



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Evaluation prospective de l'incidence et des facteurs de risque de douleurs chroniques post-thoracotomie. Etude de la population de chirurgie thoracique du CHRU de Lille.

Présentée et soutenue publiquement le 20 Juin 2017 à 16 heures
au Pôle Recherche

Par Caroline BRANDT

JURY

Président : Monsieur le Professeur Benoit Tavernier

Assesseurs : Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe

Monsieur le Docteur Emmanuel Robin

Madame le Docteur Sabrina Habchi

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Delphine Deblauwe

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

IASP : International Association for the Study of Pain ou Association Internationale d'Etude de la Douleur

DC : Douleur chronique

DCPO : Douleur chronique postopératoire

DN : Douleur neuropathique

DNPO : Douleur neuropathique postopératoire

DN4 : Questionnaire douleur neuropathique 4

AIVOC : Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration

CPP : Comité de protection des personnes

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

EN : Echelle visuelle numérique

NPSI : Neuropathic Pain Syndrome Inventory

QDSA : Questionnaire de la douleur de Saint Antoine

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

APAIS : Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale

RÉSUMÉ

Contexte : La thoracotomie, pourvoyeuse de lésions nerveuses, présente un risque élevé de douleurs post-chirurgicales aiguës et chroniques. L'incidence importante et l'impact sur la morbidité postopératoire de ces douleurs justifient l'intérêt de stratégies thérapeutiques préventives. Ce travail évalue l'incidence, la typologie et les facteurs de risque de douleurs post-thoracotomie (DPT), dans la population de l'étude « GABATHOMIE », visant à déterminer l'efficacité préventive de la prémédication par gabapentine poursuivie en postopératoire, sur les DPT chroniques (DPTC).

Type d'étude : Etude mono-centrique, prospective, observationnelle en chirurgie thoracique.

Patients et méthodes : L'ensemble des patients, sous analgésie multimodale incluant une péridurale thoracique, bénéficiait d'une évaluation douloureuse régulière par EN et score DN4-interview, au cours du séjour hospitalier puis lors d'une consultation spécialisée à 3 mois de la chirurgie, permettant de caractériser les douleurs aiguës significatives, chroniques et neuropathiques.

Résultats : Parmi les 109 patients analysés, 91 ont bénéficié d'une évaluation à 3 mois, retrouvant une incidence de douleurs chroniques à 61 %. La DPTC était statistiquement liée à la présence de douleurs aiguës significatives (73 % vs 48 %, $p=0,017$). Aucuns autres facteurs habituellement retrouvés dans la littérature n'apparaissent liés à la douleur. Cependant, la présence de DPT, aiguës comme chroniques, impactaient significativement la qualité de vie globale des patients à 3 mois de la chirurgie.

Conclusion : La DPTC constitue un problème de santé publique par sa fréquence et son caractère invalidant. Sa prise en charge précoce et multidisciplinaire devrait proposer des stratégies individualisées, associant mesures préventives et thérapeutiques.

(245 mots)

Mots-clés : thoracotomie, douleur aiguë, douleur chronique, facteurs de risque, qualité de vie.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| I. INTRODUCTION | 7 |
| II. PATIENTS ET METHODES | 12 |
| A. Population étudiée | 12 |
| 1. Critères d'inclusion | 12 |
| 2. Critères d'exclusion | 12 |
| B. Objectifs de l'étude | 14 |
| 1. Objectif principal | 14 |
| 2. Objectifs secondaires | 14 |
| C. Déroulement de la recherche | 14 |
| D. Critères de jugement | 16 |
| E. Données recueillies | 16 |
| 1. Données préopératoires | 16 |
| 2. Données peropératoires | 17 |
| 3. Données postopératoires | 18 |
| F. Ethique et consentement | 19 |
| G. Analyse statistique | 19 |
| H. Protocole GABATHOMIE | 20 |
| III. RESULTATS | 22 |
| A. Analyse descriptive globale | 23 |
| B. Analyses comparatives | 23 |
| 1. Incidence et facteurs de risque de douleurs chroniques | 23 |
| 2. Incidence et facteurs de risque de douleurs aiguës significatives | 26 |
| 3. Douleurs chroniques neuropathiques | 29 |

| | |
|---|-----------|
| IV. DISCUSSION | 33 |
| A. Les douleurs chroniques | 33 |
| B. Les douleurs aiguës significatives | 36 |
| C. Les douleurs neuropathiques | 38 |
| D. La qualité de vie | 39 |
| E. Limites de l'étude | 41 |
| F. Perspectives | 44 |
| V. CONCLUSION | 46 |
| VI. BIBLIOGRAPHIE | 47 |
| VII. ANNEXES | 54 |
| A. Protocole GABATHOMIE | 54 |
| B. Echelle Numérique Simple | 62 |
| C. Score DN4-interview | 63 |
| D. Questionnaire QDSA | 64 |
| E. Questionnaire NPSI | 65 |
| F. Cartographie aux poils de Von Frey 60g et 300g | 68 |
| G. Echelle de qualité de vie EQ-5D-5L | 69 |
| H. Modèle biopsychosocial | 71 |

I. INTRODUCTION

La douleur est définie par l'International Association for the Study of Pain (IASP) comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle, potentielle ou décrite en ces termes » [1]. Selon le profil évolutif et les caractéristiques sémiologiques se distinguent plusieurs types de douleurs, nociceptives ou neuropathiques : les douleurs aiguës ou précoces, liées à une atteinte tissulaire directe et associées à des manifestations neurovégétatives et les douleurs chroniques. Dans certains cas, ces douleurs peuvent être secondaires à une chirurgie, dont plusieurs types sont particulièrement pourvoyeurs de lésions nerveuses et plus à risques de douleurs post-opératoires aiguës intenses et chroniques [2].

La lésion nerveuse constitue un élément essentiel du développement de la douleur post-chirurgicale [3,4]. Les douleurs aiguës post-opératoires incluent une composante nociceptive ou inflammatoire, liée à la dissection chirurgicale et une composante neuropathique, liée à l'atteinte des nerfs [5]. Outre des lésions nerveuses directes responsables d'une douleur par excès de nociception, la chronicisation de la douleur impliquerait un phénomène de sensibilisation, à la fois périphérique et central. En périphérie, les nocicepteurs, sensibilisés puis amplifiés par les médiateurs de l'inflammation produits au niveau du site opératoire, participent à l'hyperalgésie primaire, majorant les douleurs précoces et la consommation d'analgésiques, opioïdes ou non. La sensibilisation centrale fait appel à l'amplification de la perception douloureuse initiale, entraînant, à terme, des modifications structurelles des neurones

du système nerveux central, à l'origine de la pérennisation des douleurs post-opératoires et de l'hyperalgésie secondaire [5,6]. La plasticité cérébrale permettrait à ces modifications, au départ réversibles, de se fixer jusqu'à devenir profondes et irréversibles [7]. La récurrence de douleurs, plus ou moins intenses, sans étiologie identifiée ni continuité avec la situation préopératoire et persistant au delà de 3 mois après la chirurgie définit la douleur chronique postopératoire (DCPO) selon l'IASP [1]. A ceci, la HAS ajoute la répercussion sur les activités quotidiennes et la réponse insuffisante au traitement [8], susceptibles de provoquer un retentissement médico-psycho-socio-économique important [8,9].

La chirurgie thoracique, et en particulier la thoracotomie, fait partie des procédures à risque élevé de douleurs post-chirurgicales aiguës et chroniques [3,10]. En effet, la thoracotomie postéro-latérale permet l'ouverture de la cavité thoracique après incision de la peau, section ou désinsertion des muscles (grand dorsal et grand dentelé), et abord de l'espace intercostal associé ou non à des résections costales et nerveuses [11]. Au cours de ce geste, les nerfs intercostaux peuvent être endommagés par traumatisme chirurgical direct lors de l'ouverture ou de la fermeture du thorax ou par compression par les écarteurs thoracique de Finochietto [12]. Malgré une prise en charge multimodale de la douleur péri-opératoire, incluant une analgésie locorégionale [13,14], l'incidence des DC après thoracotomie, d'estimation difficile, reste élevée et varie de 22 à 68 % selon les études [15–17].

Afin d'optimiser la prise en charge des thoracotomies, l'analgésie multimodale recommandée associe donc une analgésie systémique à une technique d'anesthésie locorégionale (ALR), de type péridurale thoracique ou bloc para-vertébral [14]. L'analgésie péridurale, initiée avant l'incision chirurgicale et entretenue jusqu'au postopératoire, pourrait réduire le syndrome douloureux post-thoracotomie à court et long terme [18,19]. Par ailleurs, une analgésie postopératoire inadaptée conduirait à des complications respiratoires et infectieuses pouvant entraîner une morbidité supplémentaire significative [20]. Selon certains travaux, la présence de douleurs post-chirurgicales aiguës serait également corrélée à la survenue de DC après thoracotomie [21,22]. Une analgésie adaptée et efficace sur les douleurs post-thoracotomie, permettrait l'amélioration de la réhabilitation postopératoire précoce et la diminution de l'incidence des complications pulmonaires [23,24], pouvant justifier l'instauration d'une analgésie préemptive en chirurgie thoracique. Tenant compte de l'ensemble de ces données et dans l'intention de proposer une prise en charge précoce et adaptée de la douleur, les recommandations formalisées d'experts de la SFAR suggèrent l'intérêt de la recherche péri-opératoire des facteurs de risque de chronicisation de la douleur mais aussi du dépistage de la douleur post-opératoire inhabituelle ou à caractère neuropathique [25].

L'IASP définit la DN comme « la conséquence directe d'une lésion ou maladie affectant le système somato-sensoriel » [1]. Cette douleur se caractérise par des sensations anormales douloureuses (brûlures, décharges électriques) ou non (paresthésie, engourdissement, prurit) associées à l'examen clinique, à une dysesthésie (hypo ou hyper-esthésie) ou une allodynie (douleur induite par un stimulus

non douloureux). Son diagnostic purement clinique, est facilité par l'utilisation d'outils de dépistage validés, identifiant ces caractéristiques sémiologiques, dont fait partie le DN4 [26]. D'après Maguire et al., l'incidence des symptômes à caractère neuropathique post-thoracotomie, évalués individuellement, fluctuerait de 35 à 83 % des cas [27]. Ces douleurs, peu sensibles aux antalgiques usuels, font appel, en première intention, à l'utilisation de molécules anti-hyperalgésiques, auxquelles appartiennent certains antiépileptiques et antidépresseurs. Ainsi, la gabapentine a démontré, outre sa bonne tolérance clinique, un effet bénéfique sur les DC après thoracotomie [28,29]. De plus, l'effet sédatif de cette molécule permet de la proposer en prémédication d'un geste chirurgical [30]. D'autre part, l'atteinte d'une concentration plasmatique optimale nécessiterait l'administration de plusieurs doses de gabapentine, en raison d'une absorption intestinale saturable [31]. Ces propriétés pharmacologiques, associées à la nécessité de prise en charge de l'hyperalgésie aiguë, appuient l'intérêt potentiel de l'administration péri-opératoire prolongée de gabapentine. Dans ce contexte, la prémédication par gabapentinoïdes, poursuivie plusieurs jours après l'intervention, permettrait une diminution significative des DCPO [32]. Considérant ces données, la Société Américaine d'Anesthésiologie (ASA) recommande la prémédication par gabapentine, poursuivie durant 14 jours, à raison de 600 mg 3 fois par jour, en cas de chirurgie pourvoyeuse de DPC aiguës intenses ou de DC fréquentes [33]. Cependant, les données de la littérature actuelle ne renseignent pas la dose et la durée d'administration optimales. Dans cette démarche de prévention des DC, se déroule actuellement dans le service de chirurgie thoracique du CHRU de Lille, l'étude monocentrique prospective randomisée et en double insu « GABATHOMIE ».

Ce projet vise à évaluer l'effet de l'administration de 1200mg de gabapentine, en prémédication et poursuivie jusqu'au 10ème jour post-opératoire, sur la fréquence des DC trois mois après thoracotomie [**Annexe A**].

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'incidence et les facteurs de risque de douleurs chroniques post-thoracotomie, indépendamment de l'administration préemptive de gabapentine ou non, dans la population de l'essai thérapeutique « GABATHOMIE ». De manière secondaire, cette étude s'intéresse aux incidences et aux facteurs de risque de douleurs aiguës significatives et de douleurs chroniques neuropathiques.

II. PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective, observationnelle et mono-centrique, menée au sein du service de chirurgie thoracique du CHRU de Lille, sur une période de 13 mois, de Septembre 2015 à Octobre 2016.

A. Population étudiée

La population étudiée est celle de l'essai thérapeutique « GABATHOMIE », évaluant l'intérêt de l'administration péri-opératoire de gabapentine sur les douleurs chroniques après thoracotomie. Cette étude prospective, randomisée contre placebo et en double insu, actuellement en cours dans le service de chirurgie thoracique du CHRU de Lille, sera décrite dans le paragraphe correspondant.

1. Critères d'inclusion

- Patients âgés de plus de 18 ans,
- Patients volontaires ayant été informés et inclus dans l'étude « GABATHOMIE »,
- Patients bénéficiant d'une thoracotomie pour résection de parenchyme pulmonaire, dans le service de chirurgie thoracique du CHRU de Lille, de Septembre 2015 à Octobre 2016.

2. Critères d'exclusion

- Opposition à la participation à l'étude « GABATHOMIE »,

- Patients répondants aux critères de non inclusion de l'étude « GABATHOMIE » :
 - Thoracoscopie seule,
 - Chirurgie palliative,
 - Pariéctomie (résection costale ou tumeur intercostale),
 - Thoracotomie avec talcage,
 - Pleurectomie étendue (chirurgie du mésothéliome, du pneumothorax et de l'emphysème)
 - Ostéosynthèse costale après traumatisme thoracique,
 - Thoracotomie pour pleurésie purulente,
 - Antécédent de chirurgie thoracique homolatérale,
 - Traitement préopératoire par anti-hyperalgésiques (antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques, gabapentine, ...) ou par morphiniques,
 - Douleur neuropathique antérieure à l'inclusion,
 - Contre-indication à la péridurale thoracique,
 - Antécédent de toxicomanie,
 - Antécédent d'insuffisances rénale, cardiaque ou hépatique sévères,
 - Patients incapables majeurs,
- Femme enceinte ou allaitante,
- Personnes privées de liberté, sous tutelle/curatelle,
- Non assurés sociaux.

B. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'incidence et les facteurs de risque de douleurs chroniques post-thoracotomie à 3 mois de la chirurgie, indépendamment de l'administration péri-opératoire ou non de gabapentine préventive.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- Déterminer l'incidence et les facteurs de risque de douleurs aiguës significatives après thoracotomie,
- Evaluer l'incidence et les facteurs de risque de douleurs chroniques neuropathiques post-thoracotomie à 3 mois.

C. Déroulement de la recherche

Tous les patients inclus dans l'étude « GABATHOMIE » étaient recensés.

Il était choisi d'étudier les 112 premiers patients inclus dans le protocole, pour évaluer l'incidence et les facteurs de risque des douleurs chroniques post-thoracotomie, en s'affranchissant de l'utilisation péri-opératoire de gabapentinoïdes ou non (étude en double insu, actuellement en cours). Ainsi, certaines données colligées dans le cadre de l'essai « GABATHOMIE » n'étaient pas analysées dans ce travail.

L'ensemble des patients inclus bénéficiait d'une anesthésie générale avec intubation par sonde sélective à double lumière (sonde de Carlens®) associée à une analgésie péridurale thoracique, mise en place la veille ou le matin de l'intervention, dans l'espace inter-épineux le plus accessible entre T3 et T7, et induite avant l'incision chirurgicale, par l'administration de lidocaïne 10mg/ml (dose adaptée au poids, à la taille et à l'état hémodynamique du patient). L'anesthésie péridurale était entretenue par l'administration continue d'une solution associant lévobupivacaïne 1,25mg/ml et sufentanil 0,25 µg/ml. L'anesthésie générale était soit obtenue par l'association de propofol et de rémifentanil en AIVOC, soit induite par bolus de propofol et sufentanil et entretenue par anesthésie inhalatoire utilisant exclusivement le sévoflurane, et bolus de sufentanil. De plus, une curarisation adaptée était obtenue par atracurium, cisatracurium ou rocuronium, et monitorée par le train-de-quatre à l'adducteur du pouce. Dans le cadre de l'étude « GABATHOMIE », l'utilisation peropératoire de co-analgésiques intraveineux (kétamine, clonidine, lidocaïne) n'était pas autorisée. La nature de l'intervention et les comorbidités du patient déterminaient l'indication d'une surveillance postopératoire initiale en service de soins intensifs ou de chirurgie conventionnelle.

Dans le cadre de ce protocole, les patients bénéficiaient, de façon systématique, d'une évaluation précise et régulière de la symptomatologie douloureuse au cours de leur séjour hospitalier, puis d'une consultation avec un spécialiste de la douleur, à 3 mois de la chirurgie.

Par ailleurs, les patients répondant aux critères d'exclusion secondaires prévus par le protocole « GABATHOMIE », tels que le drainage thoracique prolongé, la nécessité d'un redrainage thoracique ou d'une ré-intervention, restaient analysés dans ce travail.

D. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la présence d'une douleur chronique, définie par une échelle numérique simple (EN) strictement supérieure à 0, au repos et/ou à la toux, à trois mois de la chirurgie.

Les critères de jugements secondaires étaient :

- Pour les douleurs aiguës : la présence d'une douleur aiguë significative, définie par une EN strictement supérieure à 3 sur 10, au repos et/ou à la toux, à au moins 3 reprises au cours de la première semaine du séjour hospitalier (de J0 à J7 inclus).
- Pour les douleurs chroniques neuropathiques : la présence d'une douleur chronique, définie par une EN strictement supérieure à 0, au repos et/ou à la toux, ET d'un questionnaire DN4 interview strictement supérieur à 2, à trois mois de la chirurgie.

E. Données recueillies

En complément des variables binaires de référence, certains paramètres pré, per et post-opératoires étaient recensés pour chaque patient

1. Données préopératoires

Les variables démographiques recueillies étaient :

- le sexe,
- l'âge,
- l'indice de masse corporelle (IMC),
- le score ASA.

La présence de certains antécédents médicaux était également colligée et regroupait :

- le diabète,
- la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO),
- le tabagisme (actif ou sevré),
- l'exogénose chronique (active ou sevrée),
- la dépression,
- les antécédents d'autres cancers,
- la chimiothérapie néoadjuvante,
- l'exposition professionnelle à l'amiante,
- le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) préopératoire,
- et la diffusion libre du monoxyde de carbone (DLCO) préopératoire.

2. Données peropératoires

a) Anesthésiques

Les données anesthésiques répertoriées étaient :

- la durée de l'anesthésie générale,
- la dose totale de propofol administrée en peropératoire, par voie intraveineuse,
- la dose totale de lévobupivacaïne administrée en peropératoire, par voie péridurale,
- la dose totale de lidocaïne administrée en peropératoire, par voie péridurale,
- la dose totale de sufentanil administrée en peropératoire, par voie péridurale,
- les EN au repos en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI).

b) Chirurgicales

Les données chirurgicales recensées étaient :

- la durée totale de la chirurgie,
- le geste chirurgical réalisé,
- le côté opéré,
- la taille de l'incision de thoracotomie,
- la durée totale d'écartement costal par les écarteurs thoraciques de Finochietto,
- la réalisation ou non d'une costotomie.

3. Données postopératoires

a) Anesthésiques et analgésiques

Les données concernant l'analgésie postopératoire recueillies étaient :

- la dose cumulée de lévobupivacaïne administrée par voie péridurale sur l'ensemble du séjour hospitalier,
- la durée de l'analgésie péridurale (en jours),
- le recours aux morphiniques (défini par la nécessité d'au moins 2 administrations par jour),
- le recours aux AINS (défini par le recours à une administration au cours du séjour hospitalier),
- le score DN4 interview strictement supérieur à 2 à J6 et M3,
- l'échelle de qualité de vie à J-1 et M3,
- l'administration d'un traitement à visée neuropathique durant l'hospitalisation et à 3 mois.

b) Chirurgicales

Les données recensées étaient :

- la durée de drainage thoracique (en jours),
- la nécessité d'une reprise chirurgicale,
- la survenue d'une pneumopathie postopératoire,
- la nécessité d'un drainage thoracique supérieur à 10 jours ou d'un redrainage thoracique,
- la présence d'un drain thoracique (ou redrainage) en l'absence d'analgésie péridurale,
- le ratio entre la durée du drainage thoracique et la durée de la péridurale thoracique,
- le recours à une radiothérapie ou chimiothérapie adjuvante,
- la durée de séjour hospitalier post-opératoire (en jours).

F. Ethique et consentement

Le cadre légal de ce travail reprenait celui de l'étude « GABATHOMIE », bénéficiant de l'approbation éthique du CPP et de l'ANSM. Une déclaration au CNIL était effectuée conformément à la loi informatique et libertés. D'autre part, un consentement éclairé était signé de tous les patients inclus dans l'étude, après lecture et paraphe d'une note d'information claire loyale et appropriée.

G. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées, en totalité, par l'unité de Bio-statistiques du CHRU de Lille, à l'aide du logiciel SAS (version 9.4).

Dans un premier temps, une analyse descriptive des caractéristiques démographiques de la population étudiée a été réalisée. Les variables quantitatives sont présentées en terme de moyenne et d'écart-type en cas de distribution normale ou en terme de médiane et les d'intervalles interquartiles dans le cas contraire. La normalité de la distribution des paramètres quantitatifs a été étudiée graphiquement et par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives sont décrites en terme de fréquence et d'effectifs correspondants.

Une analyse comparative bivariée entre les groupes a ensuite été effectuée. Les variables quantitatives ont été comparées par un test t de Student ou par un test de U-Mann-Whitney, en cas d'écart à la normalité. Les variables qualitatives ont, quant à elles, été comparées par un test de Chi-square, ou par un test de Fisher exact en cas d'effectif théorique faible.

Un seuil de significativité de 5 % ($p\text{-valeur} \leq 0,05$) a été retenu pour toutes les analyses statistiques effectuées.

H. Protocole GABATHOMIE

« GABATHOMIE » est une étude prospective, randomisée et en double insu, visant à inclure 250 patients au total, actuellement conduite dans le service de chirurgie thoracique du CHRU de Lille.

L'intégralité du protocole de l'étude « GABATHOMIE » est disponible en **Annexe A**.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet de l'administration de gabapentine, en prémédication et poursuivie jusqu'au 10ème jour post-opératoire, sur la fréquence des douleurs chroniques trois mois après thoracotomie.

Après inclusion, chaque patient est randomisé puis affilié à l'un des deux groupes de l'étude : contrôle ou expérimental. Dans le groupe contrôle, le patient bénéficie d'une prémédication par hydroxyzine la veille et le jour de l'intervention, puis de l'administration de gélules de placebo durant les dix premiers jours post-opératoires. Par ailleurs, dans le groupe expérimental, le patient reçoit, selon les mêmes modalités et dans le respect du double aveugle, une prémédication par gabapentine puis des gélules de gabapentine en post-opératoire. Ainsi, certains patients bénéficient d'un traitement préemptif par gabapentine et d'autres non, sans qu'il ne soit possible de les différencier avant le terme de l'étude.

Le critère de jugement principal est évalué au cours d'une consultation par un spécialiste de la douleur, à 3 mois après la chirurgie. Ainsi, l'appréciation qualitative et quantitative de la douleur chronique recherche :

- l'EN au repos et à la toux [**Annexe B**],
- les questionnaires DN4, QDSA et NPSI [**Annexes C, D et E**],
- la présence ou l'introduction d'un éventuel traitement à visée neuropathique,
- une cartographie aux poils de Von Frey de la cicatrice de thoracotomie [**Annexe F**],
- une évaluation de la qualité de vie par le questionnaire 5Q-5D-5L [**Annexe G**].

III. RESULTATS

Cent douze patients ont été inclus de Septembre 2015 à Octobre 2016, et 109 ont été analysés, comme représenté dans le diagramme de flux, **Figure 1**. Quatre-vingt-onze patients, soit 83,5 % de la population totale, ont bénéficié d'une consultation spécialisée de la douleur à 3 mois, permettant l'évaluation de la douleur chronique post-thoracotomie.

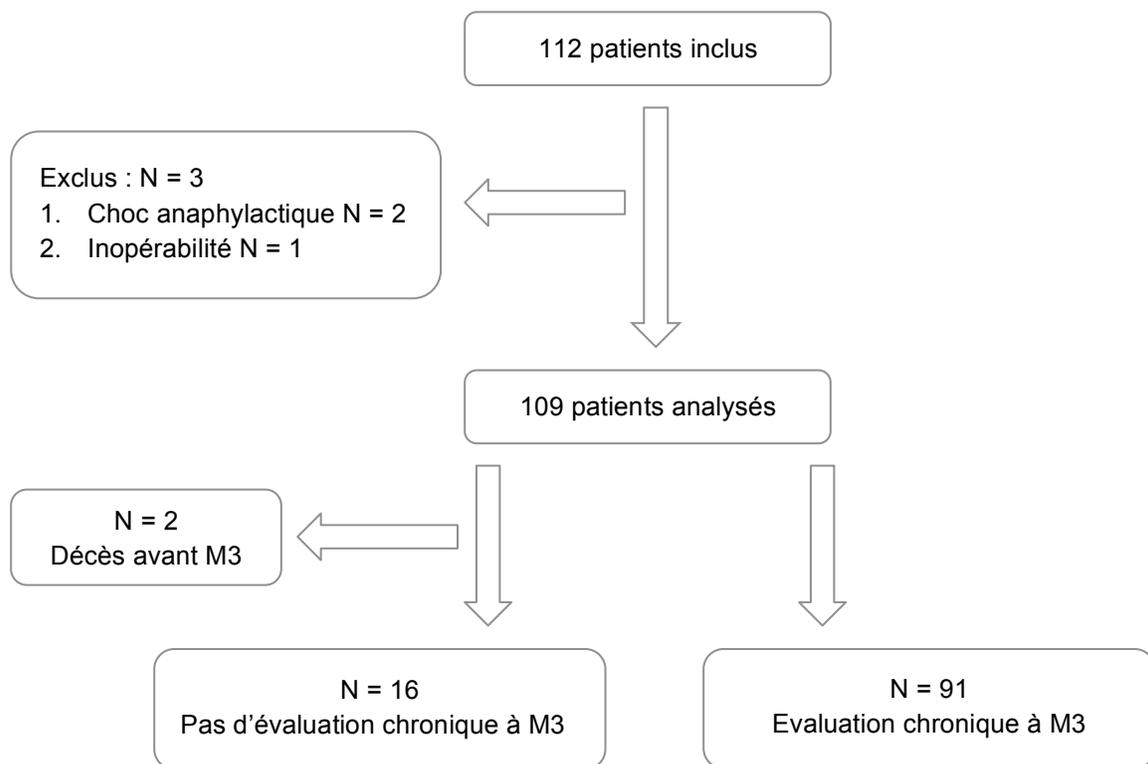


Figure 1 : Diagramme de flux.

A. Analyse descriptive globale

Les **Tableaux 1 et 2** font respectivement état des caractéristiques démographiques, anesthésiques et chirurgicales de la population étudiée.

| Caractéristiques | N = 109 |
|--------------------------------|------------|
| Age (années) | 63 ± 9 |
| Sexe masculin | 76 (70 %) |
| IMC (kg/m ²) | 27 ± 5 |
| Score ASA ≥ 3 | 51 (47 %) |
| Antécédents | |
| BPCO | 29 (26 %) |
| Dépression | 9 (8 %) |
| Diabète | 23 (21 %) |
| Autre cancer | 39 (36 %) |
| Chimio néo-adjuvante | 15 (14 %) |
| Exposition Amiante | 15 (14 %) |
| Tabac | 92 (84 %) |
| Exogénose | 23 (21 %) |
| VEMS (% théo) | 91 ± 23 |
| DLCO (% théo) | 76 ± 18 |
| Qualité de vie avant chirurgie | 80 [70-90] |

Tableau 1 : Caractéristiques de la population.

Les variables continues sont exprimées en moyenne ± déviation standard ou médiane [intervalles interquartiles] et les variables dichotomiques en fréquence (pourcentage).

IMC : indice masse corporelle ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive ; Autre cancer : localisation secondaire pulmonaire ou autre cancer primitif ; VEMS : volume expiratoire maximal par seconde et DLCO : diffusion libre du monoxyde d'azote en % de la théorique.

| Caractéristiques | N = 109 |
|---------------------------------|---------------|
| Données anesthésiques | |
| Durée AG (min) | 280 ± 59 |
| Dose propofol (mg) | 190 [130-211] |
| Dose lidocaïne péridurale (mg) | 100 [80-150] |
| Dose sufentanil péridurale (µg) | 19 [16-26] |
| Dose lévobupivacaïne péri (mg) | 46 [40-63] |
| Données chirurgicales | |
| Durée chirurgie (min) | 189[162-227] |
| Geste hémi-thorax droit | 68 (62 %) |
| Taille incision (cm) | 24 [22-28] |
| Durée pose écarteurs (min) | 111 [83-144] |
| Section de côtes | 66 (60 %) |
| EN repos SSPI | 0 [0-2] |
| Reprise chirurgicale | 15 (14 %) |

Tableau 2 : Caractéristiques chirurgicales et anesthésiques.

B. Analyses comparatives

1. Incidence et facteurs de risque de douleurs chroniques

La définition de la douleur chronique utilisée dans ce travail était la persistance d'une EN strictement supérieure à 0 à 3 mois de la chirurgie thoracique. 61 % de la population étudiée (56 sur 91 patients) répondait à ce critère, au terme de la consultation spécialisée de la douleur.

Le **Tableau 3** permet la comparaison des caractéristiques démographiques, pré et peropératoires en fonction de la présence de « douleurs chroniques » ou non.

| | N = 109 | Absence DC | Douleur chronique | p-valeur |
|------------------------------|----------------|-------------------|--------------------------|-----------------|
| Démographiques | | | | |
| Age (années) | 63 ± 9 | 64 ± 6 | 62 ± 10 | 0,199 |
| Sexe masculin | 76 (70 %) | 22 (63 %) | 42 (75 %) | 0,217 |
| IMC (kg/m ²) | 27 ± 5 | 27 ± 6 | 27 ± 5 | 0,659 |
| Préopératoire | | | | |
| BPCO | 29 (26 %) | 7 (20 %) | 15 (27 %) | 0,462 |
| Tabac | 92 (84 %) | 29 (83 %) | 47 (84 %) | 0,893 |
| Exogénose | 23 (21 %) | 8 (23 %) | 11 (19 %) | 0,714 |
| Dépression | 9 (8 %) | 4 (11 %) | 1 (2 %) | |
| Autre cancer | 39 (36 %) | 14 (40 %) | 18 (32 %) | 0,445 |
| Diabète | 23 (21 %) | 6 (17 %) | 14 (25 %) | 0,378 |
| Chimiothérapie néoadjuvante | 15 (14 %) | 7 (20 %) | 6 (10 %) | 0,218 |
| Qualité de vie | 80 [70-90] | 80 [70-90] | 75 [66-90] | 0,174 |
| Facteurs chirurgicaux | | | | |
| Durée de chirurgie (min) | 189 [162-227] | 195 [171-227] | 187 [162-221] | 0,596 |
| Taille incision (cm) | 24 [22-28] | 23 [21-27] | 25 [22-28] | 0,545 |
| Durée écarteurs (min) | 111 [83-144] | 117 [88-150] | 115 [85-150] | 0,849 |
| Section de côte | 66 (60 %) | 22 (63 %) | 31 (55 %) | 0,480 |

Tableau 3: Caractéristiques pré et peropératoires en fonction de la présence de douleurs chroniques.

Les variables continues sont exprimées en moyenne ± déviation standard ou médiane [intervalles interquartiles] et les variables dichotomiques en fréquence (pourcentage).

DC : douleur chronique ; IMC : indice de masse corporelle.

Ainsi, aucune différence significative n'était mise en évidence entre les groupes « absence de douleur chronique » et « douleur chronique », concernant les caractéristiques démographiques, les antécédents et les données peropératoires. Cependant, concernant la dépression, devant une proposition faible de patients présentant ce critère, aucun test comparatif n'était effectué.

D'autre part, les facteurs postopératoires et chroniques, à 3 mois, susceptibles d'influencer la survenue ou la persistance de douleurs chroniques sont, quant à eux, répertoriés dans les **Tableaux 4 et 5**.

| | N = 109 | Absence DC | Douleur chronique | p-valeur |
|--------------------------------|----------------|-------------------|--------------------------|-----------------|
| Postopératoire | | | | |
| Douleur aiguë | 70 (64 %) | 17 (48 %) | 41 (73 %) | 0,017 |
| DN4 > 2 séjour | 10 (10 %) | 2 (5 %) | 7 (13 %) | 0,473 |
| Morphiniques séjour | 21 (19 %) | 5 (14 %) | 13 (23 %) | 0,298 |
| AINS séjour | 17 (14 %) | 4 (11 %) | 10 (18 %) | 0,408 |
| Reprise chirurgicale | 15 (20 %) | 5 (14 %) | 7 (12 %) | 1 |
| Redrainage thoracique | 22 (20 %) | 8 (23 %) | 10 (18 %) | 0,560 |
| Durée drain thoracique (jours) | 7 [6-8] | 7 [6-8] | 7 [6-8] | 0,384 |
| Drainage hors péridurale | 83 (77 %) | 27 (77 %) | 43 (78 %) | 0,908 |
| Ratio durée DT/ durée péri | 1,4 [1,2-1,6] | 1,4 [1,2-1,6] | 1,4 [1,2-1,7] | 0,698 |
| Durée péridurale (jours) | 5 [5-5] | 5 [5-6] | 5 [5-5] | 0,332 |
| Dose AL cumulée séjour | 956 ± 322 | 958 ± 311 | 927 ± 300 | 0,693 |
| Complication respiratoire | 29 (26 %) | 13 (37 %) | 13 (23%) | 0,152 |
| Traitement DNPO séjour | 34 (32 %) | 9 (25 %) | 19 (34 %) | 0,409 |
| Durée séjour | 11 [8-14] | 11 [8-14] | 10 [8-13] | 0,809 |

Tableau 4 : Facteurs postopératoires en fonction de la présence de douleurs chroniques.

| | N = 109 | Absence DC | Douleur chronique | p-valeur |
|--------------------------|----------------|-------------------|--------------------------|-----------------|
| A 3 mois | | | | |
| Douleur neuropathique | 14 (15 %) | 0 | 14 (25 %) | 0,001 |
| Traitement DNPO à M3 | 30 (32 %) | 6 (17 %) | 23 (42 %) | 0,014 |
| DN4 > 2 à M3 | 15 (17 %) | 1 (3 %) | 14 (25 %) | 0,005 |
| Chimiothérapie adjuvante | 32 (35 %) | 16 (45 %) | 16 (28 %) | 0,095 |
| Radiothérapie adjuvante | 10 (11 %) | 1 (3 %) | 9 (16 %) | 0,082 |
| Qualité de vie à M3 | 75 [60-90] | 90 [70-96] | 70 [55-80] | 0,0001 |

Tableau 5 : Facteurs à 3 mois en fonction de la présence de douleurs chroniques.

Les variables continues sont exprimées en moyenne ± déviation standard ou médiane [intervalles interquartiles] et les variables dichotomiques en fréquence (pourcentage).

Ratio durée DT/durée péri : rapport entre la durée du drain thoracique et celle de la péridurale thoracique ; Dose AL cumulée séjour : dose totale anesthésique local (lévobupivacaïne) en postopératoire ; traitement DNPO séjour/M3 : traitement visant les douleurs neuropathiques postopératoires pendant l'hospitalisation et à 3 mois.

La douleur chronique, à 3 mois de la thoracotomie, était statistiquement (p -valeur = 0,017) plus élevée dans le groupe « douleur aiguë significative » postopératoire (N = 41 ; 73 %) que dans le groupe « absence de douleur aiguë » (N = 17; 48 %).

Par ailleurs, à 3 mois, la proportion de patients traités par un anti-hyperalgésique à visée neuropathique était significativement (p -valeur = 0,014) plus élevée chez les patients présentant des douleurs chroniques (N = 23 ; 42 %) par rapport à ceux qui en étaient exempts (N = 6 ; 17 %). De la même façon, un score DN4-interview significatif était statistiquement (p -valeur = 0,005) plus retrouvé dans le groupe de patients douloureux chronique (N = 14 ; 25 %) que dans le groupe sans douleur (N = 1 ; 3 %).

Enfin, la qualité de vie à 3 mois était significativement plus altérée en présence de douleurs chroniques (p -valeur = 0,0001). Les patients algiques chroniques évaluaient leur qualité de vie globale à 70 sur 100 [55-80], tandis que les patients non algiques l'estimaient à 90 [70-96].

2. Incidence et facteurs de risque de douleurs aiguës significatives

Soixante-dix des 109 patients inclus, soit 64 % de notre population, présentaient des douleurs aiguës significatives, définies par la survenue de 3 EN au repos ou à l'effort, strictement supérieure à 3, au cours des 7 premiers jours postopératoires.

Le **Tableau 6**, faisant état des données démographiques et peropératoires en fonction de la présence de douleurs aiguës significatives ou non, ne mettait pas en évidence de différences significatives entre les deux groupes.

| | N = 109 | Absence DA | Douleur aiguë | p-valeur |
|--------------------------------|----------------|-------------------|----------------------|-----------------|
| Démographiques | | | | |
| Age (années) | 63 ± 9 | 63 ± 9 | 62 ± 9 | 0,716 |
| Sexe masculin | 76 (70 %) | 30 (77 %) | 46 (66 %) | 0,222 |
| IMC (kg/m ²) | 27 ± 5 | 27 ± 6 | 27 ± 5 | 0,849 |
| Préopératoire | | | | |
| BPCO | 29 (26 %) | 9 (23 %) | 20 (28 %) | 0,534 |
| Tabac | 92 (84 %) | 32 (82 %) | 60 (86 %) | 0,613 |
| Exogénose | 23 (21 %) | 6 (15 %) | 17 (24 %) | 0,275 |
| Dépression | 9 (8 %) | 3 (7 %) | 6 (8 %) | 1 |
| Autre cancer | 39 (36 %) | 16 (41 %) | 23 (33 %) | 0,394 |
| Diabète | 23 (21 %) | 12 (31 %) | 11 (15 %) | 0,065 |
| Chimiothérapie néoadjuvante | 15 (14 %) | 5 (13 %) | 10 (14 %) | 0,831 |
| Qualité de vie | 80 [70-90] | 80 [63-90] | 80 [70-95] | 0,921 |
| Facteurs chirurgicaux | | | | |
| Durée de chirurgie (min) | 189 [162-227] | 192 [163-227] | 187 [160-224] | 0,757 |
| Taille incision (cm) | 24 [22-28] | 24 [22-30] | 24 [21-26] | 0,194 |
| Durée écarteurs (min) | 111 [83-144] | 119 [88-144] | 105 [81-146] | 0,582 |
| Section de côte | 66 (60 %) | 27 (69 %) | 39 (55 %) | 0,166 |
| Facteurs anesthésiques | | | | |
| Dose propofol (mg) | 190 [130-211] | 200 [140-400] | 170 [130-200] | 0,221 |
| Dose lidocaïne péri (mg) | 100 [80-150] | 100 [50-150] | 100 [90-150] | 0,247 |
| Dose sufentanil péri (µg) | 19 [16-26] | 20 [16-27] | 18 [15-25] | 0,788 |
| Dose lévobupivacaïne péri (mg) | 46 [40-63] | 49 [40-68] | 45 [38-61] | 0,672 |

Tableau 6 : Caractéristiques pré et peropératoires selon la présence de douleurs aiguës significatives.

Les variables continues sont exprimées en moyenne ± déviation standard ou médiane [intervalles interquartiles] et les variables dichotomiques en fréquence (pourcentage).

IMC : indice de masse corporelle.

Les **Tableaux 7 et 8** répertorient les variables pouvant être en lien avec la fréquence des douleurs aiguës significatives dans notre population.

| | N = 109 | Absence DA | Douleur aiguë | p-valeur |
|--------------------------------|----------------|-------------------|----------------------|-----------------|
| Postopératoire | | | | |
| DN4 > 2 séjour | 10 (10 %) | 3 (9 %) | 7 (10 %) | 1 |
| Morphiniques séjour | 21 (19 %) | 3 (7 %) | 18 (25 %) | 0,022 |
| AINS séjour | 17 (14 %) | 5 (13 %) | 12 (17 %) | 0,551 |
| Reprise chirurgicale | 15 (20 %) | 5 (13 %) | 10 (14 %) | 0,831 |
| Redrainage thoracique | 22 (20 %) | 7 (18 %) | 15 (21 %) | 0,664 |
| Durée drain thoracique (jours) | 7 [6-8] | 7 [6-8] | 7 [6-8] | 0,867 |
| Drainage hors péridurale | 83 (77 %) | 31 (79 %) | 52 (75 %) | 0,625 |
| Ratio durée DT/ durée péri | 1,4 [1,2-1,6] | 1,4 [1,2-1,6] | 1,4 [1,2-1,7] | 0,769 |
| Durée péridurale (jours) | 5 [5-5] | 5 [5-6] | 5 [5-5] | 1 |
| Dose AL cumulée séjour | 956 ± 322 | 876 ± 302 | 1005 ± 328 | 0,103 |
| Complication respiratoire | 29 (26 %) | 11 (28 %) | 18 (25 %) | 0,778 |
| Traitement DNPO séjour | 34 (32 %) | 5 (13 %) | 29 (42 %) | 0,002 |
| Durée séjour | 11 [8-14] | 10 [8-16] | 11 [8-14] | 0,969 |

Tableau 7 : Facteurs postopératoires selon la présence de douleurs aiguës significatives.

| | N = 109 | Absence DA | Douleur aiguë | p-valeur |
|-----------------------|----------------|-------------------|----------------------|-----------------|
| A 3 mois | | | | |
| Douleur chronique | 56 (61 %) | 17 (48 %) | 41 (73 %) | 0,017 |
| Douleur neuropathique | 14 (15 %) | 3 (9 %) | 11 (19 %) | 0,198 |
| Traitement DNPO à M3 | 30 (32 %) | 6 (18 %) | 24 (40 %) | 0,027 |
| DN4 > 2 à M3 | 15 (17 %) | 4 (12 %) | 11 (19 %) | 0,378 |
| Qualité de vie à M3 | 75 [60-90] | 85 [80-95] | 70 [55-80] | 0,001 |

Tableau 8 : Facteurs à 3 mois selon la présence de douleurs aiguës significatives.

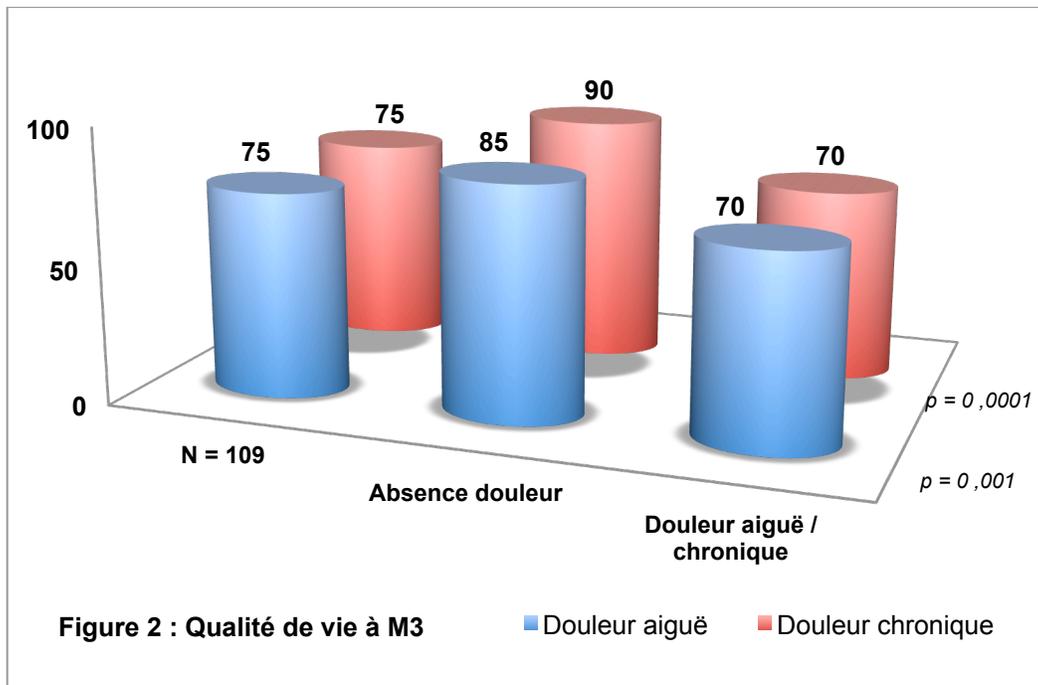
Les variables continues sont exprimées en moyenne ± déviation standard ou médiane [intervalles interquartiles] et les variables dichotomiques en fréquence (pourcentage).

Ratio durée DT/durée péri : rapport entre la durée du drain thoracique et celle de la péridurale thoracique ; Dose AL cumulée séjour : dose totale anesthésique local (lévobupivacaïne) en postopératoire ; traitement DNPO séjour/M3 : traitement visant les douleurs neuropathiques postopératoires pendant l'hospitalisation et à 3 mois.

Les patients étaient significativement plus traités par morphiniques (p -valeur = 0,022) en présence de douleurs aiguës significatives (N = 18 ; 25 %) qu'en leur absence (N = 3 ; 7 %). De la même façon, au cours du séjour hospitalier, les traitements à visée neuropathique étaient statistiquement plus prescrits (p -valeur = 0,002) au sein du groupe « douleurs aiguës significatives » (N = 29 ; 42 %) que dans l'autre groupe (N = 5 ; 13 %).

A 3 mois, les patients traités par molécules anti-hyperalgésiques appartenait significativement plus (p -valeur = 0,027) au groupe « douleurs aiguës » (N = 24 ; 40 %) qu'au groupe « absence de douleurs » (N= 6 ; 18 %).

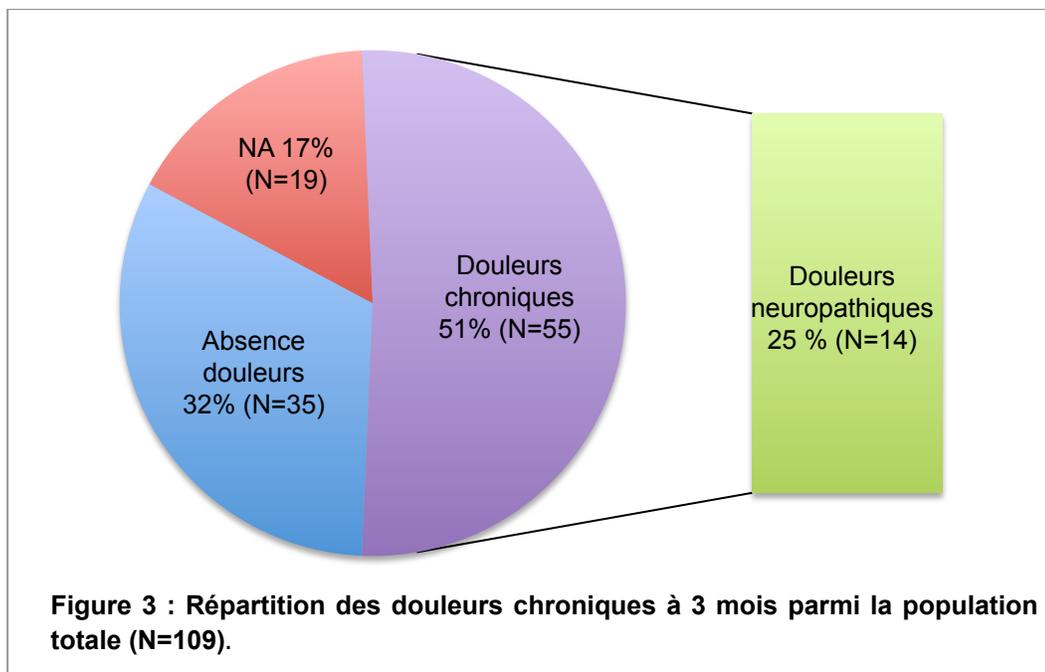
Par ailleurs, la qualité de vie à 3 mois était estimée par les patients à 70 [55-80] en cas de douleurs aiguës et à 85 [80-95] dans le cas contraire. Ainsi, de la même façon que dans la douleur chronique, la qualité de vie à 3 mois était significativement moindre (p -valeur = 0,001) chez les patients présentant des douleurs aiguës postopératoires (**Figure 2**).



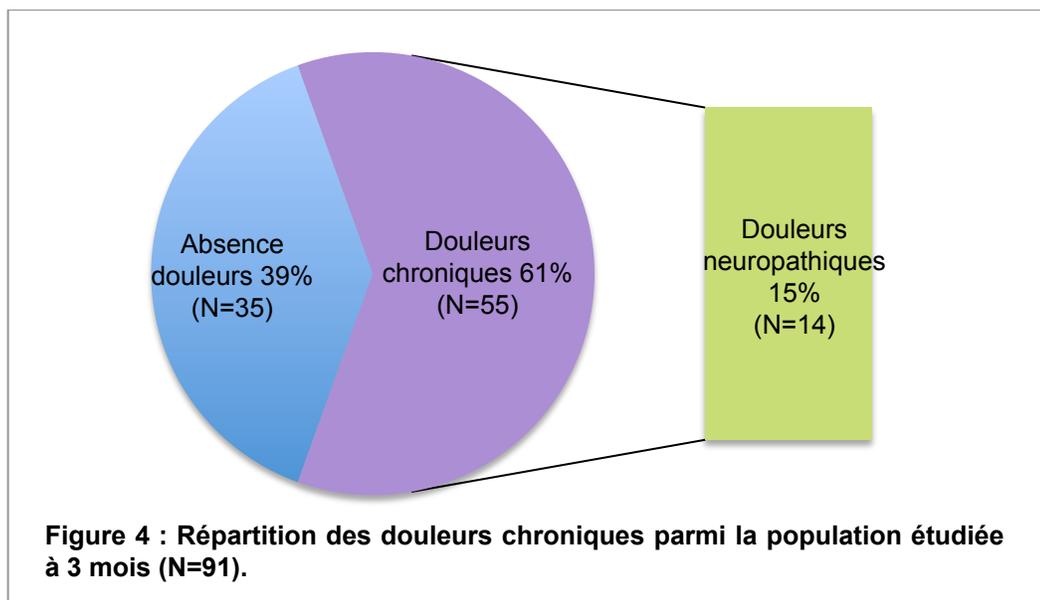
3. Douleurs chroniques neuropathiques

La caractéristique neuropathique de la douleur était retenue dès la présence d'une douleur, diagnostiquée par une EN > 0, associée systématiquement à un score DN4-interview > 2, à 3 mois de la chirurgie. Ainsi, si toutes les douleurs neuropathiques font, par définition, partie des douleurs chroniques, la réciproque ne se vérifie pas.

Lors de la consultation spécialisée à 3 mois, 56 des 91 patients évalués (61 %) étaient diagnostiqués douloureux chroniques, parmi lesquels, 14 (25 %) présentaient une typologie douloureuse neuropathique. L'incidence et la répartition des douleurs chroniques au sein de la population totale et de la population de l'étude évaluée à 3 mois sont respectivement représentées par les **Figures 3 et 4**.



NA : patients non analysés à 3 mois.



En raison du faible effectif de patients concernés, les douleurs chroniques neuropathiques ont fait l'objet de seules analyses descriptives.

Le **Tableau 9** fait état des données préopératoires, postopératoires et chroniques à 3 mois, en fonction de la présence de « douleurs neuropathiques » ou non. Les patients considérés dans la colonne « absence de douleur » sont les douloureux chroniques non neuropathiques et les non douloureux (N = 76).

| Caractéristiques | N = 109 | Absence douleur | Douleur neuropathique |
|--------------------------------|----------------|------------------------|------------------------------|
| Préopératoire | | | |
| Effectif | | 76 | 14 |
| Age (années) | 63 ± 9 | 63 ± 8 | 62 ± 11 |
| Sexe masculin | 76 (70 %) | 55 (72 %) | 9 (64 %) |
| IMC (kg/m ²) | 27 ± 5 | 27 ± 6 | 27 ± 5 |
| Score ASA ≥ 3 | 51 (47 %) | 35 (46 %) | 8 (57 %) |
| Antécédents | | | |
| BPCO | 29 (26 %) | 19 (25 %) | 3 (21 %) |
| Dépression | 9 (8 %) | 4 (5 %) | 1 (7 %) |
| Diabète | 23 (21 %) | 15 (19 %) | 5 (35 %) |
| Autre cancer | 39 (36 %) | 29 (38 %) | 3 (21 %) |
| Chimio néo-adjuvante | 15 (14 %) | 12 (16 %) | 1 (7 %) |
| Exposition Amiante | 15 (14 %) | 12 (16 %) | 3 (21 %) |
| Tabac | 92 (84 %) | 63 (83 %) | 12 (85 %) |
| Exogénose | 23 (21 %) | 18 (23 %) | 1 (7 %) |
| Qualité de vie avant chirurgie | 80 [70-90] | 80 [70-90] | 77,5 [63-80] |
| Facteurs chirurgicaux | | | |
| Durée de chirurgie (min) | 189 [162-227] | 190 [167-223] | 184 [176-231] |
| Taille incision (cm) | 24 [22-28] | 25 [22-28] | 20 [14-24] |
| Durée écarteurs (min) | 111 [83-144] | 117 [88-144] | 119 [78-172] |
| Section de côte | 66 (60 %) | 47 (62 %) | 6 (43 %) |
| Facteurs anesthésiques | | | |
| Dose propofol (mg) | 190 [130-211] | 165 [130-210] | 200 [120-211] |
| Dose lidocaïne péri (mg) | 100 [80-150] | 100 [80-150] | 125 [100-200] |
| Dose sufentanil péri (µg) | 19 [16-26] | 19 [16-25] | 18 [15-22] |
| Dose lévobupivacaïne péri (mg) | 46 [40-63] | 49 [40-64] | 46 [38-55] |

| Caractéristiques | N = 109 | Absence douleur | Douleur neuropathique |
|--------------------------------|---------------|-----------------|-----------------------|
| Postopératoire | | | |
| Douleur aiguë | 70 (64 %) | 46 (60 %) | 11 (78 %) |
| DN4 > 2 séjour | 10 (10 %) | 4 (5 %) | 5 (41 %) |
| Morphiniques séjour | 21 (19 %) | 14 (18%) | 4 (28 %) |
| AINS séjour | 17 (14 %) | 13 (17 %) | 14 (100 %) |
| Reprise chirurgicale | 15 (20 %) | 9 (12 %) | 3 (21 %) |
| Redrainage thoracique | 22 (20 %) | 14 (18 %) | 4 (28 %) |
| Durée drain thoracique (jours) | 7 [6-8] | 7 [6-8] | 7 [6-7] |
| Drainage hors péridurale | 83 (77 %) | 58 (76 %) | 12 (92 %) |
| Ratio durée DT/ durée péri | 1,4 [1,2-1,6] | 1,4 [1,1-1,6] | 1,4 [1,2-1,4] |
| Durée péridurale (jours) | 5 [5-5] | 5 [5-6] | 5 [5-5] |
| Dose AL cumulée séjour | 956 ± 322 | 1001 ± 281 | 623 ± 201 |
| Complication respiratoire | 29 (26 %) | 24 (31 %) | 2 (14 %) |
| Traitement DNPO séjour | 34 (32 %) | 22 (29 %) | 5 (35 %) |
| Durée séjour | 11 [8-14] | 11 [9-14] | 9 [8-16] |
| A 3 mois | | | |
| Douleur chronique | 56 (61 %) | 41 (54 %) | 14 (100 %) |
| Douleur neuropathique | 14 (15 %) | 14 (25 %) | 14 (100 %) |
| Traitement DNPO à M3 | 30 (32 %) | 20 (26 %) | 9 (64 %) |
| DN4 > 2 à M3 | 15 (17 %) | 1 (1%) | 14 (100 %) |
| Chimiothérapie adjuvante | 32 (35 %) | 30 (39 %) | 2 (14 %) |
| Radiothérapie adjuvante | 10 (11 %) | 8 (10 %) | 2 (14 %) |
| Qualité de vie à M3 | 75 [60-90] | 80 [60-90] | 62 [50-72] |

Tableau 9 : Description des variables étudiées selon la présence de douleurs neuropathiques ou non.

Les variables continues sont exprimées en moyenne ± déviation standard ou médiane [intervalles interquartiles] et les variables dichotomiques en fréquence (pourcentage).

Ratio durée DT/durée péri : rapport entre la durée du drain thoracique et celle de la péridurale thoracique ; Dose AL cumulée séjour : dose totale anesthésique local (lévobupivacaine) en postopératoire ; traitement DNPO séjour/M3 : traitement visant les douleurs neuropathiques postopératoires pendant l'hospitalisation et à 3 mois.

Les données pré et peropératoires semblaient équivalentes entre les deux groupes, sans que cela ne soit vérifiable sur un plan statistique. Les doses d'AL, administrées par voie péridurale durant le séjour, était de 1001 ± 281 mg en l'absence de douleurs et de 623 ± 201 mg en cas de douleurs neuropathiques, pour des durées médianes de péridurale et de drainage thoracique, respectivement à 5 et 7 jours et équivalentes entre les 2 groupes.

D'autre part, la qualité de vie médiane à 3 mois était respectivement évaluée à 62 [50-72] par les patients présentant des douleurs chroniques neuropathiques et à 80 [60-90] par tous les autres.

IV. DISCUSSION

A. Les douleurs chroniques

Bien que tous types de chirurgies puissent être à l'origine de DCPO, la thoracotomie, particulièrement pourvoyeuse de lésions nerveuses, est responsable d'une incidence élevée de syndrome douloureux chronique, d'estimation complexe en raison d'une variabilité méthodologique importante des études cliniques l'évaluant [15–17]. Dans notre travail et de façon concordante à la littérature, l'incidence de la DC, définie par une EN > 0 au repos et / ou à la toux, à 3 mois de la thoracotomie, est évaluée à 61 % de la population. Cette proportion importante de douleurs chroniques post-thoracotomie pourrait s'expliquer par plusieurs éléments : la population étudiée, la définition de la DC choisie mais aussi le type de chirurgie pratiquée. Du fait de l'inclusion dans l'étude « GABATHOMIE », certains des sujets étudiés bénéficiaient d'un traitement préventif par gabapentine, susceptible, en théorie, de modifier la fréquence des douleurs aiguës comme chroniques. Pourtant, la littérature récente évaluant l'administration péri-opératoire prolongée de gabapentinoïdes en chirurgie thoracique, fait état d'une prévalence de DC post-thoracotomie, proche de celle de notre étude, variant de 49,5 à 59 % [34,35]. En dépit de schémas thérapeutiques différents de l'étude « GABATHOMIE », ces travaux suggèrent l'absence d'impact significatif de ces traitements sur l'incidence des DC. Dans notre population, l'importance de cette incidence pourrait également s'expliquer par la définition de la DC volontairement choisie très exhaustive, incluant l'ensemble des patients présentant la moindre sensation douloureuse à 3 mois. Selon Schug et al., une modification des critères diagnostiques de la douleur sur une même population influencerait la prévalence de ces douleurs de façon considérable [36]. Enfin, la thoracotomie postéro-latérale standard sans épargne musculaire, dont bénéficiait la

majeure partie de notre population, est une chirurgie considérée comme « agressive » pouvant représenter un facteur supplémentaire de douleurs postopératoires.

Les DC post-chirurgicales, neuropathiques ou non, et en particulier les douleurs post-thoracotomie constituent, par leur fréquence, un problème de santé publique majeur [37]. Dans une tentative de compréhension des mécanismes pathogènes et afin d'élaborer des stratégies de prévention et de traitement de ces DC, divers facteurs de risques ont été mis en évidence. Dans notre population, seule la douleur postopératoire aiguë significative apparaît statistiquement liée à la survenue de DC, comme démontré dans la littérature [21,22,25]. En toute logique, à 3 mois, les proportions de patients aux scores DN4-interview supérieurs ou égaux à 3, dépistant le caractère neuropathique de la douleur, et traités par anti-hyperalgésiques étaient significativement plus élevées en présence de DC. Par ailleurs, les caractéristiques fines des DC à 3 mois et leurs intensités n'étaient pas évaluées au sein de notre population.

Au travers de différents travaux, le jeune âge, le sexe féminin [38], le drainage thoracique [39] ainsi que certains facteurs chirurgicaux et psychosociaux apparaissent prédictifs de DC post-thoracotomie. La douleur postopératoire aiguë intense, prolongée de façon inhabituelle [22] ou présentant une composante neuropathique précoce [25] serait prédictive de la chronicisation de cette douleur [25,40]. Sur le plan chirurgical, au delà du type de chirurgie, de la technique opératoire, de la durée supérieure à 180 minutes et de la reprise chirurgicale, les douleurs post-thoracotomie dépendraient spécifiquement de l'étendue de l'incision chirurgicale, de l'épargne musculaire mais aussi de la présence ou non de résections costales [41,42]. Par ailleurs, la dépression, la vulnérabilité psychologique et le stress seraient également impliqués dans le développement de la DC [43]. Ces autres facteurs de risque identifiés dans la littérature et recherchés dans notre travail, n'étaient

statistiquement pas associés à la survenue de DC, certains probablement du fait d'un manque d'effectif, d'autre par un possible effet centre chirurgical. En effet, l'équipe chirurgicale restreinte présente dans notre service et employant la même technique opératoire invasive, pourrait expliquer l'absence de lien significatif retrouvé entre les DC et les facteurs chirurgicaux peu variables. Afin d'identifier les patients les plus vulnérables à la DC, la SFAR préconise la recherche préopératoire de facteurs prédictifs de douleurs, représentés par la présence d'une douleur, la consommation d'opiacés au long cours, les facteurs psychiques tels que l'anxiété ou la dépression ainsi que certains facteurs chirurgicaux prédisposants [25]. La prise en charge optimale de la douleur postopératoire, centrée sur le patient, semblerait s'axer autour de la prévention, du dépistage et du traitement précoce de la douleur aiguë, diminuant ainsi la probabilité de survenue d'une DC, plus complexe à appréhender et traiter.

Dans ce contexte, l'optimisation de la technique opératoire et la gestion péri-opératoire de la douleur aiguë paraissent essentielles dans la prévention des DC. En chirurgie thoracique, l'analgésie multimodale doit reposer sur l'association d'une analgésie systémique classique, aux doses optimisées en vue d'une efficacité maximale pour des effets secondaires minimaux, et d'une anesthésie locorégionale (péridurale thoracique ou bloc paravertébral) [44], induite avant l'incision chirurgicale et poursuivie en postopératoire, afin de réduire la survenue de DC [18,19]. La technique et voie d'abord chirurgicale, par leurs répercussions directes sur les lésions nerveuses et tissulaires, de même que l'expérience de l'opérateur, jouent un rôle crucial dans la prévention des DCPO. Ainsi, le développement de la chirurgie thoracique minimale-invasive (mini-thoracotomie vidéo-assistée, thoracoscopie ou chirurgie robot-assistée) suscite depuis de nombreuses années, un intérêt considérable dans le domaine de l'innovation technologique et constitue un enjeu capital dans cette spécialité

[45,46], bien que son rôle dans la diminution des DC post-opératoires de chirurgie thoracique ne soit pas encore clairement démontré.

B. Les douleurs aiguës significatives

Dans notre étude, la douleur aiguë significative est définie par la présence d'une EN > 3, au repos et/ou à la toux, à au moins 3 reprises au cours de la première semaine du séjour hospitalier. Cette définition permet de montrer une incidence de la douleur aiguë post-thoracotomie à 64 % de notre population. Dans le même service, De Wolf et al., retrouvait une incidence de la douleur aiguë respectivement à 12,9 % à J1 et 21,9 % à J6, après ablation de la péridurale thoracique [19]. Cette dernière étude, intéressant dans les mêmes proportions des thoracotomies postéro-latérales avec et sans épargne musculaire, définissait la douleur aiguë par la présence d'une EN>3 à certains moments spécifiquement définis en postopératoire. Ainsi, l'utilisation de critères d'évaluation de la douleur différents au sein d'une population de patients comparables et bénéficiant de techniques chirurgicales similaires, pourrait expliquer les variations de prévalence entre ces études. Dans notre travail, la forte incidence retrouvée pourrait être en rapport avec le choix des critères caractérisant la douleur aiguë significative de manière exhaustive. De surcroit, les sujets étudiés bénéficiaient de thoracotomies postéro-latérales standards, relativement « agressives », et de la pose de plusieurs drains thoraciques, fréquemment responsables de dorsalgies intenses pouvant irradier dans l'épaule lors de leur position apicale [47]. Les douleurs aiguës post-thoracotomie concernent à la fois la paroi thoracique, en regard de l'incision chirurgicale, la plèvre, inhérent au drainage thoracique laissé en place et l'épaule ipsi-latérale, liée au décubitus latéral peropératoire d'autant plus long que la chirurgie est invasive. Par ailleurs, les conséquences majeures de ces douleurs aiguës, tant sur la réhabilitation respiratoire de patients aux faibles réserves fonctionnelles, que sur l'apparition de DC, appuient l'intérêt évident du

développement de techniques chirurgicales mini-invasives et conservatrices, de façon concomitante au déploiement de l'analgésie multimodale.

Par ailleurs, si nos résultats confirmaient l'association entre les DC et les douleurs aiguës significatives, l'intensité de ces dernières n'était pas évaluée. De façon similaire à la DC, la présence de douleurs aiguës significatives n'était statistiquement pas liée aux facteurs de risques, habituellement décrits, que sont la dépression, la durée de chirurgie de plus de 180 minutes, la reprise chirurgicale, la taille de l'incision, la durée de pose des écarteurs ou l'éventuelle section de côtes. Une nouvelle fois, l'absence de lien statistique retrouvé dans notre travail, pourrait s'expliquer par un manque d'effectif ou le caractère mono-centrique de l'étude. Cependant, les patients atteints de douleurs aiguës significatives étaient statistiquement plus traités, au cours du séjour hospitalier, par morphiniques et substances anti-hyperalgésique que les autres. L'association statistique retrouvée entre douleur aiguë, considérée comme significative, et morphinique suggèrerait une administration adaptée et justifiée des opioïdes en postopératoire. Par ailleurs, les patients présentant des douleurs aiguës étaient statistiquement plus traités par des molécules aux propriétés anti-hyperalgésiques à 3 mois, sans lien statistique retrouvé entre douleur aiguë et DNPO dans notre étude.

D'autre part, la présence de douleurs précoces n'était statistiquement pas associée à la survenue de complications respiratoires dans notre population comme dans celle de l'étude de De Wolf et al. [19]. Ainsi, dans la sous-population lilloise, l'évolution pulmonaire défavorable pourrait plutôt être en lien avec d'autres facteurs, chirurgicaux ou intrinsèques au patient, qu'avec la douleur aiguë en elle-même.

C. Les douleurs neuropathiques

Malgré leur origine iatrogène, secondaire à la lésion traumatique d'un nerf lors de la chirurgie, et leur potentiel impact sur la qualité de vie, les DNPO restent probablement sous diagnostiquées [37]. Une enquête de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) sur les DN retrouvait la chirurgie comme cause unique dans 25 % des cas et l'impliquait dans 47 % des cas. Cependant, si certains facteurs chirurgicaux favoriseraient la lésion nerveuse, toutes les lésions nerveuses n'évolueraient pas vers la DN [4]. Dans notre travail, la DC neuropathique était diagnostiquée dès la présence d'une EN > 0 associée systématiquement à un score DN4-interview > 2, à 3 mois de la chirurgie. Ainsi par définition, toutes les DN faisaient partie des DC, sans que toutes les DC ne soient neuropathiques. Tandis que la littérature relevait une composante neuropathique dans 23 % à 53 % des DC après thoracotomie [48,49], 25 % de notre population de « douloureux chroniques » présentait des DNPO. Si ce résultat paraît concorder avec les données scientifiques actuelles, la présence d'une part importante de DC sans critères neuropathiques (N = 41 sur 55 patients), suggérerait que l'utilisation isolée d'un score DN4-interview > 2 pourrait ne pas identifier l'ensemble des DNPO de notre population. La DNPO, isolée ou associée à une douleur nociceptive, étant de diagnostic clinique, nécessiterait une prise en charge spécifique, adaptée et précoce, sans investigation complémentaire [50]. En France, le questionnaire DN4 est l'outil validé pour aider le clinicien à dépister une DN [51]. Par simplicité d'utilisation pratique, l'échelle la plus répandue est la version simplifiée, le DN4-interview, excluant l'examen clinique. Pourtant, dans notre travail, l'utilisation isolée de cet auto-questionnaire DN4 simplifié, présentant une spécificité à 81,2 % et une sensibilité à 78 % [51], pourrait être insuffisant pour dépister l'ensemble des patients souffrants de DNPO à 3 mois. Par ailleurs, ces derniers semblaient avoir plus de DN précoces, au vu de la proportion

de scores DN4 > 2 lors du séjour hospitalier, suggérant l'importance de leurs dépistage et traitement précoce.

En raison du faible effectif de patients concernés, les DNPC n'ont fait l'objet que de seules analyses descriptives. En présence de douleurs neuropathiques, les patients paraissent bénéficier de doses moins importantes d'AL par voie péridurale durant leur séjour (1001 ± 281 mg vs 623 ± 201 mg), pour des durées médianes de péridurale et de drainage thoracique équivalents entre les 2 groupes. De la même façon, ces patients semblaient plus traités par AINS au cours de leur séjour hospitalier que les autres. Pourtant, nos résultats suggéreraient qu'une proportion importante de patients présentant des DN à 3 mois ait bénéficié d'un drain thoracique en dehors d'une analgésie péridurale, appuyant l'effet positif de cette dernière sur la douleur post-thoracotomie, à court et long terme [18].

Dans notre population totale, l'incidence des patients traités par anti-hyperalgésiques (32 % lors du séjour et à 3 mois) était supérieure à celle des sujets présentant des DN4 simplifiés > 2 (10 % lors du séjour, 15 % à 3 mois) au cours du séjour hospitalier, comme à 3 mois. Ceci témoigne probablement du fait que les cliniciens aient recours à d'autres moyens de dépistage que le seul score DN4 pour initier un traitement par gabapentinoïdes. Dans ce contexte, l'analyse fine de la typologie douloureuse chronique et l'utilisation d'autres questionnaires spécifiques de douleurs neuropathiques (NPSI, QDSA) serait pertinent.

D. La qualité de vie

La DCPO aurait un retentissement médico-psycho-socio-économique important, responsable d'une altération de la qualité de vie globale des patients qui en sont atteints [9,52].

Quel que soit son mécanisme et son étiologie, la douleur est un phénomène complexe dont la perception, propre à chaque individu, fait intervenir des composantes sensorielle, affective, cognitive et comportementale. Ces différentes dimensions, interagissant entre elles, sont sous l'influence de facteurs environnementaux, professionnels, familiaux, sociaux et culturels, passés ou présents, et définissent le modèle conceptuel biopsychosocial de la douleur [53,54]. Dans notre travail, la qualité de vie globale, auto-évaluée par les patients à 3 mois postopératoire, était significativement abaissée en présence de douleurs tant aiguës significatives que chroniques. De plus, malgré des effectifs insuffisants pour analyse comparative, les patients souffrant de DN semblaient estimer leur qualité de vie médiane à 3 mois à 62 sur 100, tandis que les patients exempts de douleurs l'évaluaient à 80.

D'autre part, une grande proportion de notre population bénéficiait d'une chirurgie thoracique dans le cadre d'une prise en charge curative d'un cancer pulmonaire primitif ou secondaire. Après exérèse tumorale, l'estimation de leur qualité de vie globale à 3 mois ne dépassait néanmoins celle du préopératoire qu'en l'absence de DC. En effet, l'évaluation de la qualité de vie à 3 mois des patients présentant des DC était très inférieure à celle estimée avant le traitement de leur pathologie néoplasique, témoignant des répercussions majeures de ces douleurs sur le vécu des patients.

L'impact négatif de la présence de douleurs sur la qualité de vie et le ressenti global du patient sur sa santé, appuierait l'importance de la prise en charge multimodale et interdisciplinaire de la douleur, dès la phase précoce. Ce modèle interdisciplinaire viserait à organiser un plan thérapeutique personnalisé, au travers d'une coordination constante des divers praticiens impliqués et du patient, participant actif de ses propres soins [8,55]. Dans le cadre du modèle biopsychosocial [**Annexe H**], le traitement de la douleur, en particulier chronique, profiterait probablement de l'intégration d'une dimension psychologique et psycho-

comportementale [53]. En effet, le processus de soins optimal s'attacherait à diminuer l'intensité de la douleur mais aussi à améliorer l'état fonctionnel physique, psychosocial et la qualité de vie du patient douloureux, par l'association de thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses [8,55].

E. Limites de l'étude

Les sujets étudiés appartiennent à l'étude « GABATHOMIE », visant à évaluer l'effet de l'administration péri-opératoire prolongée de gabapentine sur la fréquence des DC post-thoracotomie. Du fait de ce protocole en double aveugle, l'utilisation péri-opératoire préventive d'autres anti-hyperalgésiques que la gabapentine était exclue et pourrait expliquer l'incidence élevée de sujets présentant des DC. Ainsi, malgré leurs indications préventives, plus ou moins recommandées dans les chirurgies pourvoyeuses de DCPO, l'administration de kétamine, de clonidine et de lidocaïne par voie générale était évitée pour tous les sujets inclus. Néanmoins, l'ensemble des patients bénéficiait, dès l'induction anesthésique, d'un bolus de 8 mg de dexaméthasone, dont les propriétés co-analgésiques à cette dose ne sont plus à démontrer [56].

De surcroît, l'administration péri-opératoire d'un traitement différent selon l'appartenance au groupe contrôle (hydroxyzine et placebo) ou expérimental (gabapentine) constituait un potentiel facteur confondant. En effet, l'impact potentiel de ce traitement préemptif, reçu par seule une partie des patients, sur l'incidence et l'intensité des douleurs aiguës comme chroniques restait controversé dans la littérature récente [32,57,58]. La gabapentine, par la diminution de la perception douloureuse précoce et des mécanismes de sensibilisation, participerait à la prévention de la chronicisation des douleurs postopératoires [5,59]. Pourtant, si l'administration de gabapentine en prémédication permettrait, aux dépens

d'une sédation, de vertiges et de troubles visuels accrus, de réduire la consommation de morphinique et l'intensité douloureuse des 24 premières heures postopératoires, leur prescription postopératoire prolongée, en prévention de la DC, aurait un effet limité [34,35] malgré le manque de données scientifiques dans les différentes méta-analyses [32,57,58]. L'administration préopératoire unique de gabapentine ne semblait pas avoir d'effet significatif sur la prévalence de la douleur aiguë ou chronique, en présence d'une analgésie multimodale efficace, incluant une péridurale thoracique [60]. Néanmoins, l'association d'une dose thérapeutique appropriée et d'une durée de traitement prolongée, pourrait accroître l'efficacité de ce traitement préemptif [61]. A ce jour, en l'absence de données scientifiques claires, l'administration péri-opératoire de gabapentinoïdes, à titre systématique, ne semblerait pas recommandée, seuls ou combinés à d'autres anti-hyperalgésiques, dans la prévention de la douleur post-thoracotomie [25]. Dans ce contexte, la prévalence importante de douleurs post-thoracotomie, aiguës comme chroniques, dont fait état nos résultats, concorderait avec la littérature récente [34,35], suggérant l'effet limité de ce traitement sur notre population bénéficiant d'une analgésie multimodale.

Par ailleurs, les patients présentant certaines prédispositions à la douleur, étaient d'emblée exclus de l'étude et constituent probablement un biais de recrutement. En effet, les douleurs préopératoires quelles qu'en soient leurs localisations, le traitement par opiacés au long cours et la toxicomanie n'étaient pas représentés au sein de notre population, limitant probablement la validité externe de notre travail. De plus, l'intensité de la douleur, aiguë ou chronique, n'était pas évaluée de façon quantitative, mais uniquement au travers des définitions de douleurs aiguës significatives et chroniques utilisées dans notre travail. Pourtant, l'intensité, la durée et les caractéristiques neuropathiques de la douleur préopératoire ainsi que la prise préopératoire de morphiniques semblent impliqués dans la

survenue de la DCPO d'après la littérature [21,22,25,40]. En effet, les morphiniques, connus pour leur action anti-nociceptive puissante, pourraient accroître les mécanismes de sensibilisation centrale de manière dose-dépendante et constitueraient un facteur de risque indépendant de survenue de DC [62,63].

D'autre part, la durée de chirurgie (médiane de plus de 180 min) ou la taille de l'incision (médiane de 24 cm), constituant d'après la littérature des facteurs chirurgicaux de vulnérabilité à la douleur, présentent dans notre étude, une l'homogénéité relative, qui pourrait rendre leur mise en évidence plus difficile.

Sur un autre plan, en dehors de la dépression préopératoire, les facteurs psychologiques péri-opératoires impliqués dans la survenue et la chronicisation de la douleur aiguë, n'étaient pas examinés dans notre étude. Dans une revue de la littérature, Hinrichs-Rocker et al. [43] démontrait que la dépression, la vulnérabilité psychologique et le stress étaient les facteurs psychologiques les plus à risque d'induire des DCPO. D'autres études précisait l'influence du catastrophisme et de l'état anxieux préopératoire dans le risque de développement de DCPO [64]. Ces facteurs psychosociaux pourraient apparaître, aussi bien après l'intervention chirurgicale qu'à mesure que les DC se développaient. Par conséquent, le suivi de l'évolution, péri-opératoire et à long terme, des facteurs psychosociaux pourrait être intéressant afin de proposer une prise en charge adaptée [65]. Le lien de l'anxiété, du stress et de la dépression dans la survenue et la pérennisation des douleurs postopératoires sévères [43,66], justifierait le dépistage précoce de ces facteurs psychologiques. L'évaluation de l'anxiété préopératoire pourrait aider à prévenir la transition de la douleur aiguë à chronique [25]. L'emploi d'une échelle simple d'utilisation (auto-questionnaire APAIS) permettrait d'estimer l'anxiété et le besoin d'information en consultation d'anesthésie [67]. Le catastrophisme [68], permettant d'évaluer le comportement face à la douleur, se définit par la

tendance à exagérer la menace que peut constituer une douleur et par l'incapacité d'inhiber les pensées et le sentiment d'impuissance qui s'y rapportent. Il serait un facteur prédictif de douleurs à la fois aiguë et chronique [64], qu'il paraîtrait pertinent d'évaluer et de prendre en compte.

F. Perspectives

Nos résultats confirment que le dépistage, le suivi et le traitement de la douleur aiguë postopératoire sont essentiels dans la prise en charge et notamment la prévention des DC. Ainsi, un traitement anti-hyperalgésique préemptif, comme les gabapentinoïdes, en sus de l'analgésie multimodale recommