

Université de Montréal

Recherche sur les effets de l'analgésie périopératoire optimale (RAPO) sur la douleur et la fonction après chirurgie de la main

Par

Walid Elabyad

Département d'anesthésiologie

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade

M.Sc. Sciences Biomédicales

Option recherche clinique

Avril, 2009

© Walid Elabyad, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Recherche sur les effets de l'analgésie périopératoire
optimale (RAPO) sur la douleur et la fonction après chirurgie de la main**

Présenté par :
Walid Elabyad

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Pierre Beaulieu, président-rapporteur
Dr Gilbert Blaise, directeur de recherche
Dr Grisell Vargas-Schaffer, membre de jury

Résumé

Objectifs : Démontrer la supériorité de l'analgésie périopératoire optimale par rapport aux traitements analgésiques usuels ou conventionnels pour diminuer l'intensité de la douleur aiguë postopératoire (DAPO), la fréquence d'apparition de la douleur chronique post chirurgicale (DCPC) et améliorer la qualité de vie des patients. **Méthodes :** Un essai clinique randomisé à double insu, sur 57 patients ayant subi une trapéziectomie à l'hôpital Notre-Dame du CHUM. Après avoir reçu une analgésie locorégionale via un cathéter du plexus brachial, le groupe expérimental a reçu une perfusion de bupivacaïne 0,5%, débutée dans la salle de réveil et poursuivie pendant 72 h en ambulatoire, grâce à une pompe à perfusion. Le groupe de contrôle a reçu une solution saline. Les deux groupes ont reçu du célécoxib durant cette même période. L'évolution du profil de la douleur, du fonctionnement de la main et de la qualité de vie des patients ont été saisis à l'aide de questionnaires et de tests fonctionnels en préopératoire et pendant six mois de suivi. Les résultats ont été analysés à l'aide du modèle linéaire général. Une différence de 2 au niveau de l'intensité de la douleur, mesurée par l'échelle visuelle analogique (EVA : 0-10), a été considérée statistiquement significative. **Résultats :** Notre méthode a abouti à une diminution significative de l'intensité de la DAPO et de la douleur chronique (DC) par rapport à la méthode conventionnelle. Les activités générales, la qualité du sommeil et la concentration des patients étaient significativement meilleures chez le groupe qui a reçu la nouvelle méthode. De plus, dans ce groupe il y avait deux fois moins des patients qui ont continué à souffrir de DC que le groupe de contrôle. **Conclusion :** Dans la chirurgie de la main, une couverture analgésique périopératoire est essentielle pour réduire l'intensité de la DAPO, la fréquence de la DCPC et pour améliorer la qualité de vie des patients.

Mots-clés : essai clinique, douleur chronique, chirurgie, main, analgésie préventive, plexus brachial.

Abstract

Objectives: Demonstrate the superiority of Optimal Perioperative Analgesia compared to Usual Analgesic Treatment to reduce the intensity of Acute Postoperative Pain (APOP), the frequency of occurrence of Chronic Post Surgical Pain (CPSP) and improve patients' quality of life. **Methods:** A double-blinded randomized clinical trial conducted in Notre-Dame Hospital on 57 patients who underwent a trapeziectomy. After locoregional analgesia via a catheter in the brachial plexus, the experimental group received an infusion of bupivacaine 0.5%, which started in the recovery room and continued for 72 h as an outpatient through an infusion pump. Meanwhile, the control group received a saline solution. Both groups took celecoxib during the same period. The evolution of pain profile, hand function and patients' quality of life have been obtained using questionnaires and functional tests in the preoperative period and through months of follow-up. Results were analyzed using General Linear Model. A difference of 2 in the intensity of pain, measured by Visual Analogue Scale (VAS: 0-10), was considered statistically significant. **Results:** This method resulted in a significant decrease in the intensity of APOP and Chronic Pain (CP) compared to usual treatment. General activities, quality of sleep and patients' concentration were better in the experimental group. Moreover, two times less patients continued to suffer from the CP than in the placebo group. **Conclusion:** In hand surgery, a perioperative analgesic coverage is necessary to reduce the APOP intensity, the CPSP frequency and to improve patients' quality of life.

Keywords: clinical trial, chronic pain, surgery, hand, preemptive analgesia, brachial plexus.

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| 1. Introduction | 1 |
| 1.1. Évolution du concept de la douleur | 3 |
| 1.2. Définition de la douleur chronique : | 4 |
| 1.2.1. La douleur chronique postchirurgicale : | 4 |
| 1.2.2. La prise en charge de la douleur chronique postchirurgicale | 6 |
| 1.2.3. L'analgésie préventive | 8 |
| 1.2.3.1. Modalités techniques et types de l'analgésie préventive | 8 |
| 1.2.3.2. Efficacités et limites de l'analgésie préventive | 10 |
| 2. Aspects physiologiques et physiopathologiques de la douleur | 12 |
| 2.1. Les structures anatomiques impliquées dans le processus douloureux | 12 |
| 2.1.1. Le niveau périphérique | 12 |
| 2.1.2. Le niveau central | 13 |
| 2.1.2.1. La moelle épinière | 13 |
| 2.1.2.2. Les centres cérébraux supra-spinaux | 13 |
| 2.2. La sensibilisation nerveuse périphérique et centrale | 14 |
| 2.2.1. La sensibilisation du système nerveux périphérique | 15 |
| 2.2.2. La sensibilisation du système nerveux central | 16 |
| 2.2.3. Le rôle des neuromédiateurs dans la sensibilisation du SNC | 17 |
| 3. Objectifs de l'étude. | 21 |
| 4. Les hypothèses de la recherche | 22 |
| 4.1. L'hypothèse principale | 22 |
| 4.2. Les hypothèses secondaires | 22 |
| 5. Description du projet de recherche | 23 |
| 5.1. Type de l'étude | 23 |
| 5.2. Population de l'étude | 23 |
| 5.3. Critères d'inclusion | 23 |
| 5.4. Critères d'exclusion | 24 |
| 5.5. La randomisation | 24 |
| 5.6. Le déroulement du protocole | 25 |
| 5.6.1. Le jour de l'intervention | 25 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 5.6.2. | Les soins en postopératoire immédiat..... | 27 |
| 5.6.3. | Le suivi ultérieur..... | 28 |
| 5.7. | Les paramètres de l'étude..... | 30 |
| 5.7.1. | Le résultat principal :..... | 30 |
| 5.7.2. | Les résultats secondaires sont :..... | 30 |
| 5.8. | L'analyse statistique des résultats..... | 33 |
| 6. | Les résultats..... | 35 |
| 7. | Discussion..... | 46 |
| 8. | Les forces et les faiblesses de l'étude..... | 57 |
| 8.1. | Les forces :..... | 57 |
| 8.2. | Les faiblesses..... | 57 |
| 9. | Conclusion..... | 59 |
| | Références..... | 60 |

Liste des tableaux

| | |
|---|-----------|
| Tableau I : Incidence de la DCPC par rapport au type de l'intervention | 5 |
| Tableau II: Les interventions ergothérapeutiques..... | 26 |
| Tableau III : Données démographiques | 36 |
| Tableau IV : Pourcentage de douleur chronique dans chaque groupe | 45 |

Liste des figures

| | |
|---|------------|
| Figure 1 : Processus de recrutement et suivi postopératoire | .29 |
| Figure 2 : Profil de l'intensité de la douleur instantanée | 37 |
| Figure 3 : Profil de l'évolution de l'intensité moyenne de la douleur | 39 |
| Figure 4 : Profil de l'évolution de l'impact de la douleur sur les activités générales | 41 |
| Figure 5 : Profil de l'évolution de l'impact de la douleur sur le travail | 42 |
| Figure 6 : Profil de l'évolution de l'impact de la douleur sur le sommeil | 43 |
| Figure 7 : Profil de l'évolution de l'impact de la douleur sur l'humeur | 44 |

Liste de sigles et abréviations

| | |
|---------------|--|
| AAE | Acide aminé excitateur |
| AINS | Anti-inflammatoire non stéroïdiens |
| AMPA | α -amino-3-hydroxyl-5-méthyl-4-isoxazole-propionate |
| ANCOVA | "Analysis of covariance" |
| ANOVA | "Analysis of variance" |
| APO | Analgésie périopératoire optimale |
| ARIV | Anesthésie régionale intraveineuse |
| AVQ | Activités de vie quotidiennes |
| BPI | "Brief pain inventory " |
| CCK | Cholecystokinine |
| CER | Comité d'éthique de la recherche |
| CGRP | "Calcitonine gene related peptide" |
| CHUM | Centre hospitalier de l'Université de Montréal |
| Cox-2 | Cyclooxygénase-2 |
| DAPO | Douleur aiguë postopératoire |
| DASH | "Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand" |
| DC | Douleur Chronique |
| DCPC | Douleur chronique postchirurgicale |
| EVA | Échelle visuelle analogique |
| GABA | "Gamma-Aminobutyric acid" |
| IASP | Association internationale sur l'étude de la douleur |
| IL | Interleukine |
| LTB4 | Leucotriène B4 |
| MLG | Modèle linéaire général |
| NGF | "Nerve growth factor" |
| NK | Neurokinine |
| NMDA | N-méthyl-D-aspartate |
| NO | Monoxyde d'azote |
| OMS | Organisation mondiale de la santé |
| PG | Prostaglandine |
| POQ | "Patient outcome questionnaire" |
| QDV | Qualité de la vie |

| | |
|-------------|---|
| SDRC | Syndrome douloureux régional complexe |
| SNC | Système nerveux central |
| SP | Substance P |
| STAI | "Spielberger's stait-trait anxiety inventory" |
| TAU | Traitements analgésiques usuels |
| TNF | "Tumor necrosis factor" |
| VIP | "Vasoactive intestinal polypeptide" |

Je dédie ce mémoire à mes chers parents qui me manquent énormément et à qui je dois ma réussite À ma chère épouse Jinane pour sa patience et son soutien permanent. Aux mes trois anges : Mohamed, Joudy et Jana, et à toute personne souffrant de douleur chronique en espérant que mon travail lui donnera de l'espoir dans sa recherche d'un traitement soulageant ses douleurs.

Remerciements

Réaliser des études supérieures a été mon rêve depuis la fin de mes études de premier cycle. Voir mon rêve réalisé dans le cadre d'un projet de recherche représente une double réussite qui me fait aspirer à de plus grands succès. Mais toutes mes démarches n'auraient jamais abouti sans le support de plusieurs personnes que j'aimerais remercier ici.

Premièrement, je désire remercier mon directeur de recherche Dr Gilbert Alfred Blaise pour son soutien, sa disponibilité et ses précieux conseils tout au long de la réalisation de ce projet. Il a toujours su comment me diriger vers mon but, tout en m'accordant toute sa confiance.

Je remercie Dr Pierre Beaulieu, Dr Grisell Vargas-Schaffer et Dr Florina Moldovan qui ont accepté d'évaluer mon travail.

Un grand merci au Dr. Julie Lamoureux de l'équipe du Dr Daniel Bourbonnais pour sa précieuse aide dans la partie d'analyse statistique. Je n'oublierai jamais sa courtoisie et sa patience. Merci aussi pour Mr Rejean Prévost pour ses conseils et son soutien.

Je tiens aussi à remercier spécialement et chaleureusement Dr Rame Taha qui était mon premier lien avec Dr Blaise. Il m'a toujours encouragé et orienté surtout lors de mes moments difficiles.

Un grand merci à toute l'équipe du laboratoire d'anesthésiologie à l'hôpital Notre Dame où j'ai vécu avec eux deux ans d'amitié et de bonheur.

Enfin je tiens à remercier mes meilleurs amis Bassam et Elias qui m'ont donné de leur temps pour améliorer la qualité et la présentation de ce mémoire.

1. Introduction

La douleur chronique constitue un problème de santé très répandu. Au Canada sa prévalence s'estime à 29 % de la population générale. La tranche d'âge la plus touchée est celle de 55 ans et plus (39 %) comparativement aux tranches d'âge de 18-34 ans (22 %) et de 35-54 ans (29 %). Les femmes sont plus touchées que les hommes (31 % vs 27 %)[1]. Une étude réalisée au Québec a montré que 20 % des hommes et 24 % des femmes se plaignent de douleur chronique [2].

L'incidence de la douleur chronique est en augmentation continue. Elle impose un lourd fardeau fiscal au patient et à la société. Aux États Unis, elle coûte plus cher que les cardiopathies et les cancers réunis. Le coût annuel englobe les dépenses sur les soins de la santé, la perte du revenu et la perte de productivité. Il est estimé entre 60 à 100 milliards dollars [3, 4]. Au Canada, on estime à 10,7 le nombre moyen d'années de vie avec une douleur chronique [1]. Les dépenses annuelles qui y sont engendrées en termes de journées de travail perdues, de médicaments, d'indemnités des incapacités, d'invalidités et de visites dans des cliniques ou à l'hôpital seraient d'environ 10 milliards de dollars par année [5]. À ces coûts s'ajoutent ceux que les patients encourent eux-mêmes lorsqu'ils se tournent vers d'autres types de thérapie (acupuncture, herbothérapie, par exemple). Par conséquent, les coûts directs ou indirects engendrés par les douleurs chroniques, ne peuvent plus être réellement estimés.

Une douleur prolongée ou chronique peut donc se traduire par une prolongation de la durée des séjours hospitaliers, une augmentation du taux de ré-hospitalisation, une augmentation du nombre des consultations externes, et une diminution de la capacité à fonctionner d'une façon autonome conduisant ainsi à la perte du revenu et d'assurance [3]. Il est donc

impossible d'évaluer la souffrance psychologique, la détresse et la perte de qualité de vie (QDV) des patients qui doivent supporter ces douleurs [6]. En fait, les répercussions de la douleur chronique sur la vie des personnes atteintes et de leur famille peuvent être dévastatrices. Des études ont montré que la douleur chronique affecte et détériore le fonctionnement, l'humeur, le sommeil, les rapports sociaux et les habitudes de vie des patients [7-10].

Une prise en charge effective de ce grand problème médical et socio-économique implique une qualité de soins de haut niveau, basée sur une évaluation non seulement des aspects physiques de la douleur, mais aussi des facteurs psychologiques et sociaux pertinents dans l'histoire de la maladie douloureuse. Cousins et al [11] décrivent l'accès au traitement de la douleur chronique comme un droit humain indispensable, alors que Knaggs et al [12] classent l'évaluation de la douleur parmi les signes vitaux essentiels qui doivent être explorés lors de tout examen clinique de routine. En fait, le traitement de la douleur chronique est complexe et long. Il nécessite le recours à plusieurs thérapeutiques et la mobilisation d'une équipe multidisciplinaire impliquant la médecine conventionnelle, la médecine alternative et la médecine complémentaire. Cependant, dans de nombreux cas, le traitement demeure inefficace ou il se complique par des effets indésirables qui obligent son arrêt et nécessitent le recours à d'autres alternatives thérapeutiques [13, 14].

1.1. Évolution du concept de la douleur

"La douleur n'est ni plus ni moins qu'un système d'alarme, dont la seule fonction est de signaler une lésion corporelle." Descartes (1664)

À l'époque de Descartes les connaissances sur la douleur se limitaient à son volet sensitivo-sensoriel. On ne lui attribuait qu'un rôle restreint qui a pour but unique de témoigner sur l'existence d'un traumatisme ou d'une agression sur le corps. Cette définition "archaïque" ignorait l'aspect psycho-pathologique inhérent à tout type de douleur. Ce fut avec Melzack et Wall [15] qu'on pu identifier plusieurs facteurs affirmant le caractère très polymorphe de la douleur.

En effet, selon l'Association internationale de l'étude de la douleur (IASP) la douleur est définie par : « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à des lésions tissulaires potentielles ou réelles, ou décrite en des termes évoquant des telles lésions » [16]. Autrement dit, la douleur correspond au ressenti et au vécu. Sa dimension affective et émotionnelle s'intègre avec sa dimension sensorielle.

Cliniquement on peut distinguer trois types de douleur : la douleur aiguë, la douleur subaiguë et la douleur chronique. En considérant les mécanismes physiopathologiques, il est aussi possible de classer les douleurs en trois catégories : la douleur dite nociceptive, la douleur dite neuropathique et la douleur dite psychogène. Contrairement à la douleur aiguë, dont le rôle essentiel est protecteur contre les atteintes lésionnelles de l'organisme, la douleur chronique n'a plus aucune fonction, ni aucun objectif biologique. C'est pourquoi elle est actuellement considérée comme une maladie en soi qui évolue pour son propre compte, dont les répercussions et les conséquences ne se limitent plus aux organes lésés,

mais s'étendent pour envahir la sphère affective, la fonction cognitive, la qualité de vie et les activités de vie quotidienne du patient [2].

1.2. Définition de la douleur chronique :

Les définitions de la douleur chronique varient quant à la durée, au siège anatomique et à l'intensité. L'IASP définit la douleur chronique comme une douleur persistante au-delà du délai normal de guérison des tissus, généralement fixé à trois mois [16]. Il s'agit donc de toute douleur qui dure plus que trois mois ou qui persiste au-delà du temps jugé normal pour la guérison d'une blessure ou d'une chirurgie. Qu'elle soit d'origine nociceptive, neuropathique ou psychoaffective, cette douleur risque d'altérer la personnalité du patient ainsi que sa vie familiale et socioprofessionnelle.

1.2.1. La douleur chronique postchirurgicale :

Après élimination de toutes autres causes possibles de douleur, telle qu'une infection ou une lésion maligne sous jacente, on définit la douleur chronique postchirurgicale (DCPC) comme toute douleur persistante ou récurrente plus de deux mois postchirurgie, ou au-delà du temps jugé normal pour la guérison [17].

L'incidence de la DCPC varie largement d'une étude à une autre. En fait entre 5 % à 60 % des patients continuent à expérimenter une forme de douleur continue un an après leur chirurgie [17]. Ce chiffre s'élève à 85 % après les thoracotomies [18]. Dans une étude sur le traitement chirurgical de la hernie inguinale, les auteurs ont montré que la DCPC constitue la complication la plus commune et la plus sérieuse de cette chirurgie de réparation [19]. Les exemples présentés dans le tableau I montrent la grande variabilité de l'incidence de la DCPC dépendant de la nature de l'intervention chirurgicale et au sein du même type de chirurgie [17-19].

Tableau I : Incidence de la DCPC par rapport au type de l'intervention

| Type de l'opération | Incidence de la DCPC |
|-----------------------------------|----------------------|
| Césarienne | 6 % |
| Cholécystectomie | 5-50 % |
| Remplacement de la hanche | 12 % |
| Chirurgie cardiaque | 30-55 % |
| Mastectomie | 20-50 % |
| Réparation de la Hernie inguinale | 5-35 % |
| Thoracotomie | 5-85 % |

Les différentes études sur la prévalence de la DCPC dans la chirurgie de la main s'intéressent aux cas d'apparition du syndrome douloureux régional complexe (SDRC), puisqu'il s'agit de la complication la plus redoutable suite à cette chirurgie. L'étude de Crombie IK et al [20] a montré qu'en moyenne 20 % des patients examinés dans les cliniques de la douleur considèrent la chirurgie comme cause principale de leur douleur. En plus, ils ont montré que le SDRC complique 2,1 % à 5 % des cas de chirurgies du canal carpien et 7 % à 37 % de celles des fractures du poignet. Cette grande variabilité dans ces chiffres dépend de plusieurs facteurs tels que: la durée du suivi, le moment du diagnostic, le type d'étude, les critères de classifications des symptômes, les méthodes thérapeutiques et chirurgicales adoptées, la vulnérabilité psychologique et l'anxiété ainsi que l'existence ou non de lésions nerveuses associées [17]. En outre, des études récentes ont révélé que des facteurs génétiques peuvent jouer un rôle déterminant, dans les variations individuelles de perception et du développement de la douleur [21, 22].

1.2.2. La prise en charge de la douleur chronique postchirurgicale

La prise en charge de la DCPC a été le sujet de nombreuses études et essais cliniques. La tendance actuelle considère que la prévention de la DCPC devrait débuter dans la période préopératoire pour se poursuivre en peropératoire et en postopératoire. En fait, l'évolution de la douleur en postopératoire est corrélée -entre autres- à des facteurs préopératoires. C'est ainsi qu'une douleur sévère en préopératoire constitue un facteur de risque d'une évolution vers la chronicité en postopératoire [17, 23]. Une douleur postchirurgicale sévère est significativement plus associée à l'apparition de la DCPC [24, 25]. Dans un document spécifié pour l'étude des facteurs de risque de la DCPC, Katz et al [26] ont montré que la douleur postopératoire aiguë constitue le seul facteur qui prédit de façon significative la douleur à long terme. En outre, le stress et l'anxiété constituent des facteurs qui influencent l'évolution de la guérison à long terme. Dans une revue sur les facteurs de risque de la douleur postopératoire persistante, Kehlet et al ont conclu que l'anxiété préopératoire et la peur d'avoir de la douleur en postopératoire pourraient avoir un effet négatif sur la façon dont la douleur sera perçue et résolue. Ces facteurs sont aussi corrélés à la persistance de cette douleur en postopératoire [23]. D'où l'importance de ce qu'on a défini par le modèle Biopsychosocial des maladies. Ce modèle propose que la douleur soit considérée comme le résultat des interactions complexes entre des variables biologiques, psychologiques et sociales. Le but de ce modèle est de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie et le fonctionnement des patients, au lieu de se concentrer seulement sur la diminution de l'intensité de la douleur [27]. Ce modèle a déjà prouvé son utilité dans la prise en charge des maladies chroniques comme les lombalgies [28, 29], et il est le temps de l'appliquer dans la prise en charge globale des chirurgies de la main.

De ce qui précède, la prise en charge optimale de la DCPC doit être globale et multidisciplinaire. Elle doit associer l'analgésie multimodale (association de plusieurs produits analgésiants et techniques d'analgésies) à l'analgésie préventive (qui commence avant la chirurgie). Il s'agit donc d'une analgésie multimodale préventive. En fait, la thérapie multimodale n'est pas un nouveau concept. Actuellement elle est approuvée par de nombreuses sociétés professionnelles, y compris *the American Society of Anaesthesiologists* [30] et recommandée pour un contrôle efficace de la douleur postopératoire [31-33]. Dans une importante revue systématique de la littérature, menée par un groupe d'anesthésistes et de chirurgiens orthopédistes sur les différentes stratégies de prise en charge de la douleur en postchirurgie de remplacement total du genou, ces chercheurs ont conçu une approche spécifique : PROSPECT ou (*Procedure Specific postoperative Pain management*). En se basant sur la méthode chirurgicale, la technique d'anesthésie, les autres techniques non pharmacologiques et sur le niveau de l'intensité de la douleur en postopératoire, le groupe de travail PROSPECT a élaboré ses recommandations pour une meilleure prise en charge de la douleur postopératoire. Cette approche a supporté le recours à l'analgésie préventive périopératoire et ceci malgré l'absence dans la littérature, de données solides démontrant sa valeur clinique évidente [34].

En fait, en combinant une variété d'analgésiques, dont les effets sont synergiques et les cibles sont différentes, il est possible de maximiser le soulagement de la douleur aiguë postopératoire, réduire les doses de chacun des analgésiques pour enfin diminuer l'incidence et la gravité des effets secondaires dus au traitement sans altérer son effet thérapeutique. La combinaison de différents types d'analgésiques, afin d'obtenir un soulagement postopératoire optimal, constitue un élément essentiel et un objectif à démontrer dans notre étude.

1.2.3. L'analgésie préventive

En réduisant l'intensité de la douleur postopératoire, on s'attend à limiter la progression de la douleur aiguë vers la chronicité. Plusieurs techniques ont été utilisées pour réduire et prévenir la douleur postopératoire. L'analgésie préventive est l'une de ces techniques dont le but ultime est de prévenir l'installation et l'établissement d'une sensibilisation du système nerveux central et périphérique [35-37]. Cette dernière constitue la base physiopathologique commune de toute douleur chronique. La prévention de l'installation de cette sensibilisation du système nerveux a été proposée comme une étape rationnelle dans la prise en charge de la douleur postopératoire [36, 38].

L'analgésie préventive consiste à débiter les analgésiques préalablement à l'exposition aux stimuli douloureux, afin d'éviter ou de bloquer la mise en place des processus sensoriels altérés qui amplifient la douleur postopératoire. Le traitement doit donc couvrir toute la durée de la stimulation nociceptive [39]. D'où l'importance de ce que nous avons défini dans notre travail par l'**Analgésie Périopératoire Optimale** ou (APO) qui couvre la période périopératoire par une analgésie efficace et d'une durée suffisante, c'est-à-dire jusqu'à disparition des stimuli douloureux. Les objectifs de ce modèle d'analgésie préventive sont donc : (i) réduire l'intensité de la douleur aiguë après la chirurgie, (ii) prévenir la douleur liée à la modulation pathologique du système nerveux central, (iii) inhiber la persistance de la douleur postopératoire et le développement de la DCPC.

1.2.3.1. Modalités techniques et types de l'analgésie préventive

Les modalités techniques de l'analgésie préventive sont très variables. Elles dépendent du site de la chirurgie et de l'étendue du territoire qui sera anesthésié. Concernant le choix de l'analgésique, il dépend de l'efficacité de ce dernier à contrôler la

douleur postopératoire, à prévenir -dans les mesures du possible- la chronicisation des douleurs et enfin des possibilités de surveillance pour assurer la sécurité du patient. Parmi les techniques utilisées on peut citer les blocs nerveux, tel que les blocs du plexus axillaire dans la chirurgie de la main. Il a été démontré que l'analgésie continue et prolongée par blocage nerveux axillaire a un effet supérieur, en termes de prévention de la sensibilisation nerveuse centrale et périphérique et du développement de la DCPC, par rapport à l'anesthésie générale sans bloc nerveux et même à certaines formes d'anesthésie régionale par voie intraveineuse [40-42].

Le type d'analgésie et des analgésiques utilisés jouent aussi un rôle essentiel dans la détermination de l'évolution de la guérison. En fait, plusieurs (par exemple : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les antagonistes du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) comme la kétamine, les opioïdes, les agonistes α -2 adrénergiques comme la clonidine et certains antagonistes de la sous unité α_2 - δ du canal calcique voltage dépendant ($Ca_v\alpha_2$ - δ) comme la gabapentine et la prégabaline) ont été testés sur les rats et les souris et ont donné des résultats convaincants [31, 43-46]. Néanmoins ces résultats ne sont pas facilement transférables ou traductibles dans des situations cliniques pour déduire, en terme du traitement de la douleur postopératoire et de la prévention de l'apparition d'une DCPC, la supériorité d'un produit ou d'une méthode analgésique sur les autres produits ou méthodes [35, 43]. En plus, les résultats des études cliniques sur l'analgésie préventive ont été très controversés [36, 47-49].

1.2.3.2. Efficacités et limites de l'analgésie préventive

Le débat concernant l'efficacité et les limites thérapeutiques de l'analgésie préventive se poursuit jusqu'à nos jours. Ceci revient au fait que la signification et l'implication de l'analgésie préventive dans les différentes procédures chirurgicales, restent toujours mal définies ou non spécifiées. La divergence et la disparité des résultats dans les différentes études peuvent être aussi expliquées par : (i) la différence dans les types de ces études, (ii) la grande variété des produits analgésiques utilisés, (iii) la durée de la période de l'étude et du suivi, (iv) le moment de l'application de l'analgésie préventive, (v) le type de la chirurgie et sa durée, (vi) l'existence ou non d'une lésion nerveuse et son importance, (vii) l'existence de douleurs préopératoires évoluant depuis plusieurs mois ou (viii) un blocage incomplet des afférences nociceptives voire même une sensibilisation nerveuse durant et après l'intervention à cause d'une durée insuffisante de couverture analgésique [35, 36, 38, 50]. Une méta-analyse récente des essais contrôlés randomisés a confirmé l'efficacité de l'analgésie préventive dans la prise en charge de la douleur aiguë postopératoire [51]. Une autre méta-analyse des essais contrôlés randomisés, comparant l'analgésie préventive par rapport à l'analgésie conventionnelle, chez les patients subissant une thoracotomie unilatérale, a conclu que l'analgésie préventive semble réduire l'intensité de la douleur aiguë, mais n'a aucun effet sur l'incidence de la douleur chronique [52]. L'étude d'Estèbe et al [53] fondée sur les données obtenues chez le rat, suggère fortement qu'il s'agit principalement d'une question de durée de l'analgésie et du blocage neuronal. Dans sa revue sur l'analgésie préventive, Pogatzki-Zahn [54] trouve que les principaux facteurs déterminants d'une bonne évolution postopératoire sont surtout la durée d'application de l'analgésie et l'efficacité thérapeutique des produits utilisés. Elle conclue que pour prévenir

la douleur postopératoire, la prolongation de la durée du traitement analgésique multimodal durant la période postopératoire pourrait être plus efficace que l'analgésie préventive.

Malgré la confusion actuelle à propos des indications de l'analgésie préventive et de son efficacité, il reste un espoir raisonnable qu'une approche thérapeutique multimodale, et préventive, telle que l'analgésie qui couvre suffisamment la période périopératoire, soit considérée comme une méthode optimale pour améliorer l'effet de l'analgésie, réduire les effets secondaires des produits analgésiques et par conséquent réduire l'incidence de la DCPC [55].

2. Aspects physiologiques et physiopathologiques de la douleur

La douleur est une sensation physiologique normale, qui permet à tout individu normalement constitué, de percevoir des stimuli néfastes pour son corps et d'y répondre. Il s'agit donc d'un mécanisme de défense de l'intégrité de l'organisme qui participe à la survie et à la protection de l'espèce. Cette fonction protectrice se déroule en deux temps : d'abord par le mouvement de retrait, de fuite ou tout autre comportement suite à un stimulus douloureux et ultérieurement par la fonction de mémorisation des expériences douloureuses antérieures ; ce qui préviendra une lésion future semblable.

2.1. Les structures anatomiques impliquées dans le processus douloureux

Globalement, la naissance et l'intégration des messages douloureux font intervenir deux niveaux essentiels.

2.1.1. Le niveau périphérique

Les influx douloureux (nociceptifs) sont véhiculés de la périphérie vers la moelle épinière via des fibres afférentes sensibles peu ou non myélinisées. Les terminaisons de ces fibres constituent les nocicepteurs, qui sont présents dans tout l'organisme (dans la peau, les muscles, les articulations et les viscères). Il existe des fibres de type A (α , β et δ) et des fibres de type C. Seulement les fibres de petit diamètre $A\delta$ et C distinguent les influx nociceptifs. Les fibres C sont amyéliniques (leur transmission des influx nociceptifs est lente et tardive), polymodales (répondent à des stimuli variés : thermiques, mécaniques ou

chimiques) et dominantes (elles représentent 80 % des fibres afférentes cutanées et presque 100 % des fibres viscérales). Deux types de peptides y sont essentiellement présents : la substance P (SP) et le «*calcitonin gene related peptide*» (CGRP). Les fibres A δ sont moins nombreuses que les fibres C, mais plus épaisses et myélinisées (leur réponse est rapide et fugace). Elles sont aussi polymodales (répondent aux stimulations mécaniques et thermiques). Leur activation est à l'origine d'une douleur aiguë et rapide, alors que l'activation des fibres C est à l'origine d'une douleur retardée.

2.1.2. Le niveau central

2.1.2.1. La moelle épinière

Les fibres afférentes A δ et C gagnent la moelle épinière par sa corne postérieure. À ce niveau deux catégories essentielles de neurones nociceptifs font relai : les neurones nociceptifs spécifiques et les neurones nociceptifs non spécifiques appelés aussi neurones convergents. Les neurones spécifiques ne peuvent être activés que par les influx nociceptifs, alors que les neurones convergents reçoivent à la fois des influx nociceptifs d'origine somatique et viscérale et des influx non nociceptifs inhibiteurs. Ils sont également convergents au plan somatotopique. Cette propriété est à la base des douleurs dites projetées ou référées. Les neurones de la moelle épinière sont à l'origine des faisceaux ascendants et participent à l'élaboration des réflexes segmentaires sympathiques et moteurs.

2.1.2.2. Les centres cérébraux supra-spinaux

De nombreuses structures cérébrales centrales, comme le tronc cérébral le thalamus et le cortex cérébral, sont impliquées dans le traitement du message nociceptif. En fait, l'influx nociceptif gagne les centres cérébraux supra-spinaux par les voies ascendantes antérolatérales croisées, constituées par trois faisceaux principaux : le néospinothalamique,

le paléospinothalamique et le spinoréticulaire. Ces trois faisceaux se projettent dans le thalamus. À leur tour les neurones thalamiques de la douleur se projettent essentiellement dans l'aire somesthésique primaire (S1) du cortex où aura lieu la perception du message douloureux. Il existe d'autres faisceaux et d'autres destinées vers des zones cérébrales qui participent au caractère pluridimensionnel de la douleur. Les centres supérieurs interviennent dans le traitement des informations, les contrôles de la douleur et les adaptations comportementales.

La terminaison du message nociceptif est contrôlée et modulée par plusieurs échelons. Chaque structure nerveuse module la transmission de l'influx douloureux vers la structure sous-jacente. C'est ainsi que le cortex cérébral contrôle les activités du thalamus, qui à son tour contrôle celles du tronc cérébral. Ce dernier est aussi sous le contrôle du cortex cérébral (cingulaire). En plus le tronc cérébral est à l'origine des faisceaux facilitateurs ou inhibiteurs destinés à l'échelon spinal. En 1965, Melzack et Wall ont proposé dans leur théorie du «*gate-control*» que les neurones médullaires convergents étaient sous contrôle d'influences excitatrices et inhibitrices, les premières sont périphériques et les secondes sont centrales. Une rupture de l'équilibre de ce contrôle, soit par un excès de stimulation ou un défaut d'inhibition, aboutit à l'apparition de la douleur [15].

2.2. La sensibilisation nerveuse périphérique et centrale

Les mécanismes physiopathologiques expliquant la sensibilisation périphérique et centrale sont complexes. Ils font intervenir plusieurs structures nerveuses et nombreux neuromédiateurs. C'est pourquoi nous ne pouvons qu'élaborer un résumé assez simple sur ce sujet, tout en essayant de spécifier les principaux éléments qui jouent un rôle essentiel

dans la genèse de cette sensibilisation. En effet, suite à une lésion nerveuse, à un traumatisme ou à une maladie, une réaction inflammatoire aiguë se produit causant un état d'hypersensibilité et d'allodynie (douleur causée par un stimulus qui normalement ne produit pas de douleur). Généralement, cet état finit par la guérison et la résolution complète des symptômes cliniques. Par contre, chez certains nombres de patients, il s'agit d'une induction d'un état de douleur continue et persistante [56].

Les interventions chirurgicales produisent des influx nociceptifs afférents et génèrent des réponses inflammatoires secondaires. Ces mécanismes contribuent ensemble à un état d'hypersensibilité et d'hyperexcitabilité neuronale. Il s'agit de la sensibilisation du système nerveux périphérique qui précède, généralement, celle du système nerveux central (SNC). En plus, les interventions chirurgicales diffèrent des autres situations nociceptives par le fait que les mécanismes inflammatoires et neuropathiques, qui différencient les douleurs inflammatoires des douleurs neuropathiques, y sont chevauchés et renforcés. Ces phénomènes aboutissent à une augmentation du risque de la sensibilisation périphérique et centrale.

Une fois installée, la sensibilisation du système nerveux sera responsable de l'évolution vers la chronicisation de la douleur aiguë postopératoire. D'où le passage, dans certains cas, vers la chronicisation de la douleur aiguë postopératoire [23, 57].

2.2.1. La sensibilisation du système nerveux périphérique

Une stimulation répétée ou persistante par des médiateurs inflammatoires, algogènes, thermiques ou mécaniques aboutit à une diminution du seuil d'activation des nocicepteurs au niveau et aux alentours du site de la stimulation et à une potentialisation de leur excitabilité. Il s'agit du phénomène de la sensibilisation nerveuse périphérique [58, 59]. En fait, lors des processus inflammatoires les nocicepteurs sont soit activés, soit sensibilisés

par des substances provenant des tissus lésés (cellules, vaisseaux, nerfs) qui forment ce qu'on appelle la «soupe inflammatoire». Cette dernière contient, entre autres, la sérotonine, des ions H^+ et K^+ , la bradykinine, l'histamine, des cytokines (TNF- α , IL-6, IL-8), le *Nerve Growth Factor* (NGF) des neurokinines (comme la SP), des différents peptides (comme le VIP: *Vasoactive Intestinal Peptide* et le CGRP), des prostaglandines (PG) et des leucotriènes [60-62]. Ces substances prolongent la sensibilisation des nocicepteurs aux différents stimuli mécaniques et médiateurs chimiques, facilitant ainsi la transmission de la douleur [63]. Il en résulte l'apparition d'une douleur spontanée et d'une douleur accrue à toute stimulation au foyer même de lésion tissulaire. C'est l'hyperalgésie primaire au site de la lésion. Celle-ci disparaîtra habituellement avec la guérison de la lésion. La grande diversité des médiateurs et des nociceptifs fait qu'il n'existe pas des antalgiques à action périphérique, qui agissent sur l'ensemble de ces mécanismes ou qui ont une efficacité majeure ou absolue. Alors que les dérivés morphiniques ont une action antalgique à la fois centrale et périphérique, l'aspirine, les AINS et les corticoïdes perturbent la cascade inflammatoire et la synthèse des PG, ils sont ainsi très utilisés comme antalgiques à effet périphérique.

2.2.2. La sensibilisation du système nerveux central

Le SNC est caractérisé par sa neuroplasticité. Lorsqu'une stimulation nociceptive est d'intensité et de durée suffisante, elle conduit à la sensibilisation du SNC et périphérique. Elle consiste en une réponse secondaire augmentée ou "*wind-up*" et par l'inscription des traces mnésiques susceptibles d'être réactivées à long terme [15, 64]. La sensibilisation centrale est traduite par l'hyperalgésie secondaire, l'hyperpathie: (syndrome douloureux caractérisé par un seuil de douleur diminué et une réponse excessive à une stimulation répétée) et l'allodynie [65]. L'hyperalgésie secondaire se différencie de celle primaire par

son étendue au-delà de la zone lésionnelle et plus largement que l'œdème lésionnel. Elle est liée à une modification des neurones de la corne postérieure de la moelle, qui voient leurs propriétés se modifier dans le sens spatial, temporel, qualitatif et quantitatif. Une fois l'hyperalgésie installée, l'injection d'anesthésique local ne semble plus efficace, puisque l'hyperalgésie ne serait plus dépendante de la périphérie, mais des structures nerveuses médullaires, thalamiques et peut-être corticales [57, 66].

2.2.3. Le rôle des neuromédiateurs dans la sensibilisation du SNC

Les études récentes ont montré le rôle essentiel des médiateurs inflammatoires et immuns dans la pathogenèse de la sensibilisation du SNC et donc dans le processus de développement de la douleur chronique [67, 68]. En fait, dans les situations de santé, un état d'équilibre existe normalement entre les cytokines anti-inflammatoires comme les IL-10 et les IL-4 et les cytokines pro-inflammatoires comme les IL-8, IL-6, IL-2, IL-1 β et TNF- α . Les concentrations de base des ces médiateurs inflammatoires sont mal définies. Toute situation qui favorise la sécrétion en grande quantité des cytokines pro-inflammatoires, et/ou la diminution des concentrations des cytokines anti-inflammatoires, constitue une étape essentielle dans la genèse de la douleur et favorise son passage vers la chronicité. L'étude de Backonja et al [69] a montré une corrélation positive entre l'intensité de la douleur et l'augmentation des concentrations des cytokines pro-inflammatoires IL-8, et TNF- α , chez les patients souffrant de douleur neuropathique. Les études d'Uceyler et al ont aussi montré que les concentrations des cytokines pro-inflammatoires TNF- α et IL-2 sont significativement plus élevées chez les patients atteints du syndrome douloureux régional complexe (SDRC) par rapport aux patients souffrant de douleur non neuropathique et les patients en bon état de santé [70, 71].

Par ailleurs, les phénomènes de sensibilisation sont soutenus par d'autres mécanismes neurochimiques, en particulier l'activation des récepteurs NMDA de la corne postérieure de la moelle épinière. En fait, les fibres A δ et C activées font synapses avec les neurones spinaux au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière. Elles libèrent dans l'espace synaptique des tachykinines (SP, Neurokinines A, CGRP) et des acides aminés excitateurs (AAE) comme l'acide glutamique, l'acide aspartique, activant ainsi les récepteurs NMDA et non NMDA comme l' *α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionate* (AMPA) [72, 73]. Les antagonistes des récepteurs des acides aminés excitateurs comme le sulfate de magnésium et la kétamine produisent donc un effet antihyperalgésique [74]. Le glutamate joue un rôle-clé dans l'établissement de traces irréversibles dans les neurones spinaux. Les PG neuronales interviennent aussi dans l'établissement de ces traces, d'où l'effet aussi central des AINS et de l'aspirine [56, 75]. La SP agit préférentiellement sur le récepteur à la neurokinine de type 1 (NK1). Elle module la transmission synaptique dépendante des récepteurs NMDA. Le CGRP semble potentialiser les effets excitateurs de la SP.

Parmi les neurotransmetteurs entre les afférences non nociceptives et les neurones convergents, on trouve des acides aminés inhibiteurs tels que la glycine et le GABA. L'action inhibitrice de ce dernier est renforcée par les anticonvulsivants (α_2 - δ ligands), comme la gabapentine et la prégabalin qui inhibent les récepteurs des canaux calciques voltage dépendants, empêchant ainsi la libération des neurotransmetteurs nociceptifs tel que le glutamate et la SP [31, 76].

Plus la douleur dure et augmente en intensité, plus les mécanismes de neuroplasticité seront importants et aboutiront à des modifications durables des neurones et de leurs synapses, conduisant ainsi à une véritable mémorisation des phénomènes douloureux [35, 43, 77]. En même temps des multiples cercles vicieux s'installent, impliquant ainsi plusieurs nouveaux

systemes, comme les proto-oncogenes qui sont, en cas d'activation, responsables de l'augmentation du taux des proteines C-fos et C-jun. Ces derniers forment un complexe qui regule l'activation du gene de la dynorphine, laquelle a des proprietes excitatrices sur les neurones spinaux [64, 78]. On note aussi une augmentation de la production du monoxyde d'azote (NO) qui facilite la transmission synaptique, altere l'expression des genes et est a l'origine de radicaux libres. Ces modifications viennent en retour influencer les secrections du glutamate, la sensibilisation des recepteurs NMDA et des recepteurs post synaptiques. En plus, on note une inhibition des interneurons inhibiteurs au niveau de la moelle epiniere et une degradation de neurones inhibiteurs [79].

D'autres neuromediateurs sont aussi secretes en grande quantite dans la corne posterieure de la moelle epiniere, dans le tronc cerebral et le thalamus. Il s'agit des enkephalines qui ont un effet opioide endogene et la cholecystokinine (CCK) qui presente un effet anti-opioide. Normalement une balance physiologique existe entre ces deux types de mediateurs. Cet equilibre conditionne l'efficacite des systemes endogenes de controle de la transmission nociceptive. Les morphiniques exogenes exercent leur effet antalgique central en inhibant la transmission nociceptive, en accroissant les controles inhibiteurs descendants et en bloquant les controles facilitateurs descendants. En cas de sensibilisation centrale cette balance serait perturbee puisque la transformation cellulaire est alors definitive. Cependant une tolerance aiguë peut se developper suite a l'administration, de courte duree, des opioïdes exogenes en perioperatoire. Ces antalgiques activent les recepteurs opioïdes de type μ , ce qui active les acides amines excitateurs et leurs recepteurs NMDA, entrainant une perte progressive de l'efficacite des morphiniques. Ce phenomene peut etre prevenu par l'administration d'un antagoniste de NMDA tel que la ketamine [80].

Il existe une interaction des mécanismes périphériques et centraux. L'installation de la sensibilisation nécessite initialement une sensibilisation centrale alors que son entretien dépend essentiellement des influx périphériques et des réactions inflammatoires associées, au moins en cas de lésion tissulaire prolongée périphérique.

D'où l'intérêt de notre étude pour vérifier l'efficacité de l'analgésie périopératoire dans la prise en charge de la douleur aiguë et chronique après chirurgie de la main par rapport aux méthodes dites usuelles ou communes (dans lesquelles on débute le traitement antalgique en postopératoire) . De plus, elle nous permettra d'évaluer sa répercussion sur certains aspects de la qualité de vie des patients opérés et sur certaines composantes de leurs activités quotidiennes.

3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de comparer deux méthodes d'analgésie, chez les patients ayant subi une chirurgie de la main (la trapéziectomie). Il s'agit de :

- L'analgésie périopératoire optimale : la perfusion continue d'un analgésique jusqu'au débutée en préopératoire et poursuivie pendant 72 heures postopératoires.
- Les traitements analgésiques usuels tels que : les AINS, l'acétaminophène et les narcotiques.

Les objectifs spécifiques consistent à évaluer la différence entre ces deux méthodes concernant :

- La fréquence et la sévérité de la douleur postopératoire
- La fonction de la main
- Le niveau de l'inflammation de la main
- L'impact de la douleur sur la qualité de vie (QDV) et sur les activités de vie quotidienne (AVQ) des patients participant à l'étude.

4. Les hypothèses de la recherche

4.1. L'hypothèse principale

L'analgésie périopératoire optimale serait plus efficace que les traitements analgésiques usuels pour réduire l'intensité de la douleur aiguë postopératoire et diminuer le risque de développement d'une douleur chronique, chez les patients ayant subi une trapéziectomie et âgés entre 18 et 75 ans.

4.2. Les hypothèses secondaires

- Les patients traités par l'analgésie périopératoire optimale développent moins de troubles fonctionnels de la main durant la durée de suivi de six mois par rapport aux patients traités par la méthode usuelle.
- Les patients traités par l'analgésie périopératoire optimale ont meilleure QDV et ont plus d'AVQ en comparaison avec les patients traités par que les traitements analgésiques usuels.
- Les patients traités par l'analgésie périopératoire optimale ont moins de réaction inflammatoire par rapport aux patients ayant reçu les traitements analgésiques usuels.

5. Description du projet de recherche

5.1. Type de l'étude

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, à double insu, avec groupe placebo de contrôle, visant à comparer deux méthodes de prise en charge de la douleur postopératoire ; soit l'analgésie périopératoire optimale versus le traitement antalgique usuel.

Après approbation du comité d'éthique de la recherche (CER) du centre hospitalier de l'Université de Montréal, cette étude a été conduite en collaboration avec le service de chirurgie plastique et du département d'anesthésiologie à l'hôpital Notre-Dame du CHUM.

Nous avons défini la période périopératoire par le temps débutant immédiatement avant la chirurgie et se prolongeant jusqu'au troisième jour postopératoire.

5.2. Population de l'étude

Les patients âgés de 18 à 75 ans, référés pour une chirurgie de la main (trapéziectomie) et obéissant aux critères d'inclusions ci-dessous ont été invités à participer à cette étude. Ils ont été recrutés par un chirurgien plasticien durant les consultations préopératoires.

5.3. Critères d'inclusion

- Patients admis pour une trapéziectomie à l'hôpital Notre-Dame
- Âge entre 18 et 75 ans

5.4. Critères d'exclusion

Les patients sont exclus de cette étude si un ou plus de ces critères sont rencontrés.

1. Âge < 18 ou > 75 ans
2. Femme enceinte
3. Allergie à la morphine ou aux anesthésiques locaux
4. Allergie ou intolérance aux AINS et aux inhibiteurs de la cyclo-oxygénase-2
5. Patient atteint d'une autre forme de douleur chronique, telle que la fibromyalgie, l'arthrite chronique, sous traitement.
6. Chirurgie récente de la main, ou antécédent de chirurgie axillaire avec séquelles
7. Problèmes cardio-vasculaires sévères
8. Utilisation de substances illicites
9. Patient qui vit seul sans possibilité d'aide à la maison
10. Patient ne parlant ni le français ni l'anglais
11. Sans téléphone à domicile ou changement d'adresse prévu au cours du suivi de l'étude

Les patients recrutés ont reçu un formulaire de consentement décrivant les différentes étapes à suivre lors de cette étude. Les patients qui ont signé ce formulaire ont été admis dans notre étude.

5.5. La randomisation

Après l'explication du projet aux patients, la vérification des critères de recrutement et l'obtention de leur consentement, ils ont été randomisés au groupe expérimental ou placebo. La méthode adoptée est la randomisation en bloc de taille variable : 4, 6 et 8. La

pharmacie de recherche à l'hôpital Notre-Dame était responsable de la randomisation et de la préparation des deux types de solutions pour la perfusion. Pour assurer que l'étude soit à double insu, ni les patients ni le médecin traitant et les infirmières étaient au courant de l'assignation des patients aux deux groupes de l'étude.

5.6. Le déroulement du protocole

5.6.1. Le jour de l'intervention

Les patients ont été rencontrés pour répondre aux questionnaires concernant les informations de base et leurs caractéristiques personnelles. D'autres questionnaires étaient plus spécifiques et ont ciblé les aspects suivants : l'intensité de la douleur, leur attente vis-à-vis l'évolution de la douleur en post chirurgie, les aspects psychologiques (anxiété-dépression), l'impact de la douleur sur la qualité de leur vie des patients et sur leurs activités quotidiennes.

Un premier test fonctionnel préopératoire a été réalisé pour évaluer la fonction et la force des deux mains. En plus une évaluation de l'inflammation, par quantification de l'œdème de la main atteinte, a été pratiquée (tableau II).

Tableau II : Les interventions ergothérapeutiques

| Paramètres évalués | Instrument ou moyen utilisé | Durée de la mesure | Fréquence |
|---------------------------|--|---------------------------|--|
| Force | Pincemètre B&L Dynamomètre bidirectionnel | 5 minutes 20 minutes | Avant chirurgie 3 ^e et 6 ^e mois Après |
| Fonction | Questionnaire DASH | 10 minutes | Avant chirurgie 1 ^{er} , 3 ^e et 6 ^e mois après |
| Inflammation | Volumètre | 5 minutes | Avant chirurgie 3 ^e jour et 1 ^{er} , 3 ^e et 6 ^e mois après |
| Dextérité manuelle | <i>Nine hold peg test</i> | 1 minute | Avant chirurgie et 3 ^e et 6 ^e mois après |

Une formation sur l'utilisation de la pompe à perfusion continue de l'analgésie a été donnée aux patients, afin qu'ils puissent bien contrôler la dose des analgésiques et connaître les solutions de dépannages en cas de panne de la pompe.

