

Eviter la chronicisation d'une douleur aigue, de la physiologie au traitement

Dr Chawki Trabelsi¹, Pr Valeria Martinez^{1,2}

¹*Service d'anesthésie, hôpital Raymond Poincaré, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, F-92380 Garches, France*

²*INSERM, U-987, hôpital Ambroise Paré, centre d'évaluation et de traitement de la douleur, F-92100 Boulogne-Billancourt, France, Université Versailles Saint-Quentin, F-78035 Versailles, France*

Auteur correspondant : Dr Valeria Martinez

E-mail : valeria.martinez@aphp.fr

Conflits d'intérêts : aucun

Points Essentiels

- Le traumatisme chirurgical est un modèle expérimental de douleur qui nous permet d'analyser les facteurs de risques de chronicisation et d'évaluer les approches pharmacologiques préventives.
- Les données scientifiques obtenues après un traumatisme chirurgical peuvent être transposées à la chronicisation de la douleur aiguë suite à d'autres traumatismes.
- Le traumatisme chirurgical est double, à la fois tissulaire et nerveux.
- La cascade d'évènements cellulaires et moléculaires en périphérie est responsable de l'inflammation et d'une sensibilisation des nocicepteurs. Il s'agit de la sensibilisation périphérique.
- LA durée et l'intensité de la sensibilisation périphérique va entraîner une hyperexcitabilité centrale avec des phénomènes de neuroplasticité et modifications à long terme de la transmission du message douloureux.
- Les récepteurs NMDA vont jouer un rôle clé dans l'hyperexcitabilité centrale.
- Après une intervention chirurgicale, un patient sur cinq présentera des douleurs persistantes. Parmi ces patients, un patient sur trois souffrira de douleurs sévères et un patient sur deux présentera des douleurs neuropathiques.
- Il existe trois principaux facteurs de chronicisation d'un traumatisme : une douleur chronique qui précède le traumatisme, la consommation d'opioïdes et une fragilité psychologique.
- Les trois signaux d'alerte postopératoire : une douleur intense, une décroissance lente de la douleur postopératoire et la présence de caractéristiques de douleur neuropathique précoce.
- L'utilisation de kétamine, de lidocaïne et de techniques d'analgésie périopératoire diminueraient le risque de chronicisation [1].

1. Le traumatisme chirurgical : un modèle expérimental de douleur

La fréquence de lésion nerveuse au cours de la chirurgie (environ 60 %), ainsi que l'incidence importante de douleur chronique postopératoire sévère (environ 10 %) font que le modèle chirurgical est un modèle quasi expérimental pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la chronicisation. Nous disposons là d'un modèle unique où le traumatisme et la douleur sont programmés, avec la possibilité d'accéder aux caractéristiques neurophysiologiques préopératoires des patients et de suivre l'apparition et l'évolution de la symptomatologie douloureuse. En tant qu'anesthésistes, nous disposons d'une opportunité de recherche large à la fois physiopathologique mais également sur des aspects purement cliniques. Le modèle chirurgical nous permet d'explorer les facteurs prédictifs pré, per et postopératoires. Il permet d'aborder ces facteurs sous différents angles (psychologique, mécanistique, biologique). La réalisation de prélèvements sanguins et tissulaires est également facilitée dans le contexte périopératoire. Il permet également d'évaluer les différentes approches pharmacologiques préventives. Les avancées qui seront faites sur ce terrain pourront bénéficier plus largement à d'autres pathologies douloureuses chroniques ne bénéficiant pas de telles conditions de recherche.

Ces douleurs post-chirurgicales et plus largement les douleurs post-traumatiques sont encore peu reconnues. Elles sont à l'origine d'une grande errance diagnostique, d'une multiplication de consultations et d'exams, et parfois à l'origine de reprises chirurgicales non justifiées et surtout non bénéfiques. Sur les 10 millions de patients opérés par an en France, 5 à 30 % vont développer des douleurs chroniques postopératoires. Chaque année, le nombre de nouveaux patients douloureux chroniques est certainement de plusieurs dizaines de milliers. Une étude de cohorte norvégienne, TROMSO, chiffre l'incidence de la DCPO dans la population générale à 18.3 % des patients opérés au cours des 3 années précédentes [2].

