

La douleur neuropathique postopératoire

Valéria Martinez

Service d'anesthésie, Hôpital Raymond Poincaré, Garches, 92380 France. mail : valeria.martinez@rpc.aphp.fr

Inserm Unité-987 Hôpital Ambroise Paré, 9 Avenue Charles de Gaulle, Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur, 92100 Boulogne Billancourt France; Université Versailles Saint-Quentin, 78035, Versailles, France.

Points essentiels

- Les douleurs neuropathiques postopératoires correspondent à des douleurs générées par une lésion traumatique d'un nerf au cours de la chirurgie.
- Deux tiers des lésions nerveuses restent silencieuses, et un tiers sont suivies de douleurs neuropathiques
- Plus de la moitié des douleurs chroniques postopératoires ont des caractéristiques neuropathiques.
- Il existe des facteurs chirurgicaux favorisant la lésion nerveuse.
- Il existe des terrains génétiques prédisposant au développement d'une douleur neuropathique.
- Lésion nerveuse et sensibilisation centrale sont deux facteurs prédictifs indépendants de douleur neuropathique.
- Le bénéfice à long terme des anti-hyperalgiques utilisés en péri opératoire reste encore à préciser.
- La douleur neuropathique peut être détectée très précocement en postopératoire avec l'outil DN4.
- La douleur neuropathique reste difficile à traiter. En première intention, les gabapentinoïdes et les antidépresseurs tricycliques sont indiqués.
- Les patchs de capsaïcine à forte concentration commercialisés en France depuis 2011 sont un traitement innovant des douleurs neuropathiques localisées postopératoires.

1 Introduction

La douleur neuropathique est officiellement définie par l'association internationale pour l'étude de la douleur (*International Association for the Study of Pain, IASP*) depuis 2011 comme une «douleur étant la conséquence directe d'une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel ». Les douleurs neuropathiques postopératoires correspondent à des douleurs engendrées par une lésion traumatique d'un nerf au cours de la chirurgie. Bien que d'origine iatrogénique, les douleurs neuropathiques post-chirurgicales restent sous diagnostiquées en médecine de ville et en chirurgie. Chaque année, des milliers de patients opérés, présentent des douleurs chroniques postopératoires (DCPO) dont la majorité ont des caractéristiques neuropathiques et mettent en échec un acte chirurgical considéré par ailleurs comme réussi. Pour certains d'entre eux, l'intensité, la persistance et le retentissement de la douleur neuropathique postopératoire affectent la qualité de vie de façon importante. Ce texte vise donc à faire le point sur l'épidémiologie de la douleur neuropathique postopératoire, les mécanismes physiopathologique, les facteurs de risques, les moyens de prévention.

2 Épidémiologie

Les revues générales sur la douleur chronique postopératoire décrivent une incidence globale de 30%. Cette incidence n'est plus que de 5 à 10 % lorsque l'on considère uniquement les douleurs sévères [1]. Si on rapporte ces chiffres aux nombres d'actes chirurgicaux, le nombre de nouveaux patients douloureux chroniques après chirurgie est certainement de plusieurs dizaines de milliers en France. L'étude de cohorte TROMSO Norvégienne est la première à chiffrer l'incidence de la douleur chronique postopératoire (DCPO) en population générale et a estimé la part de la douleur neuropathique. Cette étude rapporte que 18,3 % de la population opérée dans les 3 années précédentes souffriraient d'une DCPO modérée à sévère, la moitié de ces douleurs auraient des caractéristiques neuropathiques et dans deux tiers des cas, la DCPO serait localisée aux membres [2]. La DCPO se rencontre dans tous les types de chirurgies, cependant certaines chirurgies sont plus particulièrement à risques notamment les chirurgies pourvoyeuses de lésions nerveuses. L'étude EDONIS (PHRC 2005) a précisé l'importance du problème de la DCPO et la part de douleur neuropathique en France [3]. Cette enquête a inclus prospectivement 3120 patients sur 40 centres avant neuf situations chirurgicales différentes programmées et a réalisé un suivi postopératoire de 6 mois par questionnaires. Le critère principal d'évaluation était l'incidence d'une douleur neuropathique à 3 et/ou 6 mois après la chirurgie. Il a été confirmé que certaines chirurgies étaient responsables d'une très forte incidence (thoracotomie : 32,7 % ; mastectomie : 37,1 %, d'autres d'une incidence moyenne (saphénectomie: 19,2 % ; césarienne : 24,5 % ; sternotomie : 16,7 % ; arthroscopie de genou : 15,8 % ; herniorraphie inguinale (abord direct avec plaque : 12,4 %) enfin certaines d'une incidence plus faible (cholécystectomie ; abord cœlioscopique : 7,5 % ; herniorraphie inguinale ; abord cœlioscopique : 3,2 %). Cette étude a donc confirmé la fréquence du problème de la douleur neuropathique et la grande variation selon les situations chirurgicales (**Figure 1**). Dans le cadre des douleurs chroniques neuropathiques, une enquête

menée par la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) auprès des patients consultant pour la première fois pour douleur neuropathique a retrouvé que la chirurgie était la cause unique dans 25% des cas et qu'elle était impliquée dans 47% cas. D'après cette enquête, la chirurgie apparaît donc comme la deuxième cause de douleur neuropathique après les lombo-radiculalgies. Cette enquête faisait apparaître également le retard de prise en charge et le peu de reconnaissance de ces douleurs, avec 1/3 des patients adressés en consultation spécialisée sans diagnostic, alors que les douleurs évoluaient depuis plus de 3 ans. Il faut également insister sur les difficultés du traitement de la douleur chronique qu'il s'agisse des difficultés attenantes au traitement morphinique au long cours (décès, détournement, dépendance) ou au traitement des douleurs neuropathiques (échecs thérapeutiques). Le traitement spécifique, suivant les recommandations pour la prise en charge des douleurs neuropathiques, a une efficacité jugée modeste dans la plupart des cas. Pour la grande majorité des patients, l'existence d'une douleur neuropathique signifie donc une douleur chronique pratiquement incurable.

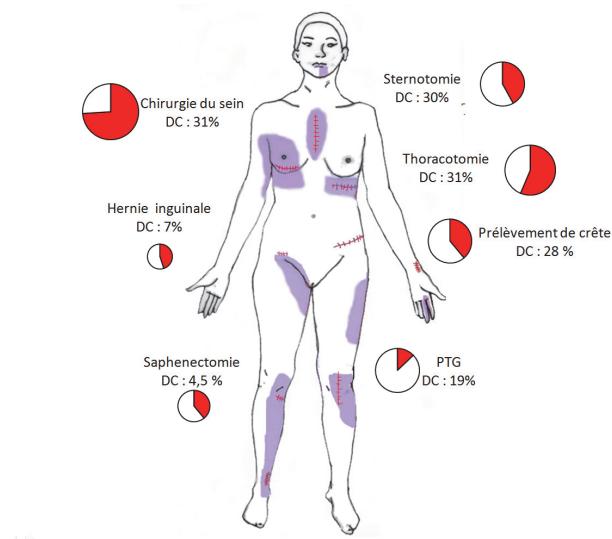


Figure 1.- Incidence de la DCPO et part de la douleur neuropathique selon la chirurgie. La taille des camemberts correspond à l'incidence des douleurs chroniques. Le pourcentage de la douleur neuropathique dans la DCPO est représenté en rouge.

3 Impact de la douleur neuropathique postopératoire

La douleur chronique postopératoire a un retentissement important sur la qualité de vie. Plus de la moitié des patients souffrant de DCPO ont des troubles de sommeil et présentent des troubles de l'humeur à type de dépression ou d'anxiété [4]. Quatre patients sur cinq consomment plus de deux antalgiques quotidiennement. Les opioïdes forts prennent la première place dans les médicaments les plus prescrits dans la DCPO [4]. Le coût de la DCPO direct lié aux soins et les coûts indirects causés par l'inaptitude au travail sont considérables. L'impact économique a été estimé à 40 000 dollars par an et par patient aux États-Unis [4]. Enfin, de façon plus globale, les patients ayant une douleur chronique

neuropathique développent un handicap fonctionnel important avec des troubles du sommeil, une consommation accrue de soins médicaux et des arrêts de travail [5].

4 Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes de douleur neuropathique périphérique après lésion nerveuse sont : (1) activités ectopiques propres à la fibre nerveuse (2) changements phénotypiques essentiellement représentés par l'augmentation des canaux sodiques et calciques (3) des couplages physiques ou électriques entre fibres nerveuses de gros et petits calibres. D'autre part, le rôle important des mécanismes immunitaires et inflammatoires dans l'initiation et la pérennisation de ces phénomènes est actuellement bien admis. L'inflammation périnerveuse correspond au recrutement de cellules inflammatoires autour du nerf lésé, qui vont libérer de nombreux facteurs de l'inflammation telles que les cytokines et les neurotrophines. Ces facteurs peuvent induire une activité axonale directement ou peuvent être transportés de façon rétrograde dans le corps cellulaire du ganglion dorsal, où il modifierait l'expression de certains gènes responsables de la densité et de l'activité des canaux sodiques et calciques de la membrane cellulaire. La durée, l'intensité de la sensibilisation périphérique engendrée par la lésion nerveuse, ainsi que l'intrication entre les phénomènes inflammatoires et nerveux périphériques conduisent à la sensibilisation du système nerveux central. L'ensemble des phénomènes de sensibilisation centrale correspond à des modifications fonctionnelles ou structurelles du système nerveux central appelées plasticité neuronale. Cette plasticité neuronale est un phénomène qui se déroule dans le temps avec des étapes moléculaires et cellulaires successives en cascade. Certaines se mettent en place en quelques minutes (activation récepteurs NMDA), d'autres en quelques heures (modification transcriptionnelle) ou jours (pertes neuronales par apoptose). Les modifications sont aux départs totalement réversibles comme le phénomène de « wind up », pour devenir avec le temps de plus en plus fixées, et aboutir finalement à des modifications profondes irréversibles telles que des modifications phénotypiques et des réorganisations structurelles par perte neuronale.

5 Facteurs de risques de la douleur neuropathique post-chirurgicale

5.1 Facteurs chirurgicaux

La DCPO se rencontre dans tous les types de chirurgie. Cependant certaines chirurgies sont considérées plus à risques que d'autres. Les chirurgies les plus pourvoyeuses de DCPO sont la thoracotomie avec une prévalence de 14 à 83% et la chirurgie mammaire 24-84%. La lésion nerveuse lors du geste chirurgical est un facteur important dans le développement de la DCPO [1, 2]. Une lésion neurologique est souvent au premier plan dans les modèles chirurgicaux les plus à risque d'induire une DCPO. On peut citer la lésion du nerf intercostal pour la thoracotomie, les lésions nerveuses du nerf intercosto-brachial pour la chirurgie du sein avec curage ganglionnaire, la lésion du nerf ilioinguinal, iliohypogastrique ou encore la lésion de la

branche génitale du nerf génito-fémoral pour la chirurgie d'hernie inguinale. Cependant, de nombreux travaux, qui ont mesuré la fonction nerveuse par examen sensoriel quantifié ou électrophysiologie, ont montré que la lésion nerveuse n'était pas toujours suivie de douleur. Les données de la littérature, nous permettent d'estimer le rapport entre douleur neuropathique et lésion nerveuse de un tiers. Les traumatismes nerveux au cours de la chirurgie peuvent être de différents types : section, étirement, écrasement. A ce jour, le lien entre les caractéristiques du traumatisme nerveux et la douleur ne sont pas encore bien identifié. Pour certains, la section franche du nerf conduirait à moins de douleur dans la chirurgie de la hernie inguinale, mais ceci n'est pas confirmé par tous. Cependant, dans le modèle chirurgical d'avancement mandibulaire, l'examen électro-physiologique peropératoire suggère que la lésion axonale totale a un meilleur pronostic douloureux que la lésion axonale partielle.

5.2 Douleurs préopératoire et postopératoire

De nombreuses études ont montré que l'existence d'une douleur préopératoire ou postopératoire intense était liée à la survenue de douleur chronique. Cependant, aucune étude n'a évalué plus particulièrement ce lien avec la douleur neuropathique. Les caractéristiques de la douleur préopératoire telles que son intensité, sa durée et les caractéristiques neuropathiques semblent avoir une implication dans la survenue de la DCPO[6] et ceci semble se confirmer également pour des douleurs dans une région autre que le site opératoire. La prise de morphiniques en préopératoire semble également être un facteur de risque de DCPO dans plusieurs modèles chirurgicaux [6]. Ces deux derniers facteurs, la douleur préopératoire et la prise d'opioïde en préopératoire sont deux facteurs de sensibilisation du système nerveux central [7] et dans l'état de connaissance actuel il n'est pas possible de différencier le poids de chacun dans le développement d'une douleur chronique. Plusieurs études ont mis en évidence que certaines caractéristiques de la douleur postopératoire sont prédictives de chronicisation. Trois caractéristiques émergent de la littérature : une intensité élevée, une résolution lente, des caractéristiques neuropathiques précoces. Une relation entre l'intensité de la douleur aiguë et la présence d'une DCPO a été rapportée dans plusieurs chirurgies: sein, thorax, amputation, cure de hernie inguinale, arthroplastie de hanche et de genou. Cette relation a été mise en évidence dans des chirurgies très diverses, regroupant des chirurgies plus ou moins douloureuses et impliquant un traumatisme tissulaire et nerveux très variable. La présence de douleurs avec des caractéristiques neuropathiques précoces a été identifiée comme un facteur de risque de développement de douleurs neuropathiques chroniques [6]. D'autre part, ma mesure de la surface d'hyperalgésie secondaire péri cicatricielle qui reflète la sensibilisation centrale est corrélée à l'incidence de la DCPO [8], mais également de DCPO neuropathique. L'hyperalgésie secondaire et la lésion nerveuse semble être deux facteurs prédictifs indépendants de chronicisation des douleurs postopératoires [9].

5.3 Caractéristiques psychologiques

Une revue méthodique et critique de la littérature [10] a montré que la dépression, la vulnérabilité psychologique et le stress étaient les facteurs psychologiques les plus à risque d'induire une DCPO. D'autres études ont précisé l'influence du catastrophisme et de l'état anxieux préopératoire comme facteurs de risque de développement d'une DCPO. Enfin, si la douleur étaient connue pour donner lieu à des troubles cognitifs, ils apparaît que les troubles cognitifs préopératoires sont également des facteurs prédictifs de douleur chronique postopératoire et de sévérité de douleur neuropathique [11]. L'explication reposera sur le fait que les mêmes structures cérébrales, en particulier la cingula et le cortex préfrontal partagerait la modulation de la douleur et certains aspects de la cognition.

5.4 Facteurs génétiques

Notre capital génétique influence la modulation de la douleur et l'évolution vers une douleur chronique après un traumatisme chirurgical. Des facteurs génétiques liés aux polymorphismes des canaux sodiques, calciques ou potassiques prédisposant à la douleur neuropathique émergent des études expérimentales [12]. Certains de ces polymorphismes se confirment chez l'homme, ainsi le polymorphisme des canaux calciques CACNG2 prédispose aux douleurs neuropathiques après chirurgie du sein. Un polymorphisme des canaux potassiques KCNS1 prédispose à la douleur neuropathique après une lésion nerveuse traumatique chez l'homme [13]. Un polymorphisme des canaux calciques CACNG2 est retrouvé dans plusieurs modèles de douleurs neuropathiques[14]. Enfin une prédisposition génétique protégeant contre l'apparition de la DCPO a été identifiée chez l'homme [15]. Elle est liée au polymorphisme d'un gène impliqué dans la synthèse d'un neuromodulateur de la douleur neuropathique et inflammatoire [15].

6 Prévention de la douleur chronique post chirurgicale

6.1 Prévention chirurgicale

Le chirurgien a un rôle important dans la prévention de DCPO. Le choix de la technique, de la voie d'abord ainsi que sa dextérité auront des répercussions directes sur la limitation des lésions nerveuses et des attritions tissulaires. Deux études confirment cet aspect, la première concerne la chirurgie thoracique qui montre que l'incidence de DCPO peut varier du simple au double en fonction du chirurgien prenant en charge le patient[16]. La seconde compare l'incidence de la DCPO post mastectomie de deux types structures qui se distinguent par le nombre des interventions réalisées annuellement. Il apparaît clairement que l'incidence de la DCPO et du membre fantôme est moins élevé dans les structures les plus expérimentée[17]. Les récentes recommandations sur les pratiques chirurgicales visant à réduire l'incidence de la DCPO, notamment après une cure de hernie inguinale [18] préconisent de visualiser les nerfs et leurs trajets sur le site opératoire, de ne pas endommager

le nerf quand c'est possible. Dans le cas contraire, la neurectomie est préférable à la lésion par étirement ou écrasement [18].

6.2 Prévention pharmacologique

Une étude sur le modèle de chirurgie thoracique a clairement montré que la diminution de la sensibilisation centrale par l'utilisation combiné d'une péridurale préopératoire et l'utilisation de faible doses de rémifentanil peropératoire apportait une réduction de plus de 70% de l'incidence de douleur neuropathique à 6 mois [19]. Ce résultat n'a pas été confirmé aussi clairement dans une méta-analyse de plusieurs études pharmacologiques menées pour évaluer les effets préventifs des médicaments données en péri opératoire sur la douleur chronique postopératoire. En 2013, quarante essais ont été identifiés [20]: la majorité concernaient la kétamine (14 essais, 1388 patients) et les gabapentinoides (15 essais, 1296 patients), d'autres études ont évalués les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticoïdes par voie intraveineuse, les antagonistes des récepteurs NMDA par voie orale, mexiletine par voie orale, la lidocaïne par voie veineuse la venlafaxine orale et le protoxyde d'azote inhalé [4]. A ce jour, seule la kétamine a montré une réduction modeste mais significative de l'incidence de douleur chronique. La diminution de l'incidence de douleur neuropathique n'a pas pu être précisée. L'utilisation à faible dose de kétamine durant l'intervention chirurgicale est recommandée par la Société Française d'Anesthésie Réanimation. Son administration en bolus intraveineux à la dose de 0,15- 0,5 mg.kg⁻¹ doit être réalisée au bloc opératoire sous anesthésie générale pour limiter les effets psychodysleptiques. Son administration peut être ensuite être poursuivie en intraveineux continue dans les chirurgies longues, douloureuses à la dose de 0,125 à 0,25 mg/kg par heure en cas de chirurgie supérieure à deux heures. Son utilisation permet une réduction de l'intensité douloureuse et des besoins en opioïdes en postopératoire immédiat. Les gabapentinoides (gabapentine et pré gabaline) n'ont pas montré d'effet préventif sur la DCPO. Cette classe thérapeutique utilisée en périopératoire serait à l'origine d'une sédation fréquente et importante contre indiquant son utilisation en chirurgie courte et/ou ambulatoire.

Le rôle de l'anesthésie locale et locorégionale dans la prévention de la chronicisation des douleurs est encore sujet à controverses. Les études dans ce domaine restent peu nombreuses et ont des effectifs faibles. Cependant, plusieurs arguments physiologiques et une méta-analyse récente, ont montré que certains blocs auraient une efficacité préventive dans le développement de douleurs chroniques dans les deux chirurgies les plus pourvoyeuses de douleur neuropathique. Le bloc paravertébral préviendrait la DCPO dans la chirurgie mammaire tandis que la péridurale thoracique préviendrait la douleur chronique post-thoracotomie [21]. L'infiltration locale d'anesthésiques locaux au niveau du site opératoire s'est également avérée efficace dans la prévention de la DCPO après greffon iliaque. L'infiltration locale continue pour le prélèvement de greffe iliaque ainsi que le bloc paravertébral pour la chirurgie mammaire sont recommandés par la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation pour leur innocuité même si le nombre limité de patients

incluent dans ces différentes études ne permet pas de conclure avec certitude à l'efficacité de ces techniques [6].

7 Prise en charge de la douleur neuropathique postopératoire

La douleur neuropathique postopératoire est fréquente mais souvent méconnue[4], et mal diagnostiquée en médecine de ville. La douleur neuropathique postopératoire survient de manière isolée ou associée à une douleur nociceptive. Elle nécessite une prise en charge spécifique. C'est la convergence des éléments de l'interrogatoire et de l'examen clinique qui permet de la reconnaître. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour reconnaître la douleur neuropathique post-chirurgicale et débuter un traitement analgésique adapté[22]. Certains territoires sont spécifiques de certains traumatismes chirurgicaux, ils peuvent être distants de la cicatrice. Leur connaissance apporte une aide au diagnostic (Figure 1). Des outils de dépistage ont été développés et validés pour aider le clinicien à dépister une douleur neuropathique. En France, c'est le questionnaire DN4 composé de dix items associant les descripteurs de la douleur à un examen clinique qui permet d'orienter le clinicien vers la douleur neuropathique [23]. Les traitements médicamenteux systémiques de la douleur neuropathique périphérique reposent sur différentes classes thérapeutiques : les antidépresseurs tricycliques ou mixtes, les antiépileptiques gabaergiques et les morphiniques. La douleur neuropathique post traumatique bénéficie également de traitements topiques récemment développés tels que les topiques d'anesthésiques locaux et les patchs de capsaïcine. Les patchs de capsaïcine à forte concentration sont la grande nouveauté dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques de ces dernières années. La capsaïcine est une neurotoxine extraite du paprika aux propriétés analgésiques, médiée par son effet sur les fibres nociceptives C. La capsaïcine est un agoniste sélectif du récepteur vanilloïde 1 à potentiel de récepteur transitoire (TRPV1). Son action est en deux temps, premièrement elle active les nocicepteurs cutanés exprimant le TRPV1 essentiellement représenté par les fibres C, puis elle est suivie par une phase de désensibilisation et de dégénérescence des terminaisons nerveuses. Les patchs de capsaïcine ont obtenu l'autorisation européenne de mise sur le marché(EMEA) en 2009 et sont disponibles à l'hôpital depuis 2011. Ils nécessitent une utilisation en milieu hospitalier, au mieux dans le cadre d'une hospitalisation de jour.

8. Conclusion

La douleur neuropathique postopératoire est fréquente et invalidante. Il existe des facteurs chirurgicaux favorisant la lésion nerveuse, mais toutes les lésions nerveuses n'évoluent pas vers la douleur neuropathique. Il existe des terrains individuels de plus grande vulnérabilité.

Si la sensibilisation centrale préopératoire semble favoriser le développement de douleur chronique postopératoire en générale. Le bénéfice à long terme des antihyperalgiques utilisés en péri opératoire reste encore à préciser. La douleur neuropathique peut être détectée très précocement en postopératoire. Il est important de rechercher les facteurs de risques et de la

détecter précocement afin de proposer des stratégies individualisées associant mesures préventives et un renforcement de l'analgésie postopératoire. Une fois installée, la douleur neuropathique reste difficile à traiter.

Références

1. Kehlet H, T.S. Jensen, and C.J. Woolf, *Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention*. Lancet, 2006. **367**(9522): p. 1618-25.
2. Johansen, A., et al., *Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromso study*. Pain, 2012. **153**(7): p. 1390-6.
3. Dualé, C.O.S., P; Dubray, C. , *EDONIS – Epidemiologic study of postsurgical neuropathic pain*. Eur J Pain, 2012. **Suppl 5**: p. 15-295.
4. Parsons, B., et al., *Economic and humanistic burden of post-trauma and post-surgical neuropathic pain among adults in the United States*. J Pain Res, 2013. **6**: p. 459-69.
5. Attal, N., et al., *The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey*. Pain, 2011. **152**(12): p. 2836-43.
6. Martinez, V., S. Baudic, and D. Fletcher, *[Chronic postsurgical pain]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2013. **32**(6): p. 422-35.
7. Woolf, C.J., *Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain*. Pain, 2011. **152**(3 Suppl): p. S2-15.
8. Eisenach, J.C., *Preventing chronic pain after surgery: who, how, and when?* Reg Anesth Pain Med, 2006. **31**(1): p. 1-3.
9. Martinez, V., et al., *Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model*. Pain, 2012. **153**(7): p. 1478-83.
10. Hinrichs-Rocker, A., et al., *Psychosocial predictors and correlates for chronic postsurgical pain (CPSP) - a systematic review*. Eur J Pain, 2009. **13**(7): p. 719-30.
11. Attal, N., et al., *Does cognitive functioning predict chronic pain? Results from a prospective surgical cohort*. Brain, 2014. **137**(Pt 3): p. 904-17.
12. Han, C., et al., *Nav1.7-related small fiber neuropathy: impaired slow-inactivation and DRG neuron hyperexcitability*. Neurology, 2012. **78**(21): p. 1635-43.

13. Costigan, M., et al., *Multiple chronic pain states are associated with a common amino acid-changing allele in KCNS1*. Brain, 2010. **133**(9): p. 2519-27.
14. Nissenbaum, J., *From mouse to humans: discovery of the CACNG2 pain susceptibility gene*. Clin Genet, 2012. **82**(4): p. 311-20.
15. Tegeder, I., et al., *GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence*. Nat Med, 2006. **12**(11): p. 1269-77.
16. Maguire, M.F., et al., *A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **29**(6): p. 873-9.
17. Tasmuth, T., C. Blomqvist, and E. Kalso, *Chronic post-treatment symptoms in patients with breast cancer operated in different surgical units*. Eur J Surg Oncol, 1999. **25**(1): p. 38-43.
18. Alfieri, S., et al., *International guidelines for prevention and management of post-operative chronic pain following inguinal hernia surgery*. Hernia, 2011. **15**(3): p. 239-49.
19. Salengros, J.C., et al., *Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: low-dose remifentanil plus presurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanil with postsurgical epidural analgesia*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2010. **24**(4): p. 608-16.
20. Chaparro, L.E., et al., *Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2013. **7**: p. CD008307.
21. Andreae, M.H. and D.A. Andreae, *Local anaesthetics and regional anaesthesia for preventing chronic pain after surgery*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**: p. CD007105.
22. Martinez, V., 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 et analgésie, 2010. **23**(1): p. 51-66.
23. Bouhassira, D., 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): p. 29-36.