Une heure avant l'intervention, les patients de chaque groupe ont reçu un inhibiteur de la cyclooxygénase-2 (Cox-2) : le célécoxib. Un cathéter (type Contiplex) leur a été installé par des anesthésiologistes expérimentés, au niveau du plexus brachial par voie axillaire en utilisant les techniques de repérage par neurostimulation. Après préparation chirurgicale de la région axillaire et sous anesthésie locale et légère sédation, une aiguille a été introduite à un cm au dessus de l'artère brachiale, comme décrit par Dr. Brown dans l'Atlas d'Anesthésie Régionale [81]. Pour détecter le plexus brachial, l'aiguille a été connectée à un stimulateur nerveux (niveau de stimulation de : 1 mA Fréq/1 Hz). Après positionnement de la pointe de l'aiguille en contact étroit avec le nerf, le cathéter a été introduit via l'aiguille et avancé jusqu'à 2 cm dans la membrane du plexus. L'aiguille est alors retirée et le cathéter est tunnelisé et suturé à la peau. Pour tester le positionnement du cathéter, un bolus de 100 mg de bupivacaïne y a été injecté. La bupivacaïne est un puissant anesthésique du groupe

des amino-amides. Elle est caractérisée par son puissant effet anesthésique et sa longue durée d'action par rapport aux autres produits de la même famille telle que la lidocaïne [82]. Elle est recommandée dans les blocs nerveux périphériques, les infiltrations et les anesthésies épidurales. Elle agit en bloquant la production et la conduction de l'influx nerveux par inhibition des canaux sodiques dans les membranes nerveuses [83]. Elle est utilisée pour délivrer une analgésie locale continue via un cathéter dans plusieurs études cliniques [32, 84, 85]. La bupivacaïne était le médicament approuvé pour les blocs nerveux à l'Hôpital Notre-Dame.

L'analgésie régionale a été induite par un deuxième bolus de bupivacaïne (sans dépasser la dose de 3 mg/kg). Si au cours de la chirurgie, le patient nécessitait une sédation supplémentaire, il recevait une injection IV de sufentanil jusqu'à 0,1 µg./ kg avec perfusion du propofol. En cas de blocage insuffisant du plexus brachial pour entamer la chirurgie, une anesthésie général avec du protoxyde d'azote et du sévoflurane étaient administrés au patient via un masque laryngé.

5.6.2. Les soins en postopératoire immédiat

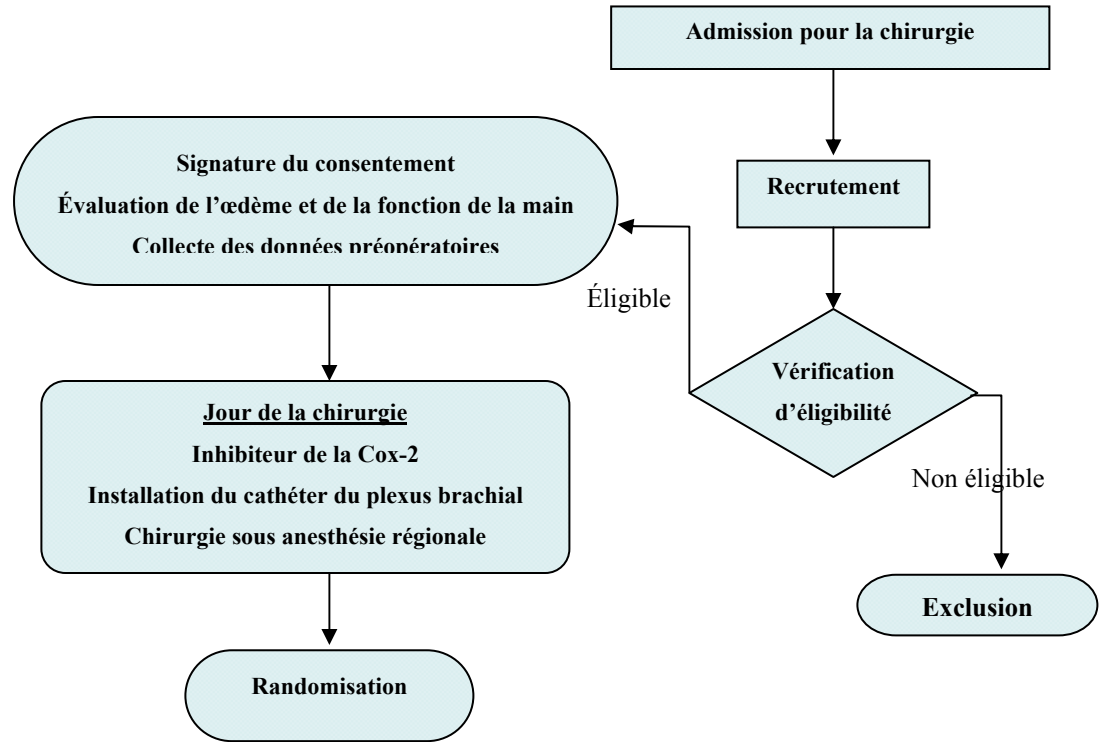
En dehors des produits perfusés via le cathéter du plexus brachial, soit la bupivacaïne 0,5 % pour le groupe expérimental et une solution saline pour le groupe placebo, le reste du traitement antalgique était strictement identique pour les deux groupes soit : le célécoxib 200 mg die, l'acétaminophène 650 mg q4 h PRN. L'oxycodone (Oxycontin[®]) 10 mg 1 à 2 comprimés bid PRN (pour 72 heures) a été prescrit si la douleur n'était pas soulagée par les deux autres.

La perfusion à travers le cathéter a été débutée dans la salle de réveil à un débit de 3 ml/h et maintenue continuellement, pendant trois jours en postopératoire, grâce à une pompe à perfusion ambulatoire (Model : Curlin Médical 2000plusTM).

5.6.3. Le suivi ultérieur

Une infirmière a été disponible pour le suivi téléphonique des patients en postopératoire, surtout pour le dépistage des effets indésirables (nausée et vomissement, brûlure d'estomac, réaction allergique, somnolence, constipation, céphalée, paresthésie) ou des complications à la chirurgie (saignement, infection de la plaie, infection du site d'insertion du cathéter axillaire, écoulement de la perfusion à l'extérieur du site d'implantation, défectuosité de la pompe à perfusion). Le troisième jour postopératoire les patients de chaque groupe ont visité l'hôpital pour : ablation du cathéter du plexus brachial, évaluation de la douleur, évaluation de l'inflammation (œdème) de la main et pour la collecte de données. Cette évaluation a été répétée à un mois puis au 3^e et au 6^e mois de suivi. Un mois après la chirurgie les deux groupes ont commencé l'ergothérapie (la Figure 1 résume les différents processus de recrutement et de suivi ultérieur).

Figure 1 : Processus de recrutement et suivi postopératoire



| Groupe TAU | Groupe APO |
|---|---|
| Début de perfusion de la solution saline via le cathéter brachial. | Début de la perfusion de la bupivacaine 0,5% via le cathéter brachial |
| Collecte des données | |
| <u>Suivi postopératoire (1^{er} et 3^e jour)</u> | |
| Évaluation de la douleur, de l'œdème et de la fonction de la main | |
| <u>1^{er} mois postopératoire</u> | |
| Évaluation de la douleur, de l'œdème et de la fonction de la main | |
| Collecte des données | |
| <u>3^e et 6^e mois postopératoire</u> | |
| Évaluation de la douleur, de l'œdème et de la fonction de la main | |
| Collecte des données | |

5.7. Les paramètres de l'étude

5.7.1. Le résultat principal :

Le principal résultat de cette étude est la différence de l'intensité de la douleur entre les deux groupes. Elle a été mesurée au repos et à la mobilisation, avant et après la chirurgie (au 3^e jour, 1^{er} mois, 3^e mois et 6^e mois), à l'aide du *Patient Outcome Questionnaire* (POQ) qui regroupe plusieurs questions standardisées et validées décrivant l'intensité de la douleur (*American Pain Society* 1995). Les patients ont quantifiés leur douleur moyenne, actuelle et la plus forte, sur une échelle graduée de 0 (pas de douleur) à 10 (pire douleur).

5.7.2. Les résultats secondaires sont :

- a. **L'impact de la douleur sur la qualité de vie (QDV)** : il s'agit de la différence en QDV entre les deux groupes. Il était évalué après la chirurgie au 3^e jour, 1^{er}, 3^e et 6^e mois, à l'aide du questionnaire SF-36 forme courte [86]. L'OMS a défini la qualité de vie comme: *«la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes, face à son état de santé »* (OMS 1993). C'est donc l'état fonctionnel, social et psychoaffectif du patient. Le questionnaire SF-36 est de type générique. Il a été développé pour la première fois dans les années 1980 aux États-Unis. Il comporte 36 questions regroupées en huit échelles ou dimensions explorant l'activité physique (10 items), les limitations liées à l'état physique (4 items), les douleurs physiques (2 items), la santé perçue (5 items), la vitalité (4 items), la vie et les relations avec les autres (2 items), les limitations liées à l'état

psychique (3 items), la santé psychique (5 items). Ces huit dimensions permettent de mesurer deux scores résumés de la qualité de vie des individus : le score composite physique (SCP) et le score composite mental (SCM). Pour chaque patient un score variant de 0 à 100 est calculé en se référant à la méthode informatique établie par Kalantar et al [87]. La SF-36 est un instrument de mesure facile à employer et acceptable par les patients. Il a été traduit, adapté et validé dans plusieurs pays et dans des contextes et des populations différentes [88, 89].

- b. **L'impact de la douleur sur les activités de vie quotidienne (AVQ)** : il s'agit de la différence entre les deux groupes concernant l'amélioration de leur QDV. Il était évalué en post chirurgie au 3^e jour, 1^{er}, 3^e et 6^e mois, à l'aide du POQ. Ce dernier inclus les items du questionnaire *Brief Pain Inventory* (BPI) [90]. On a demandé aux patients d'indiquer sur une échelle de 0 (pas de limitation) à 10 (limitation sévère) combien la douleur a influencé leurs activités quotidiennes. Le questionnaire BPI regroupe les points suivants : les activités générales, l'humeur, l'habilité à marcher, le travail habituel, les relations avec les autres, le sommeil, le goût de vivre, l'appétit et la concentration.

Tous ces questionnaires sont validés, standardisés et disponibles en anglais et en français.

- c. **La fonction de la main** : l'exploration de la main a été faite de deux manières :
- Par le questionnaire DASH (*Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand*). Il s'agit d'un questionnaire sur la performance physique, afin de mesurer les répercussions de la douleur sur les habitudes de vie suite à une atteinte musculosquelettique du membre supérieur. Cet instrument

est parrainé par plusieurs associations professionnelles nord-américaines. Il a été traduit en une vingtaine de langues à travers le monde [91].

- Par des tests ergothérapeutiques qui évaluent la force et la motricité de la main.
 - ❖ La force de flexion de la main a été mesurée par un pincemètre conventionnel de type B & L et le dynamomètre bidirectionnel développé par Bourbonnais et al, permettant la mesure de la force du pouce dans toutes les directions d'effort [92, 93]. La validité et la fiabilité de ces deux instruments de mesure ont été démontrées [94-96].
 - ❖ La dextérité de la main a été évaluée à l'aide du *Nine Hold Peg Test*. Il s'agit d'un test simple chronométré qui évalue la coordination motrice fine. Sa fiabilité et sa validité ont été évaluées et des normes sont disponibles [97].

Les tests ergothérapeutiques sont faits avant la chirurgie et au, 3^e jour, 1^{er}, 3^e et 6^e mois post chirurgie. La différence entre le niveau de base (avant la chirurgie), avec celui en post chirurgie, permet de déterminer l'évolution du fonctionnement de la main et de comparer l'effet des deux modes d'analgésie sur ce paramètre.

- d. **L'inflammation de la main** : nous avons mesuré l'œdème de la main. Ce dernier a été évalué par un volumètre qui mesure le volume du liquide déplacé suite à l'immersion de la main [98].

La mesure de l'inflammation est faite avant la chirurgie et au 3^e jour, au 1^{er}, 3^e et 6^e mois postopératoire.

e. Autres paramètres

- Les traits psychologiques comme l'anxiété et la dépression, sont évalués à l'aide du questionnaire (*Anxiety and Beck Inventory -STAI*).
- Les caractéristiques démographiques (âge-sexe), l'histoire médicale, et les autres traitements reçus durant la chirurgie. Elles sont considérées des variables confondantes.

Tous les patients ont reçu un carnet de suivi où ils notaient toutes les complications postopératoires et tous les effets secondaires au traitement. Ils y notaient aussi leur traitement et les doses reçues. Un suivi téléphonique régulier a été effectué auprès de tous les patients. Aucun effet secondaires sérieux tels que (la mort, l'arrêt respiratoire, l'allergie généralisée, l'arythmie sévère) ni des complications majeurs de type hémorragie massive ou SDRC, n'ont pas été enregistrés.

5.8. L'analyse statistique des résultats

En supposant que la différence de l'intensité moyenne de la douleur entre les deux groupes de l'étude soit de l'ordre de 2 à 5 cm, sur l'échelle visuelle analogique (EVA : 0-10 cm). Alors, une différence de l'intensité de la douleur de 2 cm a été considérée comme statistiquement significative, avec une erreur de type I de 5 % et une déviation standard de ± 3 cm. Un total de 99 patients était donc nécessaire pour comparer ces deux méthodes thérapeutiques avec une précision significative et une puissance de 80 %.

Les analyses statistiques des données obtenues ont été effectuées avec le logiciel «*Statistical Package for Social Sciences*» SPSS version 15.0 pour Windows. Des statistiques descriptives des différentes caractéristiques de deux groupes de patients ont été effectuées. Les données numériques ont été exprimées en moyenne \pm écart-type. Les

données catégorielles ont été exprimées en pourcentage (%) et présentées sous forme de graphiques. Nous avons étudié l'évolution au fil du temps du profil de la douleur, de la fonction de la main, de la qualité de vie et les activités de vie quotidiennes, à l'aide du Modèle Linéaire Général (MLG) avec affichages graphiques des moyennes marginales estimées.

Les modèles linéaires généraux constituent une généralisation de l'ensemble des modèles d'analyse linéaire, comme la régression linéaire, l'analyse de variance,...etc. Il s'agit donc d'une approche plus générique que l'ANOVA ou l'ANCOVA.

6. Les résultats

Soixante dix-huit patients ont été recrutés pour participer à notre étude. Quinze d'entre eux ont été exclus de l'étude pour des raisons variées (des réactions allergiques à la morphine ou aux anti-inflammatoires, un œdème important de la main empêchant l'ergothérapie). Six autres se sont retirés. Les 57 patients restants étaient répartis en 27 (4 hommes et 23 femmes) dans le groupe qui a subi l'expérimentation et 30 (4 hommes et 26 femmes) dans le deuxième groupe. L'âge moyen était respectivement de $58,6 \pm 7,1$ et $60 \pm 6,8$ dans le groupe Analgésie périopératoire optimale et le groupe placebo. Il n'y avait pas de différence statistique significative entre les deux groupes concernant leurs caractéristiques démographiques. La grande majorité des patients (95%) souffrait de douleur en préopératoire, mais la durée de l'épisode douloureux était variable. Dans 75% des cas il s'agissait d'une durée inférieure à 4 mois. Seulement 5% des patients souffraient de douleur préopératoire entre 1 à 4 ans et 14% supérieure à 5 ans. Il n'y a pas eu de différence significative ($p= 0,176$) entre les deux groupes concernant la durée de l'épisode douloureux en préopératoire (Tableau III). Les patients ont auparavant reçu des anti-inflammatoires et/ou des opiacés sans différences significatives entre les deux groupes, sauf pour les opiacés où 85 % dans le groupe Analgésie périopératoire optimale et 100 % du groupe Traitements analgésiques usuels les avaient déjà reçus pour traiter leur douleur ($p= 0,029$).

Table III : Données démographiques

| | Groupe APO (n=27) | Groupe TAU (n=30) | P |
|---|------------------------------|------------------------------|----------|
| Age (années) | 58,6 ± 7,1* | 60 ± 6,8* | 0,437 |
| Homme : femme | 4:23 | 4:26 | 0,872 |
| Taille (cm) | 64 ± 3,0* | 65 ± 3,5* | 0,194 |
| Poids (kg) | 72,1 ± 16* | 68.9 ± 10,2* | 0,390 |
| Site opéré (Droite:Gauche) | 16:11 | 14:16 | 0,342 |
| Durée de la douleur en préopératoire | | | |
| 4 mois - 1 an | 3 | 0 | 0,176 |
| 1- 4 ans | 20 | 23 | |
| Au-delà de 5 ans | 2 | 6 | |

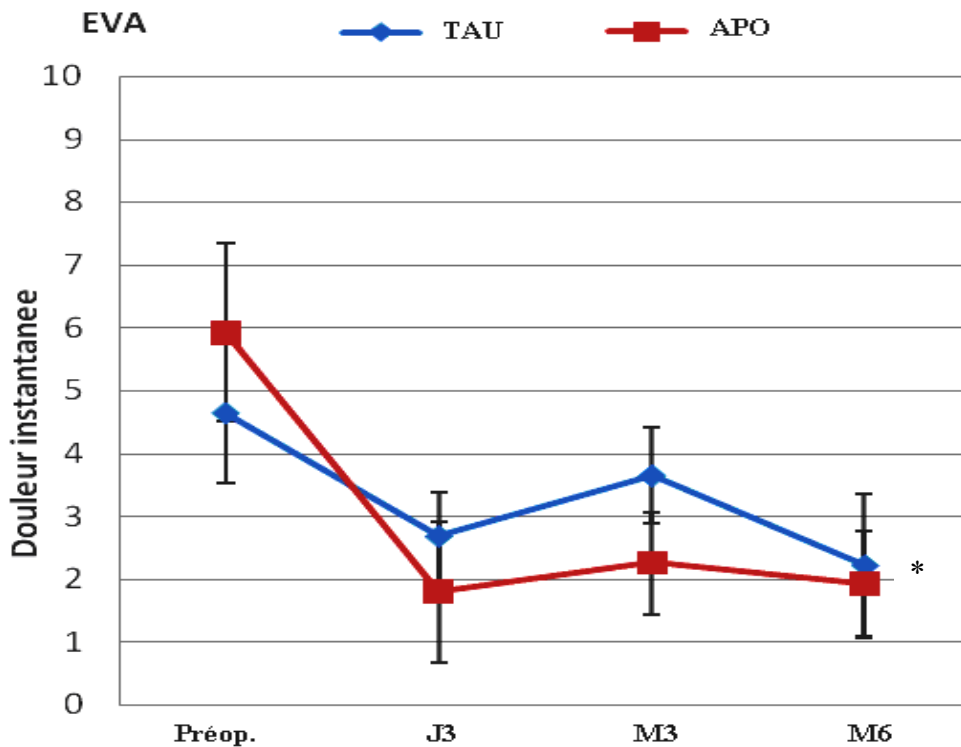
La mesure du volume du liquide déplacé par la main opérée a montré une diminution de l'œdème inflammatoire pendant le suivi, mais nous n'avons pas trouvé une différence significative entre les deux groupes d'étude au cours des différents moments de mesure ($p=0,832$).

Le score calculé d'inconfort attendu en post chirurgie et l'impact de la douleur sur les activités générales étaient plus grand pour le groupe Analgésie périopératoire optimale comparé au groupe Traitements analgésiques usuels, avec respectivement un $p=0,041$ et $p=0,020$. Pour les autres caractéristiques psychologiques, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

L'étude de l'intensité instantanée (à ce moment) de la douleur a montré un effet significatif du temps sur les deux groupes, avec une diminution significative ($p=0,04$) de l'intensité de la douleur au 3^e jour et au 6^e mois postopératoire, par comparaison avec les mesures de

base. L'analyse séparée de chaque groupe a montré que cette diminution était plus marquée dans le groupe Analgésie périopératoire optimale et ceci pendant les deux temps de mesure. La diminution de l'intensité instantanée de la douleur est respectivement de 4,12 et 4,00 pour le groupe Analgésie périopératoire optimale au 3^e jour et 6^e mois, versus respectivement 1,97 et 2,43 pour le groupe Traitements analgésiques usuels au 3^e jour et 6^e mois (Figure 2).

Figure 2 : Profil de l'intensité de la douleur instantanée

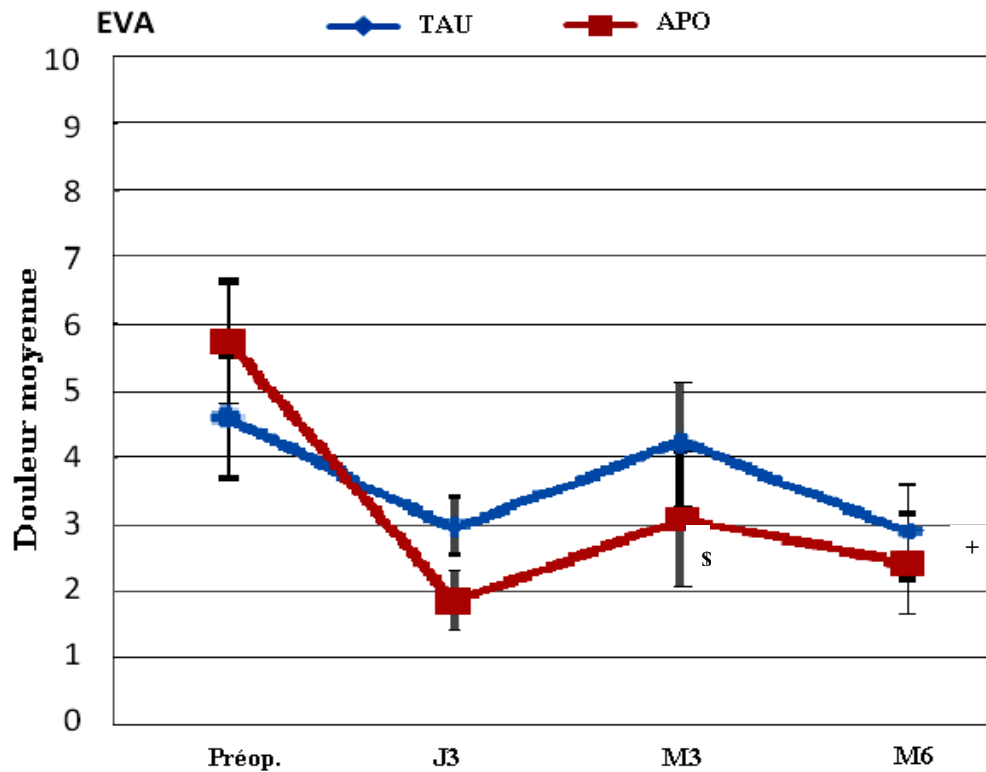


Préop : Préopératoire, J3 : 3^e jour postopératoire, M3 : 3^e mois postopératoire, M6 : 6^e mois postopératoire

Le MLG dans chaque groupe indique une diminution significative de l'intensité de la douleur instantanée entre la période préopératoire et le 3^e jour postopératoire. Cette diminution était plus importante pour le groupe APO (différence de 4.12 points) que pour le groupe TAU (différence de 1.97 points) ($p=0,036$). L'étude séparée de chaque groupe a aussi montré une diminution significative de l'intensité de la douleur instantanée entre la période préopératoire et six mois postopératoire. De même cette diminution était significativement plus marquée pour le groupe APO (4.00) par rapport au groupe TAU (2.43) ($p=0.040$).*

L'intensité moyenne de la douleur a significativement diminué dans les deux groupes tout le long de suivi de 6 mois ($p= 0,015$) avec une différence plus grande dans le groupe Analgésie périopératoire optimale (différence de 3,88 pour le group APO ($p= 0,001$) et de 1,62 pour le groupe Traitements analgésiques usuels ($p= 0.006$)). Cette diminution est restée significative dans le groupe Analgésie périopératoire optimale au 3^e mois (différence de 2,67, $p= 0,028$) et au 6^e mois (différence de 3,33, $p < 0,001$). Le modèle linéaire général séparé de chaque groupe a aussi indiqué une diminution significative, mais moindre, de l'intensité moyenne de la douleur dans le groupe contrôle entre les mesures de base et le 6^e mois post chirurgie (différence de 1,69, $p= 0,007$) (Figure 3).

Figure 3 : Profil de l'évolution de l'intensité moyenne de la douleur

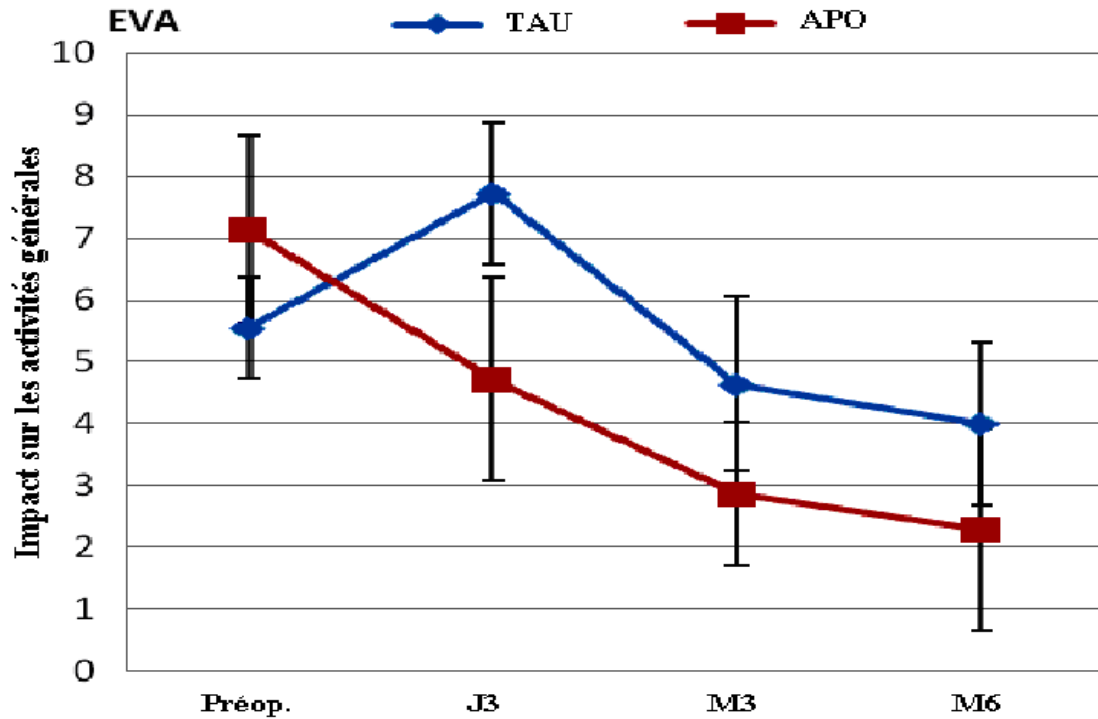


Préop : Préopératoire, J3 : 3^e jour postopératoire, M3 : 3^e mois postopératoire, M6 : 6^e mois postopératoire

Le MLG a indiqué une diminution significative de l'intensité moyenne de la douleur le 3^e postopératoire pour les deux groupes, (différence de 3,88 pour le groupe APO ($p=0,001$) et une différence de 1,62 pour le groupe TAU ($p=0,006$)). Dans le groupe APO, cette diminution est demeurée significative au 3 mois (différence de 2,67, $p=0,028$)^(§) et au 6 mois postopératoire (différence de 3,33; $p<0,001$)⁽⁺⁾. On note aussi une diminution significative – mais plus modérée- de l'intensité moyenne de la douleur entre la période préopératoire et le 6 mois postopératoire pour le groupe TAU (différence de 1,69, $p=0,007$).

Concernant les effets de notre méthode expérimentale sur les activités quotidiennes et la qualité de vie, nous avons trouvé que l'impact de la douleur sur les activités générales était en constante diminution dans le groupe Analgésie périopératoire optimale, mais il n'est devenu statistiquement significatif qu'à partir du 3^e mois postopératoire ($p= 0,004$). Au 6^e mois la différence de l'impact de la douleur sur les activités dans le groupe Analgésie périopératoire optimale était de 4,86 ($p = 0,044$). Dans le groupe Traitements analgésiques usuels nous avons assisté à une diminution de l'impact de la douleur sur les activités générales mais qui restait toujours statistiquement non significative (Figure 4).

Figure 4 : Profil de l'évolution de l'impact de la douleur sur les activités générales

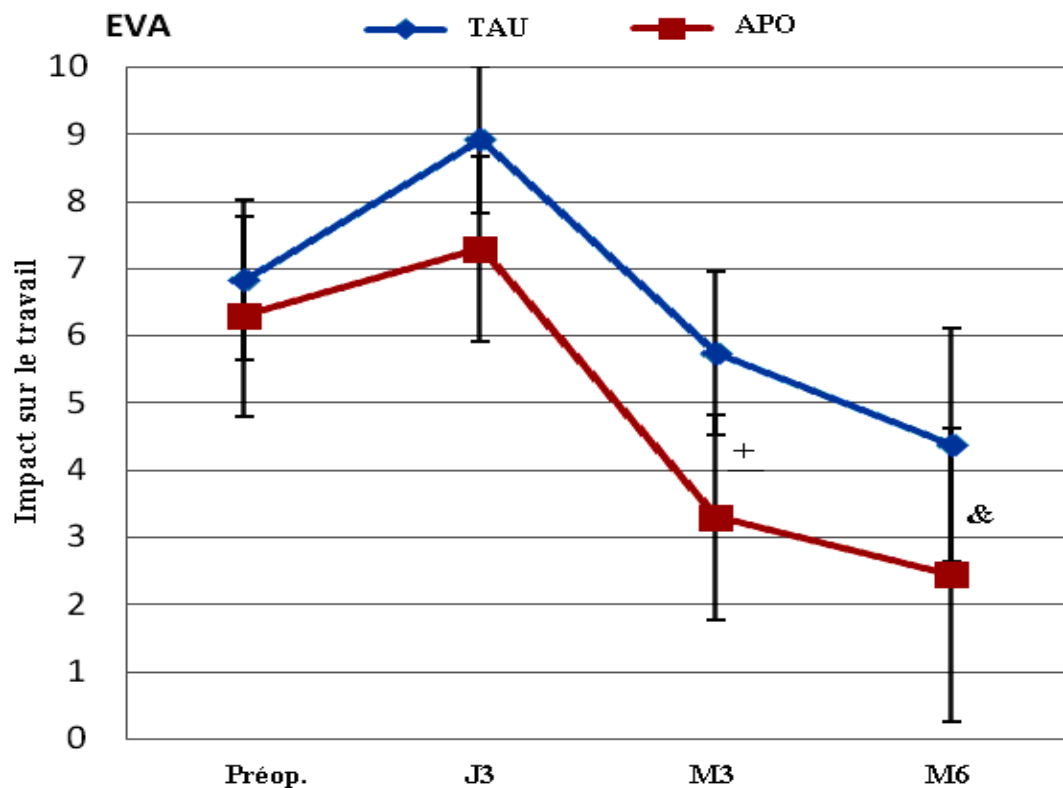


Préop : Préopératoire, J3 : 3^e jour postopératoire, M3 : 3^e mois postopératoire, M6 : 6^e mois postopératoire

Le MLG a indiqué une interaction significative entre groupe et temps ($p=0,013$) ce qui suggère que l'impact de la douleur sur les activités générales était différent entre le groupe APO et le groupe TAU. L'étude séparée de chaque groupe a montré que dans le groupe APO il existe diminution importante et constante de l'impact de la douleur sur les activités générales. Cette diminution n'est devenue significative qu'à partir du 3^e mois postopératoire ($p=0,004$). Elle a continué de la même manière jusqu'au 6^e mois ($p=0,044$). Dans le groupe de contrôle, il y a une légère augmentation non-significative de l'impact de la douleur sur les activités générales, suivie d'une diminution importante qui ne devient pas significative qu'au 6^e mois, seulement à cause de l'augmentation du 3^e jour.

Dans les deux groupes, il n'y avait pas de différence significative concernant l'impact de la douleur sur la marche, le goût de vivre et l'appétit. Par contre, la douleur avait un impact significativement moindre, au 3^e et 6^e mois, sur le travail des patients du groupe Analgésie périopératoire optimale par rapport au groupe Traitements analgésiques usuels. Le score moyen enregistré était inférieur de 1,63 pour le groupe Analgésie périopératoire optimale avec un $p = 0,011$ (Figure 5).

Figure 5 : Profil de l'évolution de l'impact de la douleur sur le travail

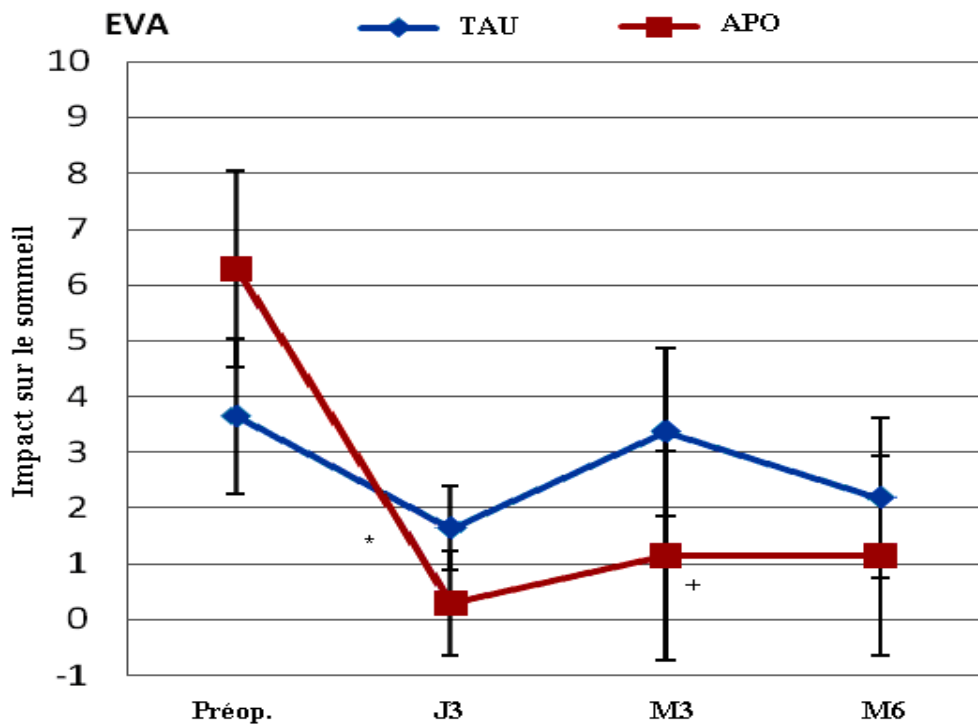


Préop : Préopératoire, J3 : 3^e jour postopératoire, M3 : 3^e mois postopératoire, M6 : 6^e mois postopératoire

Les analyses statistiques ont montrées que l'impact de la douleur sur le travail était significativement plus faible pour le groupe APO (en moyenne, les scores sont 1,63 plus faibles pour le groupe APO à la plupart des points de mesure). On note aussi une augmentation non significative de l'impact de la douleur sur le travail au 3^e jour postopératoire dans les deux groupes, mais l'élément le plus marquant c'était la diminution significative de l'impact de la douleur entre les périodes de préopératoire et les 3^e et 6^e mois ceci étant pour chaque groupe vis-à-vis son contrôle (respectivement $p = 0,019^{(+)}$ et $0,002^{(&)}$).

La qualité du sommeil et la concentration étaient toutes les deux significativement meilleures dans le groupe Analgésie périopératoire optimale par comparaison au groupe Traitements analgésiques usuels (respectivement $p < 0,001$ et $p = 0,006$ (Figure 6)).

Figure 6 : Profil de l'évolution de l'impact de la douleur sur le sommeil

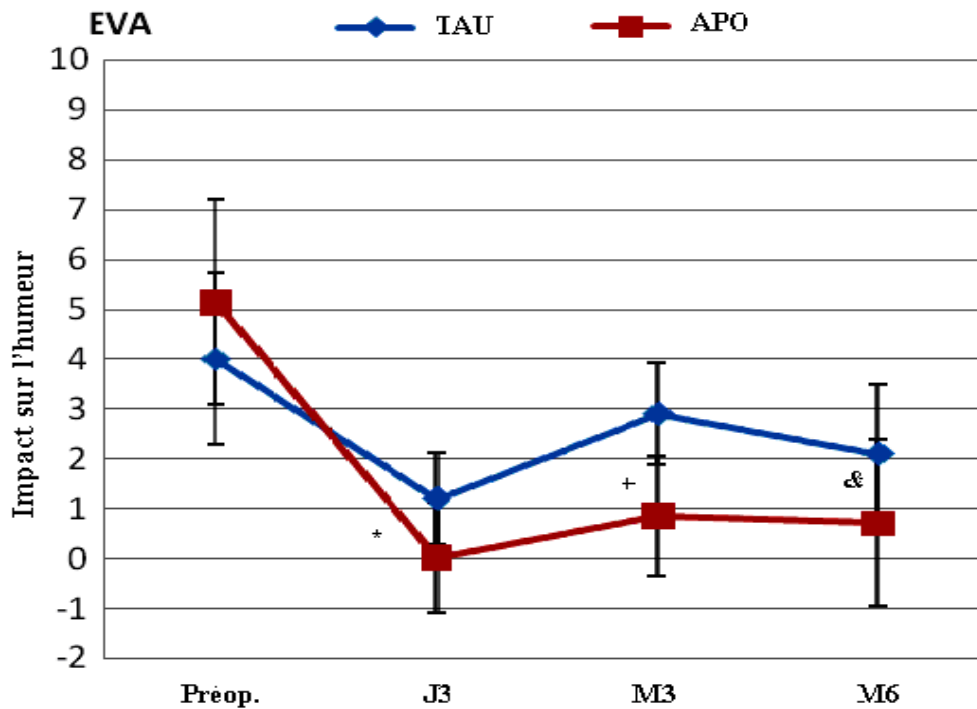


Préop : Préopératoire, J3 : 3^e jour postopératoire, M3 : 3^e mois postopératoire, M6 : 6^e mois postopératoire

Les analyses statistiques ont montrées une diminution significative de l'effet de la douleur sur la qualité du sommeil mais seulement pour les patients du groupe APO, $p < 0,001$) chez lesquelles nous avons noté une forte diminution de l'impact de la douleur sur le sommeil au 3^e jour postopératoire, $p = 0,006^{(*)}$. Cette diminution est demeurée significative au 3^e mois ($p = 0,015^{(+)}$). La différence moyenne au 6^e mois était la même que celle du 3^e mois, mais la variabilité a fait qu'elle ait été non significative. Le groupe TAU n'a pas montré de variation significative dans le temps.

Malgré une amélioration significative globale de l'humeur des patients dans les deux groupes jusqu'à la fin de l'étude ($p < 0,001$), la différence entre groupe Analgésie périopératoire optimale et groupe Traitements analgésiques usuels était non significative ($p = 0,156$) (figure 7).

Figure 7 : Profil de l'évolution de l'impact de la douleur sur l'humeur



Préop : Préopératoire, J3 : 3^e jour postopératoire, M3 : 3^e mois postopératoire, M6 : 6^e mois postopératoire

Le MLG a indiqué un effet significatif ($p < 0,001$) du temps concernant l'impact de la douleur sur l'humeur des patients. Par contre il n'a pas montré une différence significative entre les groupes ($p = 0,156$) malgré la diminution significative de l'impact de la douleur sur l'humeur des patients entre la période préopératoire et, respectivement le 3^e jour ($p < 0,001$)^(*), le 3^e mois ($p = 0,004$)⁽⁺⁾ et le 6^e mois ($p = 0,014$)^(&).

Malgré une nette amélioration dans les deux dimensions (physique et mentale) de la QDV des patients ($p < 0,001$), nous n'avons pas enregistré un effet significativement supérieur du traitement dans le groupe Analgésie périopératoire optimale par rapport au groupe de contrôle ($p = 0,755$).

Nous avons trouvé une diminution significative de la douleur de la main dans les deux groupes durant le mouvement et au repos ($p < 0,001$). Par contre, l'étude comparative de chaque groupe séparément n'a pas montré de différence significative entre l'état de base (avant la chirurgie) et au cours du suivi postopératoire ($p > 0,05$). En plus il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur le plan fonctionnel, c'est-à-dire la motricité ($p = 0,812$) et la dextérité ($p = 0,333$).

Enfin, presque le quart des patients suivis (25 %) ont continué à exprimer de la douleur avec une intensité évaluée entre 2 à 5 sur l'EVA. Ces patients appartenaient dans presque les 3/4 des cas (71 %) au groupe contrôle (tableau IV).

Tableau IV : Pourcentage de douleurs chroniques dans chaque groupe.

| Douleur chronique | TAU N=30 | APO N=27 | % | Total |
|--------------------------|---------------------|---------------------|----------|--------------|
| Pas de douleur | 20 (66,66%) | 23 (85,2%) | 43(75%) | 57 |
| Douleur présente | 10 (33,33%) | 4 (14,8%) | 14(25%) | |

7. Discussion

La douleur chronique post chirurgicale continue à être une source majeure de morbidité suite à de nombreuses chirurgies, y compris la chirurgie de la main. Le syndrome de douleur chronique est caractérisé par une douleur persistante associée à une régression significative de la capacité fonctionnelle et relationnelle, à un recours excessif à des médicaments et aux procédures médicales, aux troubles de l'humeur, à la détérioration de la qualité de vie du patient et à une altération de ses activités de vie quotidiennes. Malgré le grand avancement de nos connaissances actuelles sur les mécanismes physiopathologiques aboutissant à la chronicisation de la douleur postopératoire, aucun traitement magique n'est disponible et la prise en charge de cette maladie reste insuffisante et non optimisée. Ce phénomène a comme conséquence une incidence élevée de la DCPC et un lourd fardeau fiscal et socioprofessionnel à payer.

Pour prévenir d'une manière efficace le développement d'une sensibilisation centrale, nous avons besoin d'administrer d'une façon intensive et prolongée les analgésiques en pré, per et post chirurgie. Basée sur la compréhension de la cascade des événements qui se produisent dans la périphérie en réponse à la lésion tissulaire, cette stratégie paraît la plus plausible pour protéger, d'une façon continue, les voies nerveuses contre les influx nociceptifs responsables de la sensibilisation et de la neuroplasticité du système nerveux. Ce blocage aura comme conséquence une diminution de la douleur aiguë postopératoire et très probablement la réduction de l'apparition de la douleur chronique. L'analgésie multimodale préventive constitue de nos jours ce modèle thérapeutique et préventif relativement optimal pour la prise en charge de la DCPC. Cependant le débat continuera sur le moment optimal,

la dose nécessaire et le type de cette analgésie. En fait ces trois éléments constituent les clefs d'efficacité de cette méthode.

Notre étude se distingue par le fait qu'elle est, à notre connaissance, le seul essai contrôlé randomisé qui a visé à démontrer l'efficacité de l'analgésie préventive multimodale dans la prise en charge de la douleur post chirurgicale de la main. Elle a montré que l'application de la méthode d'analgésie périopératoire optimale a significativement réduit l'intensité de la douleur en postopératoire immédiat et celle après 6 mois de suivi. Ces résultats confirment l'hypothèse qu'un traitement efficace de la douleur aiguë postopératoire, prévient le développement de douleur chronique [99]. Le quart (25%) des patients a continué à éprouver de la douleur au 6^e mois de suivi dont presque les 3/4 appartiennent au groupe placebo. Malgré cette grande différence d'évolution à long terme entre les deux groupes et vu que tous ces patients souffraient de la douleur en préopératoire depuis des mois, voire même des années, nous ne pouvons pas conclure, compte tenu de nos analyses, que cette nette amélioration du pronostic à long terme soit attribué uniquement à l'intervention plutôt qu'à la trapéziectomie proprement dite. De même, concernant la douleur chronique au 6 mois de suivi, il est difficile de distinguer s'il s'agit bien d'une douleur d'origine chirurgicale ou tout simplement une continuation de la douleur préopératoire. Cependant nous pouvons fortement suggérer que la méthode d'analgésie périopératoire optimale a contribué à la diminution du pourcentage des patients souffrant de la douleur chronique parmi le groupe Analgésie périopératoire optimale par rapport au groupe Traitements analgésiques usuels, après les six mois de suivi. Une exploration supplémentaire de ce groupe s'avère donc nécessaire pour bien classer leur douleur. Cette exploration pourrait donc avoir comme objectifs de vérifier les points suivants : les critères démographiques de ces patients, la durée et l'intensité de leur douleur en préopératoire, les médicaments qu'ils ont reçu en

périopératoire et surtout une analyse du degré de signification statistique de la différence remarquée en ce qui concerne le pourcentage de patients qui ont gardé (ou développer) une douleur chronique dans chaque groupe. De même, on peut explorer le degré de signification statistique de la différence d'intensité de la douleur ressentie pour ces patients dans chaque groupe d'étude.

Les études sur la fasciectomy dans le cas de la maladie de Dupuytren ont rapporté une incidence du SDRC qui varie entre 4,5 % et 40 % [100, 101]. En fait dans notre étude, 25% des patients ont continué à souffrir de la douleur chronique mais nous n'avons pas diagnostiqué un SDRC authentique selon les critères diagnostiques établies par l'IASP [102, 103].

L'analgésie régionale par blocage nerveux continu présente de nombreux avantages par comparaison aux autres modèles d'anesthésie. Les études ont montré qu'elle s'associe avec moins de complications et d'effets secondaires tels que les nausées et les vomissements, et avec moins des effets indésirables relatifs aux opioïdes [104, 105]. En plus, elle permet une mobilisation précoce et une rééducation intensive immédiate du patient. Par la possibilité d'utilisation de cette technique en ambulatoire et à domicile via les pompes à perfusion, l'analgésie régionale continue raccourcit le temps d'hospitalisation et offre ainsi un excellent rapport efficacité/coût [66, 106-108]. Deux études rétrospectives ont décrit l'utilité clinique, l'efficacité et les complications du blocage axillaire. Elles ont montré un succès fréquent de cette technique, une bonne satisfaction des patients et moins de complications [109, 110]. Dans une autre étude prospective sur la faisabilité d'un blocage axillaire continu en ambulatoire dans la chirurgie de la main, Rawal et al ont documenté quelques rares problèmes techniques et une haute (87%) satisfaction des patients [111]. Dans notre étude nous n'avons pas noté des signes d'intoxication aux anesthésiques ou

d'infections locales. Par contre six patients n'ont pas pu compléter l'étude pour des raisons d'allergie développée aux anti-inflammatoires ou à la morphine ou à cause de l'apparition d'un œdème important en postopératoire empêchant la pratique des tests fonctionnels de la main.

Le blocage analgésique continu du plexus brachial permet aussi d'éviter l'«*analgesic gap*» ou la lacune dans le contrôle de la douleur. Elle peut survenir surtout lors des périodes de transition d'une forme d'analgésie à une autre. (Par exemple lors du passage de l'analgésie épidurale à l'analgésie intraveineuse ou orale). Bien qu'il soit de courte durée, ce temps de non couverture analgésique pourrait être à l'origine d'une sensibilisation nerveuse centrale et donc une mauvaise réponse de la douleur aux traitements [112, 113].

L'association de différents types de médicaments analgésiques, a un effet synergique ou additif sur le traitement de la douleur puisque chaque produit agit selon un mécanisme d'action différent. Elle permet aussi de réduire la dose de chaque analgésique et donc de réduire l'incidence et la sévérité de ses effets indésirables. D'où la nécessité de diversifier l'analgésie multimodale pour y regrouper dans une proportion préétablie les anti-inflammatoires (AINS et stéroïdiens), les antalgiques centraux et périphériques et les anesthésiques locaux ou les opioïdes.

Injectée au voisinage d'un nerf, la lidocaïne interrompt la propagation du potentiel d'action des neurones en se liant aux canaux sodiques empêchant leur activation en réponse à une dépolarisation. Outre ses effets analgésiques, la lidocaïne possède des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques, antihyperalgiques, antithrombotiques et neuroprotectrices [114]. La lidocaïne exerce ses effets anti-inflammatoires via une multitude de mécanismes. Elle inhibe la libération des leucotriènes B4 (LTB4) par les polynucléaires neutrophiles, inhibe la libération des IL-1 et de l'histamine, inhibe toutes les phases de la réaction

cellulaire de l'inflammation et bloque le fonctionnement des macrophages [115]. La lidocaïne intraveineuse constitue donc une alternative thérapeutique intéressante dans les chirurgies lourdes. Lorsqu'elle est administrée en perfusion continue durant la période périopératoire, elle a permis de diminuer la consommation de morphine [116], l'incidence de dysfonction cognitive précoce [117, 118] ainsi que la durée d'hospitalisation [119, 120]. De plus, la perfusion continue de la lidocaïne à la dose efficace pour l'analgésie n'a pas présenté de toxicité systémique. En fait, la bupivacaïne et la lidocaïne appartiennent à la même famille des amino-amides et provoquent leur effet analgésique en inhibant les canaux sodiques voltage dépendant dans les membranes nerveuses. Dans notre étude le choix de la bupivacaïne pour le blocage du plexus brachial revient essentiellement à sa ressemblance avec la lidocaïne et sa durée d'action qui est 2 à 3 fois plus longue que celle de la lidocaïne [82].

La douleur chronique postopératoire est partiellement de type neuropathique. Les interventions chirurgicales qui s'accompagnent d'une lésion importante des nerfs risqueraient de se compliquer plus de DCPC [23]. Dans notre étude la trapéziectomie est une intervention relativement simple et moins stressante par comparaison aux autres chirurgies lourdes et complexes, comme le remplacement total de la hanche et les chirurgies abdominales, où les études ont montré l'efficacité de l'analgésie multimodale préventive dans la réduction de la douleur aiguë postopératoire et la prévention de la DCPC [47, 48, 50].