Toutes les chirurgies, sans exception, sont susceptibles de donner lieu à des DCPO. Cependant, certaines chirurgies sont plus pourvoyeuses de douleur chronique. On citera la chirurgie du sein avec la mastectomie, la thoracotomie, l'arthroplastie totale du genou, l'amputation de membre et la cure de hernie inguinale. Par ailleurs, il a été récemment démontré qu'une augmentation de 10 % de la durée d'une douleur postopératoire sévère était associée à une augmentation de 30 % de l'incidence de la DCPO durant l'année suivant la chirurgie [1].

Dans cet article, nous aborderons tout d'abord les principaux mécanismes expliquant la chronicisation de la douleur aiguë et les facteurs de risque de chronicisation. Nous nous baserons essentiellement sur les preuves issues du traumatisme chirurgical qui peuvent être tout à fait transposables à d'autres types de traumatismes tissulaires.

2. Physiopathologie de la chronicisation de la douleur post-traumatique

Plusieurs facteurs biologiques, psychologiques et socio-environnementaux interviennent dans la chronicisation de la douleur postopératoire. Il s'agit de mécanismes complexes et mal élucidés. Les études animales ont permis d'identifier certaines bases neurobiologiques de la chronicisation de la douleur aiguë postopératoire. Richebé et al. se sont intéressés, dans une récente revue de la littérature, à sélectionner les études les plus pertinentes qui ont traité de la physiopathologie de la transition et de la transformation de la douleur postopératoire d'un mode aiguë à un mode chronique, d'après des modèles d'expérimentations animales [3].

Il a été démontré que la stimulation douloureuse nociceptive survenue après incision chirurgicale entraîne des modifications, aussi bien au niveau cellulaire qu'au niveau moléculaire, différentes de celles constatées suite à des stimuli de natures différentes. En effet, cette nociception post-chirurgicale est une entité spécifique ; elle ne représente ni une réponse inflammatoire isolée ni une lésion nerveuse seule, mais plutôt la combinaison de ces deux

phénomènes. L'intensité de cette douleur postopératoire, directement due au traumatisme chirurgical, est étroitement liée à deux éléments. Le premier élément est corrélé à l'intensité de la douleur nociceptive engendrée par l'incision chirurgicale. Le deuxième élément fait intervenir des mécanismes périphériques et centraux d'hypersensibilisation qui amplifie la sensation douloureuse nociceptive pour un seuil de stimulation donné [4].

2.1 Hyperalgésie primaire et sensibilisation périphérique

L'inflammation

La lésion tissulaire provoquée par un traumatisme est à l'origine d'une cascade d'évènements cellulaires et moléculaires périphériques responsables de l'inflammation et de la sensibilisation des nocicepteurs (figure 1). La souffrance tissulaire va libérer certaines molécules telles que (K^+ , H^+ , bradykinine...) qui sont directement algogènes. D'autres molécules libérées par les cellules inflammatoires vont sensibiliser les nocicepteurs (histamine, sérotonine, leucotriènes, prostaglandines). Enfin, d'autres facteurs de l'inflammation comme les cytokines pro-inflammatoires vont entretenir l'inflammation (cytokines, glutamate, neuropeptides, NGF). Plusieurs modifications se passent au niveau de la fibre afférente sensitive du ganglion dorsal et persistent tant que la stimulation chirurgicale est présente. L'ensemble de ces phénomènes va aboutir à la transformation des nocicepteurs en changeant leur seuil de réactivité. Ils vont passer d'un haut seuil de réactivité à un bas seuil de réactivité et devenir ainsi plus sensibles.

La lésion nerveuse

Le traumatisme tissulaire peut également causer des lésions nerveuses à l'origine de mécanismes hyperalgiques propres. La lésion nerveuse périphérique a été largement analysée dans de nombreux modèles animaux [5]. Trois principaux mécanismes de douleur

neuropathique périphérique sont décrits : (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 [6,7]. 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. Après lésion nerveuse périphérique, le site de lésion se caractérise par l'activation de cellules immunitaires résidentes ainsi que par le recrutement et la prolifération de cellules non neuronales tels que les cellules de Schwann, les mastocytes, les neutrophiles, macrophages et cellules T, avec la libération de facteurs de l'inflammation (TNF-, IL-1, IL-6, CCL2, histamine, PGE2, et NGF) qui initient et maintiennent les anomalies sensibles après lésion. Ces facteurs peuvent directement induire une activité axonale ou être transportés de façon rétrograde dans le corps cellulaire du ganglion dorsal, modifiant ainsi l'expression de certains gènes responsables de la densité et de l'activité des canaux sodiques et calciques de la membrane cellulaire [8]. Il existe donc une intrication entre les phénomènes inflammatoires et nerveux périphériques conduisant à une sensibilisation du système nerveux central.

2.2 Hypersensibilisation centrale au niveau central et médullaire

Au niveau central, une longue période d'adaptation neuronale entretenue par le signal douloureux aboutit à une sorte de « mémoire douloureuse ». Cette hypersensibilisation centrale est principalement responsable de l'hyperalgésie secondaire qui est définie par une sensation douloureuse accentuée, ressentie en dehors du territoire cutané touché par la stimulation initiale. La notion d'hyperalgésie secondaire, nous vient d'un dénommé Hardy [9] qui, à partir d'une série d'expériences cliniques remarquables par la précision et l'exhaustivité,

va distinguer deux zones d'hyperalgésie après lésion cutanée. L'une dénommée hyperalgésie primaire située dans la zone lésée, que nous venons de décrire, et une autre adjacente, s'étendant de façon centrifuge, située dans la zone non lésée appelée hyperalgésie secondaire [9]. Les différentes caractéristiques nociceptives dans ces deux zones, et particulièrement la possibilité de bloquer l'extension de l'hyperalgésie secondaire par un bloc proximal d'anesthésique local a conduit à l'hypothèse d'une hyperexcitabilité du système nerveux central au niveau de la corne dorsale de la moelle s'étendant aux segments adjacents.

Ce n'est que 30 ans plus tard que l'électrophysiologie apportera les preuves de cette hyperexcitabilité centrale. C'est en étudiant le réflexe moteur nociceptif que Woolf observa que la répétition des stimuli nociceptifs provoque (1) un abaissement du seuil de stimulation nécessaire pour déclencher le réflexe (2) d'extension du champ de stimulation. Ce sont ces deux éléments qui lui ont permis de conclure à « la présence d'une sensibilisation centrale » et lui a valu ce célèbre papier publié dans Nature en 1983 [10]. Plus tard, en 1988, cette hyperexcitabilité centrale fut enregistrée directement dans la corne dorsale puis dans des structures supramédullaires [11]. C'est essentiellement l'électrophysiologie qui a permis de mettre en évidence ces phénomènes de sensibilisation centrale. Le phénomène WIND up est le phénomène électrophysiologique le plus élémentaire de sensibilisation centrale. Il s'agit d'une sommation temporelle correspondant à une fréquence de décharge progressivement croissante des neurones à convergence de la corne dorsale, provoquée par la stimulation répétitive des fibres C. D'autres phénomènes électrophysiologiques ont été mis en évidence dans la transmission nociceptive, en particulier le phénomène de LTP (long-term potentiation), un phénomène plus large englobant un post-effet, une augmentation du champ de stimulation, une réponse pouvant être déclenchée par stimulation non nociceptive. Ces phénomènes ont rappelé les phénomènes de mémorisation au niveau hippocampe, dans

lesquels les récepteurs NMDA étaient largement impliqués. Le rapprochement a été fait et les études expérimentales qui suivirent montrèrent le rôle clé du récepteur NMDA dans l'hyperexcitabilité centrale au cours du processus de la nociception. À l'état basal, le rNMDA est inactif et son canal ionique bloqué par un ion magnésium. À la suite d'un stimulus nociceptif intense et répété, la dépolarisation du neurone conduit à l'ouverture du canal ionique associé au rNMDA et à l'entrée massive de calcium dans la cellule. Le calcium intracellulaire active notamment la NO synthétase, source de production de NO intracellulaire et la COX2, à l'origine de prostaglandine centrale. Ces deux messagers secondaires diffusant dans la synapse vont avoir deux conséquences principales : (1) un rétrocontrôle positif, avec accroissement de la libération de neurotransmetteurs présynaptiques, et dépolarisation de la membrane postsynaptique ; (2) la modification transcriptionnelle de l'expression de certains gènes « gènes dit à expression immédiate », les gènes codants pour certaines protéines (Cfos, Cjun, Cox2, NK1, BDNF/ErkB). Ces protéines synthétisées sont responsables d'une neuroplasticité centrale et de modification à long terme. À l'heure actuelle, cette schématisation physiologique mettant en avant principalement le récepteur NMDA s'est complexifiée d'un grand nombre d'autres récepteurs (AMPA, MGlu, NKr, CGR...) et de plus d'une vingtaine de neurotransmetteurs (acides aminés excitateurs, peptides...) impliqués dans la cascade d'évènements intracellulaires et jouant un rôle de l'hyperexcitabilité cellulaire [11].

3. Facteurs de risque de la douleur chronique post-traumatique

Plusieurs facteurs interviennent pour favoriser la survenue de la douleur chronique après un traumatisme. Les données dont nous disposons sont celles du traumatisme programmé que représente la chirurgie. Des facteurs de risques pré- et postopératoires sont décrits [12].

3.1 Période préopératoire

Le patient douloureux chronique est un patient avec une plus grande vulnérabilité à la douleur. En effet, nous ne sommes pas tous égaux face à la douleur et il a été montré que les patients présentant une douleur chronique préopératoire étaient non seulement plus susceptibles de développer des douleurs plus intenses en postopératoires, mais également plus à risque de développer des douleurs chroniques postopératoires. La prise de morphiniques en préopératoire est un facteur favorisant l'hyperalgésie secondaire proportionnellement à l'importance de la dose et à la durée de prise de ces opioïdes, moyennant une exagération de l'hypersensibilité postopératoire. Ce mécanisme se fait par l'implication des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ainsi qu'une probable activation des cellules gliales. Sur le plan clinique, une trajectoire douloureuse marquée par des intensités de douleur plus élevées pendant plusieurs jours en postopératoire a été décrite [13]. Enfin, des éléments de fragilité psychologique sont des facteurs de risque de douleur aiguë plus intense et de chronicisation des douleurs postopératoires. Les symptômes dépressifs, anxieux et de catastrophisme sont fréquemment présents chez le douloureux chronique. Par ailleurs, la dépression, la vulnérabilité psychologique et le stress étaient les facteurs psychologiques les plus à risque d'induire une DCPO.

3.2 Période postopératoire

L'intensité et la durée de temps passé avec une douleur postopératoire sont des facteurs de risque de chronicisation. La pente de décroissance de la douleur postopératoire a également été décrite comme un facteur indépendant de risque de douleur persistante. Les lésions nerveuses peropératoires, entraînant plusieurs modifications au niveau moléculaire et au niveau cellulaire dont des réactions neuroimmunes, rehaussent ainsi l'excitabilité du neurone afférent primaire. La présence de douleur neuropathique précoce est un risque de douleur neuropathique persistante. Il est essentiel de dépister les douleurs neuropathiques précoces à

l'aide d'outils de dépistage des douleurs neuropathiques. En France, le questionnaire DN4 composé de dix items associant les descripteurs de la douleur constitue un examen clinique qui permet d'orienter le clinicien vers la douleur neuropathique. D'autres facteurs sont également cités mais qui sont soit encore à démontrer, tels que l'activation immunitaire ou encore l'utilisation de forte dose peropératoire de doses élevées d'opioïdes, en particulier le remifentanyl qui serait à l'origine d'une activation des récepteurs NMDA.

4 Peut-on prévenir la chronicisation avec des traitements pharmacologiques ?

Plusieurs études pharmacologiques ont été menées pour évaluer les effets préventifs des médicaments donnés en périopératoire sur la douleur chronique postopératoire. À ce jour, seule la kétamine, la lidocaïne et l'analgésie locorégionale ont montré une réduction modeste mais significative de l'incidence de la douleur chronique.

Kétamine

La kétamine agit en inhibant sélectivement les récepteurs au glutamate NMDA. Le glutamate est l'acide aminé neurotransmetteur le plus répandu surtout au niveau cortical et sous-cortical. Cet acide aminé non essentiel (et par conséquent les récepteurs NMDA) est impliqué dans la mémorisation, la croissance et la trophicité neuronale, la plasticité synaptique et intervient dans les phénomènes d'hyperalgésie. L'action inhibitrice de la kétamine sur les récepteurs NMDA réduit, donc, l'hypersensibilité au niveau central causée par une lésion traumatique ou l'administration d'opioïdes, expliquant ainsi son effet bénéfique de réduction de la douleur aiguë postopératoire et probablement de la prévention de la chronicisation. L'utilisation à faible dose de kétamine durant l'intervention chirurgicale est recommandée par la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) [14]. Les dernières RFE recommandent en première intention son administration en bolus intraveineux à la dose de $0,5 \text{ mg.Kg}^{-1}$ ± administration continue à la dose de $0,125$ à $0,25 \text{ mg/kg/h}$ lors des chirurgies à risque de

douleur aiguë intense ou pourvoyeuse de DCPC, ainsi que chez les patients vulnérables à la douleur. Cette administration doit être réalisée au bloc opératoire sous anesthésie générale afin de limiter les effets psychodysléptiques pour les patients [15].

Les anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux interviennent directement au niveau local en ayant une action anti-inflammatoire et en limitant l'activation des cellules gliales. Par ailleurs, l'usage des anesthésiques locaux permet un effet d'épargne des opioïdes, diminuant ainsi l'hyperalgésie générée par l'usage des dérivés morphiniques. Il est probablement recommandé d'administrer de la lidocaïne en intraveineux et en continu à la dose de 1 à 2 mg/kg en bolus intraveineux, suivi de 1 à 2 mg/kg/h chez les patients adultes opérés d'une chirurgie majeure (abdomino-pelvienne, rachidienne) et ne bénéficiant pas d'une analgésie périmerveuse ou périurale concomitante, dans le but de diminuer la douleur postopératoire, d'améliorer la réhabilitation [15] et de prévenir la chronicisation [16].

L'analgésie locorégionale

L'anesthésie locorégionale pourrait jouer un rôle intéressant par différents mécanismes. En effet, un bloc périmerveux ou un cathéter périmerveux bloque la transmission de la périphérie au système nerveux central de l'influx nerveux en rapport avec une stimulation nociceptive et inflammatoire. Les anesthésiques locaux interviennent directement au niveau local en ayant une action anti-inflammatoire et en limitant l'activation des cellules gliales. Par ailleurs, l'usage des anesthésiques locaux permet un effet d'épargne des opioïdes, diminuant ainsi l'hyperalgésie générée par l'usage des dérivés morphiniques. Le rôle de l'anesthésie locale et locorégionale dans la prévention de la chronicisation des douleurs tend à se confirmer avec des preuves de plus en plus notables [17]. Le bloc paravertébral préviendrait la DCPO dans la

chirurgie mammaire, tandis que la péridurale thoracique préviendrait la douleur chronique post-thoracotomie [18]. L'infiltration locale d'anesthésiques locaux au niveau du site opératoire s'est également avérée efficace dans la prévention de la DCPO dans certains modèles chirurgicaux après greffon iliaque [19, 20].

5 Stratégie de prise en charge de la douleur après un traumatisme tissulaire

La douleur persistante avec une composante neuropathique est fréquente mais souvent méconnue. Elle survient de manière isolée ou associée à une douleur nociceptive et 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 et débiter un traitement analgésique adapté. Certains territoires sont spécifiques de certains traumatismes chirurgicaux et peuvent être distants de la cicatrice, leur connaissance apporte donc une aide au diagnostic. Des outils de dépistage ont été développés et validés pour aider le clinicien à dépister une douleur neuropathique tels que le questionnaire DN4. Les traitements médicamenteux systémiques de la douleur neuropathique périphérique reposent sur différentes classes thérapeutiques, incluant les antidépresseurs tricycliques ou mixtes et les antiépileptiques GABAergiques en première intention. Les morphiniques sont proposés en troisième intention, après les traitements topiques récemment développés, tels que les topiques d'anesthésiques locaux et les patchs de capsaïcine [21]. La SFETD recommande la neurostimulation transcutanée dans le traitement de la douleur neuropathique focale [21]. Des traitements invasifs, tels que la neurostimulation médullaire, ont leur place pour certaines douleurs post-traumatiques, notamment dans les radiculalgies postopératoires, les SDRC, les lésions nerveuses et les amputations.

Conclusion

La chronicisation de la douleur aiguë est un phénomène complexe associant plusieurs aspects et particularités biologiques, psychologiques et sociales. Les modèles chirurgicaux nous ont permis de mieux connaître les facteurs de risques et mieux appréhender leur prévention.

Une fois installée, la douleur chronique sera difficile à prendre en charge et à traiter. Son impact est important sur la qualité de vie. La prévention de la douleur chronique post-chirurgicale peut être anticipée et pourra s'appliquer dès la prise charge anesthésique périopératoire afin de limiter ou de diminuer son impact. Une prise en charge pharmacologique multimodale semble appropriée à cet effet.

Références

1. Fletcher, D., et al., Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*, 2015. **32**(10): p. 725-34.
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. Richebe, P., X. Capdevila, and C. Rivat, Persistent Postsurgical Pain: Pathophysiology and Preventative Pharmacologic Considerations. *Anesthesiology*, 2018. **129**(3): p. 590-607.
4. Pogatzki-Zahn, E.M., D. Segelcke, and S.A. Schug, Postoperative pain-from mechanisms to treatment. *Pain Rep*, 2017. **2**(2): p. e588.
5. Attal, N. and D. Bouhassira, Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand Suppl*, 1999. **173**: p. 12-24; discussion 48-52.
6. Moalem, G., P. Grafe, and D.J. Tracey, Chemical mediators enhance the excitability of unmyelinated sensory axons in normal and injured peripheral nerve of the rat. *Neuroscience*, 2005. **134**(4): p. 1399-411.
7. Moalem, G. and D.J. Tracey, Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Res Rev*, 2006. **51**(2): p. 240-64.
8. Thacker, M.A., et al., Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules. *Anesth Analg*, 2007. **105**(3): p. 838-47.
9. Hardy, J.W., HG; Goodel, H. , Experimental evidence on the nature of cutaneous hyperalgesia. *J Clin Invest*, 1950. **29**: p. 115-40.
10. Woolf, C.J., Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, 1983. **306**(5944): p. 686-8.
11. Latremoliere, A. and C.J. Woolf, Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*, 2009. **10**(9): p. 895-926.
12. Chapman, C.R. and C.J. Vierck, The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *J Pain*, 2017. **18**(4): p. 359 e1-359 e38.
13. Martinez, V., et al., Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*, 2017. **118**(1): p. 22-31.
14. SFAR, [Formalized recommendations of experts 2008. Management of postoperative pain in adults and children]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2008. **27**(12): p. 1035-41.
15. SFAR, R., <http://sfar.org/wp-content/uploads/2016/08/2-Reactualisation-de-la-recommandation-sur-la-douleur-postoperatoire.pdf>.
16. Bailey, M., et al., Perioperative lidocaine infusions for the prevention of chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Pain*, 2018. **159**(9): p. 1696-1704.
17. Levene, J.L., et al., Local anesthetics and regional anesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children: A Cochrane systematic review and meta-analysis update. *J Clin Anesth*, 2019. **55**: p. 116-127.
18. 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.
19. Singh, K., et al., A prospective, randomized, double-blind study of the efficacy of postoperative continuous local anesthetic infusion at the iliac crest bone graft site after

- posterior spinal arthrodesis: a minimum of 4-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2007. **32**(25): p. 2790-6.
20. Blumenthal, S., et al., Continuous infusion of ropivacaine for pain relief after iliac crest bone grafting for shoulder surgery. *Anesthesiology*, 2005. **102**(2): p. 392-7.
21. 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. *Doleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 2010. **11**(1): p. 3-21.

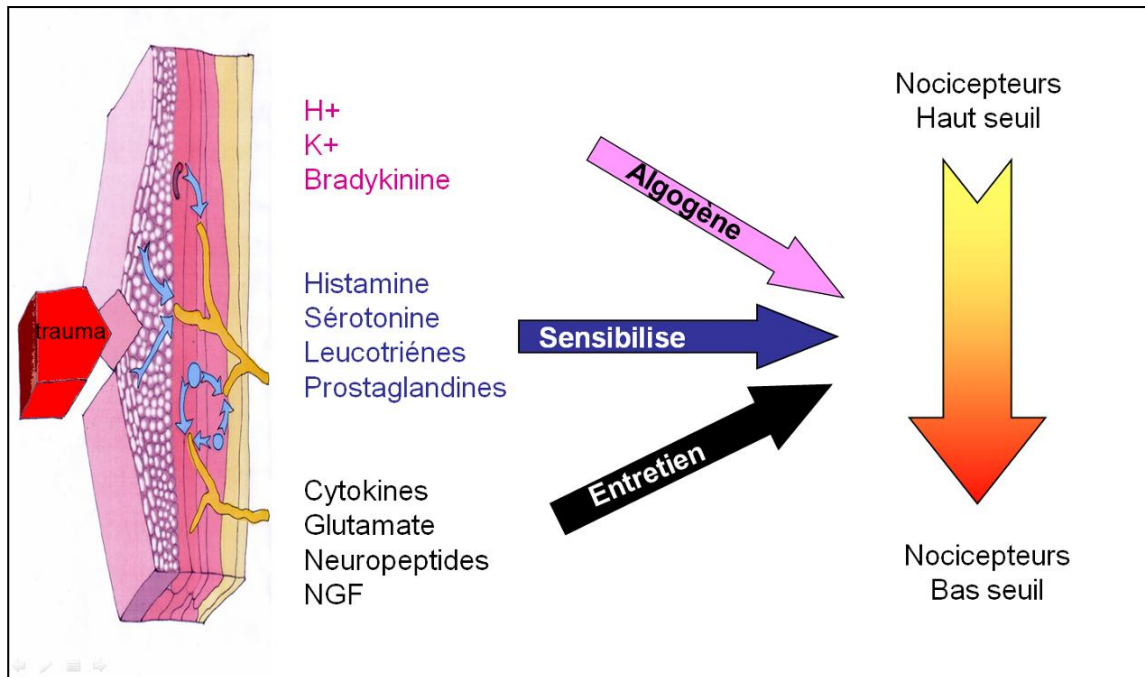


Figure 1 : sensibilisation périphérique