la moelle épinière. Il s'agit, en fait, d'un groupe de populations cellulaires hétérogènes réparties dans tout le système neuronal qui jouent un rôle actif dans le maintien des conditions ambiantes, car elles sont aptes à superviser l'environnement cellulaire et subissent des changements morpho-fonctionnels rapides, en réponse à l'effet de divers médiateurs, ce qui leur attribue un rôle énergétique dans le processus de plasticité synaptique [59, 60]. Ainsi, suite à une lésion ou une inflammation des nerfs périphériques et sous l'action de différentes substances (substance P, acides aminés excitateurs, NO, prostaglandines et ATP), la microglie passe d'un état de quiescence à un état de réactivité prolongée, change alors de morphologie et libère une panoplie de molécules pro-inflammatoires dans le milieu extracellulaire, qui conduisent à une hypersensibilité à la douleur [8, 55, 57, 61, 62]. L'une de ces molécules, dont le rôle est particulièrement crucial, est le BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) qui est impliqué dans le processus de désinhibition précédemment cité, en agissant par conversion des circuits inhibiteurs GABA-ergiques en circuits excitateurs, comme par augmentation de la neurotransmission glutamatergique via les récepteurs NMDA [56, 63]. Un véritable cercle vicieux s'installe alors (**figure 5**), formé par une interaction réciproque entre neurones et glie, en termes d'activation et de sensibilisation, ce qui a comme résultante une tendance à la chronicisation de l'état d'hyperexcitabilité neuronale [52, 57, 61].

Enfin, il convient de mentionner que l'empreinte de ces interactions neurogliales, dans la physiopathologie de la douleur chronique, est bien plus établie dans le cas des douleurs neuropathiques associées à des lésions de nerfs périphériques que celles liées aux phénomènes inflammatoires périphériques [52, 55].

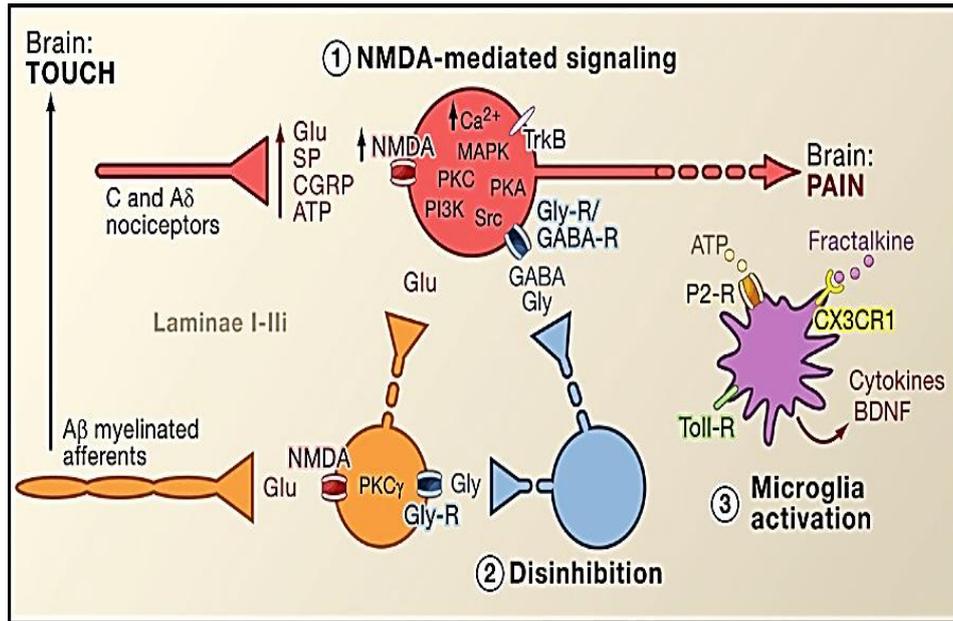


Fig. 4 : Mécanismes de la sensibilisation centrale (d'après [56] 2009)

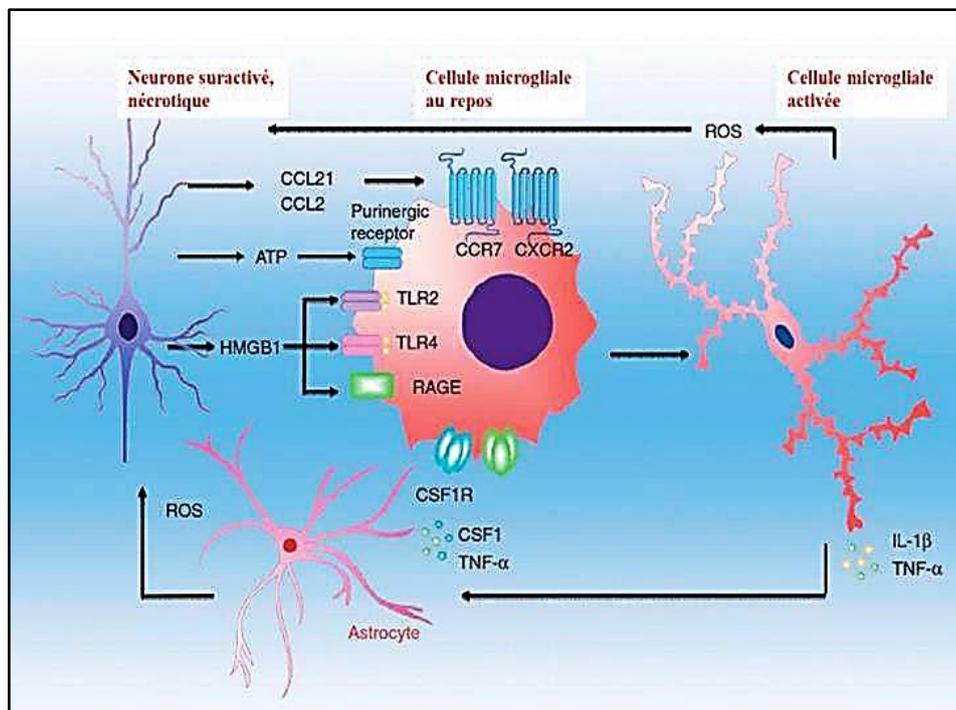


Fig. 5 : Mécanismes d'activation microgliale et interactions neurone-glie (Adapté de [62])

2.3.3. Spécificités physiopathologiques de la douleur neuropathique

Malgré l'existence d'interactions entre les phénomènes inflammatoires et les lésions neurologiques, ainsi que leur rôle indiscutable dans le processus de chronicisation des douleurs [57, 64], le principal point de distinction se réduit au fait que les douleurs inflammatoires et/ou nociceptives sont responsables d'une neuroplasticité centrale habituellement réversible [64]. A l'opposé, la douleur neuropathique (DN) reflète une véritable réponse "maladaptive" du fonctionnement du système nerveux central suite à un dommage tissulaire ou nerveux, et ne peut donc aucunement être assimilée à une simple conséquence de la persistance d'un état d'hyperexcitabilité neuronale d'origine nociceptive ou inflammatoire [65].

Sur le plan physiopathologique proprement dit et d'une façon sommaire, les mécanismes responsables de la genèse des douleurs neuropathiques sont assez complexes et combinent les processus neurophysiologiques, moléculaires et cellulaires suivants [35, 66, 67] :

- 1) Une sensibilisation périphérique des nocicepteurs : qui représente un processus initiateur commun à différents types de chirurgie. En effet, l'intrication entre les phénomènes inflammatoires et nerveux au site lésionnel est à l'origine de cette sensibilisation périphérique, dont l'intensité et la durée conduisent amplement à la sensibilisation du système nerveux central.
- 2) Une excitabilité ectopique anormale des neurones afférents : qui joue un rôle clé dans la pathogénie de la neuropathie périphérique après lésion nerveuse. Elle correspond à une génération de potentiels d'action (PA) dans les voies nociceptives en l'absence de stimuli périphériques identifiables, et serait donc responsable de la survenue des douleurs et/ou symptômes positifs spontanés (paresthésies, dysesthésies, brûlures, etc.). Cette activité neuronale ectopique est le produit d'une altération des canaux ioniques, en particulier la surexpression et l'intensification de l'activité des canaux sodiques.
- 3) Une sensibilisation centrale : qui est la composante majeure et décisive dans le processus de développement et surtout de persistance des DN. Outre le rôle de la sensibilisation périphérique, elle est en grande partie la conséquence de l'activité ectopique des afférences nociceptives primaires et ne requiert pas forcément l'existence d'un dommage structurel au sein du système nerveux central.

- 4) Des modifications structurelles : observées essentiellement au niveau spinal. Ainsi, une lésion axonale périphérique entraîne une dégénérescence (perte) des neurones sensoriels primaires et ceux de la corne dorsale, suivie d'un état de croissance active par augmentation de l'expression des gènes associés à leur régénération. L'issue de ces changements est la transformation de circuits non nociceptifs en circuits nociceptifs, source de persistance de la sensibilisation centrale.
- 5) Des interactions neuro-immunes : avec le rôle particulièrement patent des cellules gliales sur la plasticité synaptique.

2.3.4. Concept d'hyperalgésie induite par les opioïdes

De nombreuses observations récentes décrivent que l'usage chronique des opioïdes conduit à une amplification paradoxale de la sensibilisation à la douleur aigue dite hyperalgésie induite par les opioïdes (*Opioid Induced Hyperalgesia : OIH*), différente de la tolérance aux opioïdes et qui est actuellement identifiée comme une complication certaine de l'exposition prolongée à cette classe thérapeutique [68–70]. Cette OIH reflète par excellence le concept de dualité des effets d'opioïdes (**figure 6**).

Dans le contexte périopératoire, la sensibilisation neuronale postopératoire, avec ses deux composantes périphérique et centrale, est la résultante non seulement du traumatisme tissulaire ou nerveux et la cascade neurobiologique ainsi induite, mais semble encore être amplifiée par la consommation peropératoire de fortes doses d'opioïdes [53].

2.3.4.1 – Tolérance morphinique versus OIH

La tolérance est un concept pharmacologique qui traduit une baisse, voire une perte progressive de l'efficacité d'une molécule au cours de sa délivrance chronique qui requiert une augmentation des doses pour obtenir le même effet. Elle se rencontre avec une grande variété de médicaments, en particulier avec les opioïdes [68, 69]. Par contre, l'OIH correspond à un état de sensibilisation nociceptive causé par une exposition aux opioïdes. Cet état se manifeste par une réponse paradoxale développée chez certains patients, recevant des opioïdes pour le traitement d'une douleur, qui éprouvent une sensibilité accrue à certains stimuli douloureux [68, 69].

2.3.4.3 – Mécanismes physiopathologiques de l'OIH

L'OIH est une entité pathologique d'origine multifactorielle dont les mécanismes, complexes et encore mal élucidés, combinent des processus multiples intervenant à différents niveaux du système nerveux périphérique et central [71]. En résumé, le développement de l'OIH peut résulter de l'interaction des mécanismes suivants :

- 1) L'activation du système glutamatergique central qui joue un rôle déterminant dans la genèse de l'OIH, principalement par le biais de la sensibilisation des neurones postsynaptiques de la corne dorsale spinale [70, 72]. Ce mécanisme explique l'effet préventif des antagonistes des récepteurs NMDA, comme la Kétamine, sur le développement des états de tolérance et d'OIH [68, 69].
- 2) L'augmentation de l'activité de la dynorphine spinale, peptide opioïde endogène, suite à l'administration prolongée d'agonistes des récepteurs opioïdes mu (MOR) [73].
- 3) La facilitation descendante, un autre mécanisme proposé pour le développement des états de sensibilisation aux opioïdes, consiste en une activation tonique inappropriée des voies nociceptives facilitatrices descendantes [72, 74].
- 4) L'activation neuro-immune et neuro-inflammatoire : qui est à l'origine d'une cascade complexe d'interactions entre les cellules gliales et de nombreux médiateurs inflammatoires pouvant altérer profondément la neuroplasticité au niveau du SNC, et aboutir à baisse du seuil de sensibilisation neuronale [74].

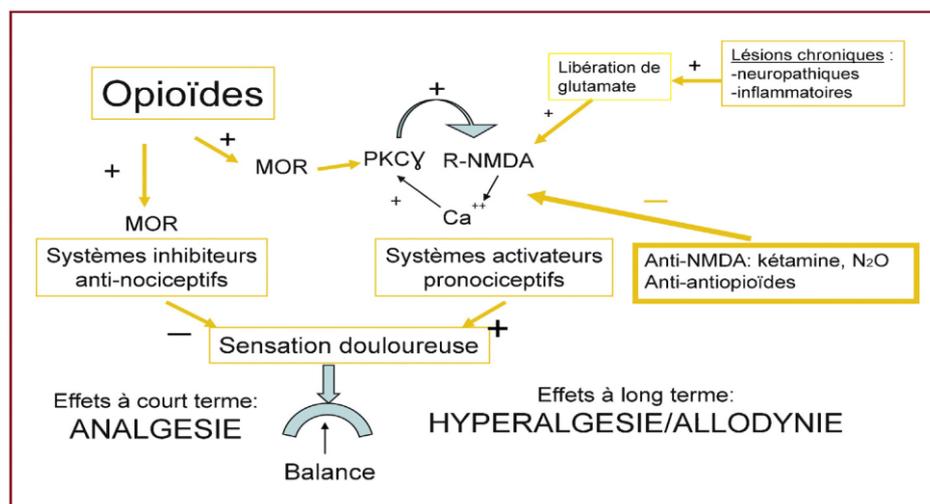


Fig. 6 : Dualité des effets des opioïdes. Les opioïdes peuvent activer des systèmes inhibiteurs antinociceptifs et des systèmes activateurs pronociceptifs (D'après [68]).

2.4. Données épidémiologiques

2.4.1. Incidence de la douleur chronique postchirurgicale

Dans les pays occidentaux, environ 20% des patients douloureux chroniques suivis aux centres ou cliniques antidouleur mentionnent une procédure chirurgicale comme étant à l'origine de leur douleur [4].

A dater de la première définition énoncée en 1999 et jusqu'aux années 2006-2008, les différentes études rapportent une incidence globale de DCPC comprise entre 10 – 50% (moyenne de 30%), avec 2 à 10% de douleurs chroniques invalidantes à six mois après la chirurgie [5,46].

L'analyse d'autres études plus récentes révèle une prévalence pratiquement inchangée, oscillant entre 10 et 20% dans la population générale, notamment lorsqu'on ne considère que les formes modérées à sévères. Ainsi, dans l'étude norvégienne de cohorte TROMSO publiée en 2012, environ 40% des malades opérés présentaient des douleurs persistantes (score de douleur $\geq 1/10$ sur une échelle numérique), dont seulement 18,3% d'intensité modérée à sévère [75]. Au même titre, dans leur étude multicentrique incluant vingt-et-un hôpitaux répartis sur onze pays européens, Fletcher et al. [76] ont rapporté une incidence, à douze mois (ou plus), de 11,8% de DCPC d'intensité modérée à sévère avec 2,2% de douleurs sévères (score $> 6/10$). En ce qui concerne la chirurgie ambulatoire, elle s'est avérée responsable d'une prévalence similaire de DCPC, avec respectivement 15,3% et 3,2% de formes modérées à sévères et de formes sévères [77].

Il est très important de noter que cette incidence varie considérablement selon les études et surtout selon le type de chirurgie. A titre d'exemple, mais sans s'y limiter, elle est estimée à 20 – 50% après mastectomie, 5 – 65% après thoracotomie, 50 – 80% après amputation, 5 – 35% après cure de hernie inguinale, 5 – 30% après hystérectomie et 30 – 55% après chirurgie cardiaque [78]. Le tableau 2 [79] illustre l'incidence approximative des douleurs chroniques, après certains types de chirurgies courantes, issue de plusieurs études de méthodologie consistante.

La prévalence de la composante neuropathique dans les douleurs persistantes postopératoires varie de 6 à 54% et plus, avec une moyenne de 30 – 35% [1, 3, 80]. Cette composante dépend largement du type de la procédure chirurgicale et du risque potentiel des lésions nerveuses associées et est responsable de scores de douleur sévère et d'une

altération significative de la qualité de vie [80]. Elle est particulièrement élevée après les chirurgies thoracique et mammaire, avec 66% et 67,7% respectivement [20].

Quant à la population pédiatrique, malgré l'augmentation du nombre d'interventions chirurgicales réalisées chaque année, l'étude de la chronicisation des douleurs postopératoires n'a pris d'intérêt tout particulier que très récemment [11]. En effet, de nombreuses études affirment que cette population n'est pas épargnée de la DCPC, en indiquant une incidence globale à douze mois comparable à celle de l'adulte et qui varie entre 11 – 54%, avec une moyenne de 20% [82].

Tableau 2 : Incidence des DCPC, de formes sévères et de la composante neuropathique dans différents types de chirurgie (d'après plusieurs sources, cité dans ^[79])

Type de chirurgie	Incidence globale de DCPC (%)	Incidence de DCPC sévère :> 5/10 (%)	Proportion de la DN (%)
Amputation	30 – 85	5 – 10	80
Chirurgie abdominale	17 – 21	/	/
Césarienne	6 – 55	5 – 10	50
Cholécystectomie	3 – 50	/	/
Chirurgie coronaire	30 – 50	5 – 10	/
Chirurgie crânienne	7 – 30	25	/
Arthroplastie du genou	13 – 44	15	6
Arthroplastie de la hanche	27	6	/
Hernie inguinale	5 – 63	2 – 4	80
Mastectomie	11 – 57	5 – 10	65
Sternotomie	7 – 17	/	/
Thoracotomie	5 – 65	10	45
Vasectomie	0 – 37	/	/
Chirurgie dentaire	5 – 13	/	/
Résection de mélanome	9	/	/

Cette incidence globale, avec une estimation assez large, est le résultat de données accueillies généralement par interrogatoire des patients et sans définition précise du seuil douloureux signant la présence et/ou la persistance de la douleur [7].

2.4.2. Facteurs de risque de chronicisation de la douleur postchirurgicale

Actuellement, le caractère socio-psycho-biomédical de la douleur chronique, y compris la DCPC, est bien établi avec toute évidence. Cette multidimensionnalité est grandement influencée par de nombreux facteurs de risque (**figure 7**), dont certains sont à potentiel prédictif indiscutable.

L'identification précoce de ces facteurs est d'importance capitale, car elle nous permettra de stratifier le risque, de définir les groupes de patients les plus exposés, et donc de mettre en œuvre les mesures préventives appropriées, et ce en agissant effectivement sur les facteurs modifiables [79, 83].

Bien que très nombreux, les facteurs prédictifs de la chronicisation des douleurs postopératoires sont actuellement mieux connus. Certains sont évidemment liés au patient, d'autres au type et/ou à la procédure de chirurgie.

Pour mieux guider les recherches épidémiologiques, VanDenKerkhof et al. [84] ont avancé une approche standardisée de la collecte des données périopératoires, permettant ainsi d'identifier cinq principales catégories de facteurs de risque des DCPC (**tableau 3**) : démographiques, cliniques, chirurgicaux, psychologiques et histoire douloureuse. A ces classes, s'additionne la prédisposition génétique qui est également décrite par plusieurs revues.

2.4.2.1. Facteurs démographiques et cliniques

2.4.2.1.1 – Facteurs sociodémographiques

Plusieurs facteurs démographiques ont été évoqués comme étant des éléments prédictifs de DCPC, en particulier l'âge, le sexe, le statut marital, la classe socioéconomique, le niveau éducatif et professionnel, ainsi que le mode et certaines habitudes de vie [7, 84].

Ainsi, le jeune âge, bien sûr en dehors de la population pédiatrique, est l'un des facteurs de risque les plus consistants associés à un risque élevé de chronicisation des douleurs postopératoires [14, 84]. Ceci est principalement rapporté dans plusieurs types de chirurgie, entre autres la chirurgie mammaire carcinologique [85, 86], la cure de hernie inguinale [87], la chirurgie thoracique [88, 89] et la césarienne [90].

Le sexe féminin, habituellement reconnu comme un prédicteur de douleur aigue sévère et d'états douloureux chroniques divers [91], est également un facteur de risque de DCPC, mais avec une évidence moyenne, voire même controversée [14,83,84].

Au même titre, l'appartenance à une classe socio-économique faible [77], le niveau d'éducation ainsi que le statut marital ou professionnel insatisfaisants sont des facteurs de risque décrits [92], mais encore de consistance relative.

2.4.2.1.2 – Facteurs liés au patient

Pour les facteurs liés au patient, en particulier ceux d'aspect clinique, leur potentiel prédictif, de chronicisation des douleurs postopératoires, est souvent sujet de controverse, et ne sont rapportés que par un nombre limité d'études [84]. On peut alors citer la présence de comorbidités préopératoires, leur nombre et leur sévérité, ainsi que la fragilité et le handicap physiques qu'elles induisent [93]. De même, chez le sujet âgé, le risque de développement des DCPC semble être corrélé à une altération de la santé mentale, à la notion de polymédication préopératoire, ainsi qu'à des conditions de vie relativement défavorables [94].

Par ailleurs, l'obésité est identifiée comme facteur de risque dans la chirurgie du sein [95, 96] et la chirurgie cardiaque [97] ; le tabagisme est également mentionné chez certains patients [79, 84].

2.4.2.2. Histoire douloureuse

Parmi tous les facteurs liés au patient, la douleur elle-même représente l'élément le plus déterminant du risque de chronicisation des douleurs après chirurgie, autrement dit « *Pain predicts pain* » [14, 79].

2.4.2.2.1 – Douleur préopératoire et consommation d'opioïdes

L'existence d'une douleur préopératoire localisée au site chirurgical ou à un autre endroit du corps, dont les états douloureux chroniques liés à d'autres conditions pathologiques préexistantes (fibromyalgie, migraine ou douleur du côlon irritable), est un facteur de risque majeur de développement des DCPC [3, 79, 83].

Ceci s'explique par le fait que cette douleur peut grandement influencer la résolution de la douleur postopératoire par prolongement de la durée de récupération (en maintenant la sensibilisation centrale induite), favorisant ainsi la chronicisation [8, 51].

La sémiologie de cette douleur préopératoire, particulièrement en termes de durée d'évolution et de sévérité [14, 44, 79], ainsi que du nombre des sites douloureux [44], semble également avoir une implication dans la survenue des DCPC.

Par ailleurs, l'exposition prolongée aux opioïdes, prescrits très souvent pour le traitement de telles algies préopératoires, peut majorer le risque de chronicisation des douleurs après chirurgie, par le biais d'une sensibilisation centrale due à l'hyperalgésie induite par les opioïdes (OIH) [3, 7, 51].

2.4.2.2.2 – Douleur postopératoire et hyperalgésie secondaire

La sévérité de la douleur postopératoire (DPO) représente l'un des facteurs de risque les plus puissants, fortement corrélés au développement des DCPC [44, 79, 84].

De nombreuses études ont souligné que certaines caractéristiques de la douleur postopératoire sont prédictives de chronicisation. Il s'agit, en particulier, d'une intensité élevée, d'une courbe de résolution lente et de l'expression précoce d'une composante neuropathique [98].

Ainsi, une association significative entre l'intensité élevée de la douleur aiguë (douleur qualifiée de modérée à sévère) et la survenue d'une DCPC est constamment rapportée dans la littérature. Cette relation a été mise en évidence dans différentes procédures chirurgicales, à caractère plus ou moins douloureux et impliquant un traumatisme tissulaire et nerveux très variable [2].

La vitesse de résolution de la DPO aiguë, variable d'un patient à un autre pour un même type de chirurgie, est un élément essentiel à considérer. En fait, une trajectoire douloureuse caractérisée par une décroissance lente d'intensité est également un facteur de risque de persistance des douleurs après chirurgie [99]. De même, le temps passé ou vécu avec une douleur sévère dans les premières 24 heures postopératoires a été identifié comme un facteur prédictif de chronicisation [76].

Par conséquent, on peut conclure que la qualité de gestion de la douleur postopératoire pourrait avoir une influence, bien que indirecte, sur le processus de transition vers un état douloureux chronique [8].

Par ailleurs, la présence de descripteurs de la douleur neuropathique aiguë, relativement fréquente en période postopératoire immédiate, est particulièrement responsable d'intensité

élevée de douleur et d'un risque accru de développement de douleurs neuropathiques postchirurgicales chroniques [44, 100].

L'hyperalgésie secondaire postopératoire, appréciée par la mesure de la surface d'hypersensibilité péricatrichielle, est corrélée à l'incidence de la DCPC et pourrait refléter précocement l'association d'une lésion nerveuse [7, 79]. Cet état d'hyperalgésie postopératoire précoce, témoin de la sensibilisation centrale, est souvent amplifié par la présence d'une douleur préopératoire chronique [44].

2.4.2.3. Facteurs liés à la chirurgie

La nature ou le type de la chirurgie elle-même représente le principal facteur prédictif de chronicisation de la douleur postopératoire [46, 79, 83].

Dans l'ensemble, les principaux facteurs chirurgicaux décrits comme prédictifs d'un risque élevé de développement de DCPC sont les suivants [8, 14] : (1) les spécificités liées à la technique chirurgicale, avec en particulier le degré du traumatisme tissulaire causé ; (2) la lésion nerveuse associée ; (3) la durée prolongée de la chirurgie et (4) le volume d'activité des unités chirurgicales.

2.4.2.3.1 – Lésions nerveuses

L'existence de lésions nerveuses, induites par le geste et étroitement dépendantes de la procédure chirurgicale, représente un facteur de risque majeur de survenue des DCPC [2, 44], et est souvent au premier plan dans les chirurgies les plus pourvoyeuses de chronicisation, telles que la thoracotomie et la chirurgie mammaire [13, 98]. Ces lésions nerveuses sont, en grande partie, à l'origine des altérations de la plasticité neuronale et d'une sensibilisation centrale qui sont nettement impliquées dans la genèse des douleurs neuropathiques [14, 51].

On peut citer la lésion du nerf intercostal pour la thoracotomie, les lésions du nerf intercostobrachial pour la chirurgie du sein avec curage ganglionnaire, la lésion du nerf ilio-inguinal, ilio-hypogastrique ou encore la lésion de la branche génitale du nerf génitofémoral pour la chirurgie de la hernie inguinale [7, 98].

Par ailleurs, il convient de noter que le dommage nerveux, induit par la chirurgie, peut résulter de plusieurs mécanismes : section, étirement ou écrasement lors de la rétraction ou la dissection des différentes structures tissulaires, richement innervées par des fibres sensibles [14].

2.4.2.3.2 – Techniques et durée de la chirurgie

La technique ou la procédure chirurgicale, principalement conditionnée par le type d'intervention, la nature et l'importance des dommages tissulaires et nerveux associés, pourrait jouer un rôle majeur dans l'évolution d'une douleur postopératoire vers la chronicité.

Dans plusieurs modèles chirurgicaux, les approches laparoscopiques sont associées à une réduction significative de l'incidence des DCPC, comparativement à la chirurgie ouverte. Ceci peut s'expliquer par la limitation du risque de lésions nerveuses peropératoire [13]. Ce constat a été principalement affirmé dans la chirurgie de réparation herniaire [101, 102] et, avec un niveau d'évidence moindre, dans la cholécystectomie [2]. Notons que les approches laparoscopiques sont souvent associées à des durées plus longues d'intervention et à une incidence plus élevée de complications (lésions vasculaires ou intestinales), qui sont en général attribuables à la phase d'apprentissage et de maîtrise de la technique [103].

Dans la réparation herniaire, par voie ouverte, la section franche (neurectomie) du nerf ilio-inguinal s'est montrée responsable d'une réduction significative (rapport de ¼ environ) de l'incidence de DCPC, par comparaison avec les techniques conservatrices [104].

Dans la chirurgie du sein, le curage ganglionnaire axillaire constitue un geste invasif associé à un risque élevé de DCPC [86], à l'opposé de l'exérèse du ganglion sentinelle qui permet de limiter le curage et donc réduire l'incidence de DCPC [105]. Également, l'implant mammaire s'associe davantage à la survenue de DCPC que la chirurgie de réduction [106].

Concernant les thoracotomies, l'approche antérieure induit moins de dysfonctionnements nerveux intercostaux, et est par conséquent associée à une incidence plus faible de DCPC. De même, l'abord postérolatéral conduit à moins de DCPC lorsque le muscle grand dorsal est épargné [44].

Enfin, indépendamment de ces aspects techniques liés aux procédures et aux impératifs propres de chaque intervention, une durée prolongée de la chirurgie est également décrite comme un facteur prédictif de chronicisation [7, 79, 84]. Une durée longue d'intervention reflète souvent la complexité de la pathologie à opérer et le degré du dommage tissulaire [46].

2.4.2.3.3 – Volume d’activité des unités ou centres de chirurgie

Les femmes subissant une chirurgie mammaire, dans des centres ou des unités à volume d’activité chirurgicale élevée par des chirurgiens expérimentés, sont moins susceptibles de développer des douleurs chroniques [13]. En fait, l’expérience du chirurgien peut notablement affecter la morbi-mortalité postopératoire [46], mais en matière de DCPC, la considération de cette dernière comme un facteur de risque demeure d’un niveau de preuve moyen et incertain [84].

2.4.2.3.4 – Autres facteurs chirurgicaux

De nombreux autres facteurs sont décrits, par différentes études, comme étant associés à une augmentation du risque de DCPC [83] :

- La survenue des complications postopératoires ;
- Les reprises chirurgicales induisent un risque plus élevé de DCPC que l’intervention initiale [7] ;
- Les infections du site opératoire ;
- Les thérapies adjuvantes telles que la radio- ou chimiothérapie.

Les arguments qui peuvent expliquer ce constat associent un risque plus élevé de lésions nerveuses sur des tissus cicatriciels remaniés, des tissus déjà sensibilisés par l’inflammation et la présence plus fréquente de douleur au niveau du site opératoire [7].

Notons enfin que le caractère urgent de la chirurgie a été également identifié comme un facteur prédictif d’un risque élevé de développement de DCPC [107].

2.4.2.4. Facteurs psychologiques

Les facteurs de risque psychologiques sont les principaux déterminants des composantes cognitivo-comportementale (comment le patient pense et réagit face à sa douleur ?) et émotionnelle (comment le patient sent ?) de toute douleur [84].

Une revue méthodique et critique de la littérature [108] a révélé que la vulnérabilité psychologique, la dépression et le stress étaient les facteurs de risque psychologiques les plus impliqués dans la chronicisation des douleurs postopératoires.

Plus récemment, d'autres études ont affirmé le rôle majeur du catastrophisme et de l'anxiété préopératoire dans le développement des DCPC, avec une influence plus significative du catastrophisme [109]. De plus, leur contribution est d'autant plus importante que les patients souffrent de douleurs préexistantes avant la chirurgie [110].

Le catastrophisme traduit une réponse cognitivo-affective négative à la douleur, et « se définit par la tendance à exagérer l'aspect menaçant de la douleur, à se sentir impuissant face à la douleur et l'incapacité à inhiber les pensées qui s'y rapportent » [7].

En effet, des niveaux élevés de catastrophisme sont très souvent associés à des scores élevés d'intensité de la douleur postopératoire aiguë, à une incidence haute de DCPC et à une altération profonde de la qualité de vie après chirurgie [111].

« Le trait anxieux se définit par la tendance à percevoir une situation objectivement non dangereuse comme menaçante et à y répondre par des réactions de peur disproportionnée tandis que l'état anxieux est une réaction émotionnelle déplaisante réversible qui accompagne le stress de la chirurgie » [7].

D'autres facteurs sont identifiés, mais moins fréquemment décrits comme prédictifs du risque de chronicisation, tels que les dysfonctionnements psychosomatiques (somatisation), les troubles de l'humeur et les perturbations persistantes du sommeil [112]. Egalement, les patients avec des performances cognitives plus faibles [113], et ceux présentant une peur excessive de la chirurgie et de ses conséquences tardives ont plus de risque d'une mauvaise récupération postopératoire et de DCPC [13].

2.4.2.5. Facteurs génétiques

La possibilité de l'existence d'une influence des déterminants génétiques, sur la chronicisation des douleurs postopératoires, a été suggérée devant la grande variabilité des aspects évolutifs de la douleur chez des patients opérés pour un même type de chirurgie [114]. A priori, notre capital génétique est capable d'influencer les différents processus de modulation de la douleur, entre autres la neurotransmission, et la réponse immunitaire [115], pouvant ainsi expliquer presque la moitié de la variance entre divers aspects évolutifs de la DCPC [114, 116].

Des revues récentes de la littérature [116, 117] ont souligné l'existence d'une association entre la prévalence et/ou la sévérité de DCPC et certains polymorphismes

génétiques, en particulier ceux codant pour les canaux ioniques ou pour certains neurotransmetteurs.

Enfin, notons que les recherches dans le domaine des déterminants génétiques associés à la DCPC sont encore dans leur phase de début; et pour aboutir à des connaissances pertinentes et effectivement utiles dans les stratégies de prise en charge, il faudra mener de larges études de cohortes incluant plusieurs dizaines de milliers de patients [117].

Cela implique une coordination à l'échelle internationale, dans laquelle la contribution des anesthésiologistes et des chirurgiens est d'une valeur incontournable [114].

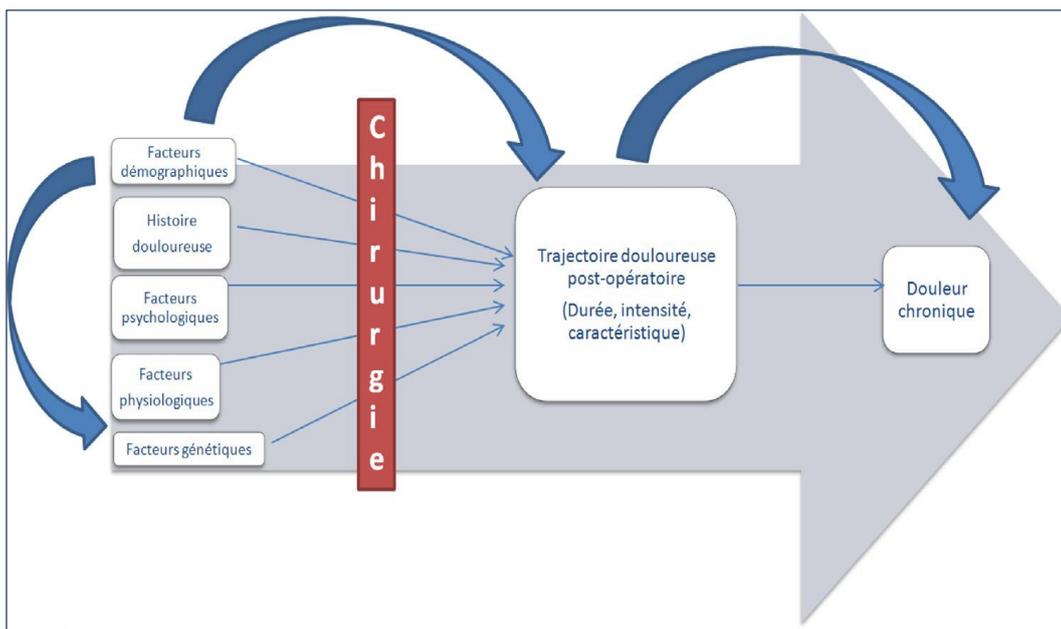


Fig. 7 : Schématisation des interactions entre les facteurs pré- et postopératoires dans le temps [7]

Tableau 3 : Classification des facteurs de risque de DCPC, et leur catégorisation temporelle (synthétisé et modifié d'après [7, 50, 79, 84])

Catégories des facteurs de risque	Sous-groupe à haut risque de DCPC	Phase d'identification des facteurs de risque			Niveau de preuve
		Pré-OP.	Intra-OP.	Post-OP.	
- Age	Jeune	+	/	/	1
- Sexe	Féminin	+	/	/	2
- Niveau d'éducation	Faible niveau	+	/	/	1
- Statut marital ou conditions de vie	Régime célibataire	+	/	/	2
- Statut professionnel	Mauvais	+	/	/	2
- Habitudes de vie	Tabagisme	+	/	/	1
Psychologiques					
- Dépression	Niveau élevé	+	/	+	1
- Vulnérabilité psychologique	Présence	+	/	+	3
- Stress	Présence	+	/	+	1
- Anxiété et peur	Niveau élevé	+	/	+	1
- Catastrophisme	Niveau élevé	+	/	+	1
Histoire douloureuse					
- Douleur préopératoire	Présence / durée / localisation	+	/	/	1
- Opioïdes préopératoires	Usage prolongé	+	/	/	/
- Douleur postopératoire	Intensité élevée, > 5jours, neuropathique	/	/	+	1
- Hyperalgésie secondaire	Présence, étendue	/	+	+	/
Cliniques					
- Comorbidités	Sévérité et nombre	+	/	/	1
- BMI	Elevé (= obésité)	+	/	/	2
- Etat d'invalidité	Sévérité	+	/	/	1
Chirurgicaux					
- Type de chirurgie	Thorax, sein ...etc	+	+	/	1
- Technique chirurgicale	Lésions nerveuse, traumatiques	/	+	/	2
- Durée d'intervention	Longue durée	/	+	/	1
- Analgésie prescrite	Systémique, préemptive, multimodale	/	+	/	2
- Type d'anesthésie	Générale vs régionale	/	+	/	2
- Complications	Nombre et gravité	/	+	+	1
Génétiques	Mutations génétiques : CACNG2, COMT ...etc.	+/-	/	/	3

BMI : Body-mass index (Indice de masse corporelle) ; **CACNG2** : gène codant pour la sous-unité $\zeta 2$ des canaux calciques voltage-dépendant ; **COMT** : catéchol-O- méthyltransférase ; **Niveau de preuve** : 1= élevé, 2= moyen ou controversé, 3= peu de données.

2.4.3. Prédiction de la douleur chronique postchirurgicale

2.4.3.1. Facteurs de risque versus patients à risque

Les facteurs de risque de chronicisation de la douleur postopératoire sont actuellement mieux connus et bien répertoriés. Or, Ils ne possèdent pas tous un potentiel prédictif équivalent, et leur implication a été établie avec des niveaux de preuve différents.

Parmi ces facteurs, les plus prédictifs de développement des DCPC sont les suivant [3] :

- L'intensité de la douleur postopératoire aigue ;
- La présence d'une douleur préopératoire, notamment à caractère chronique ;
- La présence de symptômes d'une détresse psychologique majeure (dépression, niveaux élevés de catastrophisme et/ou d'anxiété).

Bien qu'ils sont très nombreux, ces facteurs de risque ne sont pas indépendants les uns des autres, mais au contraire, ils sont très souvent interdépendants [50, 79]. En fait, il n'est plus étrange de découvrir que la plupart de ces facteurs prédictifs sont également impliqués dans la survenue des douleurs postopératoires aiguës sévères [118]. De même, plusieurs facteurs sont, en grande partie, liés à la personnalité du patient, soulignant ainsi la contribution majeure des facteurs psychosociaux dans la survenue des DCPC [11].

Devant ces interactions multiples et complexes, une stratification du risque de développement des DCPC s'est avérée indispensable, c'est-à-dire identifier les groupes de patients à haut risque en se basant sur la mesure ou l'évaluation préalable des différents facteurs [79]. Cette méthodologie, de qualité exhaustive et minutieuse, devrait intégrer des évaluations pré-, per- et postopératoires en associant les facteurs psychosociaux et, si possible, neurophysiologiques [7].

2.4.3.2. Outils de prédiction de la douleur chronique postchirurgicale

En partant des facteurs de risque mentionnés précédemment, des outils ou modèles d'évaluation du risque ont été proposés, pour quantifier le niveau de risque composite lié à chaque patient [50, 79].

La première version d'un index de risque a été développée par Althaus et al. [119], reposant sur cinq items incluant à la fois des facteurs cliniques et psychologiques, ainsi que des facteurs pré- et postopératoires. Ces items sont :

- La présence d'une douleur préopératoire sur le site chirurgical ;
- La présence d'une douleur préopératoire à un autre endroit du corps ;
- Une ou plusieurs comorbidités ;
- Le surmenage (« état de *burn-out* ») ;
- Une douleur postopératoire aigue sévère et mal contrôlée.

Chacun de ces items équivaut à 1 point, ce qui donne un score de risque allant de 0 à 5. La prédiction du risque, obtenue par l'addition des items, est ainsi comme suit : 0 = 12% ; 1 = 30% ; 2 = 37% ; 3 = 68% ; $\geq 4 = > 70\%$.

Loin du langage des chiffres, les auteurs ont suggéré la classification suivante :

- Présence de 0 ou 1 item (facteur de risque) : risque faible de DCPC ;
- Présence de 2 items : risque modéré de DCPC ;
- Présence de 3 à 5 facteurs : risque élevé de DCPC.

Notons que d'autres outils de prédiction de la DCPC ont également été proposés pour des chirurgies spécifiques telles que la chirurgie mammaire et herniaire [9, 50].

Le développement de tels outils de dépistage, simples et rapides d'utilisation, a l'avantage de cibler les populations à haut risque de développer des DCPC en préopératoire, afin de leur planifier une prise en charge spécifique [119].

2.5. Impact et répercussions de la douleur chronique postchirurgicale

La douleur chronique est une source majeure de souffrance et d'invalidité des patients. A l'opposé de la douleur aigue, l'impact négatif multidimensionnel de la douleur chronique se traduit aussi bien par des altérations profondes de la sphère biosociale du patient, que par des répercussions d'ordre organisationnel et économique sur les systèmes de santé [3, 7].

2.5.1. Retentissement sur la qualité de vie

La qualité de vie (*Quality of Life* en anglais : QOL) des patients douloureux chroniques est négativement affectée dans ses différentes dimensions, à savoir : l'état de santé physique et mentale, la vie familiale et relationnelle, la vie professionnelle et la vie sociale dans son ensemble [120]. Pour ce qui est de la DCPC, plusieurs études ont affirmé ce retentissement après différents types de chirurgie [95, 121–123].

Ainsi, le handicap physique et fonctionnel est souvent rapporté au premier plan, défini par une fatigue persistante d'intensité modérée à sévère, qui peut affecter plus de la moitié des patients. Cette invalidité fonctionnelle, associée à un niveau variable d'inaptitude au travail, peut altérer profondément la vie sociale et surtout professionnelle du patient et peut aboutir jusqu'au changement, voire même la perte d'emploi [124]. Egalement, les tendances et états dépressifs étaient diagnostiqués chez 20 à 25% des patients [124, 125]. Les principaux facteurs pourvoyeurs à ces altérations, plus ou moins profondes, sont l'intensité de la douleur persistante et ses corollaires, en particulier l'anorexie et les troubles du sommeil [125].

Quelques points essentiels sont à mentionner : (1) le handicap physique et fonctionnel est considéré comme la cause fondamentale de l'altération de tous les autres aspects de la qualité de vie qui sont fortement interdépendants [120] ; (2) la nature neuropathique de la douleur chronique est un déterminant majeur dans l'altération de la qualité de vie, et est le plus souvent responsable de niveaux plus élevés de handicap [89, 126] ; (3) la lourdeur de ces répercussions peut être indépendante de l'âge, du sexe et du stade évolutif de la pathologie néoplasique, notamment dans la chirurgie digestive [121].

2.5.2. Impact organisationnel et économique sur les systèmes de soins

La douleur chronique représente un problème majeur de santé publique en raison de son acquisition d'une dimension épidémique et sociétale alarmante responsable d'une augmentation considérable des coûts et de la charge des systèmes de soins [127]. Elle représente un des critères d'évaluation (qualité et évolution) des systèmes de santé [128]. La lourdeur de cet impact à la fois organisationnel et économique, est principalement la résultante deux conditions :

- L'accroissement incessant du volume d'activité chirurgicale, en particulier dans les pays de bas et de moyen niveau économique [129].
- La corrélation directe entre l'incidence des DCPC et la fréquence des interventions chirurgicales. Ainsi, une incidence faible pour une chirurgie très fréquemment pratiquée aura, sur le plan de santé publique, un impact plus marqué qu'une incidence élevée d'une chirurgie rarement réalisée. Quoiqu'il en soit, l'incidence globale de la DCPC doit être considérée en tenant compte du nombre très élevé des interventions chirurgicales [7].

2.6. Principes de prise en charge des DCPC

A l'image de toute douleur chronique, la DCPC est un phénomène complexe, multifactoriel et multidimensionnel, ce qui rend sa prise en charge extrêmement difficile nécessitant une collaboration pluridisciplinaire.

Seule la bonne compréhension de l'étiopathogénie de ces douleurs et leurs spécificités liées aux différents types de chirurgie pourrait efficacement aider à instaurer des mesures interventionnelles préventives ou curatives précoces [130].

2.6.1. Quelles pistes de prévention ?

L'élément clé d'une prévention énergique est de savoir sur quels facteurs faut-il agir. En pratique, cette approche préventive repose sur la mise en œuvre de mesures agissant sur les différents mécanismes et/ou facteurs de risque modifiables, en particulier :

- Les phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale, qui peuvent être associés et même parfois majorés par un état d'hyperalgésie induite par les opioïdes (OIH).
- La lésion nerveuse périphérique, principal élément initiateur impliqué dans la genèse des douleurs neuropathiques [130].

2.6.2. Modalités et moyens de prévention

Une stratégie préventive transdisciplinaire doit être entreprise tout au long du parcours de prise en charge périopératoire du patient. Elle combine trois volets principaux :

- Le dépistage des populations et des situations à haut risque ;
- La prévention chirurgicale ;
- La prévention pharmacologique.

2.6.2.1. Dépistage des patients et des situations à risque

D'importance capitale, cette action a essentiellement comme objectifs :

- La détection préopératoire, lors de la consultation préanesthésique, de la population des patients dits vulnérables à la douleur ; celle-ci constitue en fait le premier maillon de l'attitude préventive ;
- Le dépistage postopératoire précoce des patients à haut risque [79, 131].

En effet, des outils d'évaluation ont été proposés dont l'index de risque développé par Althaus et al. [119] (cf. section outils de prédiction de la douleur chronique postchirurgicale, page 37).

2.6.2.2. Prévention chirurgicale

En matière de chronicisation de la douleur postopératoire, le facteur de risque le plus évident n'est que la chirurgie elle-même. De ce fait, le seul moyen sûr de réduire l'incidence de ces douleurs est de réduire le nombre d'interventions chirurgicales [46] ; mais cela n'est pas faisable devant l'augmentation continue et considérable du volume d'activité chirurgicale dans le monde.

Cette prévention relève du rôle des chirurgiens qui est particulièrement important, et dont les principales composantes sont :

- La réévaluation de certaines indications chirurgicales, surtout les interventions dont les risques d'induire une DCPC dépassent le bénéfice [7, 132]. A titre d'exemple, il serait plus judicieux de ne pas opérer une hernie inguinale responsable d'une symptomatologie mineure.
- Le recours aux techniques et voies d'abord chirurgicales visant à limiter les lésions nerveuses et les attritions tissulaires [7,133,134]. En effet, certaines lésions nerveuses, nettement impliquées dans la genèse de douleurs neuropathiques, peuvent techniquement être évitées ou limitées (cf. chapitre facteurs de risque liés à la chirurgie, section lésions nerveuses ; page 31).
- L'expérience de l'équipe chirurgicale, notamment pour les chirurgies à haut risque de chronicisation telles que la thoracotomie [135] et la mastectomie [136].

2.6.2.3. Prévention pharmacologique

De nombreuses études ont constamment décrit une forte corrélation entre la sévérité de la douleur postopératoire aiguë et l'incidence des DCPC [75, 90, 137].

Ainsi, considérant les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement des DCPC, il semble logique qu'un meilleur contrôle de la douleur postopératoire aiguë pourrait avoir un bénéfice potentiel par réduction ou limitation de la sensibilisation neuronale postopératoire [13, 14].

Cette prévention pharmacologique est fondée sur le concept **d'analgésie multimodale ou analgésie balancée**. Il s'agit en fait d'une **analgésie préventive** qui est, par principe, basée sur la combinaison de différentes drogues et / ou techniques à effets analgésiques et anti-hyperalgésiques susceptibles de réduire la consommation périopératoire des opioïdes et donc de limiter ou prévenir la sensibilisation du système nerveux central [133, 138, 139].

Le terme d'analgésie préventive ne se limite pas en une simple administration analgésique préopératoire ou pré-incisionnelle, mais doit recouvrir toutes mesures pré-, per- et postopératoires permettant de ou visant à anticiper la survenue des phénomènes douloureux. L'efficacité de cette approche est affirmée par la persistance de l'effet analgésique au-delà de cinq demi-vies de la molécule administrée [140].

En pratique, cette approche d'analgésie ne correspond plus en l'administration d'un même schéma ou d'une même combinaison d'antalgiques aux patients opérés de chirurgies plus ou moins douloureuses. Le choix doit, en fait prendre en considération de très nombreux paramètres que sont les expériences douloureuses antérieures du patient, le type de chirurgie et ses modalités de réalisation, ainsi que son risque potentiel de chronicisation. Les associations médicamenteuses, connues comme très efficaces, intègrent très largement l'analgésie locorégionale, mais également les agents antihyperalgésiques, et ce dès la prémédication [141].

2.6.2.3.1. Techniques d'anesthésie-analgésie locorégionale (A-ALR)

Fondamentalement, l'analgésie locorégionale pourrait avoir une place dans la prévention des DCPC par différents mécanismes d'action des anesthésiques locaux, dont les principaux sont [17] :

- Le blocage de la transmission des influx nociceptifs de la périphérie vers le niveau central, ce qui limite l'inflammation neuronale et donc l'activation des cellules gliales ;
- La diminution de l'hyperalgésie induite par les opioïdes (*Opioid Induced Hyperalgesia* OIH), en réduisant significativement la consommation peropératoire de morphiniques.

Les techniques d'ALR offrent de multiples avantages dans la gestion périopératoire de la douleur, notamment une meilleure efficacité analgésique sur la douleur postopératoire aiguë ainsi qu'une réduction notable de la consommation per- et postopératoire d'opioïdes, ce qui permet de limiter les phénomènes de sensibilisation neuronale [15]. Elles peuvent donc contribuer à diminuer l'incidence de la douleur postopératoire persistante dans divers types de chirurgie, comparées aux techniques d'analgésie conventionnelle (analgésie systémique, PCA) [142].

Dans le contexte clinique, l'effet des anesthésiques locaux peut être obtenu par administration selon diverses modalités [7, 143] :

- L'infiltration locale au niveau du site opératoire, avec éventuellement la mise en place d'un cathéter pour administration continue en postopératoire ;
- L'ALR périmédullaire ou neuraxiale, dont la péridurale ;
- Les blocs nerveux périphériques.

L'association de ces techniques d'analgésie locorégionale à l'anesthésie générale, notamment en cas de chirurgie majeure, a connu un regain d'intérêt et est devenue une attitude de plus en plus répandue et adoptée par les praticiens [144]. Cette tendance peut s'expliquer par plusieurs facteurs entre autres l'usage des anesthésiques locaux de longue durée d'action qui sont plus efficaces et plus sûrs, l'intérêt démontré de l'adjonction des adjuvants aux anesthésiques locaux ainsi que les avancées technologiques des deux dernières décennies, en particulier l'introduction et le développement des techniques de guidage échographique lors de la réalisation des blocs nerveux locorégionaux [15].

A la lumière des connaissances actuelles, l'intensité de la douleur postopératoire aiguë est constamment identifiée comme un facteur prédictif majeur de développement des DCPC, autrement dit le risque de survenue d'une douleur postopératoire aiguë sévère est quasi similaire à celui du passage à la chronicisation de cette dernière [118, 145]. Par conséquent, une des principales mesures préventives, relevant du domaine d'intervention des médecins anesthésistes, est représentée par le contrôle adéquat de la douleur postopératoire aiguë dont l'analgésie de qualité procurée par les techniques d'A-ALR [15, 145].

De nombreuses hypothèses ont été évoquées pour expliquer les mécanismes qui sont à l'origine de cet effet bénéfique des blocs locorégionaux, à savoir [15] :

- (1) La limitation ou la prévention des phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale résultant du blocage de la conduction nerveuse par les anesthésiques locaux (action sur les canaux sodiques). Toutefois, il est important de mentionner que cette simple modulation des influx nociceptifs ne s'est pas encore avérée suffisante pour inhiber efficacement le passage vers un état de sensibilisation chronique [146].
- (2) La réduction de l'intensité de l'hyperalgésie postopératoire par une baisse parfois significative de la consommation d'opiacés pendant et après l'intervention. En effet, l'état de sensibilisation neuronale généré par le traumatisme chirurgical (hyperalgésie primaire) peut être amplifié par une hyperalgésie secondaire induite par une exposition per- et/ou postopératoire à des doses élevées d'opioïdes (OIH) pouvant être impliquée dans le processus de chronicisation des douleurs après chirurgie [145].
- (3) La modulation de la réponse inflammatoire à la fois au niveau local, systémique et spinal. En réalité, outre leur effet bloqueur des canaux sodiques permettant d'interrompre transitoirement les influx nociceptifs, les anesthésiques locaux possèdent des propriétés anti-inflammatoires intrinsèques qui leur procurent la capacité d'atténuer l'inflammation d'origine neurogène [147]. Après une analgésie locorégionale, cette action anti-inflammatoire propre est la résultante d'une inhibition de la production et de la libération locale et systémique des cytokines pro-inflammatoires, d'une inhibition du transport axonal ainsi que d'un blocage de l'activité des fibres nerveuses sympathiques [148]. Un bloc nerveux a donc un double impact bénéfique sur l'inflammation et l'hyperalgésie, à condition que sa durée soit suffisante [147].
- (4) La limitation des phénomènes ischémiques au niveau du site opératoire. Selon cette hypothèse, les lésions d'ischémie-reperfusion induites par le traumatisme chirurgical sont à l'origine d'une altération de la microcirculation avec une baisse du débit sanguin local. Ces phénomènes sont impliqués dans la genèse et le maintien d'une ischémie tissulaire profonde et de l'état inflammatoire, contribuant ainsi au développement de syndromes douloureux chroniques [149]. L'effet bénéfique de l'analgésie locorégionale, sur ces altérations, est le résultat de deux mécanismes : d'une part, l'inhibition du stress oxydatif par diminution de la production des radicaux libres au cours de la reperfusion après ischémie (propriétés anti-oxydantes des anesthésiques locaux sur la peroxydation lipidique), ce qui permet d'atténuer la réponse inflammatoire [147]; d'autre part, l'amélioration des conditions de la

microcirculation (perfusion tissulaire locale) liée au bloc des fibres nerveuses sympathiques [147, 148].

D'après les nombreux essais publiés dans la littérature, l'efficacité préventive de certains blocs nerveux, sur le développement des DCPC, a été rapportée dans différents types de chirurgie par plusieurs auteurs [15, 16, 150, 151]. L'anesthésie péridurale thoracique et le bloc paravertébral préviendraient la DCPC dans les thoracotomies et la chirurgie mammaire respectivement [152]. Pour les interventions chirurgicales intéressant les membres inférieurs, le recours à l'analgésie par voie épidurale peut représenter un choix approprié pour réduire l'incidence du syndrome douloureux régional complexe (SDRC) postopératoire en réduisant éventuellement la réponse du système neuroendocrinien due au stress chirurgical [153]. De même, les protocoles analgésiques à base d'anesthésie neuraxiale (épidurale) initiés en préopératoire se sont montrés plus efficaces, en termes de réduction de la prévalence et de l'intensité des douleurs persistantes six mois après chirurgie d'amputation des membres inférieurs, comparativement aux régimes d'anesthésie-analgésie conventionnels (analgésie intraveineuse postopératoire) [154].

Par ailleurs, l'efficacité d'autres blocs nerveux périphériques sur l'incidence des DCPC demeure incertaine [98, 143].

Outre leur action préventive très probable sur le risque de chronicisation de la douleur postchirurgicale, les techniques d'A-ALR possèdent d'autres avantages sur la morbidité et le devenir postopératoire des patients.

En fait, toute morbidité liée à la chirurgie et interférant avec le processus inflammatoire et le fonctionnement du système immunitaire constitue une cible d'action potentielle des anesthésiques locaux et des blocs loco-régionaux où ils peuvent se révéler bénéfiques [15].

Ainsi, on peut citer :

- L'effet inhibiteur des anesthésiques locaux sur la prolifération des cellules néoplasiques. Ceci a été observé *in vitro* et soutenu par des études qui ont rapporté une réduction de l'incidence de récurrence tumorale chez les patients bénéficiant de techniques d'A-ALR [155]. Cette action favorable sur le devenir néoplasique est principalement liée à l'inhibition du stress neuroendocrinien ainsi qu'à la réduction de la consommation d'agents anesthésiques et de morphiniques qui ont une action immunodépressive [148, 155].

- L'amélioration de la cicatrisation qui résulte d'une meilleure perfusion et oxygénation tissulaire secondaire à la vasodilatation induite par le bloc sympathique. Néanmoins, cet effet n'a pas été constamment démontré [15].
- La prévention des complications infectieuses postopératoires liée à un effet bactériostatique des anesthésiques locaux. Le mécanisme responsable est probablement une inhibition du fonctionnement cellulaire par altération des protéines et de la fluidité de la membrane bactérienne [156].

Enfin, il convient de mentionner qu'en procurant l'ensemble de ces avantages, les anesthésiques locaux et les blocs locorégionaux acquièrent, d'une manière ou d'une autre, une certaine action préventive sur le risque de chronicisation des douleurs postopératoires.

2.6.2.3.2. Traitements pharmacologiques systémiques

Malgré leur place fondamentale dans la prise en charge de la douleur postopératoire aiguë, les techniques d'A-ALR demeurent insuffisantes pour prévenir efficacement le développement des DCPC, ce qui réclame leur intégration dans une approche multimodale de gestion de la douleur postopératoire [146].

En plus des opioïdes, de nombreuses substances en procurant des effets pharmacologiques additifs et / ou synergiques, peuvent être suggérées en combinaisons diverses [141, 157, 158] ; les plus citées dans la littérature sont les suivantes :

1- Les antagonistes ou modulateurs des récepteurs NMDA :

- o La Kétamine (Kétalar[®]), produit anesthésique à action antagoniste non compétitive des récepteurs ionotropiques NMDA, a montré son efficacité sur l'intensité douloureuse et la consommation d'opioïdes en postopératoire immédiat, sur la prévention de l'hyperalgésie postopératoire, d'où sa place comme thérapeutique de prévention des DCPC [159, 160].
- o Le protoxyde d'azote (N₂O) est également un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA apte à réduire l'hyperalgésie postopératoire, et donc avoir un effet préventif probable sur la DCPC [143].

2- Les Inhibiteurs des cyclo-oxygénases :

Les anti-inflammatoires, non stéroïdiens (AINS) et stéroïdes (Dexaméthasone), ainsi que l'Acétaminophène (Paracétamol) sont largement utilisés pour la prise en charge des douleurs postopératoires aiguës, surtout d'intensité faible à modérée. Cependant, il n'y a pas de preuves sur leur efficacité de prévention des DCPC [143].

3- **La Lidocaïne (Xylocaïne[®])** par voie systémique : exerçant surtout une action de blocage des canaux sodiques. Elle est recommandée comme alternative de l'analgésie neuraxiale ou périmerveuse afin de réduire la douleur postopératoire et d'accélérer la réhabilitation. Les résultats concernant son effet préventif sur la chronicisation des douleurs après chirurgie sont contradictoires [98].

4- Autres traitements pharmacologiques :

- Le Néfopam (Acupan[®]) : analgésique non opioïde à action centrale possédant des propriétés antalgiques et antihyperalgésiques modérées. Dans une étude comparative sur la chirurgie pour cancer du sein, son utilisation a été signalée comme efficace dans la prévention de chronicisation des douleurs postopératoires [161].
- Les gabapentinoïdes (Gabapentine, Prégabaline) : La prégabaline est un antiépileptique analogue de l'acide gamma-aminobutyrique, appartenant à la classe des médicaments anti-NMDA. Son intégration dans l'arsenal thérapeutique dédié à la prévention des DCPC est actuellement remise en question. En effet, à côté de ces nombreux effets indésirables (vertiges, troubles cognitifs, potentialisation de la dépression respiratoire ...etc.), une méta-analyse récente a affirmé l'absence d'effet préventif de la prégabaline sur le risque de chronicisation des douleurs à 3, 6 et 12 mois après la chirurgie [162].
- Les antidépresseurs : Venlafaxine, Duloxetine. Les données récentes de la littérature n'ont pas montré leur utilité dans la prévention des DCPC [163].

Les preuves actuellement disponibles, sur ces thérapeutiques pharmacologiques, sont contradictoires ; certaines études rapportent des résultats encourageants pour certaines drogues, d'autres ne sont pas concluantes et ne permettent pas de confirmer l'efficacité de ces substances dans la prévention des douleurs postopératoires persistantes [139, 140, 164]. Néanmoins, l'utilisation de l'Acétaminophène, des AINS et des opioïdes en association avec l'ALR demeure une approche multimodale analgésique suggérée [143].

Pour conclure sur la prévention pharmacologique des DCPC, une approche multimodale, efficace et agressive constitue le “gold standard” de la prise en charge de la douleur postopératoire. Dans ce contexte, les techniques d’anesthésie-analgésie locorégionale occupent une place fondamentale en raison de leur efficacité. L’analgésie de qualité qu’elles procurent pourrait apporter un gain particulier dans la stratégie globale de prévention de la chronicisation de la douleur postopératoire [15].

PATIENTS ET METHODES

1. Type, lieu et période de l'étude

Il s'agit d'une étude longitudinale prospective monocentrique, de type **essai contrôlé randomisé** (ECR), à double composante : **descriptive** et **analytique**, qui a été conduite au niveau de l'Hôpital Militaire Régionale Universitaire de Constantine (HMRU-C), sur une période de 30 mois allant de janvier 2018 au juin 2021.

Elle a été approuvée par le comité scientifique de la faculté de médecine de Constantine (N° 66/CS/2018), le comité scientifique de l'hôpital et la sous-direction d'enseignement et de post-graduation de la direction centrale des services de santé militaires (DCSSM).

2. Hypothèse principale de l'étude

Ce projet de thèse s'est intéressé à l'évaluation du bénéfice présumé des techniques d'A-ALR, impliquées dans une approche d'analgésie multimodale, sur le risque de chronicisation des douleurs postopératoires. L'hypothèse de notre travail stipule donc que : **“ les techniques d'A-ALR sont présumées avoir un impact favorable sur le risque de développement des douleurs chroniques après chirurgie, autrement dit ces techniques peuvent bien contribuer à réduire l'incidence de la DCPO et ses répercussions ”**.

3. Population d'étude

3.1. Population cible

La population étudiée est représentée par un échantillon de patients adultes ayant bénéficiés de l'une des procédures chirurgicales suivantes :

- Mastectomie avec curage ganglionnaire axillaire pour cancer du sein ;
- Chirurgie abdominopelvienne majeure pour pathologies diverses, notamment tumorales ;
- Hernioplastie par chirurgie ouverte pour hernie inguinale ;
- Cholécystectomie par voie laparoscopique pour lithiase vésiculaire ; et
- Thoracotomie pour cancers bronchopulmonaires et autres pathologies non tumorales.

3.2. Population source et services de recrutement

Le recrutement des patients éligibles à l'étude est réparti sur les deux services chirurgicaux de l'HMRU-Constantine suivants :

- Le service de chirurgie générale : pour les patients subissant des cures de mastectomie, hernioplastie, cholécystectomie et chirurgie abdominopelvienne majeure.

- Le service de chirurgie thoracique et vasculaire : principalement pour les patients subissant des thoracotomies, et secondairement pour les autres types de chirurgies.

L'étude a débuté et s'est déroulée après adhésion de l'ensemble du personnel collaborateur des services suscités et du bloc opératoire central, et l'obtention d'un consentement éclairé des patients.

3.3. Critères de sélection des patients

L'échantillonnage des sujets participants s'est basé sur des critères d'inclusion, des critères de non inclusion et des critères d'exclusion.

3.3.1. Critères d'inclusion

- Patients adultes des deux sexes, d'âge compris entre 18 et 75 ans, subissant une intervention chirurgicale programmée qui s'inscrit dans la liste des procédures retenues dans l'étude.
- Consentement verbal éclairé du patient et/ou d'un membre de sa famille, avec obtention d'un accord pour l'exploitation et la publication des données.
- Patients appartenant à une classe de risque anesthésique ASA I, II ou III.
- Niveau de compréhension et de communication suffisant pour adhérer à l'application du protocole et aux suivis ultérieurs.

3.3.2. Critères de non inclusion

Les sujets sont d'emblée écartés de l'échantillonnage dans les situations suivantes :

- Patients refusant à la participation ou incapables de formuler un choix.
- Appartenance à une classe de risque anesthésique ASA > III.
- Présence d'une douleur chronique préopératoire invalidante, avec retentissement majeur sur la qualité de vie.
- Patients potentiellement inaccessibles durant les 3 à 6 mois qui suivent l'intervention.
- Présence d'un trouble psychiatrique non stabilisé ou d'une déficience manifeste du statut cognitif.
- Difficultés ou barrière à la communication (langage, pathologies neurologiques dégénératives évoluées ... etc.).

3.3.3. Critères d'exclusion

Certains patients, initialement sélectionnés, sont par la suite exclus de l'étude, en cas de :

- Découverte d'une pathologie néoplasique avancée au stade palliatif.

- Survenue de complications per- ou postopératoires graves, pouvant compromettre le pronostic du patient.
- Evolution clinique défavorable dans les suites opératoires à moyen terme (entre 1 et 3 mois).
- Difficultés ou impossibilité de recueil des données lors du suivi à long terme, par défaut de communication ou de compréhension à distance (surtout les sujets âgés).

3.4. Taille de l'échantillon et répartition des participants

2.4.1. Taille de l'échantillon (cohorte)

La taille de notre échantillon est estimée à **400** patients. Etant donné que l'étude est de type essai comparatif randomisé, et en visant une marge d'erreur (risque α de première espèce) à 5% et une puissance statistique élevée avec un risque de deuxième espèce β à 10%, le nombre des sujets nécessaires (NSN) est calculé par la formule suivante :

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha/2} \times \sqrt{2 \times p \times (1-p)} + Z_{(1-\beta)} \times \sqrt{p_1 \times (1-p_1) + p_2 \times (1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Avec les considérations suivantes :

- n est le nombre des individus dans chaque groupe.
- p_1 : représente la proportion (incidence) de la pathologie dans la population générale (dans notre cas, c'est la DCPC). On l'a estimé à environ 40%, puisqu'il n'existe pas des études antérieures dans notre pays, au moment d'initiation de l'étude, qui se sont intéressées à la détermination de la prévalence de cette pathologie.
- p_2 : représente la proportion attendue après l'étude ; on l'a estimé à 25%.
- p est la moyenne des deux proportions ($p = (p_1 + p_2) / 2$).
- Pour une puissance de 90% ($\beta = 10\%$), la valeur de $z_{(1-\beta)} = 1,28$.
- Or, nous avons opté pour une augmentation de 20% du nombre des sujet à recruter, en visant un total de 480 à 500 patients, pour compenser le risque de perte de suivi au fur et à mesure de la progression de l'enquête.

2.4.2. Répartition des sous-cohortes et randomisation

L'échantillon global (grande cohorte) est subdivisé en cinq sous-populations (sous-cohortes), d'effectifs plus ou moins comparables. Chaque sous-cohorte correspond à l'un des modèles chirurgicaux étudiés.

Les patients de chaque modèle chirurgical sont randomisés en deux groupes, selon une séquence aléatoire. La sélection était effectuée "par bloc de 2 ou 3 patients" selon la journée de programmation pour l'acte opératoire. Ainsi, pour chaque procédure, le(s) patient(s) du premier jour est (sont) affecté(s) au groupe **A** ; le(s) patient(s) du jour suivant au groupe **B**.

- **Le groupe A** bénéficie d'une prise en charge analgésique per- et postopératoire conventionnelle, définie par les habitudes et les protocoles adoptés par les praticiens, toutes prescriptions confondues.
- **Le groupe B** est constitué des patients recevant le protocole d'analgésie multimodale suggéré dans l'étude qui est fondé sur l'association, à des antalgiques ordinaires, les effets des anesthésiques locaux administrés par différentes techniques d'anesthésie-analgésie locorégionale (A-ALR) pratiquées en fonction du modèle chirurgical.

Dans ce qui suit de l'ouvrage, le groupe A sera désigné par "**groupe contrôle ou groupe ALR -**" et le groupe B par "**groupe interventionnel ou groupe ALR +**".

4. Conception de l'étude et conduite du protocole

4.1. Conception générale et durée prévue de l'étude

Afin de répondre aux objectifs prédéfinis et conclure à des résultats d'un niveau de fiabilité acceptable, cette étude revêt l'aspect d'un essai clinique randomisé (ECR), avec un recrutement et un suivi longitudinal des malades sur une durée globale de 30 mois.

4.2. Conduite du protocole

4.2.1. Période préopératoire

Indépendamment de la procédure chirurgicale et du groupe de randomisation, tous les patients éligibles ont bénéficié d'une visite préanesthésique 24 à 48 heures avant l'intervention ayant pour but :

- D'établir le contact habituel de toute visite préanesthésique avec les patients pour évaluer leur état clinique préopératoire et vérifier les consignes du dossier médical.
- D'expliquer à chaque patient, d'une façon claire et précise, le déroulement du protocole et les différentes phases de progression de l'étude.
- D'obtenir le consentement verbal éclairé.
- D'instruire les patients des méthodes d'évaluation de la douleur, en utilisant les différentes échelles d'auto-évaluation.
- De procéder au recueil des données préopératoires nécessaires pour l'enquête.

4.2.2. Anesthésie et procédures chirurgicales

Les aspects généraux de la prise en charge anesthésique et chirurgicale ont été standardisés dans la mesure du possible, bien sûr en respectant les spécificités et les impératifs de chaque type de chirurgie (**tableau 4**).

➤ **Sur le plan anesthésique :**

- Le monitoring peranesthésique était défini et mis en place en fonction de la lourdeur et des nécessités de l'acte opératoire : systématiquement, il s'agit d'un monitoring de base incluant électrocardiogramme, mesure non invasive de pression artérielle, pulsoxymétrie du pouls, capnographie, diurèse ; parfois nécessité de recours à la mesure invasive de la pression artérielle (PAS : pression artérielle sanglante), mesure de la pression veineuse centrale et de la température œsophagienne.
- Pour les patients opérés de chirurgie mammaire, abdominopelvienne, thoracique et vésiculaire, la technique anesthésique de référence était l'anesthésie générale.
Les patients opérés pour réparation herniaire ont bénéficié d'une anesthésie médullaire, de type rachi-anesthésie.
- L'extubation des patients était envisagée et réalisée, en fin d'intervention, au niveau de la salle opératoire, sauf situations imposant le transfert vers l'unité de soins intensifs postopératoires.

➤ **Procédures chirurgicales :**

La technique chirurgicale de chaque modèle étudié est avant tout conditionnée par les exigences de la pathologie à opérer. Mais, dans l'ensemble, les procédures sont souvent uniformisées pour chaque type de chirurgie.

Toutefois, il est important de mentionner que les différentes interventions n'ont pas constamment été réalisées par la même équipe chirurgicale.

Notons également que les patients, qui étaient sujets d'une conversion de la technique anesthésique ou chirurgicale, ont été exclus de l'échantillonnage.

4.2.3. Protocoles d'analgésie per- et postopératoire

Il s'agit de la phase de randomisation proprement dite, qui consiste à répartir les patients dans les deux groupes de l'étude.

➤ **Le groupe A ou groupe contrôle (Gr. ALR -) :**

L'analgésie de ce groupe est qualifiée de **conventionnelle**. Elle est assurée par diverses molécules antalgiques selon les habitudes de chaque équipe qui ne sont pas standardisées et qui dépendent largement des prescriptions personnelles des praticiens (chirurgiens ou médecins anesthésistes).

- L'analgésie peropératoire, des patients opérés sous anesthésie générale, est entretenue par l'administration de boli itératifs de SUFENTANIL[®], morphinique utilisé lors de l'induction.
- Quant à l'analgésie postopératoire, le schéma conventionnel du traitement antidouleur varie selon le type de chirurgie :
 - Pour la chirurgie herniaire et vésiculaire : monothérapie à bases d'Acétaminophène (Paracétamol) 1g /6-8 heures pendant 24 heures, puis relais par voie orale sur ordonnance de sortie.
 - Pour la chirurgie mammaire : la plupart des praticiens prescrivent du Paracétamol seul (4g / 24 heures) en première intention, avec recours parfois à l'association d'un opioïde (Morphine[®] : 5-6 mg en sous-cutané / 6-8 heures ou en mode PCA, ou Buprénorphine [Temgésic[®]] : 1 ampoule de 0,3 mg en sous-cutané / 8-12 heures).
 - L'analgésie postopératoire des chirurgies thoracique et abdominopelvienne repose, le plus souvent, sur l'association du Paracétamol (4g / 24 heures) à une analgésie périmédullaire à base de Morphine[®] (2-3 mg /12 heures via un cathéter d'anesthésie péridurale (APD) posé avant l'induction anesthésique) ou en mode analgésie contrôlée par le patient : PCEA).

➤ **Le groupe B ou groupe interventionnel (Gr. ALR +) :**

Le protocole d'analgésie de ce groupe consiste en une **approche multimodale préventive** menée comme suit :

(1) En peropératoire, l'analgésie débute avant l'incision chirurgicale (en préincisionnel) juste après l'induction de l'anesthésie, et associée :

- **Dexaméthasone**[®] : 08 mg en administration intraveineuse directe (IVD) en dose unique, avec association d'un protecteur gastrique (anti-protons).
- **Technique d'analgésie locorégionale (ALR)** : adaptée au type de la procédure chirurgicale (tableau 5). Elle est réalisée selon les règles de sécurité anesthésique et les modalités techniques universellement admises. L'administration des anesthésiques locaux (AL) et leurs adjuvants est initiée en préincisionnel et entretenue durant toute l'intervention.

Les AL utilisés sont : Ropivacaine (NAROPEINE[®]) ou Bupivacaine (MARCAINE[®]), dont la concentration varie selon la modalité d'administration : bolus unique ou bolus suivi d'une perfusion continue via un cathéter inséré (**tableau 5**).

Les produits adjuvants des AL utilisés sont : les opioïdes (SUFENTANIL[®] ou FENTANYL[®]) et la Clonidine (CATAPRESSAN[®]).

- **Acétaminophène (Paracétamol)** : 1g en perfusion lente, administré 20 minutes avant la fermeture cutanée.

(2) En postopératoire, une analgésie balancée est prescrite associant :

- **Poursuite de l'analgésie locorégionale**, initialement entreprise en peranesthésique, par administration continue d'AL pendant 48 heures, via un cathéter périmédullaire ou périnerveux.
- **Paracétamol** : 1g / 6 heures en perfusion ; la première dose étant donnée 2 heures après fin d'intervention.
- **Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)** : Kétoprofène (PROFENID[®]) : 100 mg / 12 heures en perfusion, ou Célécoxib (CELEBREX[®]) gélules : 200 mg en 2 prises orales par jour.
- Si contre-indication au paracétamol ou aux AINS, on peut utiliser le Néfopam (ACUPAN[®]) : 20 mg / 6 heures.
- Si la douleur postopératoire aiguë n'est pas suffisamment contrôlée, avec des scores d'intensité > 4/10 (échelle visuelle analogique : EVA ou échelle numérique simple : ENS), **une intervention pharmacologique de secours**, à base d'opioïdes est prescrite : Tramadol 50 mg / 8 heures ou Morphine en mode PCA ou per os selon la sévérité de la douleur.
- Durée du traitement : 3 à 5 jours, selon le séjour hospitalier postopératoire.

- Le relais du traitement par la voie orale est préconisé chez tout malade pouvant reprendre l'alimentation.

(3) L'ordonnance de sortie standardisée est prescrite par le même médecin anesthésiste-réanimateur. En l'absence de contre-indications particulières, elle est à base de :

- Paracétamol-Caféine (PANADOL-EXTRA[®]) ou Paracétamol/Tramadol (37,5 mg/325 mg) per os : 1 à 2 comprimés 3x / j, pendant 7 à 10 jours.
- Kétoprofène ou Célécoxib per os : 100 mg x2 / j pendant 3 à 5 jours.
- Prescription de secours (si toujours score de douleur à la sortie $\geq 4/10$) : Tramadol per os 50 mg x 3 à 4 / jours, à la place des antalgiques du pallier I ou II.

Tableau 4 : Aspects de prise en charge anesthésique et procédures chirurgicales

Modèle chirurgical	Indications opératoires / Pathologies à opérer	Procédure chirurgicale et abord de référence	Technique anesthésique de référence
Chirurgie mammaire	Cancers du sein	<ul style="list-style-type: none"> - Mastectomie avec curage ganglionnaire axillaire étendu. - Abord : incision en quartier d'orange de dedans en dehors. 	Anesthésie générale (AG) <ul style="list-style-type: none"> - Extubation sur table opératoire.
Chirurgie abdominopelvienne majeure	<ul style="list-style-type: none"> - Cancers digestifs (estomac, côlon, rectum, foie, vésicule, pancréas) - MICI compliquées - Cancers gynécologiques (col utérin, utérus, ovaires) - Masses abdominopelviennes de natures diverses 	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrectomies, hépatectomies, DPC, colectomies, amputation abdomino-pelvienne, Résections intestinales étendues ± anastomoses, CHL, extirpation de masses énormes ...etc. - Abord chirurgical selon pathologie à opérer. 	Anesthésie générale (AG) <ul style="list-style-type: none"> - Pose d'un cathéter d'APD thoracique ou lombaire (le plus souvent) avant induction anesthésique. - Extubation sur table opératoire. - Parfois, extubation au niveau de l'unité des SIPOP.
Thoracotomie	<ul style="list-style-type: none"> - Cancers bronchopulmonaires - Autres pathologies (pleurales, médiastinales ...etc) 	<ul style="list-style-type: none"> - Lobectomie, pneumonectomie, résection atypique, pleurodèse, thymectomie ...etc. - Abord : antérieur ou postérolatéral 	Anesthésie générale (AG) <ul style="list-style-type: none"> - Pose d'un cathéter d'APD thoracique T₅-T₆ ou T₆-T₇ (le plus souvent) avant induction anesthésique. - Extubation sur table opératoire. - Parfois, extubation au niveau de l'unité des SIPOP.
Cholécystectomie	Lithiases vésiculaires	Cholécystectomie par voie laparoscopique (cœlioscopie)	Anesthésie générale (AG) <ul style="list-style-type: none"> - Extubation sur table opératoire.
Hernioplastie	Hernies inguinales (ou inguino-scrotale)	Hernioplastie par technique de Lichtenstein ou par voie transpéritonéale.	Anesthésie spinale (rachianesthésie) : <ul style="list-style-type: none"> - Aiguille spinale : 25 ou 26 gauge pour les jeunes ou 22 gauge pour les sujets âgés - Espace de ponction : L₃-L₄ ou L₄-L₅ - Produits et doses : Bupivacaine 10 à 12,5 mg + Fentanyl 25µg + Clonidine 50 à 75 µg

• **Déroutement de l'AG :** - Induction : narco-analgésie-myorelaxation
 - Drogues et doses d'induction : Propofol 2 à 2,5 mg/kg + Sufentanil 0,3 à 0,4 µg/kg + Rocuronium 0,6 mg/kg
 - Entretien anesthésique : Propofol 6 à 8 mg/kg/h ou Sévoflurane (1,3 à 1,4 MAC) + boli itératifs de Sufentanil 10 à 12,5 µg / 45 mn + Rocuronium 0,15 à 0,20 mg/kg / 40 mn.

• **APD :** anesthésie péridurale ; **DPC :** duodéno-pancréatectomie céphalique ; **SIPOP :** soins intensifs postopératoires ; **CHL :** colpo-hystérectomie élargie ; **MICI :** maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Tableau 5 : Techniques d'A-ALR du protocole d'analgésie multimodale préventive selon le type de chirurgie

Type de chirurgie	Technique d'ALR de référence	Modalités d'administration des AL	Technique alternative
Mastectomie	<ul style="list-style-type: none"> - Bloc paravertébral thoracique (BPV-T) à l'espace T₃-T₄ ou T₄-T₅, sous guidage échographique ; <p>Ou</p> <ul style="list-style-type: none"> - BPV-T par technique de repérage anatomique, avec insertion d'un cathéter. 	<p>Administration en bolus unique (single-shot) De 20 ml de Ropivacaine 0,25 - 0,30%, avant induction anesthésique.</p> <p>Ou</p> <p>En cas d'insertion d'un cathéter : induction de l'analgésie par 15 ml de Ropivacaine 0,2% avant incision, suivie d'une infusion continue à la SE (6ml / h en moyenne).</p>	<p>Blocs interpectoraux (Pecs I et Pecs II), avec injection de 10 ml de Ropivacaine 0,2% pour le Pecs I et 20 ml pour le II.</p> <p>Parfois, on associe les deux techniques : Blocs Pecs + BPV avec insertion d'un cathéter.</p>
Chirurgie abdomino-pelvienne majeure	<ul style="list-style-type: none"> - Anesthésie péridurale (APD) lombaire ou thoracique, avec pose d'un cathéter. [site de ponction variable selon indication opératoire]. 	<p>Induction de l'effet analgésique en pré-incisionnel par un volume total de 12 à 15 ml de Ropivacaine 0,25% (administré en boli fractionnés), suivie d'une infusion continue : 5-7 ml / h de Ropi. 0,1 ou 0,2%.</p>	/
Thoracotomie	<ul style="list-style-type: none"> - Anesthésie péridurale (APD) thoracique à l'espace T₅-T₆ ou T₆-T₇, avec insertion d'un cathéter. 	<p>Idem à l'analgésie péridurale pour chirurgie abdomino-pelvienne. Bolus initial : 10 à 12 ml.</p>	<p>Bloc paravertébral thoracique (selon modalités décrites ci-dessus).</p>
Cholécystectomie	<ul style="list-style-type: none"> - TAP block bilatéral [abord sous-costal] 	<p>Après repérage échographique, on procède à une injection bilatérale de 12 à 15 ml de Ropivacaine 0, 25% par coté (selon corpulence du patient).</p>	/
Hernioplastie	<ul style="list-style-type: none"> - TAP block bas situé (abord latéral) 	<p>Après repérage échographique, injection d'un volume de 10 à 15 ml de Ropivacaine 0,25%.</p>	<p>Bloc ilioinguinal-iliohypogastrique (injection du même volume de l'AL après repérage échographique).</p>

NB : parfois, on utilise la Bupivacaine (à des concentrations de 0,25% pour les boli et 0,125% ou 0,100% pour l'administration continue.

5. Procédure de collecte des données et outils d'évaluation

5.1. Modalités et chronologie de recueil des données

Un grand nombre de variables périopératoires ont été recueillies de manière prospective. Afin d'harmoniser la collecte d'informations au sein des différents groupes et modèles chirurgicaux étudiés, une fiche standardisée a été établie pour chaque patient (fiche-patient). Elle est subdivisée en quatre parties (**annexe A**), recouvrant toute la période périopératoire précoce et tardive.

5.1.1. Evaluation préopératoire

Elle a pour objectifs d'identifier les caractéristiques générales du patient, ses antécédents et les éventuels facteurs de vulnérabilité à la douleur.

Les informations recueillies sont alors consignées sur des questionnaires individuels (annexe A, partie I).

5.1.1.1. Données sociodémographiques

Il s'agit de :

- L'âge et le sexe.
- Le statut matrimonial.
- Le niveau d'éducation (d'étude).
- La classe socioéconomique.
- Egalement, sont enregistrés la résidence, l'adresse professionnelle et le(s) numéro(s) de téléphone du patient.

5.1.1.2. Caractéristiques cliniques

La même partie du questionnaire vise à évaluer et déterminer :

- L'état clinique général du patient et son niveau de cognition.
- Le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC ou BMI : *Body Mass Index*).
- Les antécédents médicaux et la présence de comorbidités : diabète, hypertension artérielle (HTA), cardiopathies, pathologies respiratoires, neurologiques et métaboliques.
- La classe du risque anesthésique ASA.
- Les antécédents chirurgicaux et le nombre d'actes opératoires antérieurement subis.
- Les caractéristiques de la chirurgie telles que la nature néoplasique et la notion de reprise chirurgicale (intervention sur un site déjà opéré).
- L'exposition préopératoire à une radio- ou chimiothérapie

- Les antécédentes et habitudes toxiques : tabagisme, alcoolisme et dépendance.

5.1.1.3. Antécédents douloureux

Le renseignement sur l'histoire douloureuse du patient s'est basé sur :

- L'évaluation de la douleur actuelle au niveau du site chirurgicale, en précisant surtout son intensité et son caractère neuropathique ou non.
On désigne par douleur actuelle la douleur préopératoire du site chirurgical évoluant depuis moins de 4 à 6 semaines avant l'intervention.
- Les antécédents d'une douleur préopératoire chronique (au site à opérer ou dans un autre endroit du corps).
- La notion de prise préopératoire de traitements antidouleur, en déterminant la classe pharmacologique (opioïdes surtout) et la fréquence de consommation.

5.1.1.4. Caractéristiques psychologiques

En utilisant des questionnaires validés, le statut psychologique et émotionnel des patients a été minutieusement évalué, à la recherche de :

- Antécédents ou symptomatologie d'anxiété et/ou dépression préopératoires.
- Etat de stress et d'anxiété préopératoire, directement lié à l'intervention.
- Notion de catastrophisme (ou tendance de dramatisation face à la douleur).

5.1.2. Evaluation peropératoire

En peropératoire, on s'est intéressé à certaines données concernant la prise en charge anesthésico-chirurgicale (annexe A, partie II), en particulier :

- La durée de l'intervention.
- La consommation peropératoire d'opioïdes (dose totale cumulée).

5.1.3. Evaluation et données postopératoires

Il s'agit d'évaluer les différents caractères de la douleur postopératoire et ses répercussions sur l'état clinique du patient et la qualité de vie dans son ensemble (annexe A, parties III et IV).

La période postopératoire est subdivisée en deux phases distinctes :

- Phase de douleur postopératoire aiguë (DPO-A) ;
- Phase de douleur postopératoire tardive : subaiguë et chronique.

5.1.3.1. Douleur postopératoire aigue

L'évaluation est basée sur :

- Le niveau d'intensité de la douleur **à la mobilisation** (à l'effort), en utilisant les échelles d'auto-évaluation (échelle numérique simplifiée ENS et échelle visuelle analogique EVA), à différents temps de la période postopératoire aigue : le jour de l'intervention à la 4^{ème} ou 6^{ème} heure de la sortie de la SSPI (J0 à H₄ ou H₆), puis à J1, J2 et J5 (premier, deuxième et cinquième jours postopératoires).
- La durée de la DPO-A sévère.
- Le recours à l'analgésie de secours et sa durée de prescription.
- La recherche précoce des descripteurs de la douleur neuropathique (DN) à J2 ou J3 postopératoire.
- La satisfaction globale des patients quant à la gestion de la DPO-A.

Le recueil de ces informations est assuré par l'interrogatoire et l'examen clinique des patients durant leur hospitalisation et par un questionnaire téléphonique des patients à séjour bref (1-2 jours)

5.1.3.2. Phase de douleur postopératoire tardive

L'évaluation, à moyen et long termes, de la douleur postopératoire est effectuée selon une démarche longitudinale pendant une durée totale de neuf mois, selon le calendrier suivant :

- A la 4^{ème} – 6^{ème} semaine : recueil des données, lors du contrôle postopératoire avec le chirurgien, par un questionnaire direct des patients (parfois, par voie téléphonique).
- Au 3^{ème} (M3), 6^{ème} (M6), et 9^{ème} (M9) mois : par questionnaire téléphonique, et lorsqu'il est possible et/ou nécessaire par convocation du patient.

Cette évaluation vise à :

- Répertorier les cas de persistance de la douleur postopératoire : la DCPC est définie selon les critères suggérés par Werner et Kongsgaard [49] ; sa présence est signée par un score d'EN ≥ 1 .
- Catégoriser l'intensité de cette douleur persistante (faible, modérée ou sévère).
- Déterminer la part de la composante neuropathique.
- Apprécier sommairement l'impact de la DCPC sur la qualité de vie des patients.

5.2. Outils et questionnaires d'évaluation

Tous les outils d'évaluation et les questionnaires utilisés sont détaillés dans les annexes.

5.2.1. Echelles d'auto-évaluation de la douleur

L'intensité de la douleur est évaluée par l'**échelle numérique (EN)**. C'est une échelle qui comprend 11 chiffres compris entre 0 "douleur absente" et 10 "douleur maximale imaginable". Elle peut être présentée sous forme écrite ou orale. Le score d'intensité douloureuse correspond au chiffre sélectionné ou énoncé par le patient (annexe B). Ainsi, selon l'EN, la douleur a été catégorisée en : absence de douleur (EN : 0), douleur faible (EN : 1-3) et douleur modérée à sévère (EN \geq 4).

L'**échelle visuelle analogique (EVA)** a également été utilisée durant le séjour hospitalier des malades (**annexe B**).

Globalement, ces deux outils sont très similaires du point de vue de leur facilité d'emploi, de leurs modalités d'utilisation et de leurs limites.

Dans notre étude nous, avons opté pour l'EN car elle est utilisable par des patients qui ne comprennent pas le principe de l'EVA, et particulièrement pour sa réalisation par voie téléphonique.

5.2.2. Questionnaire HAD (HADS)

La HADS (*The Hospital Anxiety and Depression Scale*) est une échelle d'auto-évaluation développée en 1983, qui permet de dépister la symptomatologie anxieuse et dépressive dans différentes situations médicales de la population générale (patients non psychiatriques) [165].

Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores séparés (**annexe C**). C'est un questionnaire largement validé et d'utilisation aisée, nécessitant seulement 2 à 5 minutes pour être accompli [166].

Pour définir la présence de l'un des deux troubles, nous avons utilisé les seuils de score recommandés [157] : HADS-A \geq 8, HADS-D \geq 8.

5.2.3. Questionnaire APAIS

L'échelle APAIS (*The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale*) est un questionnaire d'auto-évaluation qui a été développé et validé pour évaluer l'anxiété et le

besoins d'informations chez les patients chirurgicaux. Elle est composée de six questions cotées de 1 à 5, dont quatre évaluent l'anxiété préopératoire [167] (**annexe D**).

Dans cette étude, pour une mesure simple et fiable de l'anxiété préopératoire inhérente à la prise en charge anesthésique et chirurgicale, nous avons utilisé l'échelle APAIS validée dans sa version française [168]. La valeur recommandée d'un score ≥ 11 identifiant les patients anxieux a été retenue [167].

5.2.4. Echelle de peur de la douleur (*Pain Catastrophizing Scale* : PCS)

Le PCS est un outil d'évaluation du niveau de la dramatisation face à la douleur, développé et validé dès 1995 [169]. Il s'agit d'une échelle qui comporte treize items cotés de 0 à 4, ce qui donne un score final variant de 0 à 52 (**annexe E**).

Un score de PCS ≥ 30 correspond à un niveau pertinent de catastrophisme.

5.2.5. Questionnaire DN2

Le questionnaire DN4 (questionnaire douleur neuropathique en 4 questions) est un outil validé et largement utilisé pour dépister l'origine ou la composante neuropathique d'une douleur chronique [170]. Il comporte dix items répartis en quatre questions avec une réponse binaire (oui ou non). Les questions I et II sont basées sur l'interrogatoire du malade, les questions III et IV sur un examen clinique standardisé (**annexe F**).

Un score ≥ 4 signe l'origine neuropathique de la douleur, avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 90% [170].

Le questionnaire DN2, version simplifiée du DN4, explore la douleur neuropathique en se basant sur les sept items des questions I et II. Un score ≥ 3 affirme le diagnostic [170].

Nous avons adopté la version DN2 (sans évaluation clinique) afin de standardiser le plus possible nos données, notamment lorsqu'elles sont recueillies par voie téléphonique.

5.2.6. Autres outils d'évaluation

De nombreux autres paramètres, inclus dans l'étude, ont été évalués d'une façon catégorielle, en utilisant une **échelle de Likert** de trois ou quatre niveaux cotés de 1 à 3 ou de 1 à 4. Citons à titre d'exemples le niveau de satisfaction des malades concernant la prise en charge de la DPO-A, le degré de retentissement de la douleur chronique sur la qualité de vie des patients ... etc.

6. Analyses statistiques

6.1. Conception et approches de l'analyse des données

En fonction des objectifs prédéfinis de cette thèse et la nature de l'étude conduite (ECR de supériorité), l'analyse des données s'est articulée sur deux types de méthodes : descriptive et analytique.

- **Le volet descriptif** s'attache à :

- Représenter les caractéristiques de la population étudiée dans ses différentes dimensions, en décrivant avec détails l'ensemble des facteurs périopératoires qui sont communément réputés comme des facteurs de risque de chronicisation de la douleur.
- Déterminer l'incidence des douleurs chroniques postchirurgicales à différents temps de l'étude (3^{ème}, 6^{ème}, et 9^{ème} mois) :
 - dans la population générale composée des cinq modèles chirurgicaux ;
 - dans chaque modèle chirurgical (selon le type de chirurgie) ;
 - selon la randomisation : dans les groupes contrôle (**Gr. ALR -**) et interventionnel (**Gr. ALR +**).
- Accomplir certaines analyses complémentaires, qui sont introduites par la suite dans l'étude analytique.

- **Le volet analytique** est fondé sur les procédures statistiques suivantes :

- La vérification de l'équilibre et de la ressemblance des groupes de randomisation.
- L'étude comparative des taux d'incidence de la DCPC entre les groupes randomisés (comparaison dans la population globale étudiée et pour chaque type de chirurgie).
- L'évaluation des associations ou de liens entre le phénomène étudié ou variable dépendante (DCPC) et les différentes variables explicatives pouvant constituer des facteurs de risque.
- La comparaison de certaines variables explicatives entre les groupes.
- Enfin, la détermination des facteurs prédictifs de chronicisation des douleurs postopératoires dans la population étudiée, par une comparaison des patients avec et sans douleur chronique postchirurgicale.

6.2. Outils et méthodes statistiques

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel IBM SPSS statistics pour Windows, version 23.

- Dans l'analyse descriptive et univariée :

La normalité de distribution des variables a été vérifiée par les tests de Kolmogorov-Smirnov et de Shapiro-Wilk et les histogrammes.

Les données quantitatives continues sont exprimées en moyenne \pm déviation standard si la distribution est normale, ou en médiane et quartiles (Q_1 , Q_3) dans le cas contraire.

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et pourcentage.

Les intervalles de confiance à 95% (IC95) des proportions sont calculés à l'aide d'une loi binomiale ; ceux des moyennes sont calculés à l'aide d'une loi normale.

- Dans l'analyse bivariée :

L'indépendance (ou l'association) entre deux variables qualitatives est testée à l'aide d'un test du χ^2 de Pearson, ou un test exact de Fisher (si l'effectif théorique d'une variable est inférieur à 5). Les mesures de risque comparatives sont exprimées en odds ratio (OR) ou rapport de cote et son intervalle de confiance à 95%.

L'association entre une variable qualitative et une variable quantitative, basée sur une comparaison des moyennes ou de variances, est testée à l'aide d'un test de Student (si normalité de distribution) ou test des rangs de Wilcoxon-Mann-Whitney (absence de normalité), et des tests d'analyse de la variance : ANOVA à un facteur ou test de Kruskal-Wallis.

La liaison entre deux variables quantitatives est testée par un test de nullité de coefficient de corrélation de Pearson (pour les variables à distribution normale) ou de Spearman (distribution non normale).

Pour tous les tests, une valeur de p (p -value) $< 0,05$ est retenue comme significative, permettant de retenir les résultats avec un niveau de confiance à 95%.

- **L'analyse multivariées** est réalisée par une régression logistique binaire, avec comme variable dépendante ou à expliquer la présence de douleur chronique, et comme facteurs explicatifs toutes les variables ayant des p -values $< 0,10$ en analyses bivariées.

7. Critères de jugement

7.1. Critère de jugement principal

Le critère principal de jugement est représenté par la différence d'incidence globale des DCPC entre les deux groupes de l'essai avec, notamment, l'appréciation du lien entre cette dernière et le protocole d'analgésie multimodale appliqué.

7.2. Critères de jugements secondaires

- Les taux d'incidence spécifiques des différents types de chirurgie étudiés, et la différence entre les deux groupes.
- Le cours évolutif de l'incidence des DCPC aux différents temps de l'étude.
- La prévalence des formes de douleurs modérées à intenses (définies comme au moins une ENS ≥ 4 sur la période étudiée).
- La survenue et la fréquence de douleurs neuropathiques à 3 et 6 mois, définies par un score DN2 $\geq 3/7$.
- La fréquence et les scores d'intensité des douleurs postopératoires aiguës sévères.
- Le taux et les niveaux de satisfaction globale des patients envers le vécu et la prise en charge de la douleur postopératoire aiguë.
- L'impact de la DCPC sur la qualité de vie des patients à long terme, en évaluant son retentissement sur la limitation de l'activité physique et la qualité du sommeil.

8. Considérations éthiques

L'étude a été initiée et menée en accord avec la déclaration d'Helsinki :

- L'obtention du consentement éclairé du patient est une condition indispensable avant inclusion dans l'étude.
- L'anonymat est garanti : les données des patients sont analysées sans mention de leurs noms sur les questionnaires (ne sont mentionnées que les initiales du nom en lettres majuscules).
- Les buts et le déroulement de l'étude ont été expliqués aux patients dans un langage intelligible (en fonction du niveau d'éducation).
- Le patient a le droit de se retirer de l'étude à tout moment.

RESULTATS

1. Echantillon étudié

Le recrutement des patients éligibles a été conduit entre janvier 2018 et mai 2019. Durant cette période, un total de 510 patients ont été sélectionnés et randomisés selon le protocole de l'étude.

Environ 80% des participants (n = 405) ont été recrutés à partir du service de chirurgie générale de l'HMRU-C (**tableau 6**).

Avec la progression de l'enquête, certains patients ont été exclus pour diverses raisons : suites opératoires (à court et à moyen termes) défavorables, décès, perte de vue ou inaccessibilité ...etc.

La figure 8 illustre le flow-chart d'inclusion et de suivi des patients.

Ainsi, au troisième mois (M3) de suivi et d'évaluation par questionnaire téléphonique, nous avons pu inclure 442 participants (86,7%) constituant l'échantillon de base pour les analyses descriptives des caractéristiques générales de la population étudiée.

Dans la même mesure, l'échantillon des patients ayant accompli le suivi à six et neuf mois comporte respectivement 419 (82,2%) et 393 (77,1%) individus.

Le processus de randomisation des patients dans les deux groupes à comparer (groupe A ou groupe contrôle et groupe B ou groupe interventionnel) est sommairement équilibré, avec un ratio de randomisation de 1,1 en faveur du groupe B ($n_B / n_A = 1,1$).

Notons également que les caractéristiques générales (démographiques, antécédents ...etc.) des patients exclus de l'étude ne sont pas statistiquement différentes de celles des patients retenus dans les analyses finales.

Tableau 6 : Taux de recrutement des patients et modèles chirurgicaux étudiés selon le service

Service de recrutement	Type de chirurgie	Nombre total des patients (n)	Pourcentage (%)
Chirurgie générale	- mammaire	405	79,4
	- abdomino-pelvienne		
	- hernioplastie		
	- cholécystectomie		
Chirurgie thoracique* et cardiovasculaire	- thoracotomie	105	20,6
	- autres modèles		
Total	/	510	100
* : Le service de chirurgie thoracique est principalement à l'origine de recrutement des patients ayant subi des thoracotomies (n=76)			

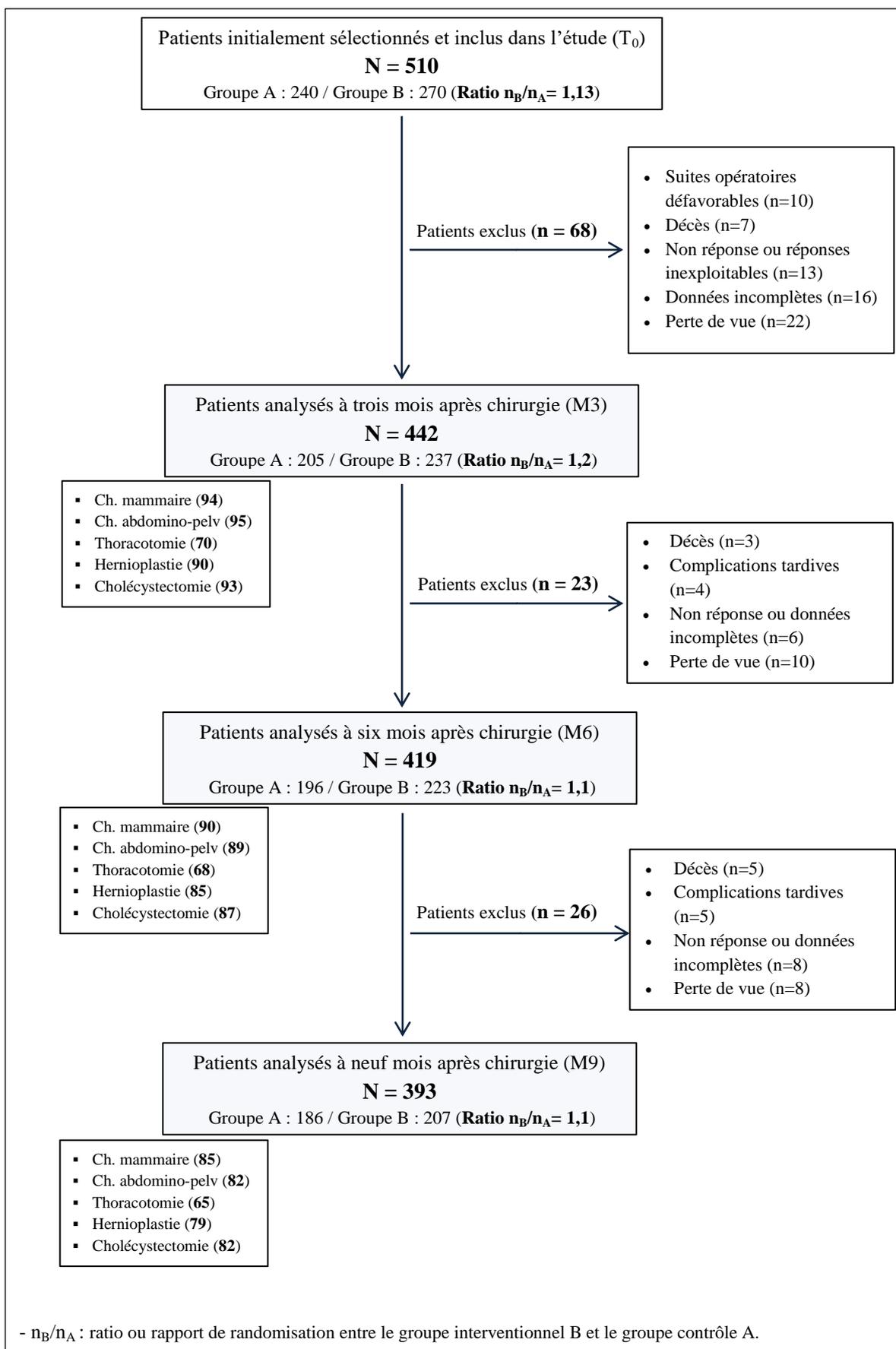


Fig. 8 : Flow-chart de recrutement et suivi des patients

2. Caractéristiques générales et données périopératoires

Dans un premier temps, on procède à une description circonstanciée des caractéristiques préopératoires de l'ensemble de l'échantillon ($n = 442$), en mentionnant les principales relations d'associations ou d'indépendance entre les différentes variables étudiées.

L'étape suivante consiste à récapituler les données représentées, en vérifiant l'homogénéité et la comparabilité des deux groupes de randomisation (groupe contrôle A versus groupe interventionnel B).

La description et l'analyse des données peropératoires et des caractéristiques de la douleur postopératoire aiguë seront traitées dans le volet analytique et comparatif de l'étude.

2.1. Données socio-démographiques et cliniques

2.1.1. Sexe

L'ensemble de l'échantillon est caractérisé par une prédominance masculine et comporte 244 (55,2%) hommes. Le sexe ratio Hommes / Femmes est de 1,23 (**figure 9**).

Cette prédominance masculine est notée dans les différents modèles chirurgicaux, à l'exception de :

- La chirurgie mammaire où le sexe est exclusivement féminin ;
- La chirurgie de cholécystectomie où la proportion des femmes est de 58,1% (sexe ratio H/F= 0,72).

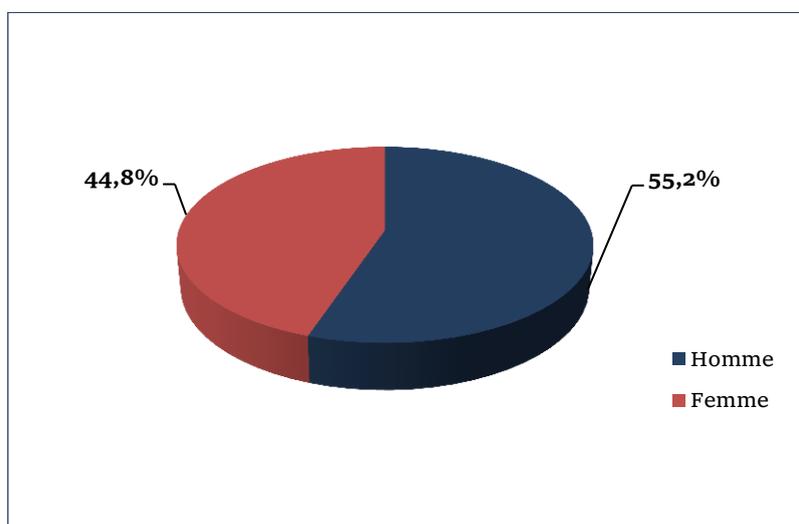


Fig. 9 : Répartition des patients selon le sexe

2.1.2. Age

L'âge moyen des patients est de $46,7 \pm 13,6$ ans, avec des extrêmes allant de 19 à 72 ans. Les femmes sont plutôt plus âgées que les hommes, avec des moyennes d'âge qui sont respectivement de $48,1 \pm 12,0$ et $45,6 \pm 14,8$.

L'analyse par classes d'âge (**figure 10**) permet de constater que :

- Environ deux tiers des patients, soit 67,2% (n=297) ont un âge compris entre 35 et 65 ans.
- Les patients plus jeunes, avec un âge inférieur à 35 ans, représentent 21,9% (n = 97) de l'échantillon étudié.
- Seulement 10,9% des patients (n=48) ont un âge de 65 ans et plus.

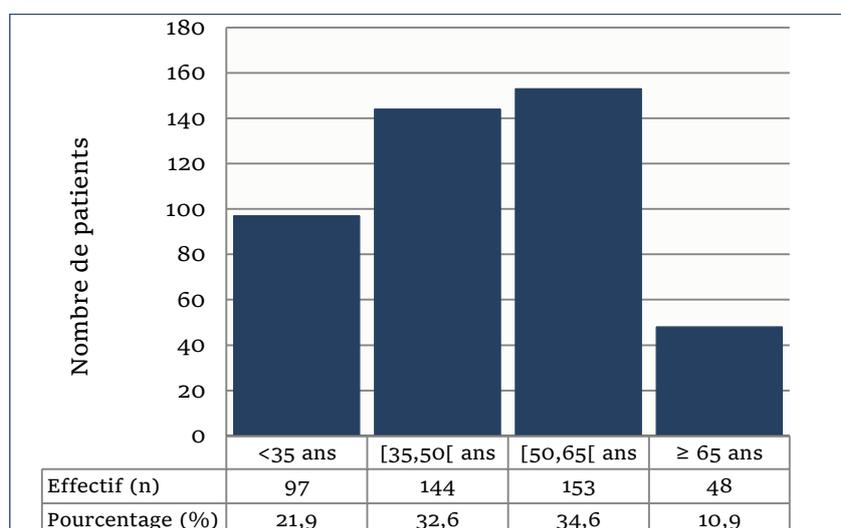


Fig. 10 : Répartition des patients par classe d'âge

Il est à noter que les moyennes et médianes d'âge varient en fonction du type de chirurgie (**tableau 7**), avec une différence statistiquement significative ($p < 0,0001$), notamment marquée par :

- Un âge plus avancé dans la sous-population des patients opérés pour chirurgie abdomino-pelvienne, qui présentent une moyenne d'âge de 51,9 ans (DS=11,6) et une valeur médiane de 54,0 ans (Q1-Q3 : [41,0 ; 61,0]).
- Tandis que les patients opérés pour cure de hernioplastie sont plus jeunes et ont un âge moyen de 42,6 ans (DS=15,8) et un âge médian de 38,5 ans (Q1-Q3 : [29,8 ; 59,3]).

Tableau 7 : Caractéristiques de l'âge des patients selon le type de chirurgie

Type de chirurgie	Effectif (n)	Age moyen (DS) - en années -	Médiane	Mode	(Q1 ; Q3)
Chirurgie mammaire	94	47,8 (11,5)	48,5	39	(39,0 ; 58,0)
Chirurgie thoracique	70	44,8 (13,1)	46,5	41	(36,0 ; 55,0)
Hernioplastie	90	42,6 (15,8)	38,5	25	(29,8 ; 59,3)
Cholécystectomie	93	45,8 (14,1)	45,0	53	(34,5 ; 58,0)
Chirurgie abdomino-pelvienne	95	51,9 (11,6)	54,0	61	(41,0 ; 61,0)
Total de l'échantillon	442	46,7 (13,6)	47,0	39	(36 ; 59)

2.1.3. Profil sociétal

Le profil sociétal le plus fréquent est représenté par des patients mariés (68,6%, soit n=303), appartenant dans la plupart des cas à une classe socio-économique moyenne (73,3%, soit n=324).

La majorité de ces patients (79,2%) présentent un niveau d'études pré-baccalauréat, moyen ou faible dans respectivement 54,5% (n=241) et 24,7% (n=109) des cas (**figure 11**).

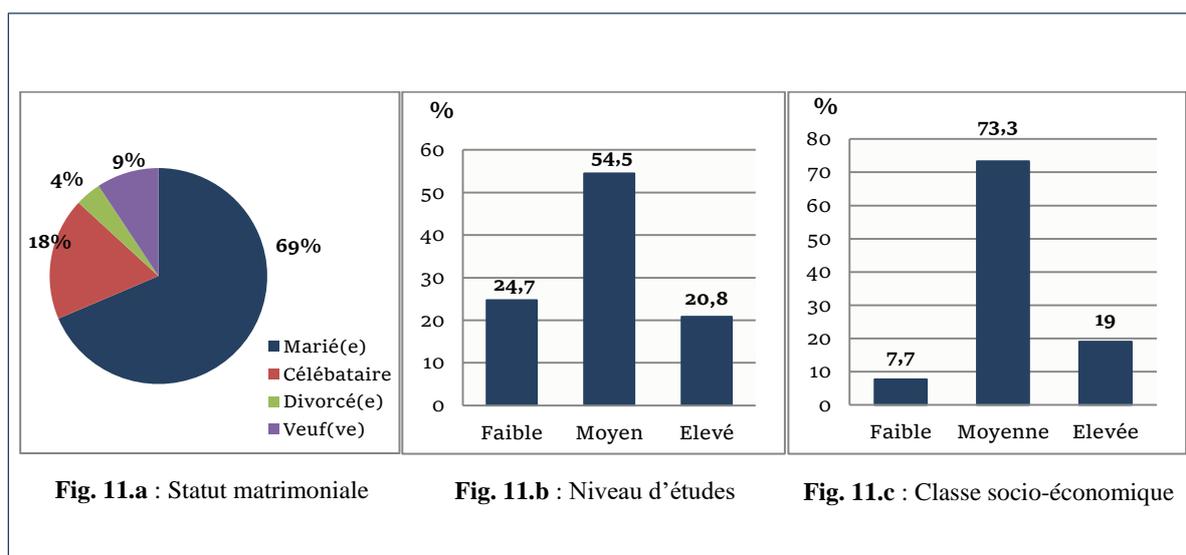


Fig. 11 : Caractéristiques générales du profil sociétal des patients

2.1.4. Classification ASA et comorbidités

Les antécédents médicaux pathologiques sont présents chez 31,9% (n=141) des patients de l'échantillon étudié.

Selon le score de risque anesthésique de l'ASA (*American Society of Anesthesiologists*), ces patients sont majoritairement répertoriés en classe ASA II (n=123), ce qui représente 87,2% (soit 27,8% du total de l'échantillon) contre seulement 18 malades classés ASA III, soit 4,1% (**figure 12**).

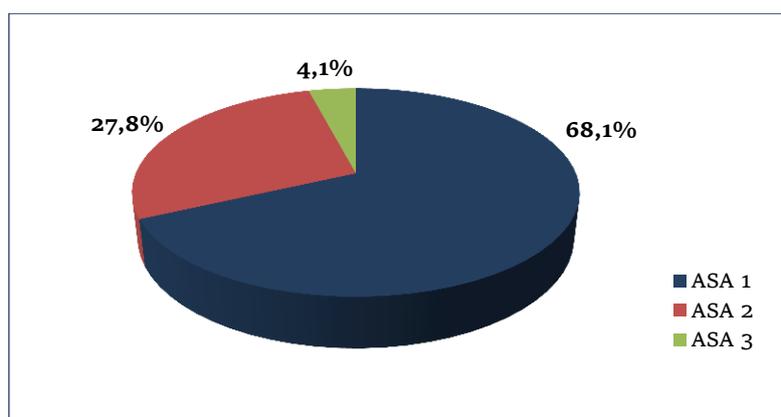


Fig. 12 : Répartition des patients selon le score ASA

Parmi ces antécédents, l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète sont les morbidités les plus fréquentes, représentant les deux tiers des cas recensés (n=129 d'un total de 194 cas chez 141 patients).

Les maladies respiratoires et cardiaques occupent le deuxième rang, avec un total de 38 cas (19,6%) (**tableau 8 et figure 13**).

Tableau 8 : Principaux antécédents médicaux des patients

Maladies chroniques	Cas observés (n)	Pourcentage (%)	Pourcentage chez les patients avec antécédents (%)	Pourcentage dans l'échantillon (%)
Hypertension artérielle	66	34,0	46,8	14,9
Diabète	63	32,5	44,7	14,3
Pathologies respiratoires	20	10,3	14,2	4,5
Cardiopathies	18	9,3	12,8	4,1
Autres (endocrinopathies, pathologies rénales ...etc.)	27	13,9	19,1	6,1
TOTAL	194*	100	137,6*	43,9*

* : étant entendu qu'un patient peut présenter plusieurs antécédents.

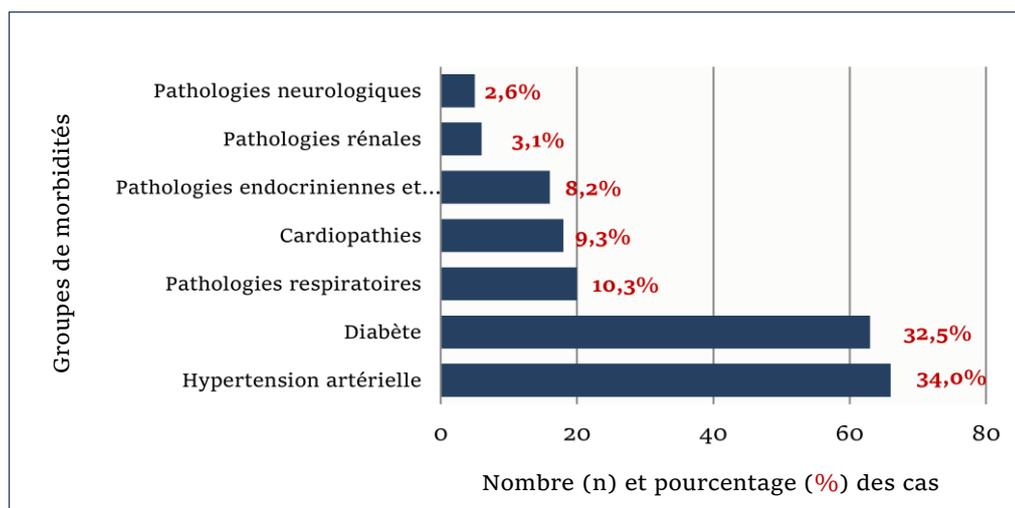


Fig. 13 : Répartition des antécédents médicaux des patients

Il est à noter que la moyenne d'âge est positivement corrélée au score ASA des patients (rho de Spearman = 0,490, $p < 0,0001$), avec également des différences très hautement significatives entre les classes ($p < 0,0001$; voir figure 14).

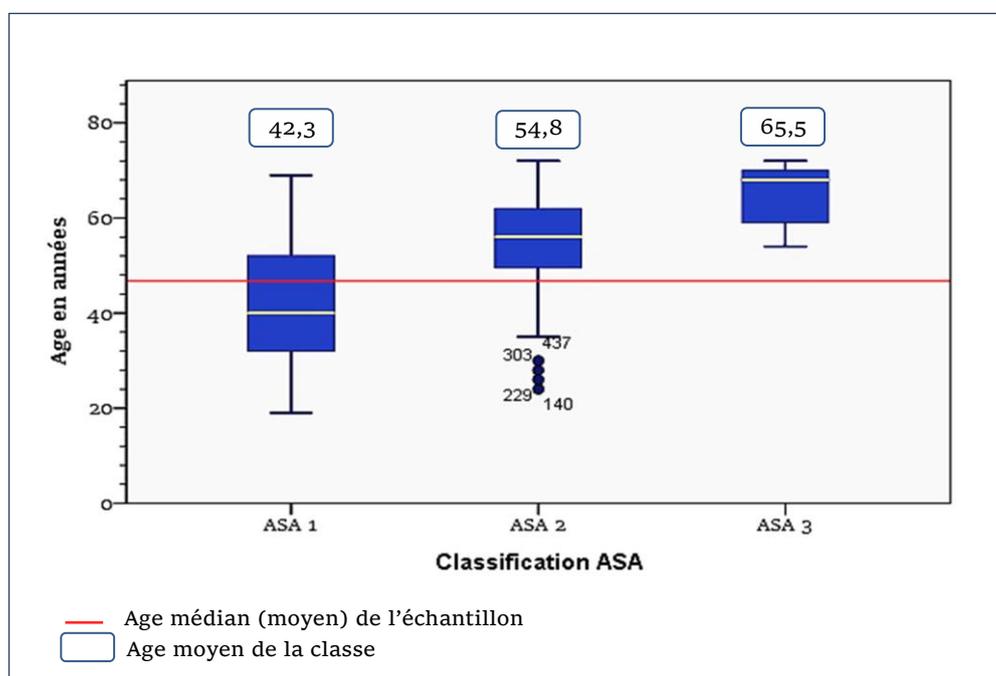


Fig. 14 : Age moyen (médian) des patients selon le score ASA

2.1.5. Statut pondéral

L'indice de masse corporelle (BMI) moyen des patients est de 23,35 kg/m² (DS=2,97), avec une médiane de 23,00 et des extrêmes allant de 17,5 à 36,4 kg/m².

Selon la classification de l'OMS, la majorité des patients de notre échantillon, soit 76,7% (n=339) ont une corpulence normale, et seulement 5,2% (n=23) sont classés obèses (tableau 9).

Tableau 9 : Répartition des malades selon l'indice de masse corporelle

Classe de BMI	Désignation	Effectif (n)	Pourcentage (%)	Pourcentage cumulé (%)
< 18,5	Maigre ou amaigrissement	28	6,3	6,3
[18,5 ; 24,9[Poids normal	339	76,7	83,0
[25,0 ; 29,9[Surpoids	52	11,8	94,8
[30,0 ; 34,9[Obésité classe I ou modérée	20	4,5	99,3
[35,0 ; 39,9[Obésité classe II ou sévère	3	0,7	100,0
TOTAL	/	442	100,0	/

BMI : *Body Mass Index*, exprimé en kg/m² (selon la classification de l'OMS).

2.1.6. Antécédents chirurgicaux et profil chirurgical actuel

Sur l'ensemble de l'échantillon, soixante-dix patients (15,8%) présentent des antécédents chirurgicaux divers. La majorité de ces patients, soit 71,4% (n=50) n'ont subi, jusqu'au moment de l'étude, qu'une seule intervention chirurgicale (**figure 15.a**).

Nous avons également recensé 33 cas (7,5%) de ré-interventions au niveau du même site opératoire (reprise et/ou récurrence), dont le plus grand nombre se rapportait aux chirurgies abdomino-pelvienne et herniaire (respectivement 16 et 12 cas, représentant ainsi 48,5% et 36,4% de ces ré-interventions).

La chirurgie tumorale est réalisée chez 46,2% de nos patients (n=204). Elle a constitué la proportion prédominante du volume d'activité opératoire concernant la chirurgie

mammaire, abdomino-pelvienne et thoracopulmonaire, soit 78,8% de l'activité globale de ces trois modèles chirurgicaux (**figure 15.b**).

L'âge moyen des patients est significativement plus élevé chez les patients cancéreux que chez les non cancéreux (respectivement 51,2 ans contre 42,9 ans, $p < 0,0001$).

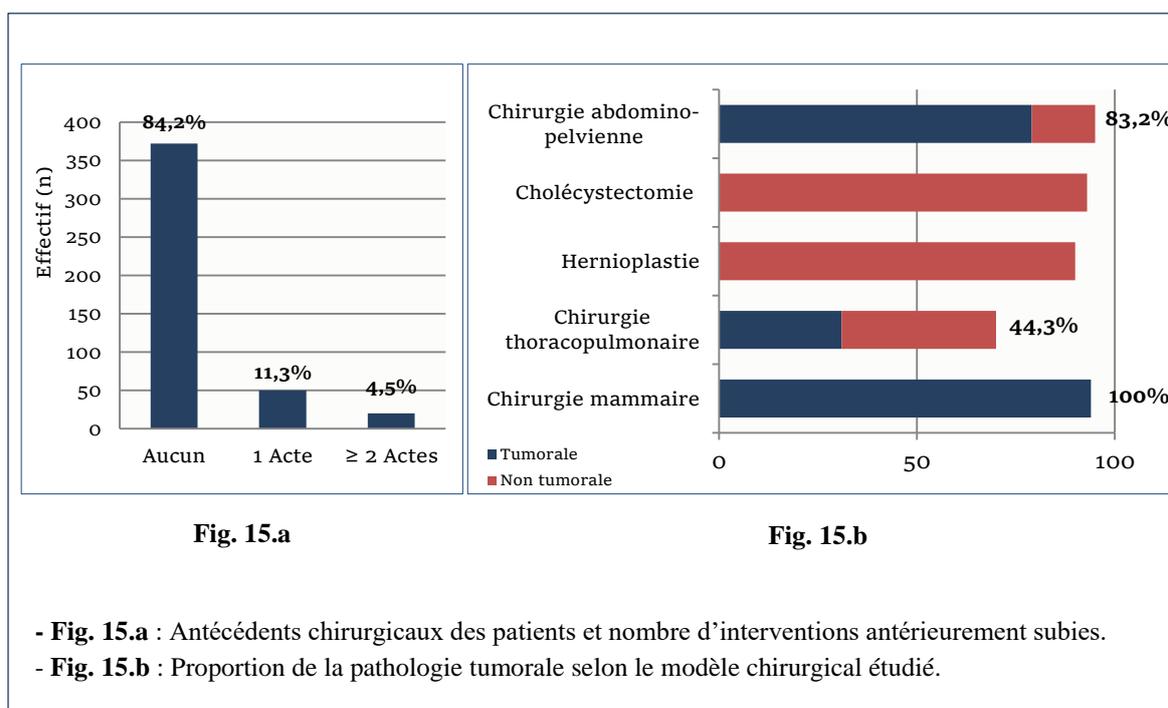


Fig. 15 : Profil chirurgical préopératoire des patients

2.1.7. Chimio- et/ou radiothérapie préopératoire et habitudes toxiques

Parmi les patients opérés pour des pathologies néoplasiques (n=204), on a dénombré 79 cas (38,7%) qui ont bénéficié d'une chimio- et/ou radiothérapie préopératoire, représentant ainsi 17,9% du total de l'échantillon.

La répartition, en fonction du type de chirurgie considérée, est décrite dans la figure 16.

Pour ce qui est des habitudes toxiques, le tabagisme et la consommation d'alcool ont été respectivement répertoriés chez 28,3% (n=125) et 12,4% (n=55) des patients. L'association entre les deux est observée dans 22 cas.

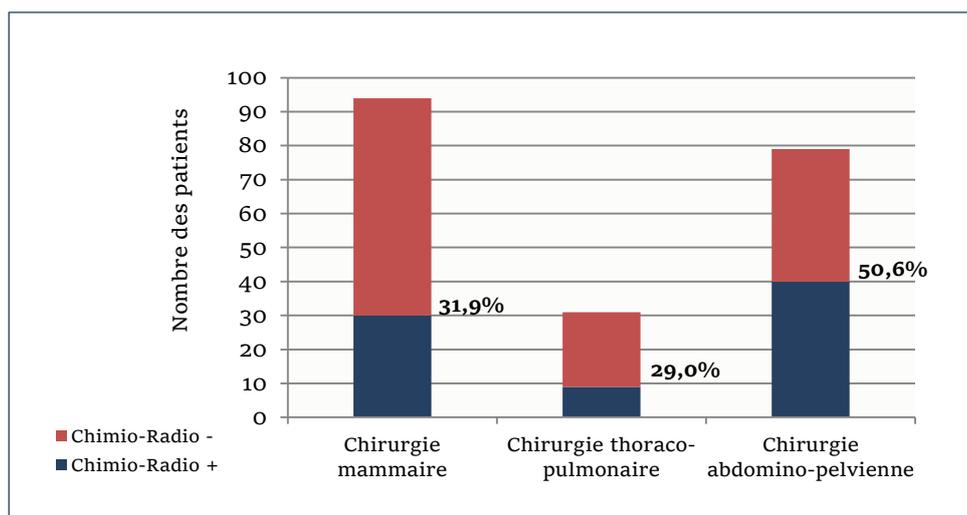


Fig. 16 : Proportion de chimio-radiothérapie préopératoire selon le type de chirurgie

2.2. Caractéristiques psychologiques

2.2.1. Etats anxio-dépressifs et surmenage

Le profil psychologique des patients de l'échantillon, évalué par l'interrogatoire et l'usage du questionnaire HADS (*The Hospital Anxiety and Depression Scale*), est caractérisé par :

- La présence d'états anxieux chez 10,6% des patients (n=40) ;
- La présence de tendances ou d'états dépressifs avérés chez 8,5% des patients (n=32).
- Les états de surmenage ou “burn-out” ont été recensés dans 29 cas (6,6%).

Etant entendu qu'un patient peut présenter plus d'un trouble, nous avons répertorié les associations suivantes :

- Neuf (09) cas d'association anxiété – dépression ;
- Six (06) cas d'association anxiété – surmenage ;
- Deux (02) cas d'association dépression – surmenage ; et
- Seulement un (01) cas de présence des trois troubles chez un même patient.

Notons que l'auto-évaluation par le questionnaire HADS a été réalisée chez 377 patients (85,3% de l'échantillon). Ceci est due à la non compréhension des questions (questionnaire comportant plusieurs items) par certains participants, notamment les sujets âgés illettrés ou les patients à très faible niveau d'étude.

Le tableau ci-dessous (**tableau 10**) résume les résultats métriques de cette dernière.

Tableau 10 : Résultats d'évaluation à l'aide du questionnaire HADS (n des patients = 377)

	Moyenne (DS)	Médiane	(Q1 ; Q3)	(Min ; Max)
HADS-A*	5,5 (2,0)	5,0	(4 ; 6)	(2 ; 15)
ANXIETE + (n=40)	10,0 (1,8)	10,0	(9 ; 11)	(8 ; 15)
ANXIETE –	5,0 (1,2)	5,0	(4 ; 6)	(2 ; 7)
HADS-D*	4,8 (2,1)	4,0	(3 ; 6)	(2 ; 15)
DEPRESSION + (n=32)	10,0 (1,7)	10,0	(9 ; 11)	(8 ; 16)
DEPRESSION –	4,3 (1,3)	4,0	(4 ; 6)	(2 ; 7)
HADS-Total*	10,3 (3,4)	10,0	(3 ; 5)	(4 ; 24)

- *: Sous-scores pour anxiété et dépression et score HADS total chez l'ensemble des patients évalués (N=377)
- La répartition de ces variables n'est pas symétrique et ne répond pas à une distribution normale (test de Shapiro-Wilk, $p < 0,0001$).

L'analyse descriptive bivariée nous a permis de mettre en évidence que :

- Il existe une corrélation positive relativement forte et très hautement significative entre les sous-scores HADS-A et HADS-D (rho de Spearman = 0,535, $p = 2.99e^{-29}$).
- La fréquence (proportion) des états d'anxiété et de dépression est notablement plus élevée chez les femmes que chez les hommes, chez les patients âgés de 35 à 65 ans et dans les chirurgies tumorales. A noter que, pour les tendances ou états dépressifs, il n'existe pas de différence de proportion selon le sexe (**tableau 11**).
- Le HADS total (moyenne et médiane) diffère en fonction du type et de la nature tumorale ou non de la chirurgie, avec particulièrement des scores plus élevés pour la chirurgie abdomino-pelvienne, mammaire et thoracopulmonaire, ainsi que pour les pathologies tumorales (des valeurs $p < 0,0001$).
- Le score HADS varie également en fonction du sexe et de la classe d'âge des patients ; il est significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes, et chez les patients dont l'âge est compris entre 35 et 65 ans ($p < 0,0001$).

Tableau 11 : Fréquences d'états d'anxiété et de dépression préopératoires selon le sexe, la classe d'âge, le type et nature de la chirurgie (avec test d'indépendance)

Variable de regroupement		HADS-A + (%)	<i>p</i>	HADS-D + (%)	<i>p</i>
Sexe	Homme	6,6	0,0042	8,0	0,710
	Femme	15,8		9,1	
Classe d'âge	< 35 ans	0,0	< 0,0001*	2,1	0,0064*
	[35 ; 50[ans	13,4		14,1	
	[50 ; 65[ans	16,0		8,0	
	≥ 65 ans	7,1		0,0	
Nature tumorale	Oui	16,5	0,0012	12,2	0,0234
	Non	6,1		5,6	

- * : Valeurs obtenues par le test exact de Fisher.
- HADS-A + et HADS-D + : fréquence des états d'anxiété et de dépression dans les différents groupes analysés.

2.2.2. Catastrophisme et anxiété préopératoire

Le questionnaire d'évaluation du catastrophisme, PCS (*Pain Catastrophizing Scale*), a été accompli chez seulement 332 patients, soit 75,1% du total de l'échantillon (pour les mêmes raisons précédemment décrites concernant le score HADS).

Parmi ces patients, quarante-trois (13,0%) éprouvent des sentiments et comportements de catastrophisme avec un PCS ≥ 30 (Score moyen de $31,9 \pm 1,8$).

Quant à l'anxiété pré-interventionnelle, évaluée à l'aide du questionnaire APAIS (*The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale*), elle a été répertoriée chez 123 patients (27,8%), avec un score moyen de $12,5 \pm 0,9$ (**tableau 12**).

Tableau 12 : Résumé des données d'évaluation du catastrophisme et de l'anxiété préopératoire

	Moyenne (DS)	Médiane	(Min ; Max)
PCS TOTAL* (n=332)	13,9 (9,1)	10,0	(3 ; 36)
- PCS \geq 30 (Score +)**	31,9 (1,8)	32,0	(30 ; 36)
- PCS < 30 (Score -)	10,9 (5,8)	10,0	(3 ; 26)
APAIS TOTAL* (n=442)	9,0 (2,6)	8,0	(4 ; 16)
- APAIS \geq 11 (Score +)**	12,5 (0,9)	12,0	(11 ; 16)
- APAIS < 11 (Score -)	7,6 (1,5)	8,0	(4 ; 10)

* : Valeurs concernant l'ensemble des patients ayant accompli le questionnaire (n=332 pour PCS et n=442 pour APAIS).

** : Valeurs dans le groupe des patients présentant le catastrophisme (n=43).

*** : Valeurs dans le groupe des patients présentant un niveau élevé d'anxiété (n=123).

En analyse bivariée, on a constaté que :

- Plus de 80% des cas de catastrophisme et d'anxiété préopératoire sont recensés chez les patients âgés de 35 à 65 ans. En effet, environ la moitié des cas sont notés dans la seule classe d'âge de 35 à 50 ans (21 cas de catastrophisme, soit 48,8% et 61 cas d'anxiété, soit 49,6%).
- La fréquence de l'anxiété préopératoire diffère significativement en fonction du sexe, de la classe d'âge, du type et de la nature tumorale ou non de la pathologie à opérer. En revanche, pour le catastrophisme, les résultats des tests d'indépendance ne permettent pas de conclure l'existence de telle différence (**tableau 13**).
- La comparaison des moyennes de PCS et APAIS, en fonction des paramètres précités (sexe, âge, modèle chirurgical et caractère néoplasique de la pathologie), révèle des différences très significatives (des valeurs $p < 0,01$), avec des scores sensiblement plus élevés chez les mêmes catégories des patients qui présentent les fréquences les plus marquées.
- Enfin, notons que les scores de PCS et APAIS sont significativement corrélés (rho de Spearman = 0,621, $p = 8,99E^{-34}$). Chacun de ces deux scores présente également une corrélation de force moyenne, mais très hautement significative, avec le HADS total et le HADS-anxiété (**figure 17**).

Tableau 13 : Fréquences du catastrophisme–anxiété préopératoire selon le sexe, la classe d’âge, le type et nature de la chirurgie (avec test d’indépendance)

Variable de regroupement		Proportion de PCS + (%)	<i>p</i>	Proportion de APAIS + (%)	<i>p</i>
Sexe	Homme	10,9	0,224	20,9	0,0003
	Femme	15,4		36,4	
Classe d’âge	< 35 ans	8,6	0,539 *	22,7	< 0,0001
	[35 ; 50[ans	15,3		42,4	
	[50 ; 65[ans	13,9		24,8	
	≥ 65 ans	7,7		4,2	
Type de chirurgie	Mammaire	15,7	0,512	31,9	< 0,0001
	Thoracique	14,0		27,1	
	Hernioplastie	7,4		11,1	
	Cholécystectomie	11,4		24,7	
	Abdominopelvienne	16,4		43,2	
Nature tumorale	Oui	16,0	0,151	35,3	0,0012
	Non	10,6		21,4	

- * : Valeur obtenue par le test exact de Fisher.

- PCS + et APAIS + : fréquence de catastrophisme et d’anxiété préopératoire dans les différents groupes analysés.

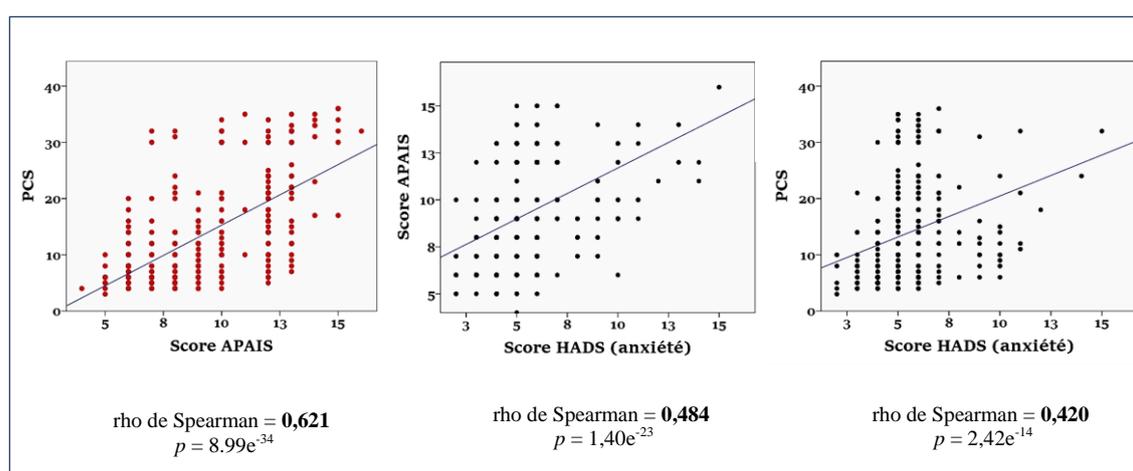


Fig.17 : Corrélations entre les scores APAIS, PCS et HADS–A (anxiété)

2.3. Histoire douloureuse préopératoire

2.3.1. Antécédents de douleurs chroniques préopératoires

Les antécédents d’algies chroniques sont retrouvés chez 81 malades, déterminant ainsi une prévalence de 18,3% (IC95 : [14,8 ; 22,3]).

Parmi ces patients douloureux chroniques, ceux dont l’âge est compris entre 50 et 65 ans présentent la fréquence (proportion) la plus élevée, soit 31,4% (n=48) (**figure 18**).

De même, la proportion de ces algies est particulièrement plus marquée chez les malades ayant des antécédents chirurgicaux que chez ceux qui n’ont jamais été opérés (respectivement 45,7% contre 13,2%, $p < 0,0001$; voir **figure 19**).

Ces algies chroniques préopératoires sont de nature neuropathique (DN) dans 8,6% des cas (n=7/81).

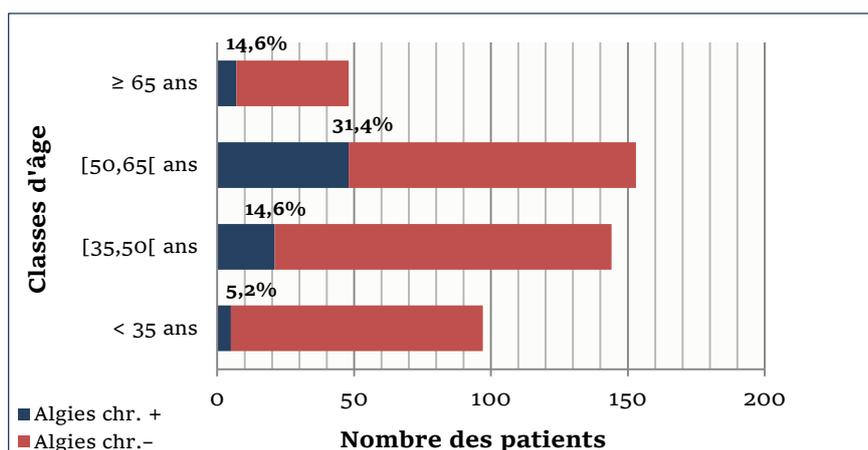


Fig. 18 : Fréquence des antécédents d’algies chroniques préopératoires selon la classe d’âge

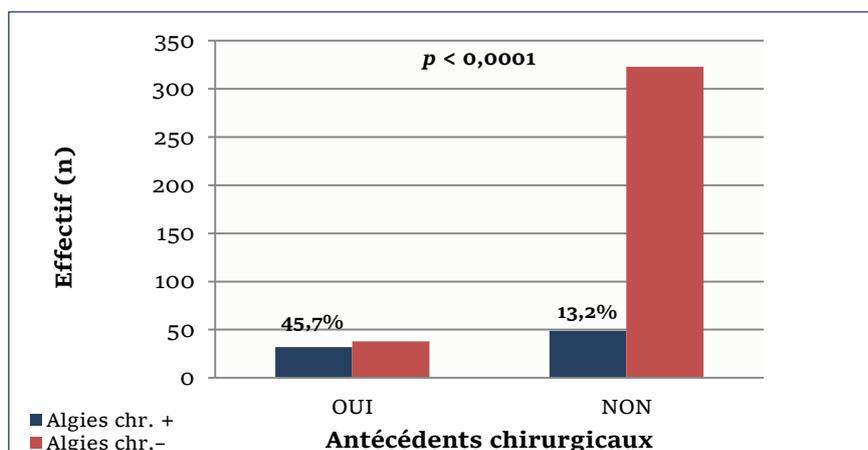


Fig. 19 : Fréquence des algies chroniques selon la présence d’antécédents chirurgicaux

2.3.2. Douleur préopératoire au site chirurgical

Dans notre échantillon, la présence d'une douleur préopératoire au site chirurgical a été recensée chez 37,8% (n = 167) des patients.

Évaluée à l'aide de l'échelle numérique simple (ENS), l'intensité moyenne de cette douleur est de $3,7 \pm 1,5$; avec une médiane de 3,0 et des extrêmes allant de 1 à 8.

Le caractère neuropathique de la douleur est noté chez 12,6% de ces patients (n = 21). Cette composante neuropathique est particulièrement plus marquée dans les sous-populations de la chirurgie mammaire et herniaire.

Les principales caractéristiques de la douleur préopératoire, décrite dans les différents modèles chirurgicaux étudiés, sont résumées dans le tableau 14.

En fonction de son intensité, cette douleur est qualifiée de faible dans 56,9% des cas (n=95) et modérée à sévère dans 43,1% des cas, dont 6,0% de formes sévères (**figure 20**).

Tableau 14 : Fréquence, intensité et composante neuropathique de la douleur préopératoire au site à opérer selon les différents types de chirurgie

	Chirurgie mammaire	Chirurgie thoracique	Hernioplastie	Cholécystectomie	Chirurgie abd-pelv	TOTAL
Nombre et proportion						
Nombre de cas (n)	33	22	25	42	45	167
Proportion (%)	35,1	31,4	27,8	45,2	47,4	37,8
Intensité selon EN						
Moyenne (\pm DS)	3,8 (1,5)	3,4 (1,4)	3,3 (0,9)	3,5 (1,7)	4,2 (1,7)	3,7 (1,5)
Médiane	3,0	3,0	3,0	3,0	4,0	3,0
Proportion de la DN (%)						
	21,2	13,6	16,0	4,8	11,1	12,6
DN : douleur neuropathique définie par un score $DN_2 \geq 3$.						

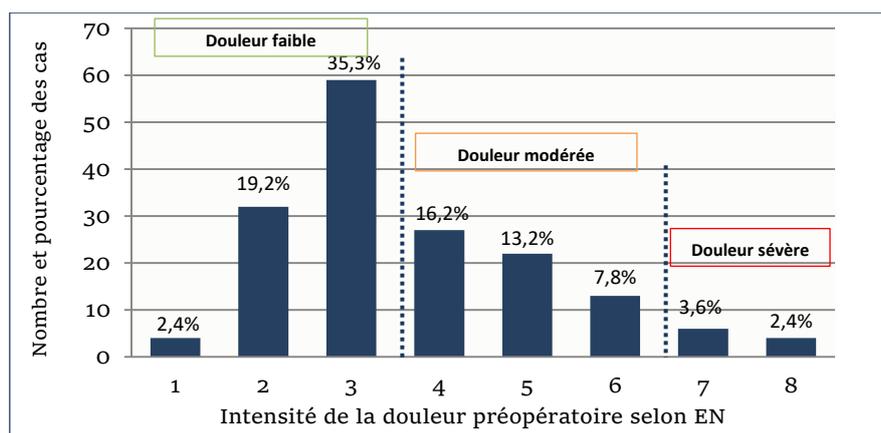


Fig. 20 : Intensité et classification de la douleur préopératoire au site chirurgical

En analyse bivariée, nous avons révélé que :

- La fréquence de la douleur préopératoire diffère significativement en fonction de l'âge, du type de chirurgie et chez les patients programmés pour une récurrence (ou reprise) chirurgicale (**tableau 15**).

Tableau 15 : Fréquences de la douleur préopératoire selon le sexe, la classe d'âge, le type et les caractéristiques de la chirurgie (avec test d'indépendance)

Variable de regroupement		fréquence de la douleur préopératoire (%)	<i>p</i>
Sexe	Homme	35,7	0,306 (NS)
	Femme	40,4	
Classe d'âge	< 35 ans	28,9	0,0036
	[35 ; 50[ans	45,1	
	[50 ; 65[ans	41,8	
	≥ 65 ans	20,8	
Type de chirurgie	Mammaire	35,1	0,0245
	Thoracique	31,4	
	Hernioplastie	27,8	
	Cholécystectomie	45,2	
	Abdominopelvienne	47,4	
Chirurgie pour récurrence (reprise)	Oui	54,5	0,0389
	Non	36,4	
Nature tumorale	Oui	40,2	0,333 (NS)
	Non	35,7	

En effet, plus des trois quarts des cas de douleur préopératoire (77,2% ; soit $n = 129$) ont été recensés chez les patients dont l'âge est compris entre 35 et 65 ans. Au même titre, les chirurgies abdominopelvienne et vésiculaire sont reconnues comme étant à l'origine de 52,1% ($n = 87$) des cas.

- Les scores moyens d'intensité de la douleur (EN moyenne) sont relativement plus élevés chez les patients âgés de moins de 50 ans, en comparaison avec les autres tranches d'âge (**figure 21**). Cette différence est toutefois modérée et située à la marge de la signification statistique ($p = 0,053$, selon le test non paramétrique d'ANOVA de Kruskal-Wallis).
- En fait, l'intensité de la douleur préopératoire est négativement corrélée à l'âge des patients (coefficient rho de Spearman = $-0,261$) ; autrement dit, les scores d'EN sont inversement proportionnels à l'âge. Il s'agit d'une corrélation faible mais hautement significative ($p = 0,0007$).
- Enfin, il est à noter que l'association entre algies chroniques et présence de douleurs préopératoires actuelles est retrouvée chez 39 patients ; cela revient à dire que 23,4% des patients (presque un patient sur quatre), ayant éprouvé des douleurs au niveau du site à opérer, avaient des antécédents de douleurs chroniques (c'est-à-dire une expérience douloureuse antérieure).

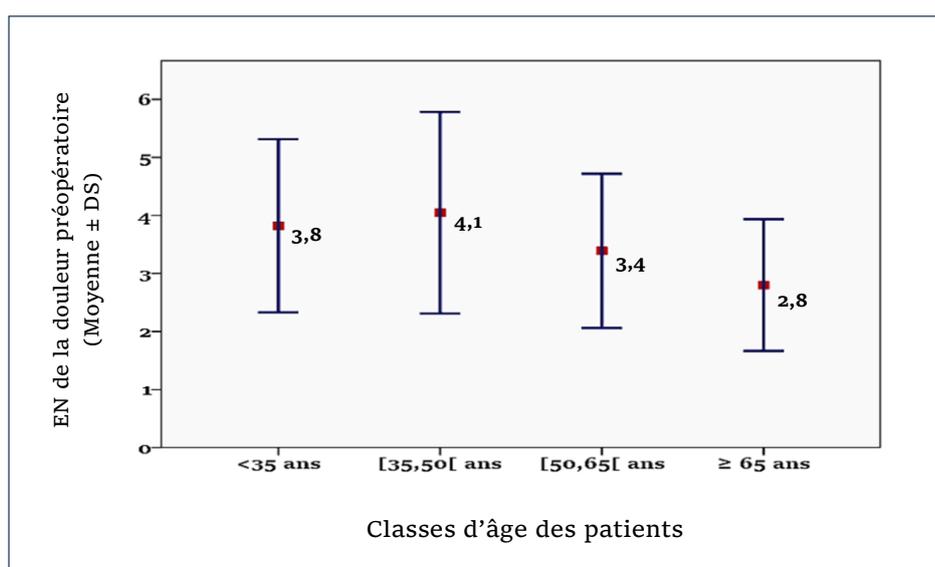


Fig. 21 : Intensité de la douleur préopératoire (EN) au site chirurgical selon la classe d'âge

2.3.3. Antécédents de médication anti-douleur

La notion de médication antalgique préopératoire a été répertoriée chez 31,2% des patients de l'échantillon (n = 138), dont 6,1% (n = 27) sont des consommateurs, à des degrés divers, d'opiacés ou apparentés (**figure 22**).

Ainsi, le recours aux antalgiques forts (paliers II et III selon l'OMS) constitue environ 20% des cas d'usage des traitements antidouleur en préopératoire.

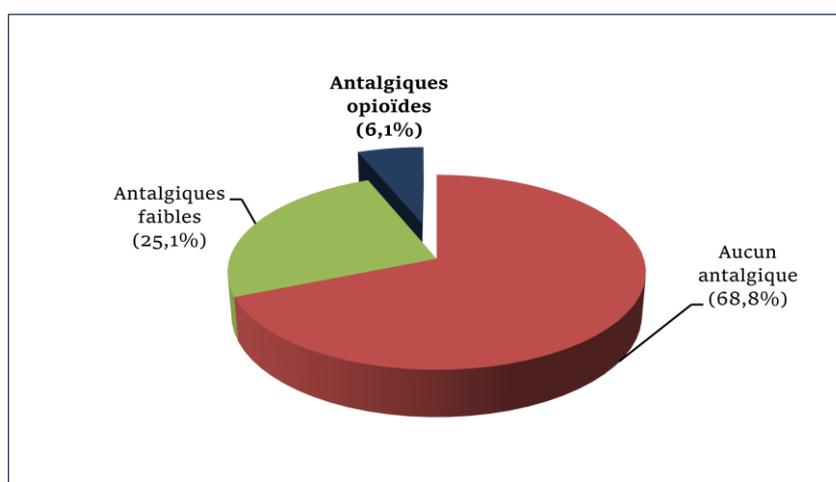


Fig. 22 : Proportions d'usage et nature des traitements antidouleur en préopératoire

Le recours aux opiacés est particulièrement plus fréquent dans le groupe de chirurgie abdomino-pelvienne (12,6%, soit n = 12). Autrement dit, ce groupe de patients (n = 12) représente à lui seul 44,4% des cas d'usage des opiacés (**figure 23**).

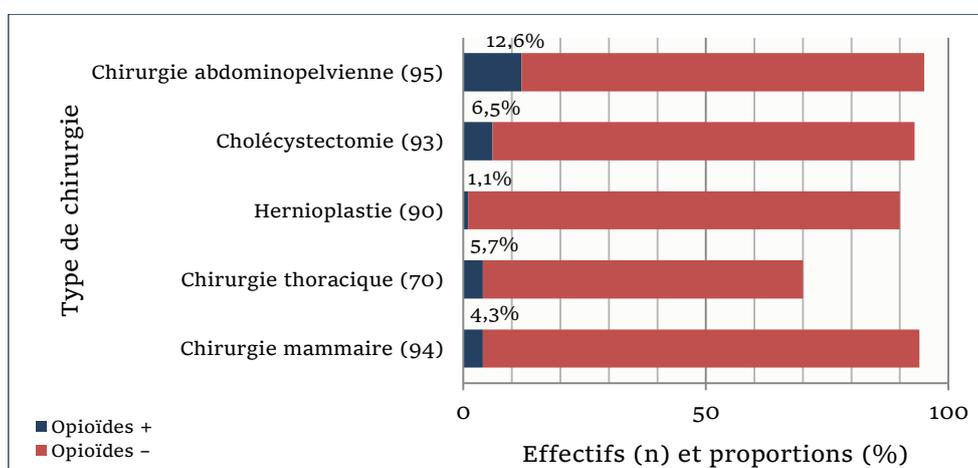


Fig. 23 : Fréquence de recours aux opiacés selon le type de chirurgie

2.4. Comparabilité initiale des groupes de l'étude

Etant donné que notre étude a revêtu l'aspect d'un essai clinique randomisé (ECR), la comparabilité des deux groupes (groupe "contrôle" et groupe "interventionnel") ainsi que l'homogénéité de distribution des caractéristiques des patients ont été évaluées et vérifiées en se servant de différents tests statistiques.

Ainsi, en matière du nombre des participants inclus dans chaque groupe, le rapport ou ratio de randomisation était très proche de 1 ($n_B / n_A = 1,1$) aux différentes étapes de suivi des patients, d'évaluation et d'analyse des données (cf. flow-chart de l'étude, page 64).

Le tableau 16 récapitule l'ensemble des caractéristiques préopératoires de l'échantillon étudié, et indique qu'elles sont en fait équitablement réparties entre les deux groupes de l'essai.

Il convient de mentionner que cette équivalence des caractéristiques initiales des deux groupes est également vérifiée et est présente pendant les autres temps d'évaluation (sixième et neuvième mois).

Tableau 16 : Récapitulatif des principales caractéristiques préopératoires des patients et comparabilité des deux groupes de l'étude

Données préopératoires	Tous les patients (n = 442)	Groupe A "contrôle" (n = 205)	Groupe B "interventionnel" (n = 237)	p
Sexe, n (%)				
Homme	244 (55,2)	112 (54,6)	132 (55,7)	0,503
Femme	198 (44,8)	93 (45,4)	105 (44,3)	
Age en années (moyenne ± DS)	46,7 (13,6)	46,3 (13,9)	47,1 (13,4)	0,483
Situation familial, n (%)				
Marié (e)	303 (68,6)	144 (70,2)	159 (67,1)	0,476
Autres	139 (31,4)	61 (29,8)	78 (32,9)	
Niveau d'études, n (%)				
Faible (≤ 7 ans)	109 (24,7)	52 (25,4)	57 (24,1)	0,905
Moyen (de 8 à 12 ans)	241 (54,5)	112 (54,6)	129 (54,4)	
Elevé (≥ 13 ans)	92 (20,8)	41 (20,0)	51 (21,5)	
Classification ASA, n (%)				
ASA I	301 (68,1)	137 (66,8)	164 (69,2)	0,604
ASA II	123 (27,8)	61 (29,8)	62 (26,2)	
ASA III	18 (4,1)	7 (3,4)	11 (4,6)	
BMI (moyenne ± DS)	23,4 (3,0)	23,6 (3,0)	23,2 (2,9)	0,065
Antécédents chirurgicaux, n (%)	70 (15,8)	34 (16,6)	36 (15,2)	0,689
Chirurgie tumorale, n (%)	204 (46,2)	97 (47,3)	107 (45,1)	0,648
Notion de reprise (récidive), n (%)	33 (7,5)	16 (7,8)	17 (7,2)	0,801
Chimio-radiothérapie préop, n (%)	79 (38,7)	39 (40,2)	40 (37,4)	0,679

Tableau 16 : Récapitulatif des principales caractéristiques préopératoire des patients et comparabilité des deux groupes de l'étude (suite)

Données préopératoires	Tous les patients (n = 442)	Groupe A "contrôle" (n = 205)	Groupe B "interventionnel" (n = 237)	p
Anxiété / dépression, n (%)				
Anxiété (HADS-A ≥ 8)	40 (10,6)	19 (11,2)	21 (10,1)	0,746
Dépression (HADS-D ≥ 8)	32 (8,5)	16 (9,4)	16 (7,7)	0,560
Catastrophisme, n (%)	43 (13,0)	23 (14,6)	20 (11,5)	0,407
Anxiété préopératoire, n (%) Score APAIS ≥ 8	123 (27,8)	53 (25,9)	70 (29,5)	0,389
Antécédents d'algies chroniques préopératoires, n (%)	81 (18,3)	39 (19,0)	42 (17,7)	0,724
Douleur préopératoire, n (%)	167 (37,8)	74 (36,1)	93 (39,2)	0,497
Intensité douleur préop (n, %)				
Faible	95 (56,9)	44 (56,4)	51 (57,3)	0,515 ^{***}
Modérée	62 (37,1)	31 (39,7)	31 (34,8)	
Sévère	10 (6,0)	3 (3,8)	7 (7,9)	
Douleur neuropathique préopératoire, n (%)	27 (6,1)	13 (6,3)	14 (5,9)	0,849
Opioides préopératoires au long cours (n, %)	27 (6,1)	14 (6,8)	13 (5,5)	0,556
Douleur neuropathique préopératoire, n (%)	27 (6,1)	13 (6,3)	14 (5,9)	0,849
Opioides préopératoires au long cours (n, %)	27 (6,1)	14 (6,8)	13 (5,5)	0,556

3. Etude analytique et comparative

Afin d'être en lien avec les objectifs et les critères de jugement de la recherche, nous avons fondé l'analyse comparative des données sur une approche qui comporte trois volets :

Le premier porte sur la détermination de l'incidence des douleurs chroniques postopératoires (DCPO), à la fois dans l'échantillon global et dans chaque type de chirurgie, avec une comparaison des résultats entre les deux groupes de l'essai (les données de ce volet nous amènent à répondre à l'hypothèse principale de l'étude).

Le second volet s'attache à identifier les facteurs de risque de chronicisation de la douleur postopératoire dans la population étudiée. Ceci sous-entend une comparaison préalable, par tests d'analyses bivariées, des différentes données périopératoires recueillies entre les groupes de patients avec et sans douleur chronique, suivie d'une analyse multivariées par régression logistique binaire qui permet de discerner, d'une manière significative, les facteurs de risques les plus déterminants.

Dans le troisième, on s'est intéressé à achever certaines analyses complémentaires qui servent à comparer les deux groupes de l'étude en termes de :

- Caractéristiques de la douleur postopératoire au cours des différents temps d'évaluation ;
- Incidence de la composante neuropathique des douleurs postopératoires ;
- Evaluation de la satisfaction des patients au sujet de la qualité de prise en charge analgésique, et de l'appréciation globale de leur expérience douloureuse après chirurgie ;
- Degré de retentissement de la douleur chronique sur les différents champs de la vie quotidienne des patients.

Il est à noter que l'ensemble des résultats des deux derniers volets sont en rapport avec les objectifs et les critères de jugement secondaires de l'étude.

3.1. Incidence et caractéristiques de la douleur chronique postopératoire

3.1.1. Incidence globale dans la population étudiée

Comme nous l'avons précédemment mentionné dans le protocole de l'étude, la mesure de l'incidence de chronicisation des douleurs postopératoires a été effectuée respectivement après trois, six et neuf mois (M3, M6 et M9) de chirurgie.

Ainsi, au troisième mois post-chirurgie (M3), la persistance de la douleur postopératoire a été recensée chez **164** patients de l'échantillon entier (164/442), ce qui définit un taux d'incidence de **37,1%** (IC95 : [32,6 ; 41,8]).

Les formes de douleurs modérées à sévères (ENS \geq 4) ont été rapportées chez 38 patients (23,2% des patients douloureux), soit une incidence de **8,6%** (IC95 : [6,2 ; 11,6]).

Par ailleurs, les taux d'incidence de DCPO estimés à M6 et M9 étaient respectivement de **32,2%** (IC95 : [27,8 ; 36,9]) et **27,5%** (IC95 : [23,1 ; 32,2]).

Les principales mesures d'incidence de la DCPO dans la population étudiée, à différents temps du protocole, sont résumées dans le tableau ci-dessous (**tableau 17**).

Tableau 17 : Incidence globale et selon l'intensité de la DCPO dans la population étudiée

Temps d'évaluation (Taille échantillon N)	Incidence globale de DCPO n (%) ; IC95	Incidence selon classe d'intensité Proportion (%) ; IC95	
M3 (N = 442)	164 (37,1) ; [32,6 ; 41,8]	Faible	28,5 [24,3 ; 33,0]
		Modérée à sévère	8,6 [6,2 ; 11,6]
M6 (N = 419)	135 (32,2) ; [27,8 ; 36,9]	Faible	26,7 [22,6 ; 31,2]
		Modérée à sévère	5,5 [3,5 ; 8,1]
M9 (N = 393)	108 (27,5) ; [23,1 ; 32,2]	Faible	23,7 [19,5 ; 28,2]
		Modérée à sévère	3,8 [2,2 ; 6,2]

- M3, M6 et M9 : troisième, sixième et neuvième mois (différents temps d'évaluation).
 - N : taille de l'échantillon aux différents temps d'évaluation ; n : nombre des cas recensés de DCPO.
 - IC95 : intervalles de confiance des proportions à 95%, calculés à l'aide d'une loi binomiale.

Sur la base des résultats sus-indiqués, on constate :

- Une décroissance, à première vue, modérée de l'incidence des DCPO dans le temps.
 Or, une comparaison de proportions pour série appariée, à l'aide du test Khi-deux

de McNemar, affirme l'existence de différences statistiques (en termes de baisse de fréquence) significatives.

- Une baisse parallèle de la proportion des formes modérées à sévères. En effet, sur l'ensemble des patients douloureux chroniques évalués à M3, M6 et M9, ces formes représentaient respectivement 23,2%, 17,0% et 13,9% des cas.

3.1.2. Incidence de la DCPO selon le type de chirurgie

L'incidence des douleurs chroniques varie en fonction du modèle chirurgical considéré ; elle suit une cinétique temporelle décroissante plus ou moins comparable à celle de l'incidence globale (**tableau 18**).

Les taux d'incidence les plus élevés ont été constatés dans la chirurgie thoracopulmonaire et mammaire, déterminant des différences statistiquement significatives (par exemple, à M3 et M6, ces différences de proportions donnent des valeurs *p* respectivement de 0,0009 et 0,0058).

Tableau 18 : Incidence de la DCPO selon le type de chirurgie à différents temps d'évaluation

Type de chirurgie (Taille du groupe N)	DCPO à M3 % [IC 95]	DCPO à M6 % [IC 95]	DCPO à M9 % [IC 95]
Chirurgie mammaire (N ₃ = 94, N ₆ = 90, N ₉ = 85)	45,7 [35,4 ; 56,3]	42,2 [31,9 ; 53,1]	35,3 [25,2 ; 46,4]
Chirurgie thoracique (N ₃ = 70, N ₆ = 68, N ₉ = 65)	54,3 [41,9 ; 66,3]	44,1 [32,1 ; 56,7]	36,9 [25,3 ; 49,8]
Hernioplastie (N ₃ = 90, N ₆ = 85, N ₉ = 79)	33,3 [23,7 ; 44,1]	29,4 [20,0 ; 40,3]	25,3 [16,2 ; 36,4]
Cholécystectomie (N ₃ = 93, N ₆ = 87, N ₉ = 82)	28,0 [19,1 ; 38,2]	23,0 [14,6 ; 33,2]	20,7 [12,6 ; 31,1]
Ch. Abdomino-pelvienne (N ₃ = 95, N ₆ = 89, N ₉ = 82)	28,4 [19,6 ; 38,6]	24,7 [16,2 ; 35,0]	20,7 [12,6 ; 31,1]
Echantillon entier (N ₃ = 442, N ₆ = 419, N ₉ = 393)	37,1 [32,6 ; 41,8]	32,2 [27,8 ; 36,9]	27,5 [23,1 ; 32,2]

- M3, M6 et M9 : troisième, sixième et neuvième mois (différents temps d'évaluation).
- N : nombre des patients de chaque groupe analysé, aux différents temps d'évaluation.
- n : nombre des cas recensés de DCPO.
- IC95 : intervalles de confiance à 95%, calculés à l'aide d'une loi binomiale.

Quant à l'évaluation de l'intensité douloureuse, la fréquence des formes modérées à sévères s'est avérée sensiblement dépendante du type de chirurgie. Ainsi, les proportions les plus élevées de ces formes ont été répertoriées chez les patients opérés de chirurgie thoracopulmonaire, mammaire et abdomino-pelvienne ($p < 0,05$ selon test exact de Fisher).

De manière semblable à l'incidence, nous avons observé que la fréquence des douleurs modérées à sévères (dans chaque modèle chirurgical étudié) évolue constamment selon une cinétique décroissante dans le temps (**figure 24**).

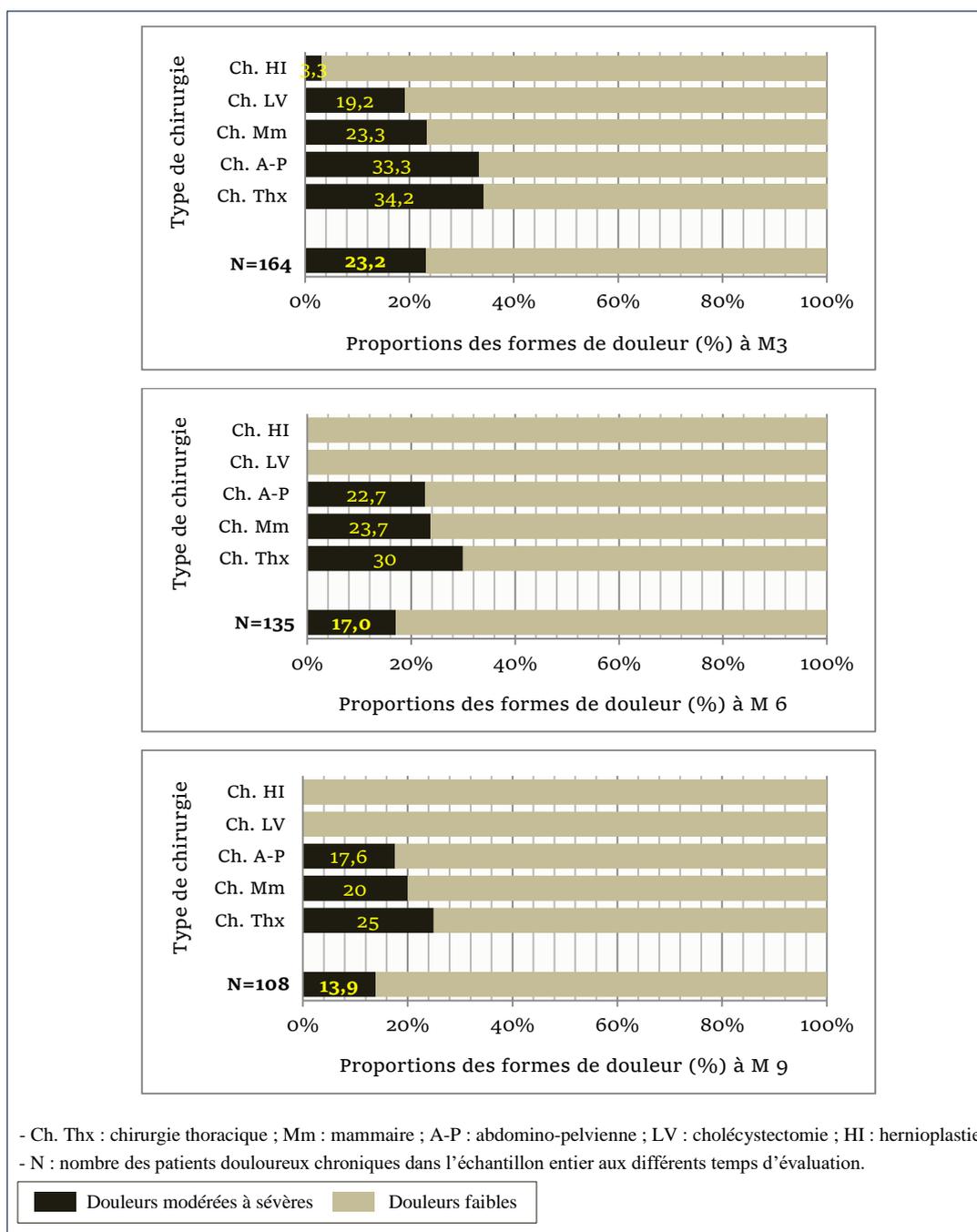


Fig. 24 : Fréquences des formes de douleurs selon les différents modèles chirurgicaux étudiés

3.1.3. Composante neuropathique

Considérant l'ensemble des patients douloureux chroniques, la prévalence de la douleur neuropathique, définie par un score $DN_2 \geq 3$, est estimée à **45,1%** (IC95 : [37,4 ; 53,1]) au troisième mois, à **37,8%** (IC95 : [29,6 ; 46,5]) au sixième mois et **34,3%** (IC95 : [25,4 ; 44,0]) au neuvième mois (voir **tableau 19**).

En outre, la proportion de la composante neuropathique diffère en fonction du type de chirurgie ; elle est particulièrement plus élevée dans la chirurgie mammaire et thoracopulmonaire où elle s'est avérée présente chez environ la moitié des patients, voire même plus (**figure 25**).

Tableau 19 : Prévalence de la DN chez les patients douloureux chroniques et dans l'échantillon entier

Temps d'évaluation	Proportion de la DN* n (%) ; [IC95]	Prévalence de la DN dans l'échantillon total % [IC95]
M3 (N = 164)	74 (45,1) ; [37,4 ; 53,1]	16,7 [13,4 ; 20,6]
M6 (N = 135)	51 (37,8) ; [29,6 ; 46,5]	12,2 [9,2 ; 15,7]
M9 (N = 108)	37 (34,3) ; [25,4 ; 44,0]	9,4 [6,7 ; 12,7]

- * Prévalence de la douleur neuropathique chez les patients douloureux chroniques, dont le nombre est N.
- M3, M6 et M9 : troisième, sixième et neuvième mois (différents temps d'évaluation).
- n : nombre des cas recensés de DN.
- IC95 : intervalles de confiance des proportions à 95%, calculés à l'aide d'une loi binomiale.

Les moyennes de score DN_2 les plus élevées ont été rapportées, par ordre décroissant, chez les patients de chirurgie thoracique, mammaire et herniaire. Ainsi, à M3 d'évaluation, les scores DN_2 moyens chez les patients présentant une douleur persistante étaient de 2,8 en chirurgie thoracique, de 2,7 en chirurgie mammaire, de 2,5 dans la hernioplastie, de 2,2 en chirurgie abdominale et 1,6 dans la cholécystectomie laparoscopique.

Des résultats analogues ont également été révélés par les évaluations au 3^{ème} et 9^{ème} mois. Le recours à l'analyse de la variance (test de Kruskal-Wallis) permet d'affirmer que ces différences sont statistiquement significatives ($p_{(M3)} = 0,001$; $p_{(M6)} = 0,006$; $p_{(M9)} = 0,003$).

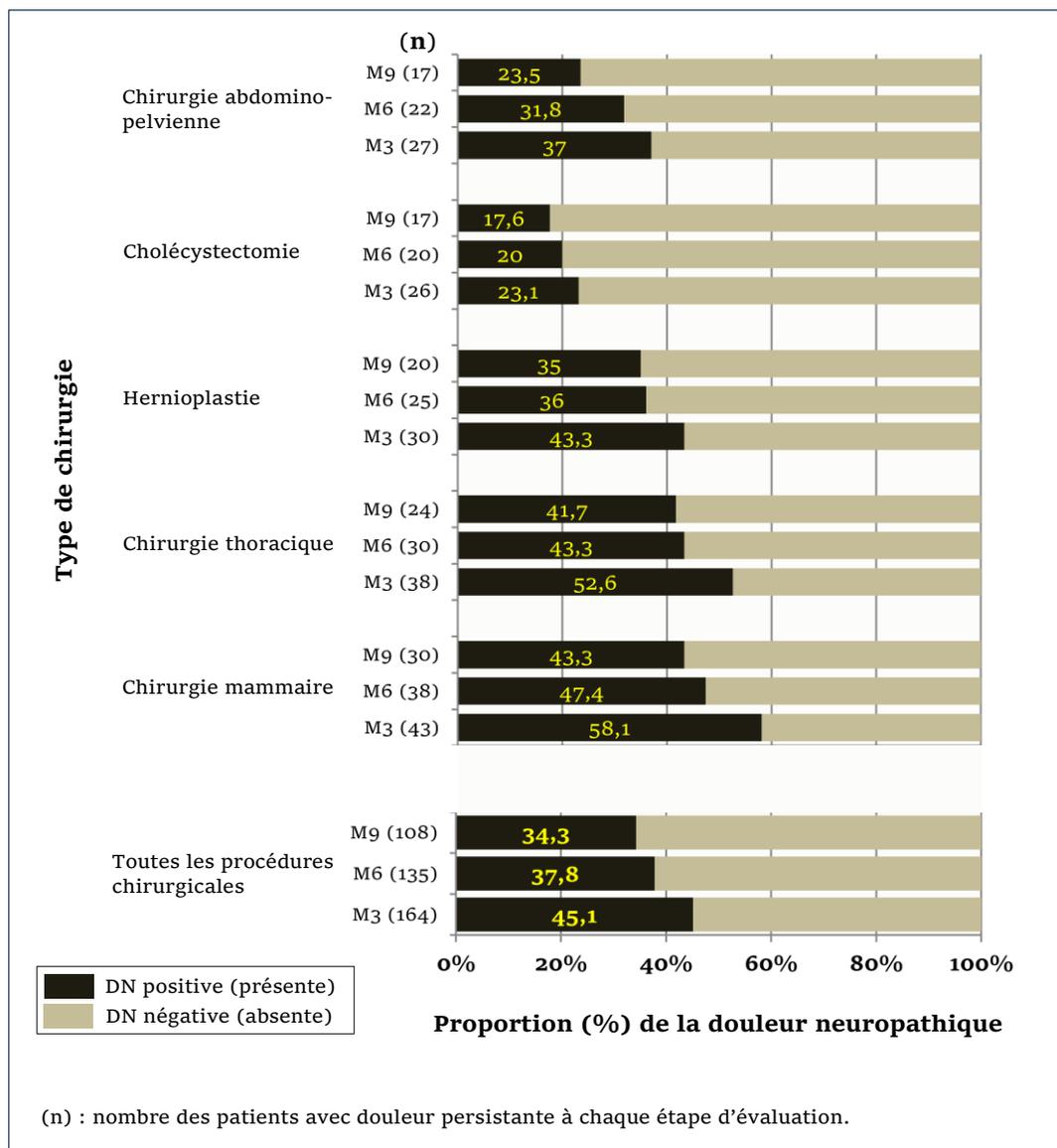


Fig. 25 : Prévalence de la douleur neuropathique chez les patients douloureux chroniques (échantillon entier et selon modèle chirurgical) à différents temps d'évaluation

Enfin, il est à noter qu'il existe un lien avéré et significatif entre le caractère neuropathique (score DN₂) et le niveau d'intensité (ENS) de la douleur postopératoire persistante.

Ceci est, d'une part, affirmé à l'aide du test de nullité du coefficient de corrélation de Spearman (à M3 : $\rho=0,413$; $p=3,90E^{-8}$, à M6 : $\rho=0,429$; $p=2,08E^{-7}$, à M9 : $\rho=0,564$; $p=2,06E^{-10}$).

D'autre part, cette relation de dépendance est reflétée par la proportion significativement plus élevée de la composante neuropathique chez les patients avec douleurs d'intensité modérée à sévère, comparativement à ceux présentant des douleurs faibles (**figure 26**).

A titre d'exemple, parmi les patients douloureux recensés au troisième mois d'évaluation (n=164), le caractère neuropathique est retrouvé dans 65,8% des cas de douleurs modérées à sévères (25/38) contre 38,9% (49/126) des cas de douleurs faibles ($p= 0,0035$; test Khi-2 de Pearson).

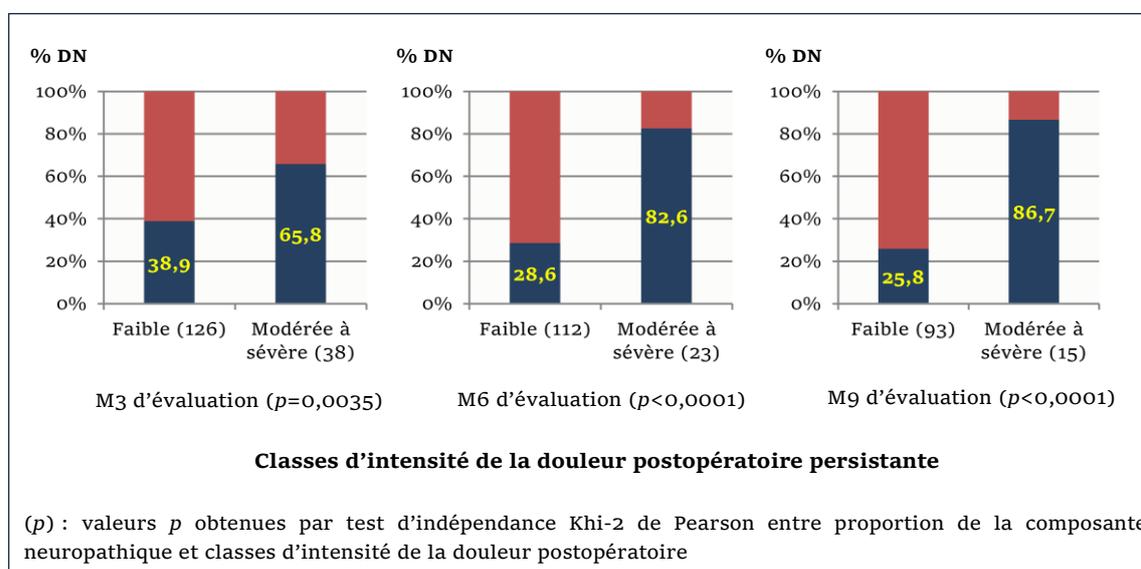


Fig. 26 : Association entre la composante neuropathique et les classes d'intensité de la DCPO

3.2. Evaluation comparative des DCPO entre les deux groupes de l'essai

Le premier objectif de cette thèse a été d'apprécier l'action préventive de l'anesthésie–analgésie locorégionale (A-ALR) sur le risque de chronicisation des douleurs postopératoires. Pour ce faire, nous avons procédé à comparer, d'une façon randomisée, deux approches de prise en charge de la douleur postopératoire dans plusieurs modèles chirurgicaux (cf. chapitre conduite du protocole, partie méthodologie).

A titre de rappel, notre hypothèse principale a été formulée comme suit : “ **les techniques d'A-ALR sont présumées avoir un impact préventif positif sur le risque de développement des douleurs chroniques après chirurgie, autrement dit ces techniques peuvent bien contribuer à réduire l'incidence de la DCPO et ses répercussions** ”.

Il s'agit donc d'une hypothèse unilatérale dont l'évaluation a été fondée sur des tests unilatéraux d'analyse statistique bivariée.

3.2.1. Comparaison de l'incidence de la DCPO dans les deux groupes

L'analyse comparative entre les deux groupes de l'essai (groupe A ou “groupe contrôle” et groupe B ou “groupe interventionnel”) a été établie sur l'évaluation des taux, à la fois, de l'incidence globale (incidence mesurée dans chaque groupe, toutes chirurgies confondues) et de l'incidence spécifique à chaque modèle chirurgical étudié.

3.2.1.1. Incidence globale

Notre hypothèse principale a été testée au moyen d'une analyse bivariée de comparaison des proportions (tests d'indépendance de khi-deux de Pearson), suivie d'une analyse de régression, avec la douleur chronique en variable dépendante et la pratique du protocole d'ALR comme variable indépendante.

Les résultats de l'évaluation comparative des incidences de douleur chronique entre les deux groupes sont rapportés dans le tableau 20.

Tableau 20 : Comparaison des taux d'incidence de la DCPO dans les deux groupes de l'essai

Temps d'évaluation	Groupe A (ALR-) n (%) ; [IC95]	Groupe B (ALR+) n (%) ; [IC95]	<i>p</i>
M3 (N _A =205 ; N _B =237)	90 (43,9) ; [37,0 ; 51,0]	74 (31,2) ; [25,4 ; 37,5]	0,0040
M6 (N _A =196 ; N _B =223)	78 (39,8) ; [32,9 ; 47,0]	57 (25,6) ; [20,0 ; 31,8]	0,0013
M9 (N _A =186 ; N _B =207)	67 (36,0) ; [29,1 ; 43,4]	41 (19,8) ; [14,6 ; 25,9]	0,0002

- N_A et N_B : nombre des patients constituant les deux groupes A et B respectivement.
- n : nombre des patients douloureux chroniques recensés dans chaque groupe (aux différents temps d'évaluation).
- *p* : valeurs de probabilité obtenues par test exact unilatéral.
- IC95 : intervalles de confiance à 95%, calculés à l'aide d'une loi binomiale.

Sur la base des résultats décrits ci-dessus, quelques points sont apparus particulièrement importants :

- Au cours des différents temps d'évaluation (M3, M6 et M9), les taux d'incidence de la DCPO sont notablement plus réduits dans le groupe interventionnel (ALR+) en comparaison avec le groupe contrôle (ALR-). Sur le plan statistique, ces différences sont hautement significatives ($p < 0,01$; résultats obtenus par test exact unilatéral).
- Ces différences d'incidence significatives entre les deux groupes ($I_B - I_A$), dites aussi différences des risques (« *risk difference* ») ou réduction absolue du risque (RAR) calculées au 3^{ème}, 6^{ème} et 9^{ème} mois de suivi étaient respectivement de **-12,7%** (IC95 : [-21,7 ; -3,7]), **-14,2%** (IC95 : [-23,2 ; -5,3]) et **-16,2%** (IC95 : [-25,0 ; -7,4]).
- Le caractère décroissant de la cinétique d'incidence est encore observé dans les deux groupes, mais avec des taux de décroissance variables qui sont plus marqués dans le groupe B. En fait, la comparaison des proportions pour série appariée, à l'aide du test de McNemar, a mis en évidence que la différence d'incidence entre le 3^{ème} et 6^{ème} mois dans le groupe A (= 4,1% en valeur absolue) n'est pas significative ($p = 0,256$), tandis que dans le groupe B, cette différence (= 5,6%) s'est approchée de la limite de la signification ($p = 0,073$).

Les mesures comparatives obtenues par l'analyse de régression (**tableau 21**) montrent que le lien existant entre la pratique des techniques d'A-ALR et la réduction de l'incidence des douleurs chroniques est fort et significatif, ce qui en fait une association de nature protectrice (des Odds ratio < 1 et des coefficients de régression négatifs).

Il est à noter que la force ou l'intensité de ce lien est particulièrement plus importante dans les phases tardives d'évolution (à partir du 6^{ème} mois après chirurgie).

Tableau 21 : Résultats d'analyse de régression univariée évaluant le lien entre DCPO et pratique d'ALR (mesures de risque comparatives)

Temps d'évaluation	Odds ratio (OR)	Intervalle de confiance 95%	<i>p</i>	Coefficient de régression
Troisième mois (M3)	0,580	0,393 - 0,856	0,0061	-0,545
Sixième mois (M6)	0,519	0,343 - 0,787	0,0020	-0,655
Neuvième mois (M9)	0,439	0,278 - 0,691	< 0,0001	-0,824

- **Odds ratio**: rapport des cotes (ou rapport des chances).

- Le facteur dépendant est la douleur chronique après chirurgie ; le facteur indépendant ou explicatif est représenté par la pratique de l'A-ALR.

3.2.1.2. Incidence de la DCPO selon le modèle chirurgical

Les résultats d'évaluation des incidences de DCPO propres aux différents modèles chirurgicaux étudiés, ainsi que leur comparaison entre les deux groupes de l'essai, sont exprimés dans le tableau ci-dessous (**tableau 22**).

Tableau 22 : Analyse comparative, entre les deux groupes de l'essai, des incidences de DCPO de chaque modèle chirurgical

	Type de chirurgie	Groupe A (ALR-) DCPO : n (%)	Groupe B (ALR+) DCPO : n (%)	Odds ratio (IC 95%)	<i>p</i> *
Troisième mois	Mammaire (N _A =44 ; N _B =50)	24 (54,5)	19 (38,0)	0,511 (0,224 - 1,164)	0,081
	Thoracique (N _A =32 ; N _B =38)	21 (65,6)	17 (44,7)	0,424 (0,161 - 1,119)	0,066
	Herniaire (N _A =42 ; N _B =48)	16 (38,1)	14 (29,2)	0,669 (0,277 - 1,614)	0,251
	Cholécystectomie (N _A =44 ; N _B =49)	14 (31,8)	12 (24,5)	0,695 (0,280 - 1,725)	0,289
	Abdominopelvienne (N _A =43 ; N _B =52)	15 (34,9)	12 (23,1)	0,560 (0,228 - 1,377)	0,149
Sixième mois	Mammaire (N _A =42 ; N _B =48)	22 (52,4)	16 (33,3)	0,455 (0,194 - 1,066)	0,053
	Thoracique (N _A =31 ; N _B =37)	18 (58,1)	12 (32,4)	0,347 (0,129 - 0,934)	0,030
	Herniaire (N _A =40 ; N _B =45)	14 (35,0)	11 (24,4)	0,601 (0,235 - 1,539)	0,204
	Cholécystectomie (N _A =42 ; N _B =45)	11 (26,2)	9 (20,0)	0,705 (0,258 - 1,922)	0,333
	Abdominopelvienne (N _A =41 ; N _B =48)	13 (31,7)	9 (18,8)	0,497 (0,187 - 1,323)	0,122
Neuvième mois	Mammaire (N _A =40 ; N _B =45)	19 (47,5)	11 (24,4)	0,358 (0,142 - 0,898)	0,023
	Thoracique (N _A =30 ; N _B =35)	15 (50,0)	9 (25,7)	0,346 (0,122 - 0,982)	0,039
	Herniaire (N _A =38 ; N _B =41)	12 (31,6)	8 (19,5)	0,525 (0,187 - 1,474)	0,165
	Cholécystectomie (N _A =39 ; N _B =43)	10 (25,6)	7 (16,3)	0,564 (0,191 - 1,665)	0,220
	Abdominopelvienne (N _A =39 ; N _B =43)	11 (28,2)	6 (14,0)	0,413 (0,136 - 1,252)	0,094

- N_A et N_B : nombre des patients des deux groupes A et B respectivement constituant le modèle chirurgical étudié,
- n : nombre des patients douloureux chroniques recensés dans chaque groupe (aux différents temps d'évaluation).
- *p** : valeurs de probabilité obtenues par test exact unilatéral.

En se basant sur ces résultats, obtenus par test d'indépendance de Khi-2 unilatéral avec mesures de risque associées, certains points essentiels méritent d'être mentionnés :

Quel que soit le type de chirurgie considéré, l'incidence de la douleur chronique est manifestement plus faible chez les patients du groupe B (gr. ALR+) que ceux du groupe A (gr. ALR-), et ce dans les différents temps d'évaluation (3^{ème}, 6^{ème} et 9^{ème} mois). Cette réduction d'incidence est particulièrement plus marquée dans les chirurgies mammaire, thoracopulmonaire et abdomino-pelvienne.

En analysant les mesures de risque comparatives (avec analyse de régression) pour chaque type de chirurgie, on a pu constater que :

- **Au 3^{ème} mois d'évaluation**, malgré la baisse plus ou moins notable des taux d'incidence de douleurs chroniques au sein des modèles chirurgicaux du groupe B en comparaison avec le groupe A, les différences observées demeurent dans l'ensemble statistiquement non significatives. Cependant, pour la chirurgie mammaire (OR = 0,511, IC95 : [0,224 ; 1,164] et coefficient de régression $\beta = -0,672$) et thoraco-pulmonaire (OR = 0,424, IC95 : [0,161 ; 1,119] et coefficient $\beta = -0,858$), ces différences présentent une certaine tendance à la signification.
- **Quant à l'évaluation au 6^{ème} mois**, les différences entre les deux groupes en termes d'incidences des douleurs chroniques se sont révélées significatives pour la chirurgie thoraco-pulmonaire (OR = 0,347, IC95 : [0,129 ; 0,934] et coefficient $\beta = -1,059$) et mammaire (OR = 0,455, IC95 : [0,194 ; 1,066] et coefficient $\beta = -0,788$). A l'opposé, les différences d'incidences observées pour les autres modèles chirurgicaux n'étaient pas statistiquement significatives.
- **Enfin, au 9^{ème} mois**, les différences d'incidences appréciées à ce stade d'évaluation étaient invariablement significatives, sur le plan statistique, dans les deux modèles de chirurgie mammaire (OR = 0,358, IC95 : [0,142 ; 0,898] et coefficient $\beta = -1,028$) et thoraco-pulmonaire (OR = 0,346, IC95 : [0,122 ; 0,982] et coefficient $\beta = -1,061$) ; et dans une moindre mesure la chirurgie abdomino-pelvienne où cette différence avait de loin une certaine tendance à la signification (OR = 0,413, IC95 : [0,136 ; 1,252] ; coefficient $\beta = -0,885$ et $p = 0,094$).

3.2.2. Intensité et formes de sévérité de la douleur chronique

3.2.2.1. Evaluation selon la fréquence des formes de douleur

De manière similaire à la démarche comparative appliquée sur l'incidence de douleur chronique (globale et propre à chaque chirurgie), la comparaison des classes d'intensité de la douleur, entre les deux groupes, a été fondée sur l'hypothèse présumant que “ la fréquence des formes de douleurs chroniques modérées à sévères serait nettement réduite chez les patients du groupe recevant une A-ALR (groupe interventionnel) ”.

Les résultats de cette comparaison, accomplie sur les patients douloureux chroniques, montrent que la proportion des formes de douleurs modérées à sévères est plus faible dans le groupe B par rapport au groupe A. Cela a été observé pendant les différents temps d'évaluation (**figure 27**).

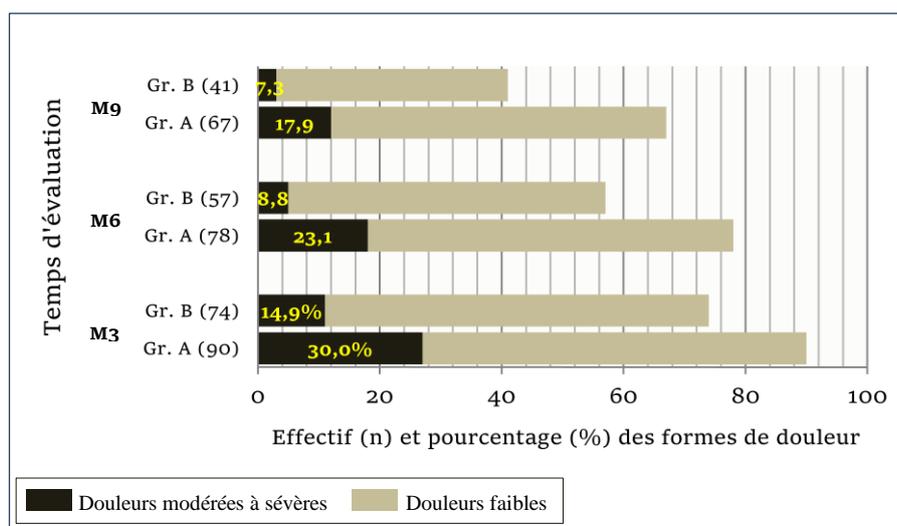


Fig. 27 : fréquences des douleurs modérées à sévères dans les deux groupes (différents temps d'évaluation)

L'évaluation circonstanciée de ces résultats, par mesure de risque et analyse de régression, (**tableau 23**) a montré que :

- Au 3^{ème} mois post-chirurgie, sur l'ensemble des patients ayant présenté des douleurs modérées à sévères (n =38), la fréquence de ces formes était de 30,0% (soit n = 27) dans le groupe A contre seulement 14,9% (soit n = 11) dans le groupe B, ce qui

correspond à une différence de risque ($I_B - I_A$) de $-15,1\%$. Cette réduction observée de fréquence est statistiquement significative (OR = 0,407, IC95 : [0,186 ; 0,892], coefficient $\beta = -0,898$ et $p_{\text{unilatéral}} = 0,017$).

- **Au 6^{ème} mois**, la différence de risque est de $-14,3\%$ entre les deux groupes A et B qui comportent respectivement 23,1% (n=18) et 8,8% (n=5) des cas de douleurs modérées à sévères. Cette différence-là est aussi significative sur le plan statistique (OR = 0,321, IC95 : [0,111 ; 0,923], coefficient $\beta = -1,138$ et $p_{\text{unilatéral}} = 0,023$).
- **Au 9^{ème} mois**, malgré la différence de fréquences toujours existante entre les deux groupes (17,9% dans le groupe A versus 7,3% dans le groupe B), elle n'est pas statistiquement significative ($p_{\text{unilatéral}} = 0,102$).

Tableau 23 : Evaluation comparative des fréquences de formes de DCPO entre les deux groupes

	Intensité de la douleur	Nombre n et proportion (%)		Odds ratio (IC 95%)	p
		Gr. A (ALR-)	Gr. B (ALR+)		
3^{ème} mois (N _A =90, N _B = 74)	Faible (126)	63 (70,0)	63 (85,1)	0,407 (0,186 - 0,892)	0,017
	Modérée à sévère (38)	27 (30,0)	11 (14,9)		
6^{ème} mois (N _A =78, N _B =57)	Faible (112)	60 (76,9)	52 (91,2)	0,321 (0,111 - 0,923)	0,023
	Modérée à sévère (23)	18 (23,1)	5 (8,8)		
9^{ème} mois (N _A =67, N _B = 41)	Faible (93)	55 (82,1)	38 (92,7)	0,362 (0,096 - 1,370)	0,102
	Modérée à sévère (15)	12 (17,9)	3 (7,3)		

- N_A et N_B : nombre des patients douloureux chroniques recensés dans les groupes A et B respectivement.
- n et % : nombre et proportion des cas de formes douloureuses (faible et modérée à sévère) dans chaque groupe.
- p : valeurs de probabilité (p-values) obtenues par test exact unilatéral.

La comparaison intergroupe, en fonction des modèles chirurgicaux étudiés, a mis en évidence une baisse de la proportion des douleurs modérées à sévères, parois très marquée chez les patients du groupe B par rapport à ceux du groupe A. Notons que ces différences observées sont, dans l'ensemble, non significatives sur le plan statistique.

Cependant, certains points particuliers méritent d'être soulignés :

- Pour la chirurgie mammaire, la différence de fréquence notée, entre les deux groupes, était statistiquement significative au sixième mois post-chirurgie, et avait une tendance à la signification au troisième mois. En effet, la proportion des formes de douleurs

modérées à sévères, au 3^{ème} mois était de 10,5% (2/19) dans le groupe B versus 33,3% (8/24) dans le groupe A (OR = 0,235, IC95 : [0,043 ; 1,279] et $p_{\text{[unilatéral]}} = \mathbf{0,080}$).

Au 6^{ème} mois, la différence ainsi que la réduction relative de fréquence étaient encore plus importantes, avec 6,3% (1/16) dans le groupe B contre 36,4% (8/22) dans le groupe A (OR = 0,117, IC95 : [0,013 ; 1,056] et $p_{\text{[unilatéral]}} = \mathbf{0,034}$).

- Pour la chirurgie thoracopulmonaire, nous avons recensé au 3^{ème} mois 35,3% (6/17) de ces formes de douleurs dans le groupe B versus 33,3% (7/21) dans le groupe A (OR = **1,091**, IC95 : [0,284 ; 4,193] et $p_{\text{[unilatéral]}} = 0,584$).
- Pour la chirurgie abdomino-pelvienne, malgré les différences de fréquences notables entre les deux groupes A et B (respectivement, au 3^{ème} mois 46,7% versus 16,7%, et au 6^{ème} mois 30,8% versus 11,1%), elles n'étaient pas statistiquement significatives ($p_{\text{[M3]}} = 0,108$ et $p_{\text{[M6]}} = 0,293$).

3.2.2.2. Evaluation selon le score de l'échelle numérique

Considérant le nombre total des patients douloureux chroniques (toutes chirurgies confondues), le score moyen de l'ENS est significativement plus faible dans le groupe B que dans le groupe A ; cela a été vérifié aux différents temps d'évaluation

A titre d'exemple, au 3^{ème} mois post-chirurgie, l'EN moyenne est de $3,5 \pm 1,8$ dans le groupe A contre $2,8 \pm 1,3$ dans le groupe B ($p = 0,0111$; test unilatéral des rangs de Wilcoxon-Mann-Whitney).

La comparaison intergroupe, effectuée sur les différents modèles chirurgicaux de manière individuelle, a révélé une baisse discrète à modérée des scores moyens de l'ENS chez les patients du groupe B (ALR+) relativement à ceux du groupe A (ALR-). Toutefois, l'ensemble de ces différences n'étaient pas statistiquement significatives, à l'exception des scores observés dans la chirurgie mammaire.

Le tableau suivant (**tableau 24**) illustre les résultats de l'évaluation comparative des scores moyens de douleur persistante, au sixième mois, rapportés dans chaque type de chirurgie étudié.

Tableau 24 : Comparaison intergroupe des scores moyens de douleur de chaque modèle chirurgical étudié (période d'évaluation : 6^{ème} mois)

Type de chirurgie	EN, moyenne (\pm DS)		p
	Gr. A (ALR-)	Gr. B (ALR+)	
Chirurgie mammaire (n _A = 22, n _B = 16)	3,32 (1,43)	2,31 (0,70)	0,008
Chirurgie thoraco-pulmonaire (n _A = 18, n _B = 12)	3,33 (1,71)	3,08 (1,44)	0,438
Chirurgie herniaire (n _A = 14, n _B = 11)	2,29 (0,73)	2,27 (0,65)	0,464
Cholécystectomie laparoscopique (n _A = 11, n _B = 9)	2,27 (0,65)	2,22 (0,44)	0,393
Chirurgie abdomino-pelvienne (n _A = 13, n _B = 9)	3,54 (1,27)	2,78 (0,67)	<u>0,087</u>

- n_A et n_B : nombre des patients douloureux chroniques recensés dans les groupes A et B respectivement.
- p : valeurs de p obtenues par test unilatéral des rangs de Wilcoxon-Mann-Whitney.
- Notons la tendance à la signification statistique concernant la différence des moyennes pour les scores de chirurgie abdomino-pelvienne (p-value soulignée).

NB : La réalisation des mêmes tests comparatifs en incluant tous les patients des deux groupes a abouti à des différences significatives des scores moyens dans la chirurgie mammaire (Gr. A : 1,71 versus Gr. B : 0,75 ; $p < 0,01$), thoracique (Gr. A : 1,94 versus Gr. B : 1,00 ; $p = 0,02$) et abdomino-pelvienne (Gr. A : 1,12 versus Gr. B : 0,52 ; $p = 0,05$).

3.2.3. Evaluation comparative de la composante neuropathique

Dans ce cas-ci, notre hypothèse (unilatérale) à tester stipule que la pratique de l'A-ALR est présumée susceptible de réduire l'incidence des douleurs chroniques à caractère neuropathique (DN).

3.2.3.1. Composante neuropathique globale dans les deux groupes

Fondée sur tests d'indépendance et mesures de risque comparatives, les résultats de cette analyse montrent que la proportion des douleurs chroniques de nature (ou à composante neuropathique) est significativement plus faible dans le groupe B (ALR+) que dans le groupe A (ALR-). Ceci a été en fait affirmé aux différents temps d'évaluation (voir **tableau 25**).

La différence d'incidence (ou de risque) maximale entre les deux groupes a été enregistrée au sixième mois, soit -10,7%.

Il est à noter également que la fréquence de cette composante neuropathique diminue dans le temps, au sein des deux groupes, mais avec une cinétique plus rapide et plus marquée dans le groupe B, notamment entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois. Ainsi, le taux de décroissance relative des fréquences, entre les deux moments précités, était de – 41,0% dans le groupe B versus – 18,6% dans le groupe A.

Tableau 25 : Evaluation comparative de l'incidence des douleurs neuropathique dans les deux groupes de l'essai

Temps d'évaluation	Nombre n et proportion (%) de la DN		Odds ratio (IC 95%)	p
	Gr. A (ALR-)	Gr. B (ALR+)		
3^{ème} mois (N _A = 205, N _B = 237)	45 (22,0)	29 (12,2)	0,496 (0,298 - 0,826)	0,0047
6^{ème} mois (N _A = 196, N _B = 223)	35 (17,9)	16 (7,2)	0,356 (0,190 - 0,665)	0,0007
9^{ème} mois (N _A = 186, N _B = 207)	26 (14,0)	11 (5,3)	0,345 (0,166 - 0,720)	0,0027

- DN : douleur neuropathique, définie par un score DN₂ ≥ 3.

- N_A et N_B : nombre des patients des deux groupes A et B respectivement (aux différents temps d'évaluation).

- p : valeurs de probabilité (p-values) obtenues par test exact unilatéral.

- **L'ensemble de ces mesures sont effectuées sur tous les patients de l'échantillon entier.**

Enfin, il convient de mentionner que ces données sont obtenues en incluant la totalité des patients des deux groupes de la cohorte. En effectuant ces mesures comparatives chez les patients douloureux chroniques recensés aux différents temps d'évaluation, on a abouti à des résultats plus ou moins analogues, avec en particulier :

- Une baisse notable de la proportion des douleurs neuropathiques dans le groupe B par comparaison au groupe A (**figure 28**).
- Cette réduction de fréquence est maximale et particulièrement significative sur le plan statistique au sixième mois, où la DN est présente chez 28,1% (n = 16/57) des patients du groupe B versus 44,9% (n = 35/78) du groupe A (OR = 0,479, IC95 : [0,231 ; 0,995] et p=0,035).
- La cinétique de décroissance des fréquences, entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois, est toujours plus prononcée dans le groupe B.

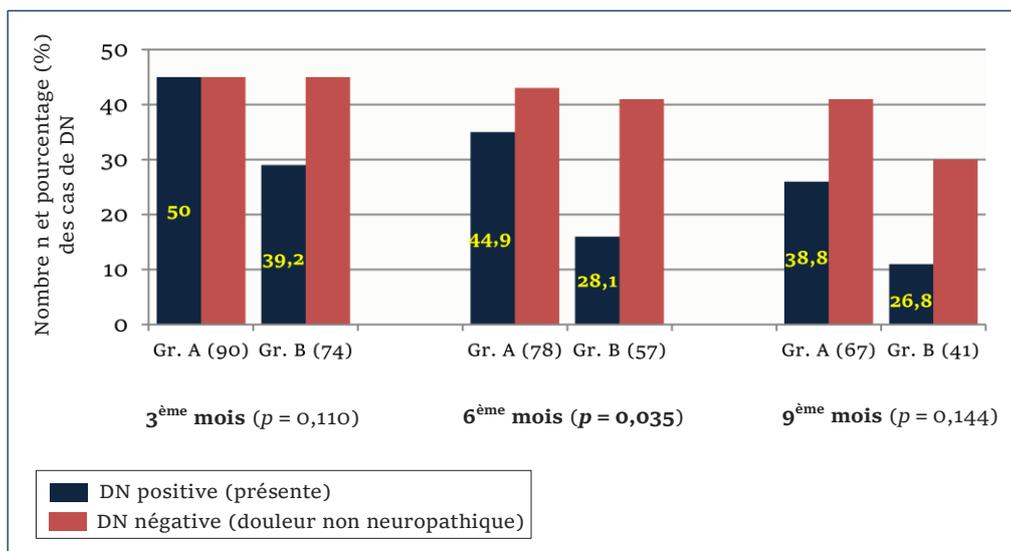


Fig. 28 : Comparaison intergroupe des proportions de douleur neuropathique chez les patients douloureux chroniques

3.2.3.2. Composante neuropathique selon le modèle chirurgical

En raison de la multiplicité des mesures, on s'est limité à rapporter les résultats de l'analyse des données accueillies au sixième mois post-chirurgie.

Les douleurs persistantes de nature neuropathique sont manifestement moins fréquentes dans les modèles chirurgicaux du groupe B en comparaison avec ceux du groupe A (**tableau 26**).

Les différences d'incidence les plus élevées ont été observées dans les chirurgies mammaire (-16,1%) et thoraco-pulmonaire (-18,2%), et sont quasiment significatives (respectivement des valeurs p de **0,051** et **0,055** ; test exact unilatéral).

En revanche, pour les autres types de chirurgie, malgré les différences de fréquences appréciables entre les deux groupes, elles ne sont pas statistiquement significatives.

Outre cela, les mêmes mesures comparatives, accomplies sur l'ensemble des cas de douleurs chroniques, ont montré une réduction assez nette de la proportion des douleurs neuropathiques chez les patients des modèles chirurgicaux du groupe B par rapport à ceux du groupe A (**figure 29**). Mais, les différences notées ne sont pas significatives.

Tableau 26 : Résultats de la comparaison intergroupe de l'incidence des douleurs neuropathiques dans les différents types de chirurgie

Type de chirurgie	Douleur neuropathique, n (%)		Odds ratio [IC 95%]
	Gr. A (ALR-)	Gr. B (ALR+)	
Chirurgie mammaire (n _A = 42, n _B = 48)	12 (28,6)	6 (12,5)	0,357 [0,121 ; 1,058]
Chirurgie thoraco-pulmonaire (n _A = 31, n _B = 37)	9 (29,0)	4 (10,8)	0,296 [0,081 ; 1,082]
Chirurgie herniaire (n _A = 40, n _B = 45)	6 (15,0)	3 (6,7)	0,405 [0,094 ; 1,739]
Cholécystectomie laparoscopique (n _A = 42, n _B = 45)	3 (7,1)	1 (2,2)	0,295 [0,030 ; 2,958]
Chirurgie abdomino-pelvienne (n _A = 41, n _B = 48)	5 (12,2)	2 (4,2)	0,137 [0,057 ; 1,708]

- n_A et n_B : nombre des patients constituant les groupes A et B respectivement de chaque modèle chirurgical.
- L'ensemble de ces mesures sont effectuées sur tous les patients de l'échantillon entier.

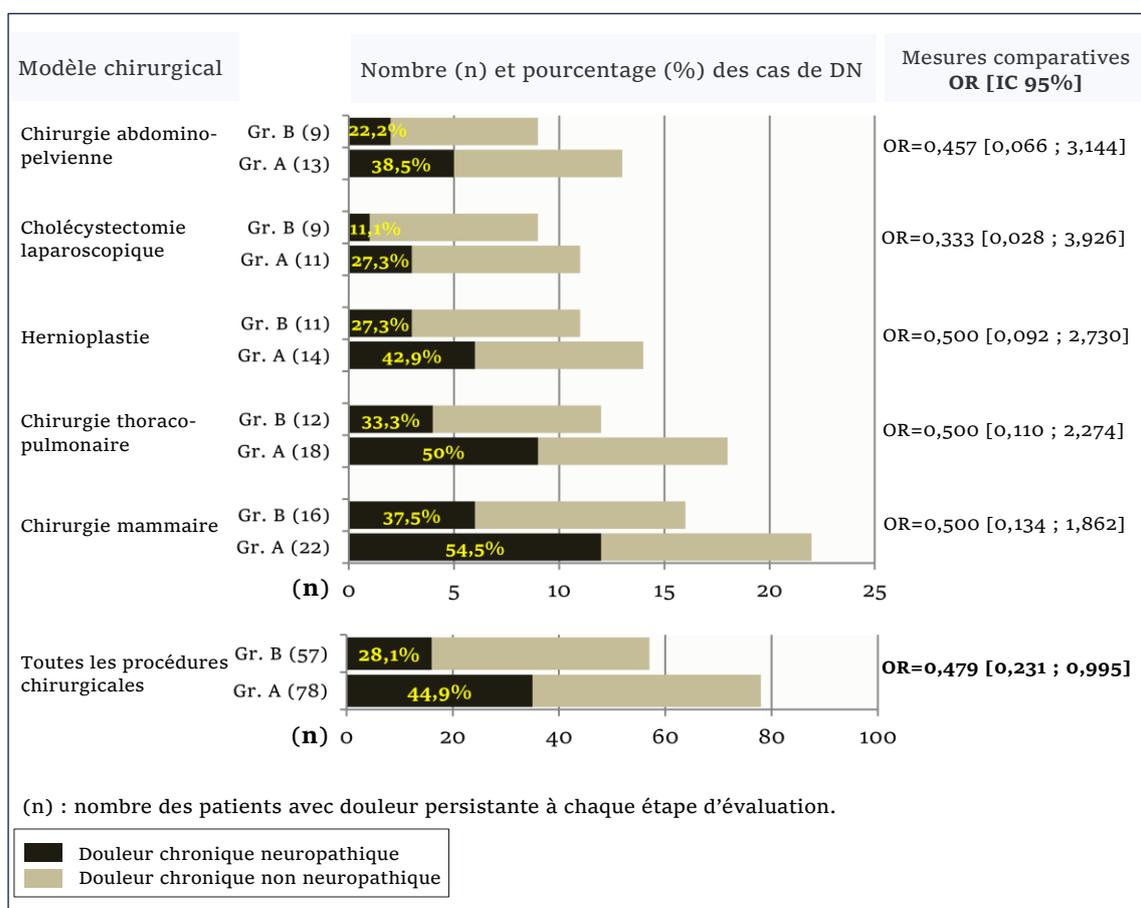


Fig. 29 : Proportions de la douleur neuropathique chez les patients douloureux chroniques selon le modèle chirurgical (période d'évaluation : 6^{ème} mois)

3.3. Etude des facteurs de risque

La détermination des facteurs de risque de chronicisation de la douleur postopératoire est fondée sur une analyse comparative de l'ensemble des caractéristiques et données entre les deux groupes de patients avec et sans douleurs chroniques. Pour ce faire, nous avons procédé à une comparaison, par une analyse univariée, des différentes variables entre les deux groupes des patients précités, suivie d'une analyse multivariées par méthode de régression logistique binaire ou binomiale.

Il est à rappeler qu'on s'est contenté à conduire ces analyses sur les données des patients ayant accompli l'enquête au 6^{ème} mois après chirurgie (soit **n= 419**).

3.3.1. Analyses univariées

Un grand nombre de variables ont été recueillies et explorées. Elles sont réparties en trois catégories : préopératoires, intra-opératoires et postopératoires.

Ces analyses sont fondées sur des tests de mesures de risque comparatives pour les variables catégorielles. Quant aux variables métriques ou quantitatives continues, elles ont été dichotomisées et donc transformées en variables catégorielles binaires.

Notons que dans ces cas-là, la variable de regroupement ou variable dépendante est représentée par la présence de douleur chronique.

3.3.1.1. Facteurs et données préopératoires

Les facteurs identifiés comme étant significativement associés à la survenue d'une douleur chronique au sixième mois sont listés dans le tableau 27. Il s'agit de :

- L'âge : présentant un lien très hautement significatif ($p < 0,0001$). En effet, les patients avec douleurs chroniques sont manifestement plus jeunes que les patients sans douleurs (âges moyens respectivement de 41,49 versus 48,88). L'odds-ratio < 1 exprime une association de nature protectrice liée à un âge dépassant les 45 ans.
- La présence de catastrophisme ($PCS \geq 30$) et d'anxiété préopératoire ($APAIS \geq 11$), avec respectivement des OR de 1,920, IC95 : [1,003 ; 3,672] et 1,602, IC95 : [1,027 ; 2,499].
- La présence d'une douleur chronique préopératoire, dont le lien est hautement significatif (OR = 2,095, IC95 : [1,267 ; 3,464] et $p < 0,01$).
- L'existence d'une douleur préopératoire de nature neuropathique qui multiplie en moyenne, par un facteur d'environ 5, le risque de survenue de douleurs chroniques.

Tableau 27 : Comparaison des caractéristiques préopératoires entre les deux groupes de patients avec et sans DCPO au 6^{ème} mois [analyse univariée]

Facteurs, n (%)	Douleur chronique présente (n= 135)	Douleur chronique absente (n= 284)	OR [IC 95%]	p
Sexe				
Homme	67 (49,6)	165 (58,1)	1,407 [0,932 ; 2,124]	0,103
Femme *	68 (50,4)	119 (41,9)		
Age (années)				
< 45 ans	79 (58,5)	104 (36,6)	0,410 [0,269 ; 0,623]	< 0,0001
≥ 45 ans *	56 (41,5)	180 (63,4)		
Statut clinique				
ASA I	85 (63,0)	204 (71,8)	1,500 [0,971 ; 2,317]	0,067
ASA II/III *	50 (37,0)	80 (28,2)		
BMI (kg/m²)				
< 30	127 (94,1)	269 (94,7)	1,130 [0,467 ; 2,733]	0,787
≥ 30 *	8 (5,9)	15 (5,3)		
Chimio-radiothérapie préop.				
Oui *	31 (23,0)	44 (15,5)	1,626 [0,972 ; 2,718]	0,062
Non	104 (77,0)	240 (84,5)		
Antécédents chirurgicaux				
Oui *	26 (19,3)	37 (13,0)	1,592 [0,919 ; 2,760]	0,095
Non	109 (80,7)	247 (87,0)		
Chirurgie néoplasique				
Oui *	67 (49,6)	125 (44,0)	1,253 [0,831 ; 1,890]	0,281
Non	68 (50,4)	159 (56,0)		
Reprise ou récidive				
Oui *	14 (10,4)	16 (5,6)	1,938 [0,917 ; 4,097]	0,079
Non	121 (89,6)	268 (94,4)		
Score d'anxiété HADS				
HADS-A ≥ 8 *	15 (12,1)	23 (9,7)	1,274 [0,639 ; 2,541]	0,490
HADS-A < 8	109 (87,9)	213 (90,3)		
Score de dépression HADS				
HADS-D ≥ 8 *	10 (8,1)	18 (7,6)	1,062 [0,475 ; 2,377]	0,883
HADS-D < 8	114 (91,9)	218 (92,4)		
Catastrophisme				
PCS ≥ 30 *	21 (18,8)	22 (10,7)	1,920 [1,003 ; 3,672]	0,046
PCS < 30	91 (81,2)	183 (89,3)		
Anxiété pré-chirurgicale				
APAIS ≥ 11 *	47 (34,8)	71 (25,0)	1,602 [1,027 ; 2,499]	0,037
APAIS < 11	88 (65,2)	213 (75,0)		
Algies chroniques préop.				
Oui *	36 (26,7)	42 (14,8)	2,095 [1,267 ; 3,464]	0,004
Non	99 (73,3)	242 (85,2)		
Douleur préopératoire au site chirurgical				
Oui *	57 (42,2)	102 (35,9)	1,304 [0,858 ; 1,982]	0,214
Non	78 (57,8)	182 (64,1)		

Tableau 27 (suite) : Comparaison des caractéristiques préopératoires entre les deux groupes de patients avec et sans DCPO au 6^{ème} mois [analyse univariée]

Facteurs, n (%)	Douleur chronique présente (n= 135)	Douleur chronique absente (n= 284)	OR [IC 95%]	<i>p</i>
Douleur neuropathique préopératoire				
DN ₂ ≥ 3 *	18 (13,3)	9 (3,2)	4,701 [2,052 ; 10,769]	<0,0001
DN ₂ < 3	117 (86,7)	275 (96,8)		
Usage prolongé d'opioïdes préopératoires				
Oui *	11 (8,1)	14 (4,9)	1,711 [0,755 ; 3,876]	0,194
Non	124 (91,9)	270 (95,1)		

- *: Catégorie (ou modalité) de la variable d'intérêt sur laquelle ont été effectuées les mesures comparatives.
- Les facteurs sont exprimés en nombre (n) et pourcentage (%) dans chaque groupe de comparaison.
- OR [IC 95%] : Odds-ratio et son intervalle de confiance à 95%.
- Les valeurs de *p* (*p*-values) sont obtenues par test de Khi-2 de Pearson.

Il est à noter que les autres caractéristiques préopératoires, en rapport avec le mode de vie (profil sociétal et habitudes toxiques), n'ont pas figurées sur le tableau, étant donné que leurs tests de mesures comparatives entre les groupes de patients avec et sans douleurs n'ont révélé aucune significativité ou tendance à la signification statistique.

3.3.1.2. Facteurs intra-opératoires

Les données étudiées sont la durée de l'acte opératoire et la consommation peropératoire d'opioïdes (**Sufentanil**[®] dans notre protocole). Les résultats de cette analyse comparative (**tableau 28**) ont mis en évidence :

- Une association très hautement significative entre le risque de survenue de douleurs chroniques et des durées d'interventions dépassant les trois heures. En effet, les actes opératoires de longue durée (≥ 3 heures) ont été observés chez 80,8% (n = 42/52) des patients avec douleurs contre 49,5% (n = 52/105) des patients sans douleurs (OR = 4,281, IC95 : [1,945 ; 9,419] et *p* = 0,0002).
- Quant à la consommation d'opioïdes, son lien avec le risque de douleurs chroniques est dans l'ensemble à la limite de la signification statistique (*p* = 0,0563). Cependant, ce lien s'est avéré particulièrement significatif pour des doses de Sufentanil[®] cumulées ≥ 75µg (OR ajusté = 2,420, IC95 : [1,139 ; 5,144] et *p* = 0,0216).

Tableau 28 : Comparaison des caractéristiques peropératoires des patients avec et sans DCPO au 6^{ème} mois [analyse univariée]

Facteurs	Douleur chronique Présente, n (%)	Douleur chronique Absente, n (%)	OR [IC 95%]	p
Durée d'intervention (N=157)^[1]				
< 3 heures	10 (19,2)	53 (50,5)	4,281 [1,945 ; 9,419]	0,0002
≥ 3 heures	42 (80,8)	52 (49,5)		
Consommation d'opioïdes peropératoires (N=334)^[2]				
< 50 µg	54 (49,1)	123 (54,9)	/	0,0563
[50 ; 75[µg	39 (35,5)	85 (37,9)		
≥ 75µg *	17 (15,5)	16 (7,1)		

- ^[1] : Mesures effectuées sur les deux sous-groupes de chirurgie thoraco-pulmonaire et abdomino-pelvienne (étant donné que les autres chirurgies sont de durée < 2heures).
- ^[2] : Mesures effectuées sur l'ensemble des patients opérés sous anesthésie générale.
- Les facteurs sont exprimés en nombre (n) et pourcentage (%) dans chaque groupe de comparaison.
- * : L'OR ajusté = 2,420, IC95 : [1,139 ; 5,144] ; p = 0,0216 (analyse de régression univariée).

Concernant la durée d'intervention, la réalisation des mêmes mesures en incluant l'ensemble des modèles chirurgicaux a abouti à des résultats comparables en termes de significativité du lien. Ainsi, un temps opératoire ≥ 3 heures a été observé chez 31,1% (n = 42/135) des patients avec douleurs chroniques, versus 18,3% (n = 52/284) des patients sans douleurs (OR= 2,015, IC95 : [1,256 ; 3,232] et p = 0,0033).

Pour la consommation d'opioïdes, les mesures ont été effectuées sur l'ensemble des patients ayant subi une anesthésie générale, soit n = 334 (dont 110 avec douleur).

Enfin, il est à noter que ces deux facteurs sont fortement et très significativement corrélés (coefficient rho de Spearman = 0,690 ; p = 3,616E⁻⁵¹).

3.3.1.3. Facteurs postopératoires

- On s'est intéressé à l'analyse des caractéristiques de la douleur postopératoire selon :
- Son profil évolutif : aigu (les cinq premiers jours postopératoires) et subaigu (entre la 4^{ème} et 6^{ème} semaine) ;
 - Son intensité : faible à modérée (ENS < 6) et sévère (ENS ≥ 6) ;
 - Son caractère neuropathique en période postopératoire très précoce (2^{ème} ou 3^{ème} jour) et intermédiaire (composante neuropathique de la douleur subaigu).

Les résultats de cette analyse sont représentés dans le tableau 29.

Tableau 29 : Comparaison des caractéristiques postopératoires des patients avec et sans DCPO au 6^{ème} mois [analyse univariée]

Facteurs	Douleur chronique Présente, n (%)	Douleur chronique Absente, n (%)	OR [IC 95%]	p
DPO aigue sévère ^[1]				
Présente	48 (35,6)	35 (12,3)	3,925 [2,382 ; 6,467]	< 0,0001
Absente	87 (64,4)	259 (87,7)		
Durée DPO aigue sévère ^[2] (N = 83)				
≥ 24 heures	14 (29,2)	4 (11,4)	3,191 [0,949 ; 10,735]	<u>0,0528</u>
< 24 heures	34 (70,8)	31 (88,6)		
DN aigue (J₂-J₃)				
DN ₂ ≥ 3	84 (62,2)	71 (25,0)	4,941 [3,184 ; 7,669]	< 0,0001
DN ₂ < 3	51 (37,8)	213 (75,0)		
DPO subaiguë (4-6 semaines)				
Présente	101 (74,8)	102 (35,9)	5,300 [3,353 ; 8,380]	< 0,0001
Absente	34 (25,2)	182 (64,1)		
DN en phase subaiguë				
DN ₂ ≥ 3	38 (28,1)	20 (7,0)	5,171 [2,868 ; 9,322]	< 0,0001
DN ₂ < 3	97 (71,9)	264 (93,0)		

- DPO : douleur postopératoire ; DN : douleur à caractère neuropathique.
- ^[1] : DPO aigue sévère lors des premières 48 heures après chirurgie (comparaison incluant l'échantillon entier).
- ^[2] : Mesures comparatives effectuées sur les cas de DPO aigue sévère des premières 48 heures (n = 83)

Les facteurs postopératoires significativement associés au risque de développement de douleurs chroniques sont :

- La présence d'une douleur postopératoire aigue sévère (ENS ≥ 6) au cours des premières 48 heures, nécessitant le recours à une analgésie de secours (OR= 3,925, IC95 : [2,382 ; 6,467] ; $p = 2,47E^{-8}$).
- Un temps de persistance ou de vécu de cette douleur sévère dépassant les 24 heures (OR= 3,191, IC95 : [0,949 ; 10,735] ; $p = 0,0528$). En fait, le lien entre ce facteur et la survenue d'une douleur chronique est situé à la limite de la signification.
- La persistance d'une intensité sévère de la douleur aigue jusqu'au cinquième jour après l'intervention (OR= 8,355, IC95 : [4,078 ; 17,115] ; $p = 4,57E^{-11}$).
- La présence d'une douleur postopératoire subaiguë, c'est-à-dire une douleur rapportée quatre à six semaines après la chirurgie (OR= 5,300, IC95 : [3,353 ; 8,380], $p = 9,65E^{-14}$).
- L'existence d'une composante neuropathique de la douleur postopératoire tant dans sa forme aigue que dans sa forme subaiguë, avec un risque environ cinq fois plus élevé.

3.3.2. Analyse multivariables

3.3.2.1. Sélection des variables d'intérêt

En analyse univariée, on a pu identifier quinze (15) facteurs dont l'association était significative avec le développement d'une douleur chronique. Le seuil de sélection étant défini par une valeur $p < 0,10$.

Le catastrophisme et la durée de la douleur postopératoire aigue sévère ont été écartés, car leurs mesures comparatives, en analyse univariée, n'ont pas intéressé l'échantillon entier ($n = 290 / 419$ soit 69,2% pour le premier, et $n = 83 / 419$ soit 19,8% pour le second). Pour le sexe, la valeur p de significativité était à la limite du seuil de sélection, il a toutefois été retenu comme variable d'intérêt.

Au total, quatorze (14) variables catégorielles ont été retenues et incluses dans l'analyse multivariée par régression logistique binaire. A ces variables, on a additionné le facteur “**pratique d'A-ALR**” qui est en lien direct avec l'hypothèse principale de notre étude.

3.3.2.2. Résultats finals

Au terme de cette analyse de régression multivariables, sept (07) facteurs indépendants sont retenus comme associés, de manière significative, au risque de douleurs chroniques à six mois après chirurgie (voir **tableau 30**).

- L'âge est très significativement associé au risque. On peut le considérer comme un facteur protecteur (OR = 0,159 ; IC95 : [0,081 ; 0,310]) chez les patients de plus de 45 ans, ou à l'opposé comme un facteur de risque pour les patients jeunes âgés de moins de 45 ans (OR = 6,295 ; IC95 : [3,223 ; 12,295]).
- Les facteurs de risque préopératoires sont :
 - La présence de comorbidités (OR = 3,093 ; IC95 : [1,553 ; 6,161]).
 - Les antécédents d'algies chroniques (OR = 3,173 ; IC95 : [1,591 ; 6,327]).
 - L'existence d'une douleur neuropathique préopératoire (OR = 3,852 ; IC95 : [1,217 ; 12,194]).
- Les facteurs de risque postopératoires sont :
 - La présence d'une douleur aigue sévère, notamment les premières 48 heures après l'intervention (OR = 2,725 ; IC95 : [1,435 ; 5,175]).

- Le caractère neuropathique très précoce de cette douleur aigue (OR = 3,268 ; IC95 : [1,875 ; 5,699]).
- La persistance d'une douleur en phase subaiguë (OR = 3,182 ; IC95 : [1,811 ; 5,588]).
- Concernant la pratique d'A-ALR, elle présente une association de nature protectrice, mais de manière non significative avec un OR = 0,667 ; IC95 : [0,401 ; 1,110].

Enfin, il convient de mentionner que notre modèle final présente un niveau de fiabilité ou de précision des mesures prédictives estimé à 79,5%, avec une sensibilité de 88,4% et une spécificité de 60,7%.

Tableau 30 : Facteurs de risque indépendants des douleurs chroniques postopératoires (6^{ème} mois)
[Résultats d'analyse multivariées]

Variables (ou prédicteurs)	Analyse univariée	Analyse multivariée		Coefficient de Régression (β)
	OR [IC95%]	OR [IC95%]	<i>p</i>	
Age \geq 45 ans	0,410 [0,269 ; 0,623]	0,159 [0,081 ; 0,310]	<0,0001	-1,840
Sexe féminin	1,407 [0,932 ; 2,124]			
Comorbidités	1,500 [0,971 ; 2,317]	3,093 [1,553 ; 6,161]	0,0013	1,129
Reprise ou récurrence	1,938 [0,917 ; 4,097]			
Antécédents chirurgicaux	1,592 [0,919 ; 2,760]			
Algies chroniques préop.	2,095 [1,267 ; 3,464]	3,173 [1,591 ; 6,327]	0,0010	1,155
DN préopératoire	4,701 [2,052 ; 10,769]	3,852 [1,217 ; 12,194]	0,0218	1,348
Chimio-radio. Préop.	1,626 [0,972 ; 2,718]			
APAIS \geq 11	1,602 [1,027 ; 2,499]			
Durée intervention \geq 3 H	4,281 [1,945 ; 9,419]			
DPO aigue sévère	3,925 [2,382 ; 6,467]	2,725 [1,435 ; 5,175]	0,0022	1,002
DN postop. très précoce	4,941 [3,184 ; 7,669]	3,268 [1,875 ; 5,699]	<0,0001	1,184
DPO subaiguë	5,300 [3,353 ; 8,380]	3,182 [1,811 ; 5,588]	<0,0001	1,157
DN en phase subaiguë	5,171 [2,868 ; 9,322]			
Pratique A-ALR	0,519 [0,343 ; 0,787]	0,677 [0,401 ; 1,110]	0,1191	-0,405

- DN : douleur neuropathique ; DPO : douleur postopératoire ; A-ALR : anesthésie-analgésie locorégionale.
 - OR [IC95%] : odds ratio (ou rapport de cotes) et son intervalle de confiance à 95%.
 - Les valeurs négatives des coefficients β de régression expriment la nature protectrice du facteur prédicteur.

3.4. Analyses complémentaires

Comme nous l'avons déjà mentionné, il s'agit d'analyses comparatives entre les deux groupes de l'étude portant sur certaines caractéristiques de la douleur postopératoire, ainsi que ses champs de répercussion.

3.4.1. Consommation peropératoire d'opioïdes et A-ALR

Chez les patients opérés sous anesthésie générale, la dose totale moyenne d'opioïdes (Sufentanil[®]) consommée durant l'intervention était nettement plus faible dans le groupe B (ALR+) que dans le groupe A (ALR-), avec respectivement 56,09 µg contre 46,01 µg, d'où une différence moyenne de 10,08 µg (IC95% : [6,81 ; 13,34]) qui est très hautement significative ($p < 10^{-6}$, voir **figure 30**).

Il est à noter que cette consommation est fortement corrélée à la durée de l'intervention (rho de Spearman=0,090 ; $p=3,616E^{-51}$).

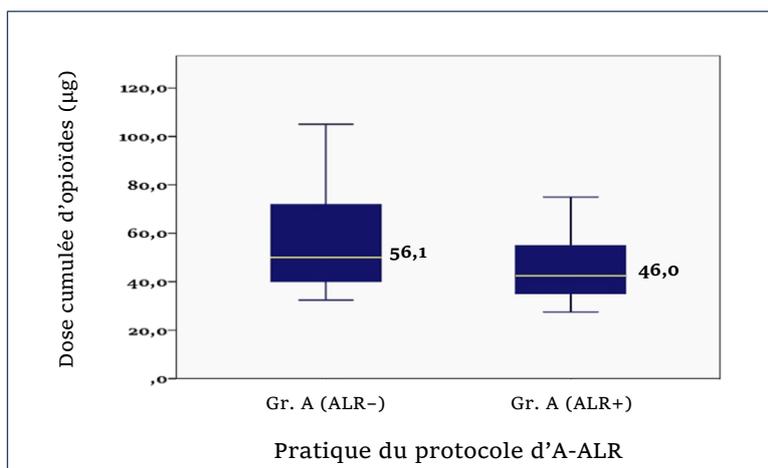


Fig. 30 : Consommation peropératoire moyenne d'opioïdes dans les deux groupes

3.4.2. Analyse comparative de la douleur postopératoire aigue

3.4.2.1. Douleur postopératoire aigue sévère

Une douleur postopératoire aigue (DPOA) sévère, définie par une valeur d'ENS > 6/10 à la mobilisation, a été notée chez 86 patients de l'échantillon entier, soit une fréquence de 19,5% (IC95 : [15,9 ; 23,5]).

La proportion de cette douleur, dans le groupe A, était de 24,4% ($n = 50/205$) contre 15,2% dans le groupe B ($n = 36/237$). Cette différence de fréquence ($- 9,2\%$) est statistiquement significative ($OR = 0,555$; $IC95 : [0,345 ; 0,895]$; $p = 0,010$).

De même, la comparaison des scores moyens d'intensité de la douleur aiguë des cinq premiers jours postopératoires (la moyenne des ENS de J_0 , J_1 , J_2 et J_5) a montré que l'EN moyenne était de 4,56 ($\pm 1,32$) chez les patients du groupe A et de 3,74 ($\pm 1,06$) chez ceux du groupe B. Cette différence moyenne d'intensité ($0,82$; $IC95\% : [0,59 ; 1,04]$) est très hautement significative ($p < 0,0001$, voir figure 31).

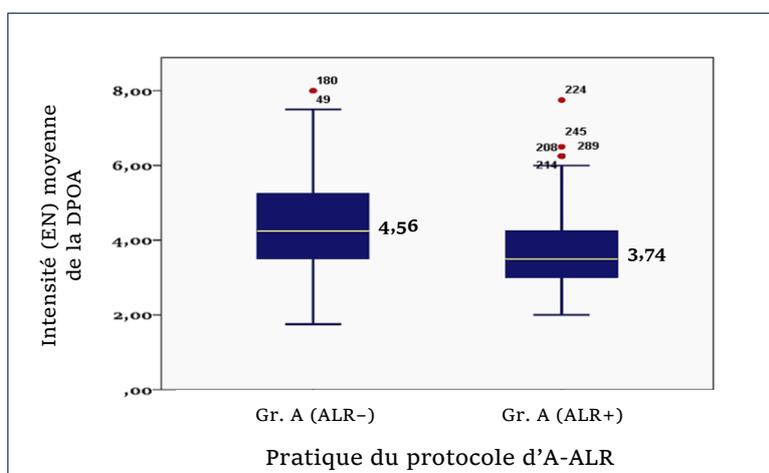


Fig. 31 : Comparaison intergroupe des scores moyens d'intensité de la douleur postopératoire aiguë

3.4.2.2. Durée de la douleur postopératoire aiguë sévère (premières 48 heures)

Le temps de vécu d'une douleur aiguë sévère (les premières 48 heures postopératoires) s'est montré différent entre les deux groupes de l'étude. En effet, les douleurs sévères de durée prolongée (>12 heures) sont moins fréquemment observées dans le groupe ALR+ (Gr. B) que dans le groupe contrôle (Gr. A).

Dans le groupe A, la durée d'une douleur sévère ($EN > 6$) était moins de 12 heures dans 50% des cas ($n = 25/50$), comprise entre 12 et 24 heures dans 24% des cas ($n = 12/50$) et de plus de 24 heures chez 26% des patients ($n = 13/50$).

Dans le groupe B, ces douleurs sévères avaient des durées de 12 à 24 heures et de plus de 24 heures chez respectivement 16,7% ($n=6/36$) et 11,1% ($n=4/36$) des patients (**figure 32**).

Néanmoins, les différences notées ne sont pas statistiquement significatives ($p = 0,099$).

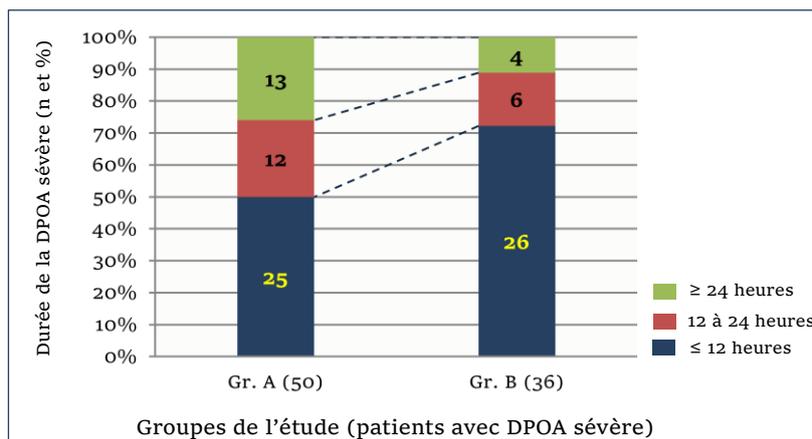


Fig. 32 : Comparaison intergroupe de la durée de la douleur postopératoire aiguë sévère

3.4.2.3. Recours à l’analgésie de secours

Le recours à une prescription analgésique de secours (indiquée si ENS>4), au cours des premières 48 heures postopératoires, a été répertorié chez 108 patients de la cohorte globale, soit 24,4% des cas, répartis comme suit :

- Dans le groupe A : chez 33,7% des patients, soit n = 69/205 ;
- Dans le groupe B : chez 16,5% des patients, soit n = 39/237 (**figure 33**).

Ceci définit une différence de fréquence entre les deux groupes (-17,2%) très hautement significative sur le plan statistique (OR = 0,388 ; IC95 : [0,248 ; 0,608] ; $p < 0,0001$).

Outre cela, une durée de cette prescription dépassant les 24 heures a été observée chez 75,9% des malades suscités (n=82/108), avec une proportion plus faible dans le groupe B en comparaison avec le groupe A (respectivement 61,5% versus 84,1% ; $p = 0,009$).

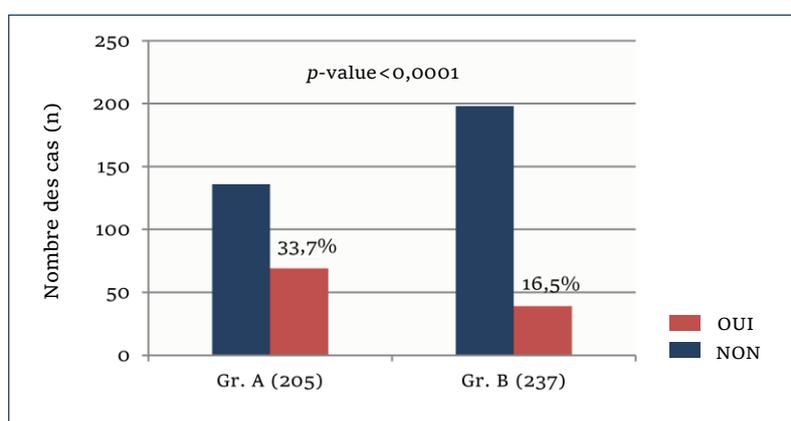


Fig. 33 : Fréquence de recours à l’analgésie de secours dans les deux groupes de l’essai

3.4.4. Evaluation comparative de la satisfaction des patients

La satisfaction des patients concernant la prise en charge de la douleur postopératoire aiguë a été évaluée à l'aide d'une échelle de Likert à quatre niveaux : (1) non satisfait, (2) peu satisfait ou indifférent, (3) satisfait et (4) très satisfait. Les deux premiers reflètent donc une satisfaction absente ou modeste, les deux autres expriment une satisfaction éprouvée.

Un taux de satisfaction éprouvée a été rapporté chez 52,7% des patients de l'échantillon entier ($n = 233/442$), contre 26,0% ($n = 115$) de patients peu satisfaits ou indifférents et 21,3% ($n=94$) de cas d'insatisfaction.

Une satisfaction de niveaux 3 et 4 a été recensée chez 45,4% ($n=93$) des patients du groupe A, versus 59,1% ($n=140$) du groupe B. Cette différence de fréquence est statistiquement significative ($p=0,004$; test de khi-deux de Pearson).

Parmi les facteurs étroitement liés au niveau de satisfaction, on a pu identifier :

- Le type de chirurgie : les taux de satisfaction les plus significatifs ont été notés après la chirurgie mammaire ($p=0,003$) et thoracique ($p=0,054$)
- L'âge: la satisfaction est plus fréquemment rapportée par les patients âgés de plus de 45 ans ($p < 0,0001$).
- Le sexe : les femmes éprouvent moins de satisfaction que les hommes ($p=0,047$).
- La présence d'une douleur postopératoire aiguë sévère et sa durée prolongée au-delà de 24 heures ($p < 0,0001$).

3.4.5. Analyse de l'impact des douleurs chroniques

L'impact de la douleur chronique, sur la qualité de vie des patients, a été évalué par :

- Le niveau de limitation de l'activité quotidienne ;
- Le degré de perturbation du sommeil ;

Pour accomplir cette évaluation, nous avons utilisé une échelle de Likert pour classer le degré de retentissement en quatre niveaux : (1) absent, (2) discret, (3) modéré et (4) marqué ou sévère (cf. **tableau 31**)

Il est à noter qu'on s'est limité à rapporter les résultats de l'évaluation effectuée chez les patients douloureux chroniques à six mois après chirurgie.

❖ **Pour la limitation de l'activité quotidienne**

Sur l'ensemble des patients évalués au 6^{ème} mois (n=135), une limitation des activités physiques de la vie courante a été présente dans 40% des cas (n=54) dont 20% (la moitié) étaient d'un niveau modéré à sévère.

L'évaluation comparative a montré que les proportions des cas modérés à sévères chez les patients des deux groupes A et B était respectivement de 24,4% (n=19/78) et 14,0% (n=8/57). Cette différence n'est pas significative.

❖ **Pour les perturbations du sommeil**

L'altération de la qualité du sommeil a été répertoriée chez 41,5% (n=56/135) des patients. Elle était modérée à sévère dans 17,8% des cas (n=24).

Dans le groupe A, les perturbations d'un niveau modéré à sévère sont notées chez 21,8% des patients (n=17/78), tandis que dans le groupe B elles ne sont présentes que chez 12,3% des patients (n=7/57). Ceci correspond à une réduction absolue de proportion de 9,5%, mais qui n'est pas statistiquement significative.

Tableau 31 : Retentissement de la douleur chronique sur la qualité de vie des patients au 6^{ème} mois (comparaison intergroupe)

Impact et niveau de sévérité		Groupe A (ALR-) (n=78)	Groupe B (ALR+) (n=57)	<i>p</i>
Activité quotidienne n (%)	Absente	43 (55,1)	38 (66,7)	0,487
	Discrète	16 (20,5)	11 (19,3)	
	Modérée	13 (16,7)	5 (8,8)	
	Marquée	6 (7,7)	3 (5,2)	
Qualité du sommeil n (%)	Absente	40 (51,3)	39 (68,4)	0,262
	Discrète	21 (26,9)	11 (19,3)	
	Modérée	12 (15,4)	5 (8,8)	
	Marquée	5 (6,4)	2 (3,5)	

Les *p*-values sont obtenues test exact de Fisher.

DISCUSSION

La douleur chronique postopératoire est une entité complexe et encore mal comprise de par son aspect plurifactoriel et multidimensionnel. Il s'agit d'une morbidité quasi-constante de tout type de chirurgie. Actuellement, son évaluation et surtout sa prise en charge demeurent globalement peu satisfaisantes.

Devant cette situation, il nous s'est avéré nécessaire de conduire une étude structurée en énonçant l'hypothèse qu'une intégration systématique des techniques d'anesthésie locorégionale, dans une approche d'analgésie multimodale, permettrait de réduire l'incidence de chronicisation de la douleur après différents types de chirurgie.

La discussion de cette thèse est divisée en quatre sections principales : (1) présentation générale de l'étude, (2) analyse et discussion des résultats obtenus, (3) énumération des limites et points de forces de l'étude, et (4) recommandations et perspectives.

1. Présentation générale de l'étude

Afin de nous assurer de présenter un design d'étude d'une forte puissance statistique, nous avons choisi l'essai contrôlé randomisé (ECR). Nous avons adopté, comme critère d'évaluation principal, l'incidence de la douleur chronique aux 3^{ème}, 6^{ème} et 9^{ème} mois postopératoires en prenant en compte la définition de la douleur chronique après chirurgie. La mise en œuvre de cette étude monocentrique, incluant plus de 400 patients répartis sur cinq modèles chirurgicaux, était basée sur l'objectif de réduire la prévalence des douleurs chroniques d'environ 40% avec un taux attendu de 25% dans le groupe interventionnel et un taux supposé de 40% dans le groupe contrôle.

L'élaboration et la conduite du protocole ont été assurées grâce à une étroite collaboration de l'ensemble du personnel des services de chirurgie générale, de chirurgie thoracique et du bloc opératoire central de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine.

Le service de chirurgie générale était à l'origine de recrutement de 80% des participants de la cohorte. Il s'agit de patients ayant subi des interventions de : mastectomie avec curage ganglionnaire pour cancer du sein, hernioplastie à ciel ouvert pour hernie inguinale, cholécystectomie laparoscopique et chirurgie abdomino-pelvienne majeure essentiellement néoplasique.

A noter que ces quatre modèles chirurgicaux représentent en moyenne 57% du volume total de l'activité opératoire annuelle du service de chirurgie générale (cette proportion est quasiment inchangée dans les bilans de trois années consécutives : 2016, 2017 et 2018).

Quant aux patients recrutés via le service de chirurgie thoracique, ils ont constitué 20% de la taille de l'échantillon et sont majoritairement représentés par les cas de thoracotomies.

Il convient de mentionner que les études sur la douleur chronique, incluant à la fois plusieurs modèles chirurgicaux, ne sont pas nombreuses dans la littérature. En fait, la grande majorité des travaux publiés se sont préoccupés de l'étude de la douleur chronique dans un type de chirurgie donné.

2. Analyse et discussion des résultats obtenus

2.1. Données épidémiologiques

Certaines études épidémiologiques à grands effectifs, et englobant plusieurs types de chirurgie, nous ont semblé pertinentes et utiles comme des références pour une discussion structurée de nos résultats.

- L'étude norvégienne de cohorte TROMSO [75], publiée en 2012, qui a inclus un total de 12982 participants dont 2043 ont été analysés. Elle a colligé les données des patients de chirurgies très diverses, entre autres orthopédie-traumatologie, chirurgies abdomino-pelvienne et urologique, chirurgie thoracique, cardiaque, du sein ...etc.
- L'étude observationnelle multicentrique de Fletcher et al. [76], menée au niveau de vingt-et-un hôpitaux répartis sur onze pays européens, incluant 3120 patients qui ont subi différentes procédures chirurgicales. Elle s'est intéressée à l'évaluation de l'incidence des DCPC au 6^{ème} (données analysées, n=1043) et 12^{ème} mois (données analysées, n=889) postopératoires.
- L'étude française de cohorte multicentrique "EDONIS" [10] conduite entre 2006–2009 et publiée en 2014. Il s'agit d'une enquête observationnelle, avec un suivi de six mois, dont l'objectif principal était d'apprécier la composante neuropathique des DCPC chez les patients ayant subi neuf types de chirurgie élective (3112 patients inclus, dont 2397 analysés).
- Enfin, nous nous sommes également référés à l'étude de cohorte (n=908) prospective de Hoofwijk et al. publiée en 2015, qui s'est intéressée à la douleur chronique après chirurgie ambulatoire [77].

2.1.1. Caractéristiques de la population étudiée

2.1.1.1. Données socio-démographiques et cliniques

① Age et sexe

La population de notre cohorte est caractérisée par :

- Un âge jeune, avec une moyenne de $46,7 \pm 13,6$ ans, et des extrêmes allant de 19 à 72 ans. L'âge médian était de 47,0 ans (Q1-Q3 : [36,0 ; 59,0]).
En effet, les trois quarts (75%) de nos patients avaient un âge de moins de 60 ans, et seulement environ 10% dépassent les 65 ans.
- Une prédominance masculine, marquée par un sexe ratio Hommes / Femmes de 1,23 (55,2% d'hommes contre 44,8% de femmes).

Les femmes étaient un peu plus âgées que les hommes, avec en moyenne respectivement 48,1 ans ($\pm 12,0$) contre 45,6 ans ($\pm 14,8$) ; cette différence est statistiquement significative ($p=0,048$).

Ces résultats ne sont pas comparables avec ceux retrouvés dans les grandes cohortes de la littérature. Ainsi, les études précédemment citées [10,75–77] rapportent des âges moyens relativement plus élevés que celui de nos patients (en général, âges moyens > 52 ans).

Dans l'étude observationnelle monocentrique de Laufenberg-Feldmann et al. incluant trois modèles chirurgicaux (chirurgie orthopédique prothétique, du rachis dorsal et urologique), les patients de la cohorte avaient un âge encore plus avancé, avec une moyenne de 62,2 ans [171]. De même, concernant le sexe, les populations des grandes cohortes européennes sont en général caractérisées par une certaine tendance à la prédominance féminine.

Ces divergences de résultats observées sont essentiellement liées au type de recrutement des patients dans notre structure militaire, c'est-à-dire à la composition de la population étudiée en soi qui est faite, dans une grande mesure, de jeunes soldats de carrière (plus de la moitié de nos patients, soit 54,5% avaient moins de 50 ans au moment de l'étude ; voir **figure 10** : répartition des patients par classe d'âge, **page 70**).

Par ailleurs, cette répartition reflète globalement les différences démographiques entre les pays. En fait, la population algérienne est plus jeune (âge moyen de 29,4 ans et âge médian de 27,7 ans, selon l'office nationale des statistiques ; démographie algérienne 2019 ; N° 890) comparativement à la population européenne qui est vieillissante (d'après eurostat, l'âge médian de la population de l'Union européenne était de 43,7 ans au 1^{er} janvier 2019).

Le tableau 32 illustre la comparaison des données démographiques de notre série avec celles des principales études européennes.

Tableau 32 : Tableau comparatif des données démographiques (moyenne d'âge et sexe ratio)

Auteurs	Pays	Année de publication	Effectif (n) ¹	Age moyen (années)	Sexe ratio H/F
A. Johansen et al. ^[75]	Norvège	2012	2043	57,0	0,92
D. Fletcher et al. ^[76]	11 pays européens	2015	1044	52,8	0,42
C. Dualé et al. ^[10]	France	2014	2397	53,5	0,96
DM. Hoofwijk et al. ^[77]	Pays-Bas	2015	908	Par classes ²	0,77
R. Laufenberg-Feldmann et al. ^[171]	Allemagne	2016	539	62,2	1,19
CJ. Simanski et al. ^[172]	Allemagne	2014	911	54,0	1,12
Notre série	Algérie	2023	442	46,7	1,23

- 1 : l'effectif n représente le nombre des patients analysés au moment répondant aux objectifs de l'étude.
- 2 : dans cette étude, l'âge était exprimé par tranche (< 45 ans, de 45 à 59 ans et > 59 ans). Les patients dont l'âge > 59 ans constituaient 38,2% de la cohorte.

Nous avons aussi constaté que l'âge moyen des patients peut être influencé par certains modèles chirurgicaux inclus dans les études. Ainsi, l'âge le plus avancé dans notre échantillon a été mentionné chez les patients de chirurgie abdomino-pelvienne, tandis que les patients les plus jeunes sont ceux opérés pour une cure de hernioplastie (se reporter au **tableau 7, page 71**).

Identiquement à nos résultats, ceci a été signalé par d'autres études [10, 171].

② Statut pondéral, comorbidités et classification ASA

Le profil de l'état physique général de nos patients est caractérisé par :

- Un indice de masse corporelle (BMI) moyen de 23,35 kg/m² (DS = 2,97), avec une médiane de 23,00 et des extrêmes allant de 17,5 à 36,4 kg/m².

L'évaluation de la corpulence, par classes de BMI (selon la classification de l'OMS), a révélé que :

- Plus des trois quarts des malades (76,7%, soit n=339) ont une corpulence normale ;
- Un surpoids était noté chez 11,8% des sujets (n=52) ; et

- Seulement 5,2% des patients (n = 23) étaient classés obèses, dont moins de 1% de cas d'obésité sévère ou morbide.
- La présence d'antécédents médicaux pathologiques chez environ un tiers des patients de la cohorte (31,9%, n=141).

En se référant au score de l'ASA (*American Society of Anesthesiologists*), les classes ASA II et III comportaient respectivement 27,8% et 4,1% du total des patients étudiés ; cela revient à dire que les malades avec comorbidités sont majoritairement (87,2%) classés ASA II.

Parmi ces antécédents pathologiques, l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète sucré étaient présents respectivement chez 14,9% et 14,3% des patients de l'échantillon entier (association notée chez 20 malades), et représentaient en fait les deux tiers (66,5%) des cas de morbidités recensés.

En outre, nous avons constaté que le score ASA est significativement corrélé à l'âge (rho de Spearman = 0,490 ; $p < 0,0001$), avec en particulier des moyennes d'âge plus élevées chez les patients présentant des comorbidités (différences très hautement significatives avec $p < 0,0001$ selon test ANOVA ; se reporter à la **figure 14, page 73**).

La comparaison de nos résultats avec les données des autres études met en évidence un contraste assez net, en matière de l'état clinique général des patients (**tableau 33**).

Ainsi, le BMI moyen rapporté par les grandes cohortes était plus élevé que celui de nos malades ; il variait entre 26 et 29 kg/m² reflétant donc un profil de surpoids et/ou d'obésité dominant. Egalement, à l'opposé de notre étude, l'ensemble de ces cohortes européennes étaient caractérisées par la présence plus fréquente et plus remarquable des comorbidités et de scores ASA élevés.

Ces différences peuvent s'expliquer :

- Principalement, par l'âge jeune de nos malades lié, comme nous l'avons déjà mentionné, à la composition de la population d'étude en soi (jeunes militaires en activité) et à notre démographie nationale qui contrastent avec une population européenne vieillissante.
- D'autre part, par le mode de vie et le niveau d'activité régulière des individus. En fait, nos patients sont, dans une grande part, des soldats de carrière dont l'activité requiert un niveau élevé de performances physiques. Par contre, les populations d'âge avancé

sont généralement caractérisées par un certain degré de sédentarité et une tendance à cumuler divers facteurs de risque, notamment de pathologies cardiovasculaires.

Tableau 33 : Résultats comparatifs de l'évaluation du statut physique des patients

Auteurs (année de publication)	BMI moyen (kg/m ²)	Classes ASA [I / II et plus] (%)	Morbidités rapportées (%)
A. Johansen et al. ^[75] (2012)	27,2	NR	- HTA : 46,7 - Diabète : 6,0
D. Fletcher et al. ^[76] (2015)	27,7	30,6 / 68,0	NR
C. Dualé et al. ^[10] (2014)	26,1	NR	NR
DM. Hoofwijk et al. ^[77] (2015)	NR	50,0 / 50,0	NR
R. Laufenberg-Feldmann et al. ^[171] (2016)	28,5	3,9 / 96,1	NR
Notre série (2023)	23,4	68,1 / 31,9	- HTA : 14,6 - Diabète : 14,3

NR : données non rapportées dans les publications.

③ Profil chirurgical des patients / chimio-radiothérapie préopératoire

- Des antécédents chirurgicaux ont été mentionnés chez 15,8% des patients de notre échantillon (n=70).
- Les ré-interventions au niveau du même site opératoire (pour reprise ou récurrence de la pathologie chirurgicale) représentent 7,5% (n=33) du total des cas étudiés. La majorité de ces ré-interventions ont intéressé les patients de chirurgie abdomino-pelvienne (16 cas/95, soit 16,8% des malades) et herniaire (12 cas/90, soit 13,3%).
- La chirurgie néoplasique représente une proportion considérable dans notre cohorte ; elle était réalisée chez presque la moitié des patients (n=204, soit 46,2% des cas). En fait, elle constituait 83,2% des interventions de la chirurgie abdomino-pelvienne, 44,3% de la chirurgie thoracopulmonaire et 100% de la chirurgie mammaire (voir **figure 15b, page 75**).
- Parmi les patients cancéreux, 38,7% (n=79) ont subi une chimio- et/ou radiothérapie préopératoires, ce qui représente 17,9% du total de la série. A noter que ce chiffre de 17,9% est largement supérieur au taux rapporté dans l'étude "EDONIS" (5,0%) [10].

Ceci s'explique essentiellement par les modèles chirurgicaux inclus dans les cohortes, où la pathologie néoplasique constituait une grande part dans notre série.

Notons enfin que les données relatives aux antécédents chirurgicaux et au profil chirurgical actuel des patients sont quasiment manquantes dans les études de grande envergure, dont nous faisons référence.

2.1.1.2. Caractéristiques psychologiques

Nous rappelons que pour assurer une meilleure évaluation du profil psychologique préopératoire des patients, nous avons utilisé les trois questionnaires validés suivants :

- Le questionnaire HAD (HADS : *The Hospital Anxiety and Depression Scale*) pour le dépistage des symptômes anxio-dépressifs.
- Le questionnaire APAIS (*The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale*) pour l'évaluation de l'anxiété et le besoin d'information chez les patients à opérer.
- L'échelle de peur de la douleur (PCS : *Pain Catastrophizing Scale*) pour apprécier le niveau de dramatisation du patient face à la douleur.

① Etats d'anxiété-dépression

L'auto-évaluation par le questionnaire HADS, accomplie chez 377 patients (85,3% de l'échantillon) a permis de révéler :

- La présence d'états ou traits d'anxiété et de symptômes dépressifs chez respectivement 10,6% (n=40/377) et 8,5% (n=32/377) des patients. Neuf (09) cas d'association des deux entités ont été recensés.
- Le score d'anxiété (HADS-A) médian de l'échantillon entier était de 5,0 (Q1-Q3 : [4,0 ; 6,0]), avec des valeurs extrêmes de 2 à 15.
- Le score de dépression (HADS-D) médian était de 4,0 (Q1-Q3 : [3,0 ; 6,0]), avec des valeurs extrêmes de 2 à 15.

En analyse descriptive bivariée, nous avons constaté que la présence d'une détresse psychologique, en particulier à type d'anxiété, était significativement plus fréquente et maximale chez les femmes (score HADS-A positif chez 15,8% de femmes, versus 6,6% d'hommes) et les patients d'âge un peu plus avancé (classe d'âge de 50 à 65 ans ; consulter le **tableau 11, page 78**).

Ces résultats sont assez comparables avec ceux retrouvés dans les grandes cohortes des deux études TROMSO [75] et “ EDONIS ” [10]. Dans la première, les détresses psychologiques étaient notées chez 9,9% des patients (12,8% des femmes versus 6,8% d’hommes). La seconde a rapporté un score HADS–A médian de 8 (Q1-Q3 : [5 ; 11]), avec des valeurs extrêmes de 0 à 21, et un HADS–D de 4 (Q1-Q3 : [2 ; 7]), avec des valeurs extrêmes de 0 à 24. Notons que ces différences modérées des scores, par rapport à ceux de notre étude, peuvent s’expliquer par la discrète prédominance féminine, l’âge un peu plus élevé des malades ainsi qu’aux types de chirurgies inclus dans la cohorte de “EDONIS” (césariennes, sternotomies, chirurgie mammaire ... etc.).

② Catastrophisme et anxiété pré-chirurgicale

Le catastrophisme et l’anxiété précédant l’acte opératoire ont été évalués respectivement chez 75,1% et 100% des patients. Dans le questionnaire APAIS, on s’est intéressé seulement aux quatre items dédiés à la mesure de l’anxiété liée à l’acte anesthésique et chirurgical.

- Le catastrophisme, défini par un PCS ≥ 30 , était recensé chez 13,0% des patients (n = 43/332), qui présentent un score moyen de $31,9 \pm 1,8$. Le PCS moyen de l’échantillon était de $13,9 \pm 9,1$ avec des extrêmes allant de 3 à 36.

Le PCS moyen de la cohorte “EDONIS” ($14,5 \pm 12$) semble être très proche de celui de notre série.

- L’anxiété préopératoire (APAIS ≥ 11), inhérente à la prise en charge anesthésique et chirurgicale, était présente chez 27,8% de nos patients (n=123), avec un score APAIS moyen de $12,5 \pm 0,9$. Le score APAIS moyen de la série était de $9,0 \pm 2,6$.

L’analyse bivariée de ces deux indicateurs du stress pré-chirurgical a permis de mettre en évidence que :

- La fréquence de l’anxiété préopératoire est particulièrement plus fréquente chez certaines catégories de patients, entre autres les femmes, les malades d’âge jeune (classe d’âge de 35 à 50 ans), les malades de chirurgie abdomino-pelvienne et mammaire, ainsi que ceux présentant des pathologies néoplasiques (lien statistique hautement significatif ; voir **tableau 13, page 80**).

- Les deux scores APAIS et PCS se sont avérés significativement corrélés entre eux (rho de Spearman = 0,621, $p = 8,99E^{-34}$), et également avec le score HADS (total et sous-score d'anxiété HADS-A).

Pour conclure sur les caractéristiques psychologiques des patients de notre série, deux points essentiels méritent d'être soulignés :

- Les différents indicateurs déterminant le statut psychologique du patient chirurgical sont interdépendants et fortement corrélés. Ceci a également été décrit dans l'étude de Papaioannou et al. [173] qui a affirmé l'existence d'une corrélation significative entre le PCS et les deux sous-scores HADS.
- L'anxiété pré-chirurgicale, appréciée par le questionnaire APAIS, s'est montrée plus fréquemment signalée par les patients que le catastrophisme (27,8% contre 13,0%). De plus, contrairement au catastrophisme, elle était significativement plus fréquente chez certaines catégories de malades ; ceci incite probablement d'accorder, à son dépistage, une certaine valeur déterminante dans la stratification du risque chez cette population de patients.

2.1.1.3. Antécédents et profil douloureux des patients

① Histoire douloureuse préopératoire

- La prévalence des douleurs chroniques préopératoires, dans notre population d'étude, était de 18,3% (IC95 : [14,8 ; 22,3] ; n=81/442). Ces algies, toutes origines confondues (migraine, douleurs articulaires, neuropathie diabétique...etc.) étaient surtout l'apanage des sujets âgés de plus de 50 ans et des patients ayant des antécédents chirurgicaux. Elles sont dans 8,6% des cas (n=7/81) de nature neuropathique.
- La présence d'une douleur préopératoire au site chirurgical a été notée chez 37,8% (n = 167) de nos patients. Cette douleur était qualifiée de modérée à sévère ($EN \geq 4$) dans 43,1% des cas (n=72/167), et de type neuropathique dans 12,6% des cas (n=21/167). L'analyse bivariée a révélé que la fréquence de ces douleurs est significativement liée ($p < 0,05$) à l'âge des patients (fréquence plus élevée entre 35 et 65 ans), au type de chirurgie (fréquence élevée dans la chirurgie de l'abdomen) et au caractère de reprise de la chirurgie (se reporter au **tableau 15, page 83**).

La comparaison de ces résultats avec d'autres études (**tableau 34**) montre l'existence concomitante de disparités et d'une certaine similitude.

- Les différences sont essentiellement observées en termes de chiffres (fréquences ou proportions des douleurs préopératoires). Par exemple, la prévalence des douleurs chroniques dans l'étude TROMSO [75] était de 39,1% contre 18,3% dans notre série. Ceci peut principalement s'expliquer par le type de recrutement de cette étude (âge avancé des malades, types de chirurgie inclus comme orthopédique). Egalement, il peut s'agir d'une insuffisance de recueil d'informations dans notre série, notamment chez les sujets âgés d'un niveau d'éducation faible.
- Par ailleurs, la ressemblance a été jugée sur la variabilité de la proportion de ces douleurs préopératoires selon les différents types de chirurgie. Cela a été clairement noté dans l'étude "EDONIS" [10] qui a signalé une fréquence de douleurs, au site chirurgical ou à proximité, plus élevée dans les groupes de cholécystectomie et des chirurgies du genou, herniaire et mammaire.

② Histoire de médication antidouleur

La consommation préopératoire d'opioïdes était mentionnée chez 6,1% des patients de notre série (n=27). Elle est en particulier fréquente dans le groupe de chirurgie abdomino-pelvienne majeure (12,6% du groupe, soit n=12).

Ces données ne sont pas totalement comparables avec celles des autres cohortes (voir **tableau 34**). Cette divergence peut essentiellement se traduire par :

- La diversité des modèles chirurgicaux inclus dans les études et la nature des pathologies à opérer (chirurgies ostéo-articulaire, rachidiennes ...etc.) ;
- La composition des populations recrutées (sujets âgés, présence de neuropathies ...etc.).

Tableau 34 : Résultats comparatifs de l'histoire douloureuse préopératoire / usage d'opioïdes

Auteurs (année de publication)	Algies chroniques (%)	Douleurs préop. [site opératoire] (%)	Antalgie [Opioïdes] préop. (%)
A. Johansen et al. ^[75] (2012)	39,1	NR	[11,1]
C. Dualé et al. ^[10] (2014)	17,6	22,1*	[3,4]
DM. Hoofwijk et al. ^[77] (2015)	NR	37,7	24,5
F. Lois et al. ^[174] (2019) **	NR	28,8	[0,5]
P. Kar et al. ^[175] (2019) ***	NR	22,6	NR
Notre série (2023)	18,3	37,8	31,2 [6,1]

- * : Fréquence des douleurs préopératoires au niveau et à proximité du site chirurgical.
- ** : Etude prospective ; type de chirurgie : colique ; Effectif n=198 ; pays : Belgique.
- *** : Etude rétrospective ; type de chirurgie : thoracopulmonaire ; Effectif n=208 ; pays : Inde.
- NR : donnée non rapportée.

2.1.2. Incidence de la douleur chronique postchirurgicale

Dans notre étude, la DCPC est définie selon les critères suggérés par Werner et Kongsgaard [49] ; sa présence est signée par un score d'ENS ≥ 1 .

① Incidence globale

L'incidence des DCPC, toutes chirurgies confondues, dans la population étudiée était de :

- Au 3^{ème} mois : **37,1%** (IC95 : [32,6 ; 41,8]).
- Au 6^{ème} mois : **32,2%** (IC95 : [27,8 ; 36,9]).
- Au 9^{ème} mois : **27,5%** (IC95 : [23,1 ; 32,2]).

La proportion des formes de douleurs modérées à sévères chez les patients douloureux chroniques était de 23,2% au 3^{ème} mois, 17,0% au 6^{ème} mois et 13,9% ; ce qui revient à dire que leurs prévalences dans la cohorte entière étaient respectivement de 8,6% [6,2 ; 11,6], 5,5% [3,5 ; 8,1] et 3,8% [2,2 ; 6,2] (se référer au **tableau 17, page 90**).

La proportion de la composante neuropathique chez les patients présentant des douleurs persistantes était :

- Au 3^{ème} mois : **45,1%** (prévalence dans la population : 16,7%, IC95 : [13,4 ; 20,6]).
- Au 6^{ème} mois : **37,8%** (prévalence dans la population : 12,2%, IC95 : [9,2 ; 15,7]).
- Au 9^{ème} mois : **34,3%** (prévalence dans la population : 9,4%, IC95 : [6,7 ; 12,7]).

② Incidence selon le type de chirurgie

L'incidence de la douleur chronique varie considérablement en fonction de la chirurgie considérée. Dans notre série, les taux d'incidence les plus élevés ont été enregistrés dans les chirurgies thoracopulmonaire et mammaire.

La proportion des douleurs modérées à sévères est également liée au type de chirurgie. En fait, ces formes douloureuses sont particulièrement plus fréquentes chez les malades opérés de chirurgie thoracopulmonaire, mammaire et abdomino-pelvienne (lien significatif avec une p -value $< 0,05$).

Concernant la composante neuropathique des douleurs persistantes, elle est présente dans toutes les chirurgies et à différents temps d'évaluation, avec une proportion qui s'est avérée particulièrement élevée dans la chirurgie mammaire et thoracique (**figure 25, page 94**).

L'ensemble de ces résultats partagent de nombreux points communs avec les données et les conclusions des autres études, notamment en termes de :

- La cinétique décroissante dans le temps de l'incidence des DCPO, ainsi que celle des formes modérées à sévères. Dans notre étude, l'incidence globale a baissé de 32,2% à 27,5% entre le 6^{ème} et 9^{ème} mois ; ce qui définit une différence d'incidence (différence de risque) de 4,7% et un taux de réduction relative de 14,9%. Bien que cette différence paraisse modérée, elle est très hautement significative sur le plan statistique ($p < 0,0001$; test khi-2 de McNemar). Ceci a été affirmé par Fletcher et al. [76] qui ont rapporté une baisse de l'incidence des formes douloureuse modérées de 13,1% au 6^{ème} mois à 9,6% au 12^{ème} mois (différence de risque de 3,5% ; $p < 0,001$). De même, l'étude "EDONIS" a décrit cette baisse d'incidence entre le 3^{ème} et 6^{ème} mois à la fois dans la population globale et dans les différents modèles chirurgicaux [10].
- La variabilité significative de l'incidence de la douleur chronique (et son niveau de sévérité) selon les différents types de chirurgie. En effet, outre les études dont on s'est servi comme références [10,75,76], cette caractéristique est communément mentionnée dans la littérature [2, 5, 14, 48].
- La proportion importante de la composante neuropathique qui diffère selon les procédures chirurgicales et peut représenter jusqu'à la moitié, voire plus des cas de DCPC [10].

- L'existence d'une association significative entre le caractère neuropathique de la douleur persistante et son niveau d'intensité. En effet, semblablement à nos résultats, la douleur neuropathique s'est révélée plus fréquente chez les patients avec des formes douloureuses modérées à sévères [10, 75].

Par ailleurs, en termes de chiffres, nous avons constaté que nos résultats ne divergent pas assez de ceux rapportés par les autres auteurs (**tableau 36**). Les quelques écarts observés sont principalement le produit de disparités méthodologiques entre les études, à savoir :

- Les différences de conception basée sur les objectifs et les critères de jugement définis par les chercheurs. Ainsi, il est à noter que notre étude est originellement un essai clinique randomisé (ECR), dont la population était répartie en deux grands groupes traités différemment.
- L'hétérogénéité de recrutement des malades et des modèles chirurgicaux explorés. En effet, l'incidence globale des DCPC pourrait s'avérer diminuée lorsque la population étudiée comporte plusieurs procédures chirurgicales, notamment celles connues peu pourvoyeuses de chronicisation de douleur.
- L'usage de définitions et/ou de seuils non standardisés en termes d'évaluation et de suivi des patients. A titre d'exemple, la différence d'incidence des douleurs modérées à sévères, observée entre notre étude et celle de Fletcher et al. [76], peut s'expliquer par l'usage de seuils différents d'intensité de la douleur (dans notre étude, une douleur modérée à sévère était définie par une ENS ≥ 4 , tandis que Fletcher l'a défini par une ENS ≥ 3 , ce qui explique l'écart produit : 5,5% versus 11,8%).

Enfin, il convient de rappeler que ces disparités méthodologiques, sources de grandes variabilités des taux d'incidence de la DCPC, ont été constamment mentionnées dans la littérature [46, 79, 84].

Tableau 36 : Incidences des douleurs chroniques postchirurgicales selon différentes études (tableau comparatif)

Auteurs	Incidence globale DCPC (%)	Formes modérées à sévères (%)	Composante neuropathique (%)
A. Johansen et al. ^[75]	40,4	18,3	24,5
D. Fletcher et al. ^[76]	35,4	11,8	35,4 - 57,1
C. Dualé et al. ^[10]	29,5	/	43,4
DM. Hoofwijk et al. ^[77]	/	15,3	/
CJ. Simanski et al. ^[172]	14,8	/	/
Notre série	32,2	5,5	37,8

- [10] : données du 6^{ème} mois.
- [75] : incidence chez la population de malades opérés depuis plus de 3 mois.
- [76] : incidence à 12 mois après chirurgie.
- [77] : incidence à un an chez les patients de chirurgie ambulatoire.
- [172] : incidence après plus de 24 mois.
- Pour notre étude : données du 6^{ème} mois.

2.2. Résumés et discussion des résultats de l'analyse comparative

Dans cette partie, nous allons discuter les résultats de l'évaluation comparative entre les deux groupes de l'essai, ce qui va nous permettre de vérifier la pertinence de l'hypothèse principale de notre étude.

L'objectif de cette thèse a été d'apprécier l'action préventive des techniques d'anesthésie-analgésie locorégionale (A-ALR) sur le risque de chronicisation des douleurs après chirurgie.

2.2.1. A-ALR et douleurs chroniques postchirurgicales

① Impact sur l'incidence globale

Les résultats de la présente étude révèlent une baisse significative de l'incidence globale des douleurs chroniques postchirurgicales dans le groupe des patients ayant bénéficié du protocole d'analgésie multimodale avec une technique d'A-ALR associée (groupe ALR+ ou groupe interventionnel). Ceci a été mentionné aux différents temps de suivi et

d'évaluation. Les différences d'incidence entre les deux groupes étaient statistiquement très significatives (des p -values $< 0,01$).

Les mesures comparatives ont montré que le lien, existant entre la pratique de l'A-ALR et la baisse d'incidence associée, est de nature protectrice (des Odds ratio < 1 et coefficients de régression négatifs). Autrement dit, ces résultats traduisent un impact favorable ou préventif des techniques d'A-ALR sur le risque de chronicisation de la douleur postopératoire.

D'autre part, nous avons constaté que la force de cette association, reflétée par la valeur absolue des coefficients de régression, devient de plus en plus puissante en évoluant dans le temps ; elle est maximale au 9^{ème} mois post-chirurgie (OR = 0,439, IC95 : [0,278; 0,691] et $\beta = -0,824$) (se référer au **tableau 21, page 98**).

Ainsi, ces résultats affirment le rôle préventif de l'A-ALR sur le risque de développement des DCPC, et s'accordent bien avec les données de la littérature. En effet, Humble et al., dans leur revue systématique portant sur 32 études randomisées (5 pour chirurgie d'amputation, 17 pour thoracotomie et 10 pour mastectomie), ont signalé l'effet potentiellement bénéfique des techniques d'A-ALR sur la réduction de la sévérité de la douleur postopératoire aiguë et des douleurs chroniques [176]. De même, dans une méta-analyse incluant 21 essais cliniques (n=1980 patients ayant subi quatre types de chirurgie : générale, orthopédique, gynécologique et thoracique), les auteurs ont conclu que l'analgésie locorégionale était responsable d'une réduction significative de l'incidence des DCPC dans différentes chirurgies en comparaison avec l'analgésie conventionnelle [142]. Enfin, la méta-analyse la plus récente de Li et al. (comparant 1471 patients d'ALR versus 1319 patients d'analgésie conventionnelle) a affirmé que l'analgésie locorégionale constitue un facteur protecteur (préventif) indépendant de chronicisation des douleurs après chirurgie du thorax, du sein et la césarienne [177].

D'un point de vue épidémiologique, en se basant sur les résultats indiqués dans le tableau 20 (**page 97**), on peut calculer et comparer deux indicateurs principaux :

- Le taux de réduction relative du risque (RRR) : défini par le rapport entre la différence de risque ou incidence entre le groupe interventionnel et le groupe contrôle d'une part et le risque dans le groupe contrôle d'autre part ($RRR = [I_B - I_A]/I_B$).
 - Au 3^{ème} mois, la RRR était de **-28,9%** ;

- Au 6^{ème} mois, elle était de **-35,7%** ;
- Au 3^{ème} mois, elle était de **-45,0%**.

Cela signifie que le risque de développement de DCPC a été réduit de “RRR%” dans le groupe ALR+ comparativement au groupe analgésie conventionnelle (ALR-). Ce taux de RRR n’est en fait que la **fraction préventive de la thérapeutique évaluée** (A-ALR dans notre étude) chez les patients qui en bénéficient.

Il paraît clair que le niveau de cette RRR est directement corrélé à la force de l’association précitée (qui est maximale au 9^{ème} mois).

Il est à rappeler que les essais sur la douleur suggèrent qu’une réduction de la douleur de 30% est considérée cliniquement comme significative, car c’est à ce niveau que les évaluations des patients démontrent souvent une amélioration nette de l’expérience de douleur [178].

- Le taux de décroissance d’incidence : calculé, au sein du même groupe, par le rapport entre la différence d’incidence entre deux temps d’évaluation différents d’une part et l’incidence du premier temps d’autre part ($I_{T1} - I_{T0} / I_{T0}$).
 - Entre le 3^{ème} et 6^{ème} mois post-chirurgie, les taux de décroissance d’incidence dans les groupes A (ALR-) et B (ALR+) étaient respectivement de 9,3% et 17,9%.
 - Entre le 9^{ème} et 6^{ème} mois : 9,5% dans le groupe A versus 22,6% dans le groupe B.

Ce taux reflète donc la cinétique de décroissance de l’incidence des DCPC dans chaque groupe, qui s’est avérée particulièrement plus marquée (plus rapide) chez les patients du groupe ALR+.

② Impact sur l’incidence selon le type de chirurgie

L’analyse des résultats obtenus a montré que dans les différents modèles chirurgicaux étudiés, l’incidence des DCPC était manifestement plus faible chez les malades du groupe interventionnel (ALR+). Cette différence d’incidence (pour chaque type de chirurgie) a été consignée durant toutes les périodes d’évaluation.

Cependant, les différences statistiquement significatives ont été notées pour les chirurgies mammaire et thoracopulmonaire, notamment aux 6^{ème} et 9^{ème} mois après chirurgie (voir résultats détaillés dans le **tableau 22, page 99**).

L’évaluation comparative de la cinétique de régression des taux d’incidence a affirmé que la décroissance était plus rapide dans les modèles chirurgicaux du groupe

interventionnel (groupe B) par rapport aux modèles du groupe contrôle (groupe A). Par exemple, entre le 3^{ème} et 6^{ème} mois d'évolution, les taux de décroissance de l'incidence des douleurs chroniques dans les chirurgies mammaire, thoracique et abdomino-pelvienne étaient respectivement de 12,4%, 27,5% et 18,6% dans le groupe ALR+ versus 3,9%, 11,4% et 9,2% dans le groupe contrôle.

- **Pour la chirurgie mammaire :**

Le lien entre la réduction du taux d'incidence des DCPC et la pratique d'A-ALR était principalement significatif au 6^{ème} et au 9^{ème} mois, avec des odds ratio respectivement de $OR_{[M6]} = 0,455$, IC95 : [0,194 ; 1,066] et $OR_{[M9]} = 0,358$, IC95 : [0,142 ; 0,898], ce qui affirme un effet préventif (association de type protectrice).

Il est à noter qu'au 3^{ème} mois, cette association présentait une certaine tendance à la signification statistique ($OR_{[M3]} = 0,511$, IC95 : [0,224 ; 1,164] ; $p=0,081$).

Ces résultats rejoignent ceux de plusieurs essais cliniques. En fait, la mastectomie représente l'intervention chirurgicale la plus étudiée en termes de l'impact préventif des techniques d'A-ALR sur la chronicisation des douleurs postopératoires [179].

Selon une récente revue systématique Cochrane (18 ECR sur la chirurgie mammaire), les auteurs ont conclu que l'A-ALR était associée à une réduction du risque de développement des douleurs chroniques 3 à 12 mois après chirurgie pour cancer du sein, mais avec un niveau de preuve faible [180]. De nombreuses autres études ont signalé l'effet bénéfique de l'analgésie locorégionale, en particulier le bloc paravertébral (BPV) en bolus unique ou avec infusion continue sur la baisse significative de l'incidence des douleurs chroniques post-mastectomie [181–184].

- **Pour la thoracotomie :**

Ce type de chirurgie était associé aux taux d'incidence des DCPC les plus élevés en comparaison avec les autres procédures chirurgicales.

Les mesures comparatives entre les deux groupes de notre étude ont révélé un impact favorable de l'analgésie épidurale (APD) sur le risque de chronicisation des douleurs après thoracotomie. Cette action préventive était nettement significative aux 6^{ème} et 9^{ème} mois après chirurgie (respectivement, $OR_{[M6]} = 0,347$, IC95 : [0,129 ; 0,934] et $OR_{[M9]} = 0,346$, IC95 : [0,122 ; 0,982]).

Ces données sont comparables avec les résultats de plusieurs essais cliniques. Ainsi, dans leur étude, comparant trois protocoles d'analgésie postopératoire (APD pré-

incisionnelle versus APD postopératoire versus analgésie contrôlée par la patient par voie veineuse PCA IV), Sentürk et al. [185] ont conclu que l'analgésie épidurale initiée avant l'incision était la technique la plus efficace en matière de prévention des douleurs chroniques après thoracotomie (incidence à 6 mois de 45% dans le groupe APD pré-incisionnelle, versus 78% dans le groupe PCA IV ; $p=0,023$). D'autres études ont abouti à des résultats similaires, surtout dans le cadre d'une approche d'analgésie multimodale [186, 187].

Par ailleurs, l'analgésie par bloc paravertébral a également été décrite comme une technique efficace dans la prévention des douleurs chroniques après thoracotomies postéro-latérales [188].

- **Pour les autres types de chirurgie (abdominale, hernioplastie et cholécystectomie) :**

Malgré la baisse cliniquement notable de l'incidence des DCPC chez les patients du groupe ALR+ en comparaison avec le groupe d'analgésie conventionnelle, les résultats obtenus ne fournissent pas d'arguments permettant d'affirmer l'impact favorable des techniques d'analgésie locorégionale sur le risque de développement des douleurs chroniques (association non significative sur le plan statistique). Toutefois, une attention particulière est accordée à la chirurgie abdomino-pelvienne où le lien entre la pratique d'analgésie locorégionale et la réduction de l'incidence de DCPC au 9^{ème} mois postopératoire semble avoir une certaine tendance à la signification (OR = 0,413, IC95 : [0,136 ; 1,252] ; $p=0,094$).

Les résultats de notre série sont, dans une grande mesure, en accord avec les données d'autres études. Lavand'homme et al. [151] ont affirmé l'effet bénéfique de l'analgésie épidurale, initiée avant l'incision et poursuivie pendant 72 heures, en termes de prévention des douleurs chroniques après chirurgie digestive majeure (résection colique néoplasique). En outre, dans leur étude cas-témoins, portant sur plusieurs interventions de chirurgie abdomino-pelvienne, Bouman et al. ont montré que l'analgésie péridurale continue (48-72 heures) était associée à une baisse significative de l'incidence des douleurs chroniques au 6^{ème} mois, et ce en comparaison avec le mode d'analgésie PCA IV [189].

Concernant la chirurgie herniaire, l'étude de Kurmann et al., évaluant l'effet de l'infiltration peropératoire de Bupivacaine 0,25% sur le développement de DCPC, n'a pas révélé de différence significative d'incidence à 3 mois avec le groupe contrôle [190]. A l'opposé, dans un autre essai randomisé, l'infiltration cicatricielle subfasciale de 20 ml de

Bupivacaine 0,5% s'est montrée efficace sur la réduction des DCPC au 6^{ème} mois comparativement au groupe placebo [191].

Enfin, pour la cholécystectomie laparoscopique, d'après nos recherches bibliographiques, nous n'avons pas repéré des études ou publications consacrées à l'évaluation du bénéfice de l'analgésie locorégionale (infiltrations orificielles ou instillation péritonéale, TAP-block : *Transversus Abdominis Plane Block*) sur le risque de chronicisation de la douleur postopératoire.

Il est à noter que ces modèles chirurgicaux sont en fait très peu décrits dans la littérature, et sont souvent sujets d'études contrôlées randomisées à faibles effectifs qui demeurent non ou peu concluantes quant à la prévention des douleurs chroniques par les techniques d'analgésie locorégionale [179].

③ Impact sur l'intensité des douleurs chroniques

Les résultats de notre étude ont montré que la fréquence des formes de douleurs modérées à sévères ($ENS \geq 4$) était significativement réduite chez les patients douloureux chroniques qui ont bénéficié de l'A-ALR. Ceci a été surtout noté aux 3^{ème} et 6^{ème} mois postopératoires. En se basant sur les données du tableau 23 (**page 98**), on constate que :

- Au 3^{ème} mois post-chirurgie, la différence d'incidence (différence de risque, DR) était de **-15,1%** (OR = 0,407, IC95 : [0,186 ; 0,892] ; $p_{\text{[unilatéral]}} = 0,017$) et le taux de RRR était de **-50,3%** ;
- Au 6^{ème} mois, la DR = **-14,3%** (OR = 0,321, IC95 : [0,111 ; 0,923] ; $p_{\text{[unilatéral]}} = 0,023$) et la RRR = **61,1%** ;
- Au 9^{ème} mois, la DR = **-10,6%** (différence statistiquement non significative, $p_{\text{[unilatéral]}} = 0,102$) et la RRR = **59,2%**.

Ainsi, l'analgésie locorégionale était associée à une réduction de 50 à 60% des formes de douleurs modérées à sévères en comparaison avec l'analgésie conventionnelle ; plus clairement dit elle a permis de prévenir la survenue (ou le développement) de 50 à 60% de ces formes douloureuses.

Sur le plan quantitatif, cet impact favorable de l'ALR, sur l'intensité de la douleur persistante, a été mis en évidence en comparant les scores moyens de l'ENS entre les patients douloureux des deux groupes de la population étudiée. Par exemple, au 3^{ème} mois

postopératoire, la différence moyenne d'intensité de la douleur entre les deux groupes était de 0,7 (IC95 : [0,2 ; 1,1]) avec une p -value de 0,01.

Aux autres temps d'évaluation (6^{ème} et 9^{ème} mois), les différences des scores étaient également significatives.

Par ailleurs, cette action bénéfique de l'ALR sur l'intensité des douleurs chroniques a également été observée dans les différents modèles chirurgicaux étudiés. En effet, nous avons constaté une réduction, parfois importante de la fréquence des douleurs modérées à sévères dans les chirurgies du groupe ALR+, mais qui reste dans l'ensemble non ou peu significative. Certains points essentiels méritent d'être soulignés :

- **Pour la chirurgie mammaire :**

Au 6^{ème} mois, la proportion des formes modérées à sévères était de 6,3% dans le groupe ALR+ contre 36,4% dans le groupe contrôle. La différence est statistiquement significative ($p = 0,034$).

- **Pour la chirurgie abdomino-pelvienne :**

Les différences de fréquence des douleurs modérées à sévères étaient cliniquement très marquées (par exemple, au 6^{ème} mois 11,1% dans le groupe ALR+ contre 30,8% dans le groupe contrôle), mais statistiquement non significatives.

- En termes de scores moyens d'intensité de la douleur (**tableau 24, page 104**), nous avons constaté une différence significative dans la chirurgie mammaire ($p = 0,008$) et une tendance à la signification dans la chirurgie abdominale ($p = 0,087$). Cependant, en incluant tous les patients des deux groupes, les différences de scores d'intensité se sont révélées significatives dans les deux chirurgies suscitées et aussi dans la chirurgie thoracopulmonaire. Autrement dit, les différences de scores d'intensité les plus importantes étaient essentiellement notées dans les chirurgies les plus douloureuses.

En bref, ces données affirment que les techniques d'analgésie locorégionale se sont révélées en mesure de réduire efficacement les scores d'intensité des DCPC, en particulier dans les chirurgies connues pourvoyeuses de douleurs intenses et/ou de chronicisation.

Nos résultats sont en fait soutenus par ceux de nombreux essais cliniques. En chirurgie thoraco-pulmonaire, Obata et al. [192] ont montré que l'analgésie péridurale thoracique, initiée en pré-incisionnelle, était associée à une réduction significative des scores d'intensité de la douleur persistante au 6^{ème} mois postopératoire.

De même, Li et al. ont affirmé l'efficacité du bloc paravertébral thoracique, en comparaison avec une PCA IV, sur la baisse des scores de douleur trois mois après thoracotomie (1,7 versus 2,6 ; $p = 0,033$), bien que l'action préventive du bloc sur l'incidence de chronicisation n'a pas été établie [193].

L'efficacité de l'ALR sur la réduction de l'intensité des douleurs persistantes a également été rapportée en chirurgie mammaire. Dans l'étude de Kairaluoma et al., en plus de la réduction d'incidence de chronicisation, l'intensité de la douleur au 12^{ème} mois était manifestement plus faible chez les patientes opérées sous BPV par rapport au groupe contrôle ($p=0,003$) ; tandis qu'au 6^{ème} mois les différences n'étaient pas significatives ($p = 0,137$) [181]. En outre, Karmakar et al. ont rapporté un impact favorable significatif de l'analgésie par BPV sur l'intensité de la douleur aux 3^{ème} et 6^{ème} mois post-mastectomie, en mentionnant une réduction moyenne en score de 30% [194] (ce qui est identique à notre résultat : réduction de l'ENS moyenne de 30,4% dans le groupe ALR).

Quant à la chirurgie herniaire, semblablement à notre série, l'effet bénéfique de l'A-ALR sur l'intensité de la douleur persistante n'a pas été décrit par d'autres auteurs [190, 195].

④ Impact sur la composante neuropathique

La douleur neuropathique (DN) est une composante indissociable des DCPC. Elle a été notée dans tous les types de chirurgie étudiés, avec une fréquence particulièrement élevée dans les chirurgies mammaire, thoracique et herniaire. Chez les patients douloureux au 6^{ème} mois post-chirurgie, la proportion de cette DN dans ces trois modèles chirurgicaux était respectivement de 47,4%, 43,3% et 36% (voir **figure 25, page 94**). Ces données sont situées dans la fourchette des fréquences décrites dans la littérature [1, 3, 196].

Nous avons également mis en évidence un lien significatif entre le caractère neuropathique de la douleur chronique et les scores d'intensité élevée, c'est-à-dire les formes classées modérées à sévères, résultat confirmé par plusieurs auteurs [10, 75, 80].

L'évaluation comparative entre les deux groupes de l'essai a démontré l'existence d'une association significative entre la pratique de l'A-ALR et la réduction de l'incidence des DN dans la population étudiée. Cet impact favorable ou de nature protectrice était maximal au 6^{ème} mois postopératoire (OR = 0,356, IC95 : [0,190 ; 0,665] et $p < 0,001$) (se référer au **tableau 25, page 105**).

Par ailleurs, le même effet préventif de l'analgésie locorégionale a été consigné en termes de fréquence ou proportion des DN chez les patients douloureux au 6^{ème} mois (OR = 0,479, IC95 : [0,231 ; 0,995] et $p = 0,035$), en particulier pour les chirurgies mammaire et thoraco-pulmonaire (respectivement des p -values de 0,051 et 0,055).

Pour les autres chirurgies, malgré la réduction notable des proportions de la composante neuropathique chez les patients bénéficiant de l'ALR, elle n'était pas statistiquement significative.

Ces résultats obtenus sont quasi similaires avec ceux d'autres études conduites surtout sur chirurgie mammaire et thoracique. Ainsi, dans leur revue systématique et méta-analyse sur les douleurs chroniques post-mastectomies (12 études, $n=2403$ patients), Harkouk et al. ont conclu que le BPV n'avait pas d'impact préventif sur le développement de ces douleurs (association non significative, malgré la baisse d'incidence dans le groupe "BPV") ; mais il semblait être efficace pour prévenir (réduire) leur composante neuropathique 12 mois après chirurgie [197]. Egalement, l'étude précitée de Karmakar et al. [194] a signalé des résultats analogues, avec absence d'action préventive du BPV sur la chronicisation des douleurs post-mastectomies (après 6 et 12 mois), contrebalancée par une réduction significative des symptômes (entre autres neuropathiques) et de la sévérité des douleurs.

Par ailleurs, l'analgésie neuraxiale (épidurale thoracique) s'est aussi révélée efficace pour prévenir le développement des DN (signes d'hyperalgésie) après thoracotomie [186].

⑤ EN RESUME :

L'analgésie locorégionale, notamment avec ses deux modalités neuraxiale et périphérique, peut occuper une place fondamentale dans l'arsenal thérapeutique dédié à la prévention des douleurs chroniques postopératoires. Les principaux mécanismes, pouvant expliquer cette action bénéfique, s'articulent sur la prévention des phénomènes de sensibilisation centrale par [179] :

- La modulation ou l'inhibition des influx nociceptifs générés par le traumatisme chirurgical ;
- La régulation des signaux en provenance de l'activation des cellules gliales ;
- La réduction du processus de la plasticité neuronale ;
- L'action anti-inflammatoire propre des anesthésiques locaux.

D'après une analyse comparative soignée de nos résultats avec les données de certaines études et revues de la littérature, nous avons affirmé que la présente étude concorde bien avec d'autres essais cliniques, ce qui nous permet de souligner de nombreux points communs dont les plus importants sont :

- L'impact favorable de l'A-ALR sur les DCPC est essentiellement rapporté dans la chirurgie mammaire, thoracique et, dans une moindre mesure, la chirurgie abdomino-pelvienne. Plus précisément dit, les modèles chirurgicaux les plus pourvoyeurs de chronicisation et/ou de douleurs postopératoires intenses.
- Cette action préventive potentielle peut intéresser, à des degrés divers, les différentes caractéristiques de la DCPC (incidence, intensité, composante neuropathique).
- L'initiation pré-incisionnelle de l'analgésie locorégionale a été décrite dans plusieurs études [151, 185, 186, 192], comme dans la nôtre, et semblait être plus efficace en termes de la prévention suscitée.
- Enfin, les divergences de résultats, parfois négatifs, peuvent être expliquées par les grandes disparités méthodologiques et surtout la conduite d'essais sur des populations de faibles effectifs, ce qui les rend objets de controverses. En fait, même les conclusions de certaines méta-analyses [177, 180] ne sont pas formelles et indiquent constamment l'absence de niveaux de preuve ou d'évidence élevés.

2.2.2. A-ALR et consommation peropératoire d'opiacés

Chez les patients opérés sous anesthésie générale (AG), nous avons démontré que l'usage des techniques d'analgésie régionale était associé à une réduction significative de la consommation peropératoire d'opioïdes ($p < 0,0001$). Ceci a été noté dans toutes les chirurgies requérant une AG.

Cette diminution des doses peranesthésiques de morphiniques intraveineux a également été signalée dans l'étude de Lavand'homme et al. [151], où la consommation de Sufentanil[®] (boli et infusion continue) était nettement réduite chez les patients ayant bénéficié d'une APD pré-incisionnelle.

En effet, parmi les bénéfices majeurs démontrés de la combinaison des blocs régionaux à l'anesthésie générale est qu'elle permette de réduire au maximum les doses d'agents hypnotiques et analgésiques peropératoires [15, 53]. Cet impact favorable des techniques d'A-ALR est donc principalement à l'origine de la limitation des phénomènes de

sensibilisation neuronale qui sont impliqués dans la majoration de l'hyperalgésie et de la douleur postopératoire aigue, constituant ainsi le lit de développement des douleurs chroniques [53].

2.2.3. A-ALR et douleur postopératoire aigue

Dans l'évaluation de l'impact de l'analgésie locorégionale sur la douleur postopératoire aigue, nous avons pris en compte trois critères principaux : présence de douleurs aiguës sévères (fréquence et intensité), leur durée et le recours à une analgésie de secours.

Une douleur postopératoire aigue (DPO–A) sévère, définie par une ENS > 6 lors de la mobilisation, était présente chez environ 20% des patients de notre série (n=86).

L'analyse comparative entre les deux groupes de l'essai a montré que les techniques d'analgésie locorégionale étaient associées à une réduction significative de la proportion de ces douleurs sévères (15,2% dans le groupe ALR+ versus 24,4% dans le groupe contrôle ; OR = 0,555 ; IC95 : [0,345 ; 0,895] ; $p = 0,01$). En calculant le taux de RRR, on déduit que l'A-ALR a permis de prévenir 37,7% de ces douleurs chez les patients dont ils ont bénéficié.

Cet impact favorable de l'analgésie locorégionale a été affirmé par la baisse significative des scores moyens d'intensité de la DPOA dans le groupe interventionnel comparativement au groupe contrôle (voir **figure 31, page 116**).

La durée de cette DPO–A sévère était différente chez les malades des deux groupes ; l'analgésie locorégionale était responsable d'une réduction nette de cette durée (par exemple, une durée > 24 heures a été répertoriée chez 26,0% des patients du groupe analgésie conventionnelle, contre seulement 11,1% chez ceux du groupe ALR+). Néanmoins, les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives (plutôt une tendance à la signification, $p = 0,099$).

Par ailleurs, nous avons démontré que les techniques d'A-ALR étaient associées à une baisse de la consommation postopératoires d'opiacés, reflétée par une réduction significative de la fréquence de recours aux prescriptions analgésiques de secours (indiquées pour des douleurs aiguës avec ENS > 4) et de leur durée d'administration.

L'ensemble de ces résultats issus de notre série s'accordent avec ceux rapportés par plusieurs études conduites sur différents modèles chirurgicaux. Capdevila et al. ont montré que l'analgésie locorégionale (APD et infiltration du site opératoire par le chirurgien)

améliore significativement les scores d'intensité de la DPO-A et réduisent la consommation postopératoire de Morphine chez les patients ayant subi des néphrectomies [198]. Ces effets bénéfiques ont également été signalés dans d'autres chirurgies, entre autres abdomino-pelvienne [151, 189] et vésiculaire [199], thoracopulmonaire [188], mammaire [181] et herniaire [195].

En effet, dans leur revue narrative sur les avancées de l'anesthésie locorégionale dans la gestion de la douleur aigue, Albrecht et Chin [200] ont affirmé le rôle fondamental de ces techniques dans les soins périopératoires et la gestion de la douleur aigue, en évoquant trois points essentiels pour l'obtention d'une efficacité optimale de l'analgésie :

- L'initiation, de préférence, du bloc nerveux avant l'incision chirurgicale ;
- L'usage des différents adjuvants pharmacologiques qui contribuent à prolonger l'action analgésiante des blocs nerveux basés sur la technique d'un bolus unique ;
- L'intégration de l'analgésie régionale dans une stratégie multimodale de prise en charge périopératoire de la douleur

2.2.4. Evaluation de la satisfaction des patients

La satisfaction des malades envers le management de la douleur postopératoire, lors du séjour hospitalier, a été évaluée de manière catégorielle en utilisant une échelle de Likert à quatre niveaux regroupés en deux modalités (**absente ou modeste** versus **éprouvée**).

Dans l'ensemble de la cohorte, le taux globale de satisfaction éprouvée était de 52,7%.

La pratique des différentes techniques d'A-ALR était associée à un taux de satisfaction significativement élevé en comparaison avec le groupe contrôle (59,1% versus 45,4% ; $p=0,004$).

Le niveau de satisfaction des patients concernant la gestion de la DPOA s'est avéré fortement influencé par certains facteurs, dont les plus importants étaient la sévérité de la DPO et sa prolongation dans le temps, le type de chirurgie, l'âge jeune et le sexe féminin.

En fait, il semble très raisonnable qu'un meilleur vécu de la douleur postopératoire en phase aiguë soit associé à un meilleur confort et donc à un niveau élevé de satisfaction des patients. Les résultats de notre étude sont soutenus par la méta-analyse de Zhou et al. [142]. Egalement, Borys et al. ont mentionné une satisfaction plus prononcée et plus fréquente chez les patients ayant subi une thoracotomie sous BPV comparativement au groupe contrôle [188].

2.2.5. Retentissement des douleurs chroniques postchirurgicales

En termes d'impact des DCPC sur la qualité de vie des patients, on s'est limité à l'évaluation du retentissement sur la limitation de l'activité physique quotidienne et les perturbations du sommeil au 6^{ème} mois post-chirurgie.

Les résultats de notre étude indiquent que 40% des patients douloureux au 6^{ème} mois présentaient une limitation de l'activité quotidienne (20% avec un niveau modéré à sévère) et 41,5% avaient des perturbations du sommeil (17,8% avec un niveau modérée à sévère). La comparaison entre les deux groupes a montré une réduction appréciable de ces altérations chez les patients du groupe ALR+ par rapport à ceux du groupe contrôle, mais qui n'était pas statistiquement significative (cf. **tableau 31, page 119**).

En fait, l'altération de la qualité de vie est une conséquence inévitable de toute douleur chronique et c'est elle qui lui donne son caractère parfois sévèrement handicapant. Elle est particulièrement associée aux scores de sévérité élevés et au caractère neuropathique de la douleur [76].

Nos résultats rejoignent ceux de Bouman et al. qui ont rapporté une comparabilité des scores de la qualité de vie entre le groupe APD et le groupe contrôle après chirurgie abdominale [189]. Cependant, d'autres études ont affirmé une amélioration de la qualité de vie, avec moins de retentissement physique et émotionnel [183, 198].

2.3. Facteurs de risque des douleurs chroniques postchirurgicales

Le caractère multidimensionnel de toute douleur chronique, y compris postchirurgicale, est considérablement conditionné par de nombreux facteurs de risque, dont l'identification précoce doit faire partie intégrante d'une stratégie pluridisciplinaire de prise en charge de cette entité pathologique.

Afin que la procédure de détermination des facteurs de risque de notre population étudiée soit crédible, nous nous sommes servis des consignes proposées par VanDenKerkhof et al. [84] concernant la collecte des données périopératoires. De plus, nous avons choisi volontairement l'évaluation au 6^{ème} mois pour deux raisons :

- La majorité des études de la littérature évaluent la douleur chronique après différents types de chirurgie au terme d'une période comprise entre 6 et 12 mois ;

- Il nous semble que cette phase de six mois post-chirurgie équivaut, pour ainsi dire, à une “**phase plateau**” de la maladie.

L’analyse multivariées par régression logistique binaire (méthode pas à pas) nous a permis d’identifier sept facteurs de risque indépendants caractérisant la population de malades étudiée (se référer au **tableau 30, page 114**).

Quatre points intéressants méritent d’être soulignés :

① Les différents facteurs de risque retrouvés dans notre série sont largement décrits dans les études et revues de la littérature. Cependant, ces dernières s’intéressent souvent à un seul modèle chirurgical, ce qui peut être à l’origine de certaines disparités avec nos résultats.

L’âge jeune (< 45 ans) représente le facteur de risque le plus déterminant chez nos patients. Il est également signalé dans la grande majorité des études et dans différents types de chirurgies [86, 87, 89, 90]. Dans d’autres cohortes, il n’était pas un prédicteur de DCPC [75, 189].

② La plupart des facteurs prédicteurs de chronicisation des douleurs dans notre population sont liés à la **douleur**. En effet, « *Pain predicts pain* » [79].

- L’existence d’une douleur préopératoire chronique a été rapportée dans la grande cohorte de Fletcher et al. [76] et également par d’autres auteurs [77, 90].
- La douleur postopératoire aiguë sévère est reconnue comme l’un des facteurs les plus impliqués dans le développement des DCPC. En effet, une association significative entre l’intensité élevée de la douleur aiguë (douleur qualifiée de modérée à sévère) et la survenue d’une DCPC est constamment rapportée dans la littérature [2, 3, 8, 14].
- La présence d’une douleur neuropathique préopératoire et l’apparition très précoce (les premières 72 heures postopératoires) de descripteurs neuropathiques sont le témoin d’un fond de sensibilisation neuronale qui va constituer le lit de développement des DCPC. Ainsi, les signes d’une DN précoces ont été décrits, comme associés à un risque accru de chronicisation de la douleur, par plusieurs auteurs [75, 100, 196].
- La persistance d’une douleur en phase subaiguë (4-6 semaines après chirurgie) est également un élément essentiel à considérer, car elle témoigne de la vitesse de résolution de la douleur aiguë et donc de la dynamique du processus de transition d’une forme aiguë en une forme chronique. A titre d’exemple, la présence de douleurs

6 semaines après cholécystectomie ou 1 à 4 semaines après cure de hernie inguinale était prédictive de douleurs à 1 an [2]. Ceci relève, aux chercheurs et aux praticiens, l'intérêt majeur de mettre en vigueur des stratégies d'évaluation et de prises en charge longitudinales [80].

③ Aucun facteur d'ordre psychologique ou lié au profil sociétal ne s'est avéré prédictif de chronicisation de la douleur postopératoire dans notre série. Cette divergence notée par rapport aux résultats de plusieurs études peut probablement s'expliquer par le fait que la grande majorité de nos patients sont des jeunes en activité, encore à l'abri de grandes détresses psychologiques.

④ La pratique de l'A-ALR, introduite dans le modèle de régression multivariées, s'est montrée comme un facteur protecteur ou préventif (OR = 0,677; IC95 : [0,401 ; 1,110]), mais statistiquement non significatif ($p = 0,120$). Toutefois, ce résultat nous semble assez raisonnable, car la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'odds ratio ne s'éloigne pas beaucoup de la valeur 1,0. En effet, le taux de réduction relative du risque (fraction préventive dans le groupe "intervention") était de l'ordre de 30% au 3^{ème} mois et de 45% au 9^{ème} mois.

Ainsi, nous pouvons retenir notre hypothèse initiale avec un niveau de confiance acceptable sur le plan clinique.

3. Points de force et limites de l'étude

La force majeure de notre étude est représentée par son design sous forme d'un essai clinique randomisé (ECR), avec recrutement et évaluation longitudinale de plus de 400 patients ayant subi plusieurs procédures chirurgicales. De plus, nous avons associé, au volet comparatif et analytique de l'ECR, une partie descriptive détaillée de la population étudiée. Les principaux avantages, découlant de cette conception, peuvent être résumés dans les deux points suivants :

- Le volet descriptif de l'étude nous a permis de mieux connaître et comprendre la douleur chronique postchirurgicale dans ses différents aspects et ses liens avec de nombreux facteurs périopératoires. Autrement dit, nous avons obtenu un schéma plus ou moins détaillé de l'épidémiologie des DCPC et des caractéristiques périopératoires des patients à risque.
- Les ECR constituent la catégorie des études de la plus forte puissance et de meilleur niveau de preuve. Ceci reflète la fiabilité de nos résultats qui concordent, dans une grande mesure, avec ceux de la littérature que ce soit à l'échelle globale ou spécifique pour chaque modèle chirurgical étudié.

Néanmoins, comme d'autres études, certaines limites et difficultés sont à signaler :

- Une des grandes limitations de notre étude était l'évaluation des malades, à distance, par voie téléphonique. En fait, ceci peut constituer une source de biais, en termes de collecte d'informations, principalement liés au risque de subjectivité ou d'imprécision des mesures.
- Malgré la collecte et l'analyse d'un grand nombre de variables, certains facteurs n'ont pas été évoqués dans notre étude, en particulier ceux concernant la phase intraopératoire (facteurs liés aux procédures chirurgicales surtout). Egalement, dans notre évaluation de la douleur postopératoire, nous nous sommes limités aux scores lors de la mobilisation ou à l'effort.
- Enfin, bien qu'il s'agissait d'éléments d'analyses complémentaires, le retentissement de la douleur chronique sur la qualité de vie des patients n'a pas été évalué à l'aide de scores validés et reproductibles, comme le questionnaire d'état de santé SF-36 (*Medical Outcome Study Short Form-36* : MOS SF-36). Ceci accroît le caractère subjectif des résultats et peut donc diminuer leur fiabilité.

4. Recommandations et perspectives futures

A l'issue de cette étude, nous avons pu montrer que l'incidence des douleurs chroniques postchirurgicales demeure relativement élevée en considérant toutes les formes de sévérité. De plus, le profil algologique des patients s'est avéré un facteur déterminant majeur dans le développement de ces douleurs. Par conséquent, pour une meilleure prise en charge de cette entité pathologique qui est originellement fondée sur une approche préventive, il nous est apparu très intéressant d'énoncer certaines suggestions :

- ① Intégrer le dépistage des patients à haut risque de chronicisation des douleurs postopératoires dans les stratégies d'évaluation préopératoire. Concernant le champ d'anesthésiologie, lors de la consultation préanesthésique, il est très intéressant d'évaluer l'histoire douloureuse et le profil psychologique des patients, et **tout état de vulnérabilité à la douleur devrait être consigné dans le dossier médical.**
- ② Améliorer la prise en charge de la douleur périopératoire, en élargissant le recours à l'analgésie multimodale ou balancée avec **association systématique d'une technique d'analgésie régionale adaptée au type de chirurgie.** En fait, avec les progrès technologiques des deux dernières décennies, les différentes techniques d'ALR sont actuellement devenues très sécurisées (guidage échographique) et en mesure de procurer plus de confort à nos patients. Pour cela, nous soulignons également l'intérêt majeur d'élaborer un programme de **formation continue en ALR et d'acquisition de nouveautés concernant la douleur et son traitement**, dans leur sens le plus large.
- ③ Accorder une attention toute particulière au **suivi longitudinal des patients**, notamment en période postopératoire subaiguë (jusqu'à six semaines après chirurgie). Cela incite à créer plus de centres ou d'unités antidouleur avec formation de qualité en algologie, bien sûr en visant une répartition équitable de la démographie médicale des médecins algologues.
- ④ Enfin, un suivi longitudinal sous-entend également de **poursuivre des études plus approfondies** sur la douleur chronique postchirurgicale, en améliorant autant que possible la prise en charge périopératoire des patients, notamment en termes de management des douleurs postopératoires aiguë et subaiguë.

CONCLUSION

La douleur chronique postchirurgicale représente actuellement un enjeu majeur de santé publique, en raison de son incidence relativement élevée et de son impact négatif multidimensionnel, d'une part en altérant profondément la sphère biosociale des patients et d'autre part en alourdissant considérablement la charge des systèmes de soins.

Il s'agit d'une entité pathologique d'origine plurifactorielle et de physiopathologie assez complexe. Actuellement, le rôle déterminant de la douleur postopératoire aigue, notamment sévère, est bien prouvé.

Malgré les recommandations établies et réactualisées des sociétés savantes, il existe des disparités et des insuffisances notables en termes de prise en charge de la douleur dans le contexte périopératoire ; cette dernière est essentiellement basée sur des actions ou des efforts individuels et non pas sur des approches protocolisées.

Les résultats de notre étude montrent un impact favorable des techniques d'anesthésie locorégionale, intégrées dans un protocole d'analgésie balancée, sur le développement des douleurs chroniques après chirurgie, ainsi que sur leur sévérité et leur composante ou caractère neuropathique. Cependant, il est à noter que le poids de cette action préventive est d'autant plus important que la chirurgie est qualifiée comme hautement douloureuse et/ou pourvoyeuse de chronicisation, entre autres la mastectomie pour cancer du sein et la thoracotomie.

Le rôle bénéfique de notre approche est autrement reflété par le taux de satisfaction relativement élevé des patients quant à leur vécu de la douleur postopératoire aigue, mais également par le retentissement moins marqué de ces douleurs chroniques sur la qualité de vie à long terme.

Par ailleurs, notre travail a permis de mettre l'accent sur l'aspect épidémiologique global des douleurs chroniques après différents modèles chirurgicaux étudiés, ainsi que sur les facteurs de risque identifiés qui sont majoritairement liés au profil douloureux des patients.

Enfin, il convient de signaler que la prévention pharmacologique, centrée sur le rôle bénéfique de l'analgésie locorégionale, n'est qu'un des piliers d'une stratégie préventive globale impliquant de nombreux intervenants : chirurgiens, médecins anesthésistes-réanimateurs et algologues. Ainsi, la stratification du risque (dépistage des patients vulnérables), les actions sur tout facteur de risque modifiable et le suivi périopératoire longitudinal sont autant d'éléments incontournables pour une meilleure prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

1. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. **A classification of chronic pain for ICD-11.** *Pain.* 2015;156(6):1003-1007.
2. Perkins FM, Kehlet H. **Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors.** *Anesthesiology.* 2000;93(4):1123-1133.
3. Lavand'homme P. **Transition from acute to chronic pain after surgery.** *Pain.* 2017;158 Suppl 1:S50-S54.
4. Macrae WA. **Chronic pain after surgery.** *Br J Anaesth.* 2001; 87 (1) : 88-98.
5. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. **Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention.** *Lancet.* 2006;367(9522):1618-1625.
6. Schnabel A, Pogatzki-Zahn E. **Prädiktoren für chronische Schmerzen nach Operationen. Was wissen wir wirklich? [Predictors of chronic pain following surgery. What do we know?].** *Schmerz.* 2010; 24 (5):517-533.
7. Martinez V, Baudic S, Fletcher D. **Douleurs chroniques postchirurgicales.** *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013; 6(32):422-35.
8. Chapman CR, Vierck CJ. **The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms.** *J Pain.* 2017; 18(4):359.e1-359.e38.
9. Fregoso G, Wang A, Tseng K, Wang J. **Transition from Acute to Chronic Pain: Evaluating Risk for Chronic Postsurgical Pain.** *Pain Physician.* 2019; 22(5):479-488.
10. Dualé C, Ouchchane L, Schoeffler P; EDONIS Investigating Group, Dubray C. **Neuropathic aspects of persistent postsurgical pain: a French multicenter survey with a 6-month prospective follow-up.** *J Pain.* 2014; 15 (1):24.e1-24.e20.
11. Lavand'homme, P. **Douleurs chroniques après chirurgie: État des lieux.** *La Presse Médicale.* 2015 ; 44(5), 486-491.
12. Schug S, Pogatzki-Zahn E. **Chronic pain after surgery or injury.** *Pain: Clinical Updates (IASP).* 2011; 19 (1), 1-5.
13. Reddi D, Curran N. **Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention.** *Postgrad Med J.* 2014; 90 (1062):222-226.
14. Katz J, Seltzer Z. **Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors.** *Expert Rev Neurother.* 2009; 9 (5):723-744.
15. Ninane V, Lecoq JP, Fontaine R, Brichant JF. **L'anesthésie locorégionale, un plus pour nos patients ... [Regional anesthesia: an extra-benefit for our patients].** *Rev Med Liege.* 2015;70 (1):27-31.
16. D Baylot, ML Navez. **Place des blocs analgésiques dans la prévention de la douleur chronique postopératoire [Role of analgesic blocks in preventing chronic postoperative pain].** *Doul. et Analg.* 2009; 22(1):26-29
17. Rivat C, Bollag L, Richebé P. **Mechanisms of regional anaesthesia protection against hyperalgesia and pain chronicization.** *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013; 26(5):621-625.
18. Cohen M, Quintner J, van Rysewyk S. **Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain.** *Pain Rep.* 2018; 3(2):e634. Published 2018 Mar 5.
19. Aydede M. **Does the IASP definition of pain need updating?.** *Pain Rep.* 2019; 4(5):e777. Published 2019 Aug 13.
20. Raja, Srinivasa, Carr, Daniel, Cohen, Milton, et al. **The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises.** *Pain.* 2020; 161(9):1976-1982.

21. Vader K, Bostick GP, Carlesso LC, et al. **La définition révisée de la douleur de l'IASP et les notes complémentaires: les considérations pour la profession de la physiothérapie.** *Physiother Can.* 2021;73(2):106-109.
22. Brochet B. **Bases neurophysiologiques et évaluation d'une douleur aiguë et chronique [Neuro-physiological basics and the evaluation of acute and chronic pain].** *Rev Prat.* 2005;55(19):2181-2188.
23. Ellison DL. **Physiology of Pain.** *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2017; 29(4):397-406.
24. Yam MF, Loh YC, Tan CS et al. **General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation.** *Int J Mol Sci.* 2018; 19(8):2164.
25. Garland EL. **Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways.** *Prim Care.* 2012; 39(3):561-571.
26. Risch N, et al. **Nociception.** *Kinesither Rev.* 2017; 17(186):5-1.
27. Calvino B, Grilo RM. **Central pain control.** *Joint Bone Spine.* 2006; 73(1):10-16.
28. Melzack R. **Pain and the neuromatrix in the brain.** *J Dent Educ.* 2001; 65(12):1378-1382.
29. Fields H. **State-dependent opioid control of pain.** *Nature Reviews Neuroscience.* 2004; 5(7): 565-575.
30. Haute Autorité de Santé. **Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire.** Saint-Denis La Plaine: HAS; 1999.
31. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. **Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11).** *Pain.* 2019; 160 (1):19-27.
32. Haute Autorité de Santé (HAS). **Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient.** HAS; 2008.
33. Freynhagen R, Parada HA, Calderon-Ospina CA, et al. **Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review.** *Curr Med Res Opin.* 2019; 35(6):1011-1018.
34. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. **Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes.** *Neurology.* 2008; 70(18):1630-1635.
35. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. **Neuropathic pain.** *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17002. Published 2017 Feb 16.
36. Martinez, V., Attal, N., Bouhassira, D. et al. **Les douleurs neuropathiques chroniques: diagnostic, évaluation, traitement en médecine ambulatoire. Recommandation pour la pratique clinique de la Société Française d'étude et de Traitement de la Douleur.** *Douleur analg.* 2010 ; 23 : 51-66.
37. Fornasari D. **Pain mechanisms in patients with chronic pain.** *Clin Drug Investig.* 2012; 32 Suppl 1:45-52.
38. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. **La prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte en médecine ambulatoire.** Paris: ANDEM; 1995.
39. Trouvin AP, Perrot S. **New concepts of pain.** *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019 Jun;33(3):101415.
40. Toda, K. **Are Nociceptive Pain and Neuropathic Pain Different Pains?.** *J. Neurosci.* 2022; 1(1): 1-2.
41. Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. **Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states?** *Pain.* 2016; 157: 1382-6.

42. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ et al. **Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions.** *Lancet.* 2021; 397(10289):2098-2110.
43. Buvanendran A. **Chronic postsurgical pain: are we closer to understanding the puzzle?** *Anesth Analg.* 2012; 115(2):231-232.
44. Gerbershagen HJ. **Chronifizierung postoperativer Schmerzen. Physiologie, Risikofaktoren und Prävention** [Transition from acute to chronic postsurgical pain. Physiology, risk factors and prevention]. *Schmerz.* 2013; 27(1):81-95.
45. Gilron I, Kehlet H. **Prevention of chronic pain after surgery: new insights for future research and patient care.** *Can J Anaesth.* 2014; 61(2):101-111.
46. Macrae WA. **Chronic post-surgical pain: 10 years on.** *Br J Anaesth.* 2008; 101(1):77-86.
47. Macrae WA, Davies HTO: **Chronic postsurgical pain.** In *Epidemiology of pain.* Edited by Crombie IK, Linton S, Croft P, Von Korff M, LeResche L. Seattle: IASP Press; 1999; 125-42.
48. Correll D. **Chronic postoperative pain: recent findings in understanding and management.** *F1000Res.* 2017; 6:1054. Published 2017 Jul 4.
49. Werner MU, Kongsgaard UE. I. **Defining persistent post-surgical pain: is an update required?** *Br J Anaesth.* 2014; 113(1):1-4.
50. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. **Transition from acute to chronic pain after surgery.** *Lancet.* 2019; 393(10180):1537-1546.
51. Richebé P, Capdevila X, Rivat C. **Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations.** *Anesthesiology.* 2018;129 (3):590-607.
52. Osinski T, et al. **Modulation et dérèglements neurophysiologiques des voies de la douleur.** *Kinesither Rev.* 2017;17(186) : 16-32.
53. Richebé P, Janvier G, Simonnet. G. **Hypersensibilités postopératoires: conséquences cliniques.** *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement.* 2008; 9(2): 73-77.
54. Pogatzki-Zahn E, Segelcke D, Zahn P. **Mechanisms of acute and chronic pain after surgery: update from findings in experimental animal models.** *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018; 31(5):575-585.
55. Pohl M. **Sensibilisation nociceptive centrale : systèmes de signalisation cellulaire et moléculaire.** *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement.* 2014;15:44-51.
56. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. **Cellular and molecular mechanisms of pain.** *Cell.* 2009; 139(2):267-84.
57. Chauvin, M. **Hyperalgésie périopératoire: implications des substances antihyperalgésiques dans le contrôle de la douleur postopératoire et la prévention de sa chronicisation.** *e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie.* 2011 ; 10(2) : 069-076.
58. Gulur P, Nelli A. **Persistent postoperative pain: mechanisms and modulators.** *Curr Opin Anaesthesiol.* 2019; 32(5):668-673.
59. Ronzano R. **Astrocytes, microglie et plasticité synaptique [Astrocytes and microglia: active players in synaptic plasticity].** *Med Sci (Paris).* 2017; 33(12):1071-1078.
60. Chen G, Zhang YQ, Qadri YJ et al. **Microglia in Pain: Detrimental and Protective Roles in Pathogenesis and Resolution of Pain.** *Neuron.* 2018; 100(6):1292-1311.
61. Li WW, Guo TZ, Shi X, et al. **Substance P spinal signaling induces glial activation and nociceptive sensitization after fracture.** *Neuroscience.* 2015; 310:73-90.

62. Zhao H, Alam A, Chen Q, et al. **The role of microglia in the pathobiology of neuropathic pain development: what do we know?**. *Br J Anaesth*. 2017; 118(4):504-516.
63. Hildebrand ME, Xu J, Dedek A, et al. **Potential of Synaptic GluN2B NMDAR Currents by Fyn Kinase Is Gated through BDNF-Mediated Disinhibition in Spinal Pain Processing**. *Cell Rep*. 2016; 17(10):2753-2765.
64. Chauvin, M. **Douleurs chroniques après chirurgie**. *La Presse Médicale*. 2009;38(11) : 1613-1620.
65. Inoue K, Tsuda M. **Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential**. *Nat Rev Neurosci*. 2018; 19(3):138-152.
66. MARTINEZ V. **La douleur neuropathique postopératoire**. In : *Le Congrès-Médecins. Conférence d'essentiel. SFAR*. 2014.
67. Nickel FT, Seifert F, Lanz S, Maihöfner C. **Mechanisms of neuropathic pain**. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22(2):81-91.
68. Calvino B. **L'hyperalgésie induite par les opioïdes**. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*. 2013 ;14(5), 226-233.
69. Lee M, Silverman SM, Hansen H et al. **A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia**. *Pain Physician*. 2011; 14(2):145-161.
70. Silverman SM. **Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner**. *Pain Physician*. 2009; 12(3):679-684.
71. Yi P, Pryzbylkowski P. **Opioid Induced Hyperalgesia**. *Pain Med*. 2015; 16 Suppl 1:S32-S36.
72. - Wilson SH, Hellman KM, James D et al. **Mechanisms, diagnosis, prevention and management of perioperative opioid-induced hyperalgesia**. *Pain Manag*. 2021; 11(4):405-417.
73. - Vanderah TW, Gardell LR, Burgess SE, et al. **Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance**. *J Neurosci*. 2000; 20 (18):7074-7079.
74. Roeckel LA, Le Coz GM, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. **Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms**. *Neuroscience*. 2016; 338:160-182.
75. Johansen A, Romundstad L, Nielsen CS, Schirmer H, Stubhaug A. **Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromsø study**. *Pain*. 2012; 153(7):1390-1396.
76. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, et al. **Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study**. *Eur J Anaesthesiol*. 2015; 32 (10):725-734.
77. Hoofwijk DM, Fiddelers AA, Peters ML, et al. **Prevalence and Predictive Factors of Chronic Postsurgical Pain and Poor Global Recovery 1 Year After Outpatient Surgery**. *Clin J Pain*. 2015; 31(12):1017-1025.
78. Niraj G, Rowbotham DJ. **Persistent postoperative pain: where are we now?**. *Br J Anaesth*. 2011; 107(1):25-29.
79. Schug SA, Bruce J. **Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain**. *Pain Rep*. 2017;2 (6):e627. Published 2017 Oct 31.
80. Lavand'homme P. **'Why me?' The problem of chronic pain after surgery**. *Br J Pain*. 2017; 11(4):162-165.
81. Haroutiunian S, Nikolajsen L, Finnerup NB, Jensen TS. **The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review**. *Pain*. 2013; 154(1):95-102.

82. Rabbitts JA, Fisher E, Rosenbloom BN, Palermo TM. **Prevalence and Predictors of Chronic Postsurgical Pain in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *J Pain.* 2017; 18(6):605-614.
83. Rosenberger DC, Pogatzki-Zahn EM. **Chronic post-surgical pain - update on incidence, risk factors and preventive treatment options.** *BJA Educ.* 2022; 22(5):190-196.
84. VanDenKerkhof EG, Peters ML, Bruce J. **Chronic pain after surgery: time for standardization? A framework to establish core risk factor and outcome domains for epidemiological studies.** *Clin J Pain.* 2013; 29(1):2-8.
85. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, et al. **Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study.** *J Pain.* 2006; 7(9):626-634.
86. Andersen KG, Duriaud HM, Jensen HE, Kroman N, Kehlet H. **Predictive factors for the development of persistent pain after breast cancer surgery.** *Pain.* 2015; 156(12):2413-2422.
87. Aasvang E, Kehlet H. **Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy.** *Br J Anaesth.* 2005; 95(1):69-76.
88. Gottschalk A, Ochroch EA. **Clinical and demographic characteristics of patients with chronic pain after major thoracotomy.** *Clin J Pain.* 2008; 24(8):708-716.
89. Peng Z, Li H, Zhang C, Qian X, Feng Z, Zhu S. **A retrospective study of chronic post-surgical pain following thoracic surgery: prevalence, risk factors, incidence of neuropathic component, and impact on quality of life.** *PLoS One.* 2014; 9(2):e90014. Published 2014 Feb 28.
90. Nardi N, Campillo-Gimenez B, Pong S, Branchu P, Ecoffey C, Wodey E. **Douleurs chroniques après césarienne: impact et facteurs de risque associés [Chronic pain after cesarean: Impact and risk factors associated].** *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013; 32(11):772-778.
91. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. **Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies.** *Br J Anaesth.* 2019; 123(2):e273-e283.
92. den Boer JJ, Oostendorp RA, Beems T et al. **A systematic review of bio-psychosocial risk factors for an unfavourable outcome after lumbar disc surgery.** *Eur Spine J.* 2006; 15(5):527-536.
93. Gerbershagen HJ, Dagtekin O, Rothe T, et al. **Risk factors for acute and chronic postoperative pain in patients with benign and malignant renal disease after nephrectomy.** *Eur J Pain.* 2009; 13(8):853-860.
94. Arends BC, Timmerman L, Vernooij LM, et al. **Preoperative frailty and chronic pain after cardiac surgery: a prospective observational study.** *BMC Anesthesiol.* 2022; 22(1):201.
95. Macdonald L, Bruce J, Scott NW, Smith WC, Chambers WA. **Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome.** *Br J Cancer.* 2005; 92(2):225-230.
96. van Helmond N, Timmerman H, van Dasselaar NT, et al. **High Body Mass Index Is a Potential Risk Factor for Persistent Postoperative Pain after Breast Cancer Treatment.** *Pain Physician.* 2017; 20(5):E661-E671.
97. van Gulik L, Ahlers SJ, van de Garde EM, et al. **Remifentanyl during cardiac surgery is associated with chronic thoracic pain 1 yr after sternotomy.** *Br J Anaesth.* 2012; 109(4):616-622.

98. L. Guichard · V. Martinez. **Douleurs chroniques postchirurgicales, les prévenir, les traiter.** *Douleur analg.* 2018 ; 31(3) : 166-171.
99. Althaus A, Arránz Becker O, Moser KH, et al. **Postoperative Pain Trajectories and Pain Chronification-an Empirical Typology of Pain Patients.** *Pain Med.* 2018; 19(12):2536-2545.
100. Martinez V, Ammar SB, 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(7):1478-1483.
101. Reinpold W. **Risk factors of chronic pain after inguinal hernia repair: a systematic review.** *Innov Surg Sci.* 2017; 2 (2):61-68.
102. Yang J, Tong da N, Yao J, Chen W. **Laparoscopic or Lichtenstein repair for recurrent inguinal hernia: a meta-analysis of randomized controlled trials.** *ANZ J Surg.* 2013; 83(5):312-318.
103. Cavazzola LT, Rosen MJ. **Laparoscopic versus open inguinal hernia.** *Surg Clin N Am.* 2013; 93: 1269–1279.
104. Cirocchi R, Sutera M, Fedeli P, et al. **Ilioinguinal Nerve Neurectomy is better than Preservation in Lichtenstein Hernia Repair: A Systematic Literature Review and Meta-analysis.** *World J Surg.* 2021; 45(6):1750-1760.
105. Gärtner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M et al. **Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery** [published correction appears in JAMA. 2012 Nov 21;308(19):1973]. *JAMA.* 2009; 302(18):1985-1992.
106. Terkawi AS, Sharma S, Durieux ME et al. **Perioperative lidocaine infusion reduces the incidence of post-mastectomy chronic pain: a double-blind, placebo-controlled randomized trial.** *Pain Physician.* 2015; 18(2):E139-E146.
107. Ross JDW, Cole CMW, Lo W, Ura M. **Postoperative Pain in Thoracic Surgical Patients: An Analysis of Factors Associated With Acute and Chronic Pain.** *Heart Lung Circ.* 2021; 30(8):1244-1250.
108. Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Järvinen I et al. **Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) - a systematic review.** *Eur J Pain.* 2009; 13(7):719-730.
109. Theunissen M, Peters ML, Bruce J et al. **Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain.** *Clin J Pain.* 2012;28(9):819-841.
110. Larsen DB, Laursen M, Edwards RR et al. **The Combination of Preoperative Pain, Conditioned Pain Modulation, and Pain Catastrophizing Predicts Postoperative Pain 12 Months After Total Knee Arthroplasty.** *Pain Med.* 2021; 22(7):1583-1590.
111. Khan RS, Ahmed K, Blakeway E, et al. **Catastrophizing: a predictive factor for postoperative pain.** *Am J Surg.* 2011; 201(1):122-131.
112. Calapai M, Esposito E, Puzzo L, et al. **Post-Mastectomy Pain: An Updated Overview on Risk Factors, Predictors, and Markers.** *Life (Basel).* 2021; 11(10):1026. Published 2021 Sep 29.
113. Attal N, Masselin-Dubois A, Martinez V, et al. **Does cognitive functioning predict chronic pain? Results from a prospective surgical cohort.** *Brain.* 2014; 137(Pt 3):904-917.
114. Clarke H, Katz J, Flor H et al. **Genetics of chronic post-surgical pain: a crucial step toward personal pain medicine.** *Can J Anaesth.* 2015; 62(3):294-303.

115. James SK. **Chronic postsurgical pain: is there a possible genetic link?**. *Br J Pain*. 2017; 11(4):178-185.
116. Chidambaran V, Gang Y, Pilipenko V et al. **Systematic Review and Meta-Analysis of Genetic Risk of Developing Chronic Postsurgical Pain**. *J Pain*. 2020; 21(1-2):2-24.
117. Hoofwijk DM, van Reij RR, Rutten BP et al. **Genetic polymorphisms and their association with the prevalence and severity of chronic postsurgical pain: a systematic review**. *Br J Anaesth*. 2016; 117(6):708-719.
118. Schnabel A, Yahiaoui-Doktor M, Meissner W, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. **Predicting poor postoperative acute pain outcome in adults: an international, multicentre database analysis of risk factors in 50,005 patients**. *Pain Rep*. 2020; 5 (4) :e831. Published 2020 Jul 27.
119. 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(6):901-910.
120. Hadi MA, McHugh GA, Closs SJ. **Impact of Chronic Pain on Patients' Quality of Life: A Comparative Mixed-Methods Study**. *J Patient Exp*. 2019; 6(2):133-141.
121. Bruce J, Krukowski ZH. **Quality of life and chronic pain four years after gastrointestinal surgery**. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49(9):1362-1370.
122. Haythornthwaite JA, Raja SN, Fisher B et al. **Pain and quality of life following radical retropubic prostatectomy**. *J Urol*. 1998; 160(5):1761-1764.
123. Loos MJ, Roumen RM, Scheltinga MR. **Chronic sequelae of common elective groin hernia repair**. *Hernia*. 2007;11(2):169-173.
124. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. **Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment**. *Eur J Pain*. 2006; 10(4):287-333.
125. Kim SH, Son BH, Hwang SY, et al. **Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life**. *J Pain Symptom Manage*. 2008; 35 (6):644-655.
126. Inoue S, Taguchi T, Yamashita T et al. **The prevalence and impact of chronic neuropathic pain on daily and social life: A nationwide study in a Japanese population**. *Eur J Pain*. 2017; 21 (4):727-737.
127. Domenichiello AF, Ramsden CE. **The silent epidemic of chronic pain in older adults**. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019; 93:284-290.
128. Serrie, Alain, et al. "La prise en charge de la douleur chronique: un problème de société." *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*. 2014 ; 15(3) : 106-114.
129. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, et al. **Size and distribution of the global volume of surgery in 2012**. *Bull World Health Organ*. 2016; 94(3):201-209F.
130. Dualé C. **Douleur chronique postchirurgicale: des pistes pour une prévention ?** [Chronic postsurgical pain: are there any preventive solutions?]. *Douleur analg*. 2009 ; 22:19-25.
131. Lavand'homme P. **Chronicisation de la douleur post opératoire: quoi de neuf en 2015?** in MAPAR; ARNETTE ; 2016.p.29 à 32
132. Viel E, Bredeau O, Licata N. **Chronicisation de la douleur: le cas des douleurs chroniques postchirurgicales et post-traumatiques**. *Congrès-Médecins. Conférence d'essentiel. SFAR* 2013.
133. Reddi D. **Preventing chronic postoperative pain**. *Anaesthesia*. 2016; 71 Suppl 1:64-71.
134. Thapa P, Euasobhon P. **Chronic postsurgical pain: current evidence for prevention and management**. *Korean J Pain*. 2018; 31(3):155-173.

135. Maguire MF, Latter JA, Mahajan R, Beggs FD, Duffy JP. **A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery.** *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 29 (6):873-879.
136. Tasmuth T, Blomqvist C, Kalso E. **Chronic post-treatment symptoms in patients with breast cancer operated in different surgical units.** *Eur J Surg Oncol.* 1999; 25:38-43.
137. Bruce J, Thornton AJ, Powell R, et al. **Psychological, surgical, and sociodemographic predictors of pain outcomes after breast cancer surgery: a population-based cohort study.** *Pain.* 2014; 155: 232–43.
138. Yemnga B, Lavand'homme P. **[From « preemptive analgesia » to preventive analgesia].** *Douleurs : Évaluation - Diagnostic – Traitement.* 2013; 14 : 187-191.
139. Vargas-Schaffer. G. **Drugs able to prevent chronic pain.** *Tech Reg Anesth Pain Manag.* 2014; 18: 92- 99.
140. Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Review article: **Preventive analgesia: quo vadimus?** [published correction appears in *Anesth Analg.* 2011 Dec;113(6):1475]. *Anesth Analg.* 2011; 113 (5):1242-1253.
141. Aubrun F. **Approche multimodale de l'analgésie.** In : *Le Congrès. Médecins. Les Essentiels- Évaluation et traitement de la douleur.* SFAR 2013.
142. Zhou J, Fan Y, Zhong J, Wen X, Chen H. **Efficacy and safety of multimodal analgesic techniques for preventing chronic postsurgery pain under different surgical categories: a meta-analysis.** *Sci Rep.* 2017; 7(1):678. Published 2017 Apr 6.
143. Richebé P, Julien M, Brulotte V. **Potential strategies for preventing chronic postoperative pain: a practical approach: Continuing Professional Development.** *Can J Anaesth.* 2015; 62 (12):1329-1341.
144. Curatolo M. **Adding regional analgesia to general anaesthesia: increase of risk or improved outcome?.** *Eur J Anaesthesiol.* 2010; 27 (7):586-591.
145. Grosu I, de Kock M. **New concepts in acute pain management: strategies to prevent chronic postsurgical pain, opioid-induced hyperalgesia, and outcome measures.** *Anesthesiol Clin.* 2011; 29 (2):311-327.
146. Van de Ven TJ, John Hsia HL. **Causes and prevention of chronic postsurgical pain.** *Curr Opin Crit Care.* 2012; 18(4):366-371.
147. Beloeil H, Mazoit JX. **Effet des anesthésiques locaux sur la réponse inflammatoire postopératoire [Effect of local anesthetics on the postoperative inflammatory response].** *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009; 28 (3):231-237.
148. Kettner SC, Willschke H, Marhofer P. **Does regional anaesthesia really improve outcome?.** *Br J Anaesth.* 2011; 107 Suppl 1:i90-i95.
149. Coderre TJ, Bennett GJ. **A hypothesis for the cause of complex regional pain syndrome-type I (reflex sympathetic dystrophy): pain due to deep-tissue microvascular pathology.** *Pain Med.* 2010; 11(8):1224-1238.
150. Andrae MH, Andrae DA. **Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane systematic review and meta-analysis.** *Br J Anaesth.* 2013; 111(5):711-720.
151. 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(4):813-820.

152. Atchabahian A, Andreae M. **Long-term Functional Outcomes after Regional Anesthesia: A Summary of the Published Evidence and a Recent Cochrane Review.** *Refresh Courses Anesthesiol.* 2015; 43(1):15-26.
153. Reuben SS. **Preventing the development of complex regional pain syndrome after surgery.** *Anesthesiology.* 2004; 101(5):1215-1224.
154. Karanikolas M, Aretha D, Tsolakis I, et al. **Optimized perioperative analgesia reduces chronic phantom limb pain intensity, prevalence, and frequency: a prospective, randomized, clinical trial.** *Anesthesiology.* 2011; 114 (5):1144-1154.
155. Snyder GL, Greenberg S. **Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence.** *Br J Anaesth.* 2010; 105 (2):106-115.
156. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. **Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications.** *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006; 50 (3):265-282.
157. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, et al. **Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations.** *Curr Pain Headache Rep.* 2017; 21(1):3.
158. Dahl JB, Nielsen RV, Wetterslev J, et al. **Post-operative analgesic effects of paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review.** *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58(10):1165-1181.
159. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. **'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine?.** *Pain.* 2001; 92(3):373-380.
160. 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(10):1199-1213.
161. Na HS, Oh AY, Koo BW et al. **Preventive Analgesic Efficacy of Nefopam in Acute and Chronic Pain After Breast Cancer Surgery: A Prospective, Double-Blind, and Randomized Trial.** *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (20):e3705.
162. Martinez V, Pichard X, Fletcher D. **Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials.** *Pain.* 2017; 158(5):775-783.
163. Steyaert A, Lavand'homme P. **Prevention and Treatment of Chronic Postsurgical Pain: A Narrative Review.** *Drugs.* 2018; 78(3):339-354.
164. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. **Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults.** *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013(7):CD008307. Published 2013 Jul 24.
165. Zigmond AS, Snaith RP. **The hospital anxiety and depression scale.** *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67:361-70.
166. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. **The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review.** *J Psychosom Res.* 2002; 52 (2):69-77.
167. Moerman N, van Dam FS, Muller MJ, Oosting H. **The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS).** *Anesth Analg.* 1996; 82(3):445-451.
168. - Maurice-Szamburski A, Loundou A, Capdevila X et al. **Validation of the French version of the Amsterdam preoperative anxiety and information scale (APAIS).** *Health Qual Life Outcomes.* 2013;11:166. Publish.ed 2013 Oct 7.
169. Sullivan MJ, Bishop S, Pivik J. **The Pain Catastrophizing Scale: development and validation.** *Psychol Assess* 1995; 7:524-32.

170. 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(1-2):29-36.
171. Laufenberg-Feldmann R, Kappis B, Mauff S et al. **Prevalence of pain 6 months after surgery: a prospective observational study.** *BMC Anesthesiol*. 2016; 16(1):91. Published 2016 Oct 10.
172. Simanski CJ, Althaus A, Hoederath S, et al. **Incidence of chronic postsurgical pain (CPSP) after general surgery.** *Pain Med*. 2014; 15(7):1222-1229.
173. Papaioannou M, Skapinakis P, Damigos D et al. **The role of catastrophizing in the prediction of postoperative pain.** *Pain Med*. 2009; 10(8): 1452-1459.
174. Lois F, Lavand'homme P, Leonard D et al. **Chronic post-surgical pain after colon surgery in patients included in an enhanced recovery program.** *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019; 63 (7):931-938.
175. Kar P, Sudheshna KD, Padmaja D et al. **Chronic pain following thoracotomy for lung surgeries: It's risk factors, prevalence, and impact on quality of life - A retrospective study.** *Indian J Anaesth*. 2019; 63(5):368-374.
176. Humble SR, Dalton AJ, Li L. **A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy.** *Eur J Pain*. 2015; 19(4):451-465.
177. Li Q, Zhang X, Tao Y et al. **Regional anesthetics versus analgesia for stopping the persistent postsurgical pain: A meta-analysis.** *Int J Clin Pract*. 2021; 75(8):e14159.
178. Dale R, Stacey B. **Multimodal Treatment of Chronic Pain.** *Med Clin North Am*. 2016; 100 (1):55-64.
179. Chen YK, Boden KA, Schreiber KL. **The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: a narrative review.** *Anaesthesia*. 2021; 76 Suppl 1(Suppl 1):8-17.
180. Weinstein EJ, Levene JL, Cohen MS, et al. **Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children.** *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 6(6):CD007105. Published 2018 Jun 20.
181. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH, Pere PJ. **Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery.** *Anesth Analg*. 2006; 103(3):703-708.
182. Shimizu H, Kamiya Y, Nishimaki H, Denda S, Baba H. **Thoracic paravertebral block reduced the incidence of chronic postoperative pain for more than 1 year after breast cancer surgery.** *JA Clin Rep*. 2015; 1(1):19.
183. Ilfeld BM, Madison SJ, Suresh PJ, et al. **Persistent postmastectomy pain and pain-related physical and emotional functioning with and without a continuous paravertebral nerve block: a prospective 1-year follow-up assessment of a randomized, triple-masked, placebo-controlled study.** *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(6):2017-2025.
184. Qian B, Fu S, Yao Y et al. **Preoperative ultrasound-guided multilevel paravertebral blocks reduce the incidence of postmastectomy chronic pain: a double-blind, placebo-controlled randomized trial.** *J Pain Res*. 2019; 12:597-603.
185. Sentürk M, Ozcan PE, Talu GK, et al. **The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain.** *Anesth Analg*. 2002; 94 (1), 11-15.

186. Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, et al. **Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: low-dose remifentanyl plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanyl with postsurgical epidural analgesia.** *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010; 24(4):608-616.
187. Reyad RM, Shaker EH, Ghobrial HZ, et al. **The impact of ultrasound-guided continuous serratus anterior plane block versus intravenous patient-controlled analgesia on the incidence and severity of post-thoracotomy pain syndrome: A randomized, controlled study.** *Eur J Pain.* 2020; 24 (1):159-170.
188. Borys M, Hanych A, Czuczwar M. **Paravertebral Block Versus Preemptive Ketamine Effect on Pain Intensity after Posterolateral Thoracotomies: A Randomized Controlled Trial.** *J Clin Med.* 2020; 9(3):793. Published 2020 Mar 14.
189. Bouman EA, Theunissen M, Bons SA, et al. **Reduced incidence of chronic postsurgical pain after epidural analgesia for abdominal surgery.** *Pain Pract.* 2014; 14(2):E76-E84.
190. Kurmann A, Fischer H, Dell-Kuster S, et al. **Effect of intraoperative infiltration with local anesthesia on the development of chronic pain after inguinal hernia repair: a randomized, triple-blinded, placebo-controlled trial.** *Surgery.* 2015; 157 (1):144-154.
191. Mounir K, Bensghir M, Elmoqaddem A, et al. **Efficacité de l'infiltration cicatricielle subfasciale par la bupivacaine dans la réduction de la douleur postopératoire des hernies inguinales** [Efficiency of bupivacaine wound subfascial infiltration in reduction of postoperative pain after inguinal hernia surgery]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010; 29 (4):274-278.
192. Obata, H., Saito, S., Fujita, N., et al. **Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain.** *Can J Anaesth.* 1999; 46, 1127–1132.
193. Li XL, Zhang Y, Dai T et al. **The effects of preoperative single-dose thoracic paravertebral block on acute and chronic pain after thoracotomy: A randomized, controlled, double-blind trial.** *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (24):e11181.
194. Karmakar MK, Samy W, Li JW, et al. **Thoracic paravertebral block and its effects on chronic pain and health-related quality of life after modified radical mastectomy.** *Reg Anesth Pain Med.* 2014; 39(4):289-298.
195. Theodoraki K, Papacharalampous P, Tsaroucha A et al. **The effect of transversus abdominis plane block on acute and chronic pain after inguinal hernia repair. A randomized controlled trial.** *Int J Surg.* 2019; 63:63-70.
196. Beloeil H, Sion B, Rousseau C, et al. **Early postoperative neuropathic pain assessed by the DN4 score predicts an increased risk of persistent postsurgical neuropathic pain.** *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34(10):652-657.
197. Harkouk H, Fletcher D, Martinez V. **Paravertebral block for the prevention of chronic postsurgical pain after breast cancer surgery.** *Reg Anesth Pain Med.* 2021; 46(3):251-257.
198. Capdevila X, Moulard S, Plasse C, et al. **Effectiveness of Epidural Analgesia, Continuous Surgical Site Analgesia, and Patient-Controlled Analgesic Morphine for Postoperative Pain Management and Hyperalgesia, Rehabilitation, and Health-Related Quality of Life After Open Nephrectomy: A Prospective, Randomized, Controlled Study.** *Anesth Analg.* 2017; 124(1):336-345.

199. Oksar M, Koyuncu O, Turhanoglu S, Temiz M, Oran MC. **Transversus abdominis plane block as a component of multimodal analgesia for laparoscopic cholecystectomy.** *J Clin Anesth.* 2016; 34:72-78.
200. Albrecht E, Chin KJ. **Advances in regional anaesthesia and acute pain management: a narrative review.** *Anaesthesia.* 2020; 75 Suppl 1:e101-e110.

LISTE DES ANNEXES

Annexe A : Fiche-patient

Fiche-Patient partie I : **Evaluation préopératoire**

Nom-Prénom : Age : Sexe : M F

Profession : Adresse :

N° Tél :

Situation familiale : Poids/Taille (BMI) :

Niveau culturel : Elevé Moyen Bas

Niveau socio-économique : Elevé Moyen Bas

Diagnostic : Service :

Antécédents médicaux : - Diabète - HTA - Path. Cardiaques

- Pathologies Neurologiques - Path. Rénales

- Autres : - **Classe ASA**

Antécédents chirurgicaux : -

- Nombre d'actes

-

Antécédents de radio-chimiothérapie : Radiothérapie Chimiothérapie

Antécédents (Etat) de dépendance : - Toxicomanie : - Tabagisme : - Alcoolisme :

Antécédents familiaux d'algies : OUI NON

Douleur(s) préopératoire(s) : - NON

(Algies chroniques) - OUI →

- Localisation :
- Intensité :
- DN2 : / 7

Douleur actuelle : - NON

(Au site chirurgical) - OUI →

- Intensité :
- DN2 : / 7

Antécédents de prise d'analgésiques : - NON

- OUI →

- Produits :
- Durée :

Autres prises médicamenteuses : - Anxiolytiques - Antidépresseurs - Autres

(A préciser)

Evaluation psychologique : - Anxiété-Dépression Score HAD - Surmenage OUI NON

- Catastrophisme PCS - Score APAIS

Annexe A : Fiche-patient**Fiche-Patient partie III : Evaluation de la douleur postopératoire aigue**

Malade : Intervention :

Service :

1- Intensité de la douleur à la mobilisation (ou à l'effort) :➤ EVA ou ENS : Evaluation sur 10**2- Temps vécu par la douleur aigue**

- < 12 heures
- Entre 12 à 24 heures
- > 24 heures

3- Analgésie de secours : OUI NON **4- Durée prescription de secours :**

- < 24 heures
- > 24 heures

5- Descripteurs neuropathiques précoces (J2-J3) : - Score DN₂ / 7**6- Niveau de Satisfaction des patients :** - Non satisfait

- Peu satisfait ou indifférent

- Satisfait

- Très satisfait

Annexe A : Fiche-patient**Fiche-Patient partie IV : Evaluation postopératoire tardive**

Malade : Intervention :

Service :

Cette évaluation concerne la douleur la phase d'évolution subaiguë (4-6 semaines postopératoires) et de chronicité (3^{ème}, 6^{ème} et 9^{ème} mois après chirurgie). Elle est essentiellement basée sur le recueil d'informations par voie téléphonique.

1- Persistance de douleur : OUI NON

2- Intensité de la douleur à la mobilisation (ou à l'effort) :

➤ ENS : Evaluation sur 10

3- Composante neuropathique : - Score DN₂

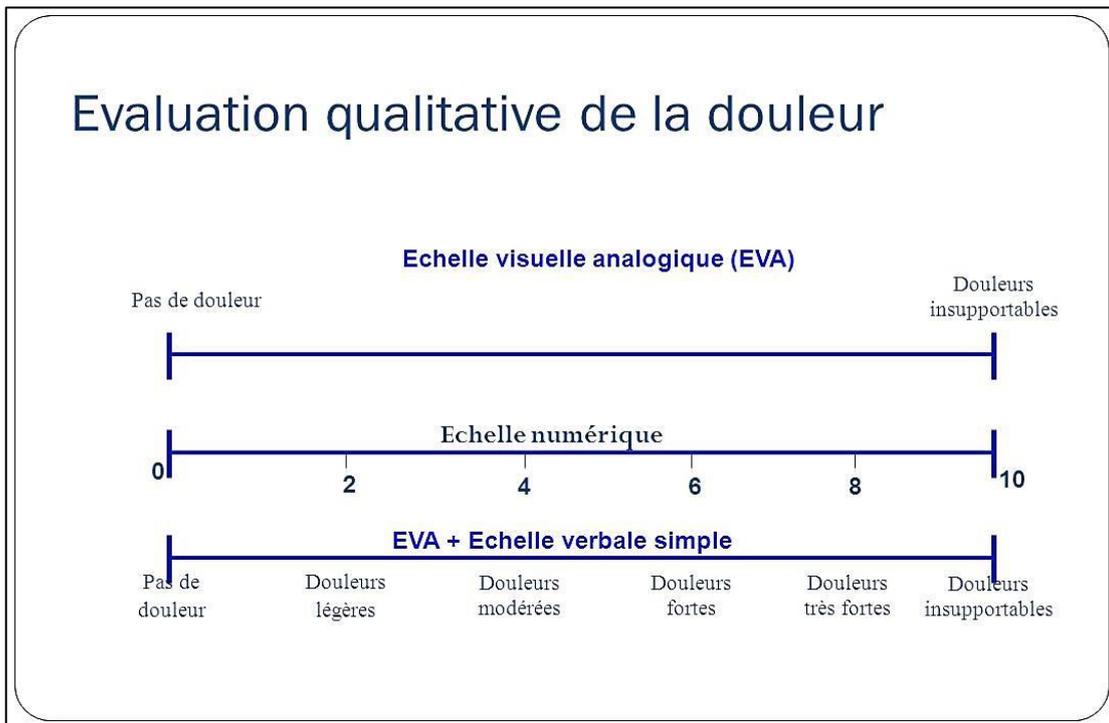
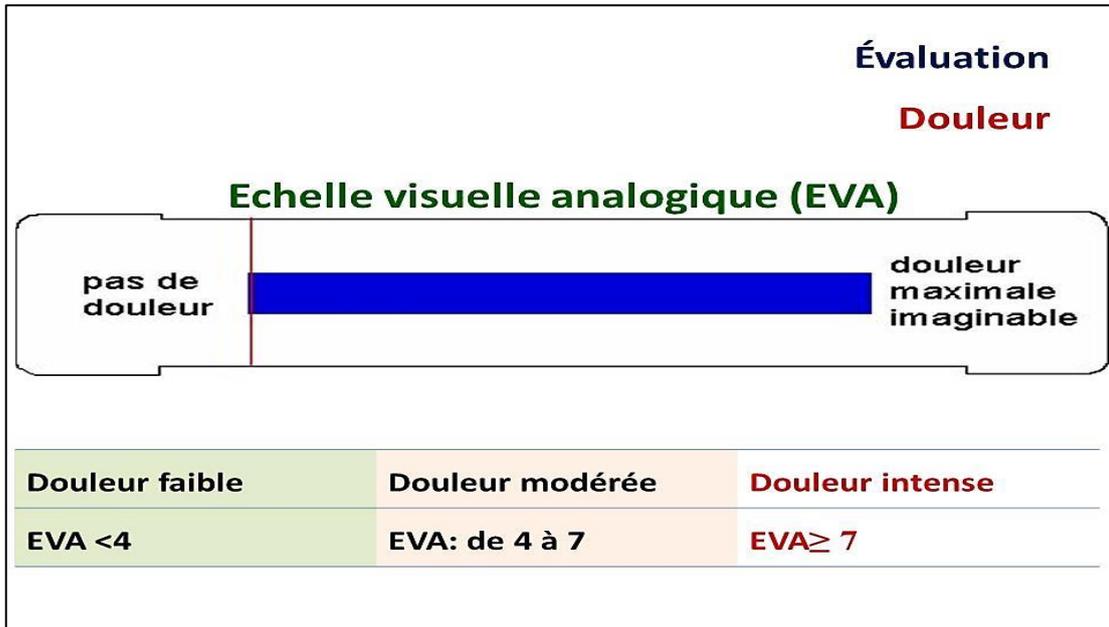
4- Limitation des activités quotidiennes :

- Absente	<input type="checkbox"/>
- Discrète	<input type="checkbox"/>
- Modérée	<input type="checkbox"/>
- Sévère	<input type="checkbox"/>

5- Limitation des activités quotidiennes :

- Absente	<input type="checkbox"/>
- Discrète	<input type="checkbox"/>
- Modérée	<input type="checkbox"/>
- Sévère	<input type="checkbox"/>

Annexe B : Echelles d'auto-évaluation de la douleur



Annexe C : *The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)		9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué	
- La plupart du temps	3	- Jamais	0
- Souvent	2	- Parfois	1
- De temps en temps	1	- Assez souvent	2
- Jamais	0	- Très souvent	3
2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois		10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence	
- Oui, tout autant	0	- Plus du tout	3
- Pas autant	1	- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais	2
- Un peu seulement	2	- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention	1
- Presque plus	3	- J'y prête autant d'attention que par le passé	0
3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver		11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place	
- Oui, très nettement	3	- Oui, c'est tout à fait le cas	3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave	2	- Un peu	2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas	1	- Pas tellement	1
- Pas du tout	0	- Pas du tout	0
4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses		12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses	
- Autant que par le passé	0	- Autant qu'avant	0
- Plus autant qu'avant	1	- Un peu moins qu'avant	1
- Vraiment moins qu'avant	2	- Bien moins qu'avant	2
9ment - Plus du tout	3	- Presque jamais	3
5. Je me fais du souci		13. J'éprouve des sensations soudaines de panique	
- Très souvent	3	- Vraiment très souvent	3
- Assez souvent	2	- Assez souvent	2
- Occasionnellement	1	- Pas très souvent	1
- Très occasionnellement	0	- Jamais	0
6. Je suis de bonne humeur		14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision	
- Jamais	3	- Souvent	0
- Rarement	2	- Parfois	1
- Assez souvent	1	- Rarement	2
- La plupart du temps	0	- Très rarement	3
7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)			
- Oui, quoi qu'il arrive	0		
- Oui, en général	1		
- Rarement	2		
- Jamais	3		
8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti			
- Presque toujours	3		
- Très souvent	2		
- Parfois	1		
- Jamais	0		

Annexe D: Amsterdam preoperative anxiety and information scale (APAIS)

ITEM		1	2	3	4	5
1	Je suis préoccupé par l'anesthésie					
2	Je pense continuellement à l'anesthésie					
3	J'aimerais en savoir le plus possible sur l'anesthésie					
4	je suis préoccupé par l'intervention					
5	Je pense continuellement à l'intervention					
6	Je voudrais en savoir le plus possible sur l'intervention					

- Chaque item se cote de 1 (absence) à 5 (extrême).
- Les items 1, 2, 4, 5 cotent l'anxiété. Pour obtenir le score d'anxiété, on additionne ces 4 items.

Les sujets sont considérés comme anxieux lorsqu'ils ont un score supérieur ou égal à 11 pour ces 4 items.

- Les items 3 et 6 cotent le désir d'information. Pour obtenir le score de désir d'information, on additionne ces 2 items.

Un score de 2 à 4 impliquerait un « refus d'information », un score entre 5 et 7 reflète un « désir moyen d'information » et un score supérieur à 7 un « désir avide d'information ».

- Il existe une corrélation entre les plus anxieux et ceux qui demandent le plus d'information.

Annexe E : Pain Catastrophizing Scale (PCS)

(Echelle de peur de la douleur ou échelle de dramatisation face à la douleur)

Figure 2 : Pain Catastrophizing Scale**Questionnaire PCS**(Sullivan, M.J.L., Bishop, S.R., Pivik, J. (1995) The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol. Assess.* vol 7, 524-532)

Nom : _____ Date : _____

Chacun d'entre nous aura à subir des expériences douloureuses. Cela peut être la douleur associée aux maux de tête, à un mal de dent, ou encore la douleur musculaire ou aux articulations. Il nous arrive souvent d'avoir à subir des expériences douloureuses telles que la maladie, une blessure, un traitement dentaire ou une intervention chirurgicale.

Dans le présent questionnaire, nous vous demandons de décrire le genre de pensées et d'émotions que vous avez quand vous avez de la douleur. Vous trouverez ci-dessous treize énoncés décrivant différentes pensées et émotions qui peuvent être associées à la douleur. Veuillez indiquer à quel point vous avez ces pensées et émotions, selon l'échelle ci-dessous, quand vous avez de la douleur.

0 – pas du tout 1 – quelque peu 2 – de façon modérée 3 – beaucoup 4 – tout le temps

Quand j'ai de la douleur ...

- 1 J'ai peur qu'il n'y aura pas de fin à la douleur.
- 2 Je sens que je ne peux pas continuer.
- 3 C'est terrible et je pense que ça ne s'améliorera jamais.
- 4 C'est affreux et je sens que c'est plus fort que moi.
- 5 Je sens que je ne peux plus supporter la douleur.
- 6 J'ai peur que la douleur s'empire.
- 7 Je ne fais que penser à d'autres expériences douloureuses.
- 8 Avec inquiétude, je souhaite que la douleur disparaisse.
- 9 Je ne peux m'empêcher d'y penser.
- 10 Je ne fais que penser à quel point ça fait mal.
- 11 Je ne fais que penser à quel point je veux que la douleur disparaisse.
- 12 Il n'y a rien que je puisse faire pour réduire l'intensité de la douleur.
- 13 je me demande si quelque chose de grave va se produire.

Un score de PCS ≥ 30 correspond à un niveau pertinent de catastrophisme.

Annexe F : Questionnaire DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions)

Questionnaire DN4		
QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?		
	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?		
	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :		
	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :		
	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
OUI = 1 point NON = 0 point Score du Patient : /10		
Pour un seuil de positivité plus grand ou égal à 4, la sensibilité du score quant au caractère neuropathique de douleurs chroniques est de 83% et la spécificité de 89%.		

Il permet d'estimer la probabilité d'une douleur neuropathique chez un patient, par le biais de 4 questions réparties en 10 items à cocher.

Le praticien interroge ou examine le patient et remplit le questionnaire lui-même. Il note une réponse ("oui", "non") à chaque item.

A la fin du questionnaire, il comptabilise les réponses et attribue la note 1 pour chaque "oui", et la note 0 pour chaque "non". La somme obtenue donne le score du patient, noté sur 10.

Résultat : le diagnostic de douleur neuropathique (DN) est porté si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10 (sensibilité de 83%, spécificité de 90%)



Nom et Prénom : Mohamed Lamine BELOULOU

Titre : Place des techniques d'anesthésie locorégionale dans la prévention des douleurs chroniques postchirurgicales

Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales en Anesthésie-Réanimation

RESUME

Introduction : De par son caractère multidimensionnel, la douleur chronique postchirurgicale est une entité complexe et encore mal comprise. Son évaluation et son traitement demeurent globalement peu satisfaisants. Une stratégie préventive pluridisciplinaire, impliquant une approche d'analgésie multimodale, constitue actuellement le "gold standard" de prise en charge de ces douleurs.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact des techniques d'anesthésie locorégionale (ALR), intégrées dans un protocole d'analgésie multimodale, sur la prévention de chronicisation des douleurs postopératoires.

Patients et méthodes : Plus de 400 patients répartis sur cinq modèles chirurgicaux (mastectomie, thoracotomie, hernioplastie, cholécystectomie et chirurgie abdominopelvienne majeure), ont été randomisés en deux groupes (groupe analgésie locorégionale et groupe analgésie conventionnelle) et suivis longitudinalement jusqu'au neuvième mois postopératoire. La douleur chronique a été évaluée dans ses différents aspects, en particulier l'incidence, le niveau de sévérité et le caractère neuropathique.

Résultats : Après une période de recrutement et de suivi de 30 mois, 442 et 419 patients ont été analysés au troisième et sixième mois respectivement. L'incidence des douleurs chroniques après chirurgie était de **37,1%** (IC95 : [32,6 ; 41,8]) au 3^{ème} mois et de **32,2%** (IC95 : [27,8 ; 36,9]) au 6^{ème} mois. La proportion de la composante neuropathique chez les patients douloureux était de 45,1% à 3 mois et 37,8% à 6 mois post-chirurgie. La pratique des techniques d'analgésie locorégionale était significativement associée à une baisse de l'incidence des douleurs chroniques aux différents temps d'évaluation (au 6^{ème} mois : 31,2% dans le groupe ALR versus 43,9% dans le groupe contrôle, OR : 0,519, IC95 [0,343 ; 0,787]), à une baisse de la fréquence des formes modérées à sévères ($p = 0,023$) et à une baisse de la prévalence des douleurs neuropathiques ($p < 0,001$). Le taux de satisfaction globale des patients, concernant la gestion de la douleur postopératoire aiguë, était nettement plus élevé dans le groupe ALR ($p = 0,004$).

L'analyse multivariées a identifié, comme facteurs de risque de chronicisation de la douleur à 6 mois, l'âge jeune, algies chroniques préopératoires, caractère neuropathique d'une douleur préopératoire, présence de comorbidités, sévérité de la douleur postopératoire aiguë, présence précoce de descripteurs neuropathiques et persistance d'une douleur subaiguë. L'analgésie locorégionale s'est montrée un facteur protecteur potentiel.

Conclusion : Les techniques d'ALR, intégrées dans une approche d'analgésie multimodale, semblent avoir un impact favorable sur la prévention de chronicisation des douleurs postopératoires, sur leur composante neuropathique et sur l'amélioration des scores d'intensité, dans différents types de chirurgie, notamment mammaire, thoracique et abdominopelvienne. De même, un meilleur contrôle de la douleur aiguë a été affirmé et reflété par un niveau élevé de satisfaction des patients.

Mots clés : douleurs chroniques postchirurgicales, anesthésie locorégionale, analgésie multimodale, douleurs neuropathiques, facteurs de risque.

Directeur de thèse : LAMARA Abdelhak – Faculté de médecine de Constantine

Année universitaire : 2022–2023



Surname and first name: Mohamed Lamine BELOULOU

Title: Place of locoregional anesthesia techniques in the prevention of chronic postsurgical pain

Thesis with a view of obtaining the Doctorate degree in Medical Sciences in Anesthesia-Resuscitation

SUMMARY

Introduction : Due to its multidimensional nature, chronic postsurgical pain is a complex and still poorly understood entity. Its evaluation and treatment remain overall unsatisfactory. A multidisciplinary preventive strategy, involving an approach multimodal analgesia, currently constitutes the gold standard for the management of these pains. The objective of this study is to evaluate the impact of locoregional anesthesia techniques (LRA), integrated into a multimodal analgesia protocol, on the prevention of chronification of postoperative pain.

Patients and methods: More than 400 patients distributed over five surgical models (mastectomy, thoracotomy, hernioplasty, cholecystectomy and major abdominopelvic surgery), were randomized into two groups (locoregional analgesia group and conventional analgesia group) and followed longitudinally until the ninth postoperative month. Chronic pain has been evaluated in its various aspects, in particular the incidence, the level of severity and the character neuropathic.

Results: After recruitment and follow-up period of 30 months, 442 and 419 patients were analyzed at the third and the sixth month respectively. The incidence of chronic pain after surgery was 37.1% (95%CI: [32.6 ;41.8]) at the third month and 32.2% (95%CI: [27.8 ;36.9]) at the sixth month. The proportion of the neuropathic component in painful patients was 45.1% at the third month and 37.8% at the sixth month post-surgery. The practice of locoregional analgesia techniques was significantly associated with a decrease in the incidence of chronic pain at the different evaluation times (at the sixth month : 31.2% in the LRA group versus 43.9% in the control group , OR :0.519, 95%CI [0.343 ; 0.787]) to a decrease in the frequency of forms moderate to severe pain ($p=0.023$) and a decrease in the prevalence of neuropathic pain ($p<0.001$). Overall patient satisfaction rate with acute postoperative pain management, was significantly higher in the LRA group ($p=0.004$).

Multivariate analysis identified, as risk factors of pain chronicization at 6 months: young age, chronic preoperative pain, neuropathic nature of preoperative pain, presence of comorbidities, severity of acute postoperative pain, presence of early onset of neuropathic symptoms and persistence of subacute pain.

Conclusion : LRA technics, integrated into a multimodal analgesia approach, seem have a favorable impact on the prevention of chronicization of postoperative pain, on their neuropathic component and on the improvement of intensity scores, in different types of surgery, including breast ,thoracic and abdominopelvic. Also, better control of acute pain was affirmed and reflected by high level of patient satisfaction.

Key words: chronic postsurgical pain, locoregional anesthesia, multimodal analgesia, neuropathic pain, risk factors.

Thesis director: LAMARA Abdelhak – Faculty of medicine of Constantine

Academic year : 2022-2023

الاسم واللقب : محمد لمين بلولو
العنوان : مكانة تقنيات التخدير الموضعي في الوقاية من آلام ما بعد
الجراحة المزمنة
أطروحة بهدف الحصول على درجة الدكتوراه في العلوم الطبية
في التخدير والانعاش



ملخص

مقدمة :

نظرا لطبيعته متعددة الأبعاد، فإن الألم المزمن بعد الجراحة يعتبر حالة مرضية معقدة ولا تزال غير مفهومة بشكل جيد، السبب الذي يجعل تقييمها وعلاجها غير مرض بشكل عام. الاستراتيجيات الوقائية متعددة التخصصات، التي تتطوي على نهج التسكين متعدد الوسائل والتقنيات، تشكل حاليا المعيار الذهبي للحد من هذه الآلام وعواقبها. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم تأثير تقنيات التخدير الموضعي، مدمج في بروتوكول متعدد لوسائل تسكين الألم، بشأن الوقاية من تحول آلام ما بعد الجراحة الى آلام مزمنة.

المرضى و الوسائل :

أكثر من 400 مريض موزعين على خمسة نماذج جراحية (استئصال الثدي، جراحة الصدر، جراحة الفتق، استئصال المرارة بالمنظار والجراحة الكبرى للبطن و الحوض)، تم تقسيمهم بشكل عشوائي إلى مجموعتين (مجموعة تسكين الألم بتقنيات التخدير الموضعي و مجموعة التسكين التقليدي) وتمت متابعتهم بصفة مستمرة إلى غاية الشهر التاسع ما بعد الجراحة. تم تقييم الألم المزمن في جوانبه المختلفة، ولاسيما نسبة حدوثه عند مرضى الفوجين، مستوى شدة الألم والخصائص العصبية له.

النتائج :

بعد فترة حشد ومتابعة لمدة ثلاثين شهرا، تمت دراسة 442 و 419 مريض في الشهر الثالث والسادس على التوالي. على مستوى المجموعة الكلية، بلغت نسبة حدوث الآلام المزمنة بعد الجراحة نسبة 37.1% (IC95 : [32,6 ; 41,8]) في الشهر الثالث و 32.2% (IC95 : [27,8 ; 36,9]) في الشهر السادس من تاريخ إجراء الجراحة، كما كانت نسبة الآلام ذات الطبيعة العصبية لدى المرضى 45.1% و 37.8% على التوالي. عند المقارنة بين مرضى الفوجين لاحظنا أن تطبيق تقنيات التسكين الموضعي اقترنت بشكل كبير مع انخفاض في نسبة حدوث الألم المزمن وهذا خلال فترات التقييم المختلفة (مثلا في الشهر السادس: 31.2% في مجموعة التخدير الموضعي مقابل 43.9% في مجموعة التسكين التقليدي، [IC95 0,343 ; 0,787]، OR : 0,519) ، كذلك لوحظ انخفاض في نسبة المعاناة من الآلام المتوسطة إلى عالية الشدة ($p = 0,023$) وإنخفاض واضح في نسبة الآلام ذات الطبيعة العصبية ($p < 0,001$). المعدل العام لرضى المريض عن معالجة الآلام الحادة بعد الجراحة كانت أعلى بكثير في مجموعة التخدير الموضعي ($p = 0,004$). باستعمال طرق التحليل الإحصائي متعدد المتغيرات، تم تحديد عوامل الخطر التالية لتحول الألم الى مزمن في ستة أشهر: السن المبكرة، معاناة المرضى من الآلام مزمنة خلال فترة ما قبل الجراحة، الطبيعة العصبية لآلام ما قبل الجراحة، وجود أمراض مصاحبة، شدة الألم الحاد بعد الجراحة، وجود مبكر لأعراض الألم العصبي واستمرار الألم لفترات طويلة نسبيا بعد العملية.

الخلاصة :

إتضح لنا من خلال دراستنا أن تقنيات التخدير الموضعي المدمجة في نهج علاجي متعدد الوسائل لها تأثير إيجابي على منع تحول آلام ما بعد الجراحة الى مزمنة، بما في ذلك الطبيعة العصبية لها وتحسين درجات الشدة في أنواع مختلفة من الجراحة وعلى وجه الخصوص جراحة الثدي و الصدر و البطن أيضا. من جهة أخرى، تم التأكيد على تحكم أفضل في علاج الآلام الحادة، مما إنعكس إيجابا على نسبة الرضى لدى المرضى .

الكلمات المفتاحية : الألم المزمن بعد الجراحة، التخدير الموضعي، التسكين متعدد الوسائل، الألم العصبي وعوامل الخطر.

مدير الرسالة : لعمارة عبد الحق – كلية الطب قسنطينة

السنة الدراسية : 2022 – 2023