L'addition des AINS sélectifs comme le célécoxib ou non sélectifs comme l'aspirine ou les antalgiques comme l'acétaminophène, permet de réduire le recours aux opioïdes. Dans une méta-analyse de 52 essais contrôlés randomisés, Elia et al ont rapporté que dépendant de l'analgésique testé, ce type d'analgésie multimodale a significativement réduit d'environ

15% - 55% la consommation de la morphine en postchirurgie. En même temps ils ont conclu que la diminution de la consommation de morphine n'est pas un bon indicateur de l'utilité d'un analgésique supplémentaire [121]. Dans notre étude nous n'avons pas vérifié l'existence ou non d'une diminution de la consommation postopératoire en opioïdes. Par contre nous avons confirmé la réduction significative de l'intensité moyenne de la douleur postopératoire aiguë et après 6 mois (en cas de la persistance de la douleur) dans le groupe Analgésie périopératoire optimale. Ceci pourrait se traduire par une diminution de la consommation des antalgiques, surtout les opioïdes, en postopératoire. D'autres études ont confirmé que les AINS, comme le célécoxib, réduisent l'apparition des complications postchirurgicales, diminuent les nausées et les vomissements en postopératoire, accélèrent la et améliore la qualité de la guérison [122, 123]. Cependant la confusion réside toujours sur la date optimale pour débiter l'analgésie périopératoire (48 à 12 heures avant la chirurgie) et le moment exact de son arrêt en période postopératoire (12 heures à 4 jours postchirurgie). Des études suivantes incluant un troisième groupe de sujets, qui recevront par exemple de l'anesthésique locale pour seulement 12 heures postopératoire, seraient en effet intéressantes pour déterminer le temps optimal de l'analgésie périopératoire. Nous pensons que l'important est d'assurer la continuité de la couverture analgésique efficace tant que les stimuli nociceptifs et les processus inflammatoires continueront à sensibiliser le SNC et périphérique. Dans ce sens il a été démontré que même un bref arrêt de l'analgésie durant la chirurgie pourrait être à l'origine d'une série de changements neurobiologiques difficiles à contrôler par la suite [124]. Dans leur étude, Grape et Tramer ont suggéré que l'analgésie préventive devrait être prolongée des jours, voire des semaines en postopératoire, jusqu'à la guérison complète et la disparition des déclencheurs de la sensibilisation périphériques. En même temps ils ont conclu que le mélange idéal d'analgésique qui assure cette efficacité reste toujours inconnu [43]. En outre, ils ont

supposé que la douleur postopératoire dépend plus de l'inflammation périphérique que de la sensibilisation centrale. Ils ont déduit qu'une analgésie basée surtout sur les AINS pourrait être aussi efficace qu'une analgésie multimodale. En fait dans sa nouvelle théorie sur la douleur Omoigui a stipulé que : *«L'origine de toute douleur (chronique ou aiguë) est l'inflammation et la réponse inflammatoire»*. Dans une série d'études sur les mécanismes physiopathologiques de plusieurs syndromes douloureux, il a montré que quels que soient la cause, le type, la caractéristique et la localisation de la douleur, son origine commune reste toujours la réaction inflammatoire [125, 126]. D'où il a élaboré ses quatre principes de traitement de tout syndrome douloureux : (i) détermination du profil inflammatoire du syndrome douloureux. (ii) inhibition appropriée ou suppression de la production des médiateurs inflammatoires, par exemple par les anti-inflammatoires (iii) inhibition ou suppression de la transmission afférente et efférente des neurones, par les antiépileptiques ou les blocs analgésiques locaux (iv) modulation de la transmission neuronale, par exemple avec les opiacés. L'importance de bloquer ou d'inhiber la cascade des processus inflammatoires activés suite à la chirurgie a été aussi démontrée par les travaux de Zollinger et al sur l'effet de la vitamine C (un antioxydant puissant) dans la prévention du développement du SDRC en postopératoire dans la chirurgie ou la fracture de la main [127]. Ils ont trouvé qu'une dose de 500 mg par jour pendant 50 jours serait suffisante pour réduire significativement l'incidence de SDRC dans le groupe recevant la vitamine C par comparaison au groupe de contrôle après un suivi d'au moins d'un an [128, 129]. Cette technique simple, non coûteuse et non dangereuse pourrait avoir des implications majeures dans la prise en charge non seulement du SDRC mais de toute douleur chronique entre autres la DCPC. Dans notre étude l'inflammation a été évaluée en calculant par un volumètre la quantité d'eau dégagée suite à l'immersion de la main. Aucun dosage des

paramètres inflammatoires n'a pas été fait. Cliniquement nous n'avons pas mis en évidence une différence significative concernant l'évolution de l'inflammation entre les deux groupes. Concernant les anticonvulsivants, plusieurs études ont fortement recommandé le recours à ce type de traitement afin de prévenir la douleur chronique (voire même aiguë) post chirurgicale. Toutefois cette recommandation est basée sur la physiopathologie qui considère que toute douleur chronique soit de type neuropathique. Par ailleurs les études ne montrent pas la supériorité d'un produit anticonvulsivant à un autre [31, 130, 131]. Nous n'avons pas utilisé un anticonvulsivant dans l'analgésie multimodale appliquée dans notre protocole.

Une prise en charge idéale et complète de la douleur aiguë ou chronique ne devrait pas négliger les facteurs de risque qui prédisent largement l'apparition et l'évolution de la maladie douloureuse. En d'autres termes, « *prévenir la douleur qui engendre la douleur constitue un concept crucial au cœur de nombreux problèmes douloureux que l'on a laissés indûment se chroniciser* » [6]. Globalement les facteurs de risque peuvent être groupés entre facteurs liés au patient et facteurs d'ordre médical. Parmi les facteurs liés au patient il est primordial de noter les facteurs psychologiques et les facteurs génétiques. En fait plusieurs études ont montré la forte relation qui existe entre l'anxiété préopératoire, influencée par les pensées et les croyances négatives envers la douleur et ses conséquences, et la douleur aiguë postopératoire [17, 132-134]. Par contre les études sur les effets des facteurs psychosociaux sur la douleur chronique postchirurgie sont relativement rares [17]. Peters et al [135] ont étudié les facteurs somatiques et psychologiques prédictifs d'une mauvaise évolution en post chirurgie. Ils ont trouvé que la durée de l'opération (plus que trois heures) et la sévérité de la douleur en postopératoire immédiat constituent les deux principaux facteurs somatiques prédictifs d'un mauvais pronostic. Parmi les facteurs

psychologiques étudiés ils ont trouvé que l'anxiété et la peur de la chirurgie sont associées à une mauvaise guérison, donc à plus de douleurs et à une mauvaise qualité de vie, alors que l'optimisme est associé au meilleur pronostic et à meilleure qualité de vie. Dans une étude de la qualité de vie des patients souffrant de douleur chronique et suivis dans des unités universitaires multidisciplinaires de traitement de la douleur, Lamé et al ont montré que quand il s'agit de douleur chronique la qualité de vie est plutôt affectée par des facteurs cognitifs, tel que la peur de la douleur et le «catastrophisme» de la douleur, que par l'intensité de la douleur elle-même (8). Keeley et al ont trouvé des résultats similaires [136]. Cette divergence dans les résultats et les interprétations (entre ceux qui relient la DCPC à l'intensité de la douleur aiguë postopératoire et ceux qui sont en faveur d'une situation essentiellement psychologique) montre la nécessité de mener des études futures pour bien explorer l'influence des facteurs psychologiques sur la douleur chronique et en particulier la DCPC. Dans sa revue sur la douleur chronique post chirurgicale, Macrae [17] a proposé la modification des instruments utilisés pour mesurer les variables psychologiques pour qu'elles soient compatibles avec le type de la chirurgie proposée et ses circonstances. Il a donné l'exemple d'une chirurgie de remplacement totale de la hanche suite à une ostéoarthrite chronique et la thoracotomie pour un cancer des poumons. Il est clair que les facteurs psychologiques y sont très différents et leurs influences le sont aussi.

Dans un récent article sur la valeur de l'évaluation psychologique des patients subissant une chirurgie de la main, Vranceanu et Ring [27] ont discuté différents instruments d'évaluation de l'état psychologique des patients. Ils ont conclu que l'usage de ces mesures pourrait aider le prestataire de soins de santé à traiter les sujets sensibles. Toutefois la participation d'une équipe multidisciplinaire (des chirurgiens, des physiothérapeutes, des psychologues,... etc.) serait indispensable pour la réussite de cette approche.

Dans notre étude nous avons trouvé que l'impact de la douleur, sur la qualité du travail, la qualité du sommeil et la concentration, était moindre chez le groupe Analgésie périopératoire optimale que chez le groupe Traitements analgésiques usuels.. Par contre, l'étude n'a pas révélé une différence significative entre ces deux groupes concernant l'humeur et la qualité de vie. Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que la QDV est surtout liée à des facteurs cognitifs plutôt qu'à l'intensité de la douleur (voir explication plus-haut). La non amélioration de l'état de l'humeur associée à des bonnes qualités de sommeil, du travail et de concentration, devrait être prise avec précaution (surtout en remarquant l'aspect presque identique de la courbe d'évolution de l'impact de la douleur sur le sommeil et l'humeur, figures 6 et 7) et exige une étude avec un échantillon plus large et une durée de suivi plus longue pour confirmer ou infirmer ce résultat. Une autre interprétation aussi plausible est basée sur le type de la chirurgie (la trapéziectomie) relativement simple, ce qui pourrait, dans certaines limites, expliquer l'absence d'une grande influence de l'état psychologique des patients dans les deux groupes, vue l'absence d'une grande anxiété envers la chirurgie en préopératoire.

En conclusion, une analgésie préventive efficace dépendrait de plusieurs facteurs associés :

1. la nature et la durée de la chirurgie. Une chirurgie non mutilante, avec préservation des nerfs, et d'une durée relativement courte, se complique moins d'un DCPC
2. la nature de l'organe opéré et l'étendue du tissu lésé
3. le moment de la délivrance de l'analgésie, en pré- ou postopératoire
4. la durée de la période de couverture analgésique postopératoire
5. le type des produits analgésique utilisés
6. le dosage de chaque produit analgésique

7. l'état émotionnel et psychosocial du patient en préopératoire
8. l'existence ou non des maladies douloureuses antérieures
9. les caractères génétiques qui régissent la perception douloureuse du patient
10. la préparation préopératoire (bonne forme physique, pas d'obésité, un régime alimentaire équilibré, une atténuation du stress)

Il est clair qu'il est bien difficile de contrôler tous ces facteurs en même temps dans une même étude clinique, mais le fait de les connaître permet de les rechercher, de les mettre en évidence et d'optimiser l'analgésie préventive périopératoire pour chaque patient, afin d'assurer des meilleurs résultats dans la prise en charge de la douleur chronique postchirurgicale.

8. Les forces et les faiblesses de l'étude

8.1. Les forces :

1. il s'agit de la première étude de type essai clinique randomisé à double insu qui traite l'effet d'une préparation analgésique optimale sur l'évolution de la douleur post chirurgicale dans la chirurgie de la main
2. le type de l'étude permet de contrôler les variables confondantes et de minimiser les différents biais entre les deux groupes. Une des forces importantes revient au fait qu'un seul type de chirurgie a été pratiqué au même centre chirurgical et par la même équipe chirurgicale et anesthésique.
3. cette étude a permis d'évaluer l'analgésie prolongée par bloc régional
4. la durée de suivie de six mois en postopératoire est suffisante pour en conclure des résultats solides.
5. la rareté des études évaluant l'effet de l'analgésie sur le fonctionnement de la main en postopératoire.

8.2. Les faiblesses

1. les résultats ne peuvent être généralisés à d'autres modalités de chirurgie de la main car un seul type de chirurgie a été pratiqué
2. l'étude s'est déroulée dans un seul centre de recherche, d'où la nécessité d'autres études dans d'autres centres afin de confirmer nos résultats.
3. la taille de l'échantillon est relativement faible
4. la consommation des antalgiques en postopératoire n'était pas évaluée

5. pour les patients qui ont continué à éprouver de la douleur après les six mois de suivi, une évaluation plus profonde de ce groupe serait nécessaire.

9. Conclusion

Notre étude appuie l'hypothèse qu'une préparation analgésique multimodale périopératoire est essentielle pour réduire l'intensité de la douleur postopératoire aiguë et chronique. Elle montre aussi qu'une bonne prise en charge de la douleur contribue à l'amélioration de certaines composantes des activités de la vie quotidienne des patients et aussi sur la qualité de leur de vie. Par ailleurs elle se démarque par le fait qu'elle soit la seule étude de type essai randomisé, qui s'intéresse à la douleur chronique postchirurgie de la main. Elle montre que, même pour des chirurgies jugées mineures, des bonnes préparations analgésiques préventives et périopératoires sont toujours recommandées pour diminuer le risque de la sensibilisation nerveuse et par conséquence réduire le risque de développement de douleur chronique. Enfin notre étude donne une estimation de la fréquence de développement de la DCPC dans les chirurgies de la main.

Références

1. Moulin, D.E., et al., *Chronic pain in Canada--prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia*. Pain Res Manag, 2002. 7(4): p. 179-84.
2. Dobkin, P. and L.J. Boothroyd. Prise en charge de la douleur chronique (non cancéreuse). Organisation des services de santé. 2006 [cited novembre,2008]; ETMIS:[Available from:
<http://www.aetmis.gouv.qc.ca/site/download.php?f=9b90bdb6036926162c2544b4685fdf64>.
3. A.A.O.P. *AAPM Facts and Figures on Pain*. 2009 [cited 2009 avril]; Available from: <http://www.painmed.org/patient/facts.html>.
4. Thompson, E.N., *Chronic pain*. Can J Anaesth, 1997. 44(3): p. 243-6.
5. Statistique and Canada, Aperçu de l'Enquête nationale sur la santé de la population 1994-1995, Catalogue 82-567.
6. Choinière, M. *Le traitement inadéquat de la douleur: un fléau insidieux*. 2003 [cited juin 2008]; Available from:
<http://www.fmoq.org/Documents/MedecinDuQuebec/juin-2003/045-048CHOINIERE0603.pdf>.
7. Galvez, R., et al., *Cross-sectional evaluation of patient functioning and health-related quality of life in patients with neuropathic pain under standard care conditions*. Eur J Pain, 2007. 11(3): p. 244-55.
8. Lame, I.E., et al., *Quality of life in chronic pain is more associated with beliefs about pain, than with pain intensity*. Eur J Pain, 2005. 9(1): p. 15-24.

9. Smith, B.H., et al., *Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community*. Clin J Pain, 2007. **23**(2): p. 143-9.
10. Kemler, M.A. and C.A. Furnee, *The impact of chronic pain on life in the household*. J Pain Symptom Manage, 2002. **23**(5): p. 433-41.
11. Cousins, M.J., F. Brennan, and D.B. Carr, *Pain relief: a universal human right*. Pain, 2004. **112**(1-2): p. 1-4.
12. Knaggs, R.D., D. Scott, and R. Shakur, *Providing effective pain management*. British Journal of Hospital Medicine, 2008. **69**(8 MMC Supp): p. M120 - M122.
13. Nelemans, P.J., et al., *Injection therapy for subacute and chronic benign low back pain*. Spine, 2001. **26**(5): p. 501-15.
14. Carette, S., et al., *Epidural corticosteroid injections for sciatica due to herniated nucleus pulposus*. N Engl J Med, 1997. **336**(23): p. 1634-40.
15. Melzack, R. and P.D. Wall, *Pain mechanisms: a new theory*. Science, 1965. **150**(699): p. 971-9.
16. Merskey, K. and N. Bogduk, eds. *Classification of Chronic Pain, Second Edition*. 1994, IASP Press: Seattle. 209-14.
17. Macrae, W.A., *Chronic post-surgical pain: 10 years on*. Br J Anaesth, 2008. **101**(1): p. 77-86.
18. Perkins, F.M. and H. Kehlet, *Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors*. Anesthesiology, 2000. **93**(4): p. 1123-33.
19. Jenkins, J.T. and P.J. O'Dwyer, *Inguinal hernias*. BMJ, 2008. **336**(7638): p. 269-72.
20. Crombie, I.K., H.T. Davies, and W.A. Macrae, *Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic*. Pain, 1998. **76**(1-2): p. 167-71.

21. Diatchenko, L., et al., *Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition*. Hum Mol Genet, 2005. **14**(1): p. 135-43.
22. Devor, M., *Evidence for heritability of pain in patients with traumatic neuropathy*. Pain, 2004. **108**(1-2): p. 200-1; author reply 202.
23. Kehlet, H., T.S. Jensen, and C.J. Woolf, *Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention*. Lancet, 2006. **367**(9522): p. 1618-25.
24. Kalso, E., K. Perttunen, and S. Kaasinen, *Pain after thoracic surgery*. Acta Anaesthesiol Scand, 1992. **36**(1): p. 96-100.
25. Richardson, J., et al., *Post-Thoracotomy neuralgia*. Pain Clin, 1994. **7**: p. 87-97.
26. Katz, J., et al., *Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain*. Clin J Pain, 1996. **12**(1): p. 50-5.
27. Vranceanu, A.M. and D. Ring, *Value of psychological evaluation of the hand surgical patient*. J Hand Surg [Am], 2008. **33**(6): p. 985-7.
28. Hoffman, B.M., et al., *Meta-analysis of psychological interventions for chronic low back pain*. Health Psychol, 2007. **26**(1): p. 1-9.
29. Flor, H., T. Fydrich, and D.C. Turk, *Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers: a meta-analytic review*. Pain, 1992. **49**(2): p. 221-30.
30. *Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management*. Anesthesiology, 2004. **100**(6): p. 1573-81.
31. Gilron, I., *Review article: the role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to-bedside perspective*. Can J Anaesth, 2006. **53**(6): p. 562-71.

32. Kushner, D.M., et al., *Use of a bupivacaine continuous wound infusion system in gynecologic oncology: a randomized trial*. *Obstet Gynecol*, 2005. **106**(2): p. 227-33.
33. Parker, R.D., et al., *Efficacy of continuous intra-articular bupivacaine infusion for postoperative analgesia after anterior cruciate ligament reconstruction: a double-blinded, placebo-controlled, prospective, and randomized study*. *Am J Sports Med*, 2007. **35**(4): p. 531-6.
34. Fischer, H.B., et al., *A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty*. *Anaesthesia*, 2008. **63**(10): p. 1105-23.
35. Aida, S., *The challenge of preemptive analgesia* .*Pain Clinical Updates*, 2005. **XIII**: p. 1-4.
36. Dahl, J.B. and S. Moiniche, *Pre-emptive analgesia*. *Br Med Bull*, 2004. **71**: p. 13-27.
37. Eisenach, J.C., *Preventing chronic pain after surgery: who, how, and when?* *Reg Anesth Pain Med*, 2006. **31**(1): p. 1-3.
38. Moiniche, S., H. Kehlet, and J.B. Dahl, *A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia*. *Anesthesiology*, 2002. **96**(3): p. 725-41.
39. Kissin, I., *Preemptive analgesia at the crossroad*. *Anesth Analg*, 2005. **100**(3): p. 754-6.
40. Schroeder, L.E., T.T. Horlocker, and D.R. Schroeder, *The efficacy of axillary block for surgical procedures about the elbow*. *Anesth Analg*, 1996. **83**(4): p. 747-51.
41. Bouaziz, H., et al., *The use of a selective axillary nerve block for outpatient hand surgery*. *Anesth Analg*, 1998. **86**(4): p. 746-8.

42. Gandy, C.L., *Anesthesia for Dupuytren's contracture*. Hand Clin, 1991. **7**(4): p. 695-704; discussion 705-6.
43. Grape, S. and M.R. Tramer, *Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain?* Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2007. **21**(1): p. 51-63.
44. Reichert, J.A., et al., *Peripheral and preemptive opioid antinociception in a mouse visceral pain model*. Pain, 2001. **89**(2-3): p. 221-7.
45. Mao, J. and L.L. Chen, *Gabapentin in pain management*. Anesth Analg, 2000. **91**(3): p. 680-7.
46. Field, M.J., et al., *Evaluation of gabapentin and S-(+)-3-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain*. J Pharmacol Exp Ther, 1997. **282**(3): p. 1242-6.
47. Danelli, G., et al., *Ipsilateral shoulder pain after thoracotomy surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of infiltrating the phrenic nerve with 0.2%wt/vol ropivacaine*. Eur J Anaesthesiol, 2007. **24**(7): p. 596-601.
48. Montazeri, K., P. Kashefi, and A. Honarmand, *Pre-emptive gabapentin significantly reduces postoperative pain and morphine demand following lower extremity orthopaedic surgery*. Singapore Med J, 2007. **48**(8): p. 748-51.
49. Ng, A., et al., *The analgesic effects of intraperitoneal and incisional bupivacaine with epinephrine after total abdominal hysterectomy*. Anesth Analg, 2002. **95**(1): p. 158-62, table of contents.
50. Lowenstein, L., et al., *Preoperative analgesia with local lidocaine infiltration for abdominal hysterectomy pain management*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2008. **136**(2): p. 239-42.

51. Ong, C.K., et al., *The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis*. *Anesth Analg*, 2005. **100**(3): p. 757-73, table of contents.
52. Bong, C.L., et al., *Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005. **19**(6): p. 786-93.
53. Estebe, J.P., et al., *Sciatic nerve block with bupivacaine-loaded microspheres prevents hyperalgesia in an inflammatory animal model*. *Can J Anaesth*, 2002. **49**(7): p. 690-3.
54. Pogatzki-Zahn, E.M. and P.K. Zahn, *From preemptive to preventive analgesia*. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006. **19**(5): p. 551-5.
55. Myles, P.S. and I. Power, *Clinical update: postoperative analgesia*. *Lancet*, 2007. **369**(9564): p. 810-2.
56. U.L.P., F.d.m.-. (2003) *Bases neurophysiologiques des douleurs, composantes des douleurs* **Volume**,
57. Woolf, C.J. and M.W. Salter, *Neuronal plasticity: increasing the gain in pain*. *Science*, 2000. **288**(5472): p. 1765-9.
58. Bhawe, G. and R.W.t. Gereau, *Posttranslational mechanisms of peripheral sensitization*. *J Neurobiol*, 2004. **61**(1): p. 88-106.
59. Julius, D. and A.I. Basbaum, *Molecular mechanisms of nociception*. *Nature*, 2001. **413**(6852): p. 203-10.
60. Besson, J.M., *The neurobiology of pain*. *Lancet*, 1999. **353**(9164): p. 1610-5.
61. Harvey, R.J., et al., *GlyR alpha3: an essential target for spinal PGE2-mediated inflammatory pain sensitization*. *Science*, 2004. **304**(5672): p. 884-7.

62. Samad, T.A., et al., *Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity*. *Nature*, 2001. **410**(6827): p. 471-5.
63. Cousins, M.J., *John J. Bonica distinguished lecture. Acute pain and the injury response: immediate and prolonged effects*. *Reg Anesth*, 1989. **14**(4): p. 162-79.
64. Woolf, C.J. and M.S. Chong, *Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization*. *Anesth Analg*, 1993. **77**(2): p. 362-79.
- 65.Coderre, T.J., et al., *Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence*. *Pain*, 1993. **52**(3): p. 259-85.
66. Gatt, M.T., *[Pain perioperative in surgery of the hand]*. *Chir Main*, 2006. **25**(3-4): p. 119-25.
67. DeLeo, J.A. and R.P. Yeziarski, *The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain*. *Pain*, 2001. **90**(1-2): p. 1-6.
68. Marchand, F., M. Perretti, and S.B. McMahon, *Role of the immune system in chronic pain*. *Nat Rev Neurosci*, 2005. **6**(7): p. 521-32.
69. Backonja, M.M., et al., *Altered cytokine levels in the blood and cerebrospinal fluid of chronic pain patients*. *J Neuroimmunol*, 2008. **195**(1-2): p. 157-63.
70. Uceyler, N., et al., *Differential expression patterns of cytokines in complex regional pain syndrome*. *Pain*, 2007. **132**(1-2): p. 195-205.
71. Uceyler, N., et al., *Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies*. *Neurology*, 2007. **69**(1): p. 42-9.
72. Zhuo, M., *Neuronal mechanism for neuropathic pain*. *Mol Pain*, 2007. **3**: p. 14.

73. Fundytus, M.E. and T.J. Coderre, *Effect of activity at metabotropic, as well as ionotropic (NMDA), glutamate receptors on morphine dependence*. Br J Pharmacol, 1994. **113**(4): p. 1215-20.
74. Woolf, C.J. and S.W. Thompson, *The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states*. Pain, 1991. **44**(3): p. 293-9.
75. McCormack, K., *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing*. Pain, 1994. **59**(1): p. 9-43.
76. Qin, N., et al., *Molecular cloning and characterization of the human voltage-gated calcium channel alpha(2)delta-4 subunit*. Mol Pharmacol, 2002. **62**(3): p. 485-96.
77. Coderre, T.J. and R. Melzack, *The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury*. J Neurosci, 1992. **12**(9): p. 3665-70.
78. Honore, P., et al., *Concomitant administration of morphine and an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist profoundly reduces inflammatory evoked spinal c-Fos expression*. Anesthesiology, 1996. **85**(1): p. 150-60.
79. Shipton, E., *Post-surgical neuropathic pain*. ANZ J Surg, 2008. **78**(7): p. 548-55.
80. Subramaniam, K., B. Subramaniam, and R.A. Steinbrook, *Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review*. Anesth Analg, 2004. **99**(2): p. 482-95, table of contents.
81. Brown, D.L., ed. *Atlas of regional anesthesia*. 1992, W.B. Saunders Co., : Philadelphia.
82. IPCS-INCHEM. *Bupivacaine, pharmacologie et toxicité*. 2009 [cited 23-april-2009]; Available from:

<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim085fr.htm#SectionTitle:7.1%20%20Mode%20d'action>.

83. de La Coussaye, J.E., J. Brugada, and M.A. Allesie, *Electrophysiologic and arrhythmogenic effects of bupivacaine. A study with high-resolution ventricular epicardial mapping in rabbit hearts*. *Anesthesiology*, 1992. **77**(1): p. 132-41.
84. Banerjee, S.S., et al., *The efficacy of continuous bupivacaine infiltration following arthroscopic rotator cuff repair*. *Arthroscopy*, 2008. **24**(4): p. 397-402.
85. Singelyn, F.J., S. Seguy, and J.M. Gouverneur, *Interscalene brachial plexus analgesia after open shoulder surgery: continuous versus patient-controlled infusion*. *Anesth Analg*, 1999. **89**(5): p. 1216-20.
86. Ware, J.E., et al., eds. *SF-36 Health Survey - Manual and Interpretation Guide*. 1993, The Health Institute, New England Medical Center: Boston.
87. Kalantar-Zadeh, K., et al., *Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis*. *J Am Soc Nephrol*, 2001. **12**(12): p. 2797-806.
88. Keller, S.D., et al., *Testing the equivalence of translations of widely used response choice labels: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment*. *J Clin Epidemiol*, 1998. **51**(11): p. 933-44.
89. Ware, J.E., Jr. and B. Gandek, *Methods for testing data quality, scaling assumptions, and reliability: the IQOLA Project approach. International Quality of Life Assessment*. *J Clin Epidemiol*, 1998. **51**(11): p. 945-52.
90. Cleeland, C.S. and K.M. Ryan, *Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory*. *Ann Acad Med Singapore*, 1994. **23**(2): p. 129-38.
91. TheDASH. *The DASH outcome measure* [cited 2007. 13 june 2007]; Available from: http://www.dash.iwh.on.ca/assets/images/pdfs/DASH_quest06.pdf.

92. Bourbonnais, D. and P. Duval, *Static dynamometer for the measurement of multidirectional forces exerted by the thumb*. Med Biol Eng Comput, 1991. **29**(4): p. 413-8.
93. Bourbonnais, D., et al., *Multidirectional analysis of maximal voluntary contractions of the thumb*. J Hand Ther, 1993. **6**(4): p. 313-8.
94. Mathiowetz, V., et al., *Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations*. J Hand Surg [Am], 1984. **9**(2): p. 222-6.
95. MacDermid, J.C., W. Evenhuis, and M. Louzon, *Inter-instrument reliability of pinch strength scores*. J Hand Ther, 2001. **14**(1): p. 36-42.
96. Macdermid, J.C., et al., *Validity of pulp-to-palm distance as a measure of finger flexion*. J Hand Surg [Br], 2001. **26**(5): p. 432-5.
97. Jebsen, R.H., et al., *An objective and standardized test of hand function*. Arch Phys Med Rehabil, 1969. **50**(6): p. 311-9.
98. Hunter. and J.M., eds. *Essential elements of an upper extremity assessment battery*. 2002, Mosby Edition pp 266-9.
99. Werner, M.U., P. Duun, and H. Kehlet, *Prediction of postoperative pain by preoperative nociceptive responses to heat stimulation*. Anesthesiology, 2004. **100**(1): p. 115-9; discussion 5A.
100. Prosser, R. and W.B. Conolly, *Complications following surgical treatment for Dupuytren's contracture*. J Hand Ther, 1996. **9**(4): p. 344-8.
101. Sennwald, G.R., *Fasciectomy for treatment of Dupuytren's disease and early complications*. J Hand Surg [Am], 1990. **15**(5): p. 755-61.
102. Merskey, K.R. and N. Bogduk, eds. *Classification of chronic pain. Description of thronic pain syndromes and definitions of pain term, second edition*. 1994, IASP press: Seattle. 40-3.

103. Stanton-Hicks, M., et al., *Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy*. Pain, 1995. **63**(1): p. 127-33.
104. Polomano, R.C., et al., *Emerging trends and new approaches to acute pain management*. J Perianesth Nurs, 2008. **23**(1 Suppl): p. S43-53.
105. Smigovec, E., et al., *Regional anesthesia for upper extremity surgery - our experience*. Acta Dermatovenerol Croat, 2008. **16**(1): p. 8-12 (Abstract).
106. Klein, S.M., et al., *Peripheral nerve block techniques for ambulatory surgery*. Anesth Analg, 2005. **101**(6): p. 1663-76.
107. Evans, H., et al., *Peripheral nerve blocks and continuous catheter techniques*. Anesthesiol Clin North America, 2005. **23**(1): p. 141-62.
108. Ilfeld, B.M. and F.K. Enneking, *Continuous peripheral nerve blocks at home: a review*. Anesth Analg, 2005. **100**(6): p. 1822-33.
109. Davis, W.J., R.L. Lennon, and D.J. Wedel, *Brachial plexus anesthesia for outpatient surgical procedures on an upper extremity*. Mayo Clin Proc, 1991. **66**(5): p. 470-3.
110. Cooper, K., H. Kelley, and J. Carrithers, *Perceptions of side effects following axillary block used for outpatient surgery*. Reg Anesth, 1995. **20**(3): p. 212-6.
111. Rawal, N., et al., *Patient-controlled regional analgesia (PCRA) at home: controlled comparison between bupivacaine and ropivacaine brachial plexus analgesia*. Anesthesiology, 2002. **96**(6): p. 1290-6.
112. Carr, D.B., et al., *The impact of technology on the analgesic gap and quality of acute pain management*. Reg Anesth Pain Med, 2005. **30**(3): p. 286-91.
113. Polomano, R.C., et al., *Perspective on pain management in the 21st century*. J Perianesth Nurs, 2008. **23**(1 Suppl): p. S4-14.

114. Mathieu, S., *la lidocaïne intraveineuse dans la réhabilitation postopératoire en chirurgie abdominale majeure* in *Anesthésiologie _Conférences scientifiques*, F.d.m. Département d'anesthésiologie, Université de Montréal, Editor. 2008, SNELL Communication Médicale Inc.
115. Hollmann, M.W. and M.E. Durieux, *Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication?* *Anesthesiology*, 2000. **93**(3): p. 858-75.
116. Koppert, W., et al., *Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery.* *Anesth Analg*, 2004. **98**(4): p. 1050-5, table of contents.
117. Mitchell, S.J., O. Pellett, and D.F. Gorman, *Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations.* *Ann Thorac Surg*, 1999. **67**(4): p. 1117-24.
118. Wang, D., et al., *The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery.* *Anesth Analg*, 2002. **95**(5): p. 1134-41, table of contents.
119. Groudine, S.B., et al., *Intravenous lidocaine speeds the return of bowel function, decreases postoperative pain, and shortens hospital stay in patients undergoing radical retropubic prostatectomy.* *Anesth Analg*, 1998. **86**(2): p. 235-9.
120. Herroeder, S., et al., *Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial.* *Ann Surg*, 2007. **246**(2): p. 192-200.
121. Elia, N., C. Lysakowski, and M.R. Tramer, *Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials.* *Anesthesiology*, 2005. **103**(6): p. 1296-304.

122. Sun, T., et al., *Perioperative versus postoperative celecoxib on patient outcomes after major plastic surgery procedures*. *Anesth Analg*, 2008. **106**(3): p. 950-8, table of contents.
123. White, P.F., et al., *Effect of short-term postoperative celecoxib administration on patient outcome after outpatient laparoscopic surgery*. *Can J Anaesth*, 2007. **54**(5): p. 342-8.
124. Moller, W., et al., *Effect of posttraumatic epidural analgesia on the cortisol and hyperglycaemic response to surgery*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1982. **26**(1): p. 56-8.
125. Omoigui, S., *The biochemical origin of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 - inflammatory profile of pain syndromes*. *Med Hypotheses*, 2007. **69**(6): p. 1169-78.
126. Omoigui, S., *The biochemical origin of pain--proposing a new law of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3--a unifying law of pain*. *Med Hypotheses*, 2007. **69**(1): p. 70-82.
127. Zollinger, P.E., et al., *Clinical outcome of cementless semi-constrained trapeziometacarpal arthroplasty, and possible effect of vitamin C on the occurrence of complex regional pain syndrome*. *Acta Orthop Belg*, 2008. **74**(3): p. 317-22.
128. Zollinger, P.E., et al., *Effect of vitamin C on frequency of reflex sympathetic dystrophy in wrist fractures: a randomised trial*. *Lancet*, 1999. **354**(9195): p. 2025-8.
129. Zollinger, P.E., et al., *Can vitamin C prevent complex regional pain syndrome in patients with wrist fractures? A randomized, controlled, multicenter dose-response study*. *J Bone Joint Surg Am*, 2007. **89**(7): p. 1424-31.
130. Seib, R.K. and J.E. Paul, *Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis*. *Can J Anaesth*, 2006. **53**(5): p. 461-9.

131. Sihoe, A.D., et al., *The use of gabapentin for post-operative and post-traumatic pain in thoracic surgery patients*. Eur J Cardiothorac Surg, 2006. **29**(5): p. 795-9.
132. Munafo, M.R. and J. Stevenson, *Anxiety and surgical recovery. Reinterpreting the literature*. J Psychosom Res, 2001. **51**(4): p. 589-96.
133. Tasmuth, T., A.M. Estlanderb, and E. Kalso, *Effect of present pain and mood on the memory of past postoperative pain in women treated surgically for breast cancer*. Pain, 1996. **68**(2-3): p. 343-7.
134. Jess, P., et al., *Neuroticism in relation to recovery and persisting pain after laparoscopic cholecystectomy*. Scand J Gastroenterol, 1998. **33**(5): p. 550-3.
135. Peters, M.L., et al., *Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention*. Ann Surg, 2007. **245**(3): p. 487-94.
136. Keeley, P., et al., *Psychosocial predictors of health-related quality of life and health service utilisation in people with chronic low back pain*. Pain, 2008. **135**(1-2): p. 142-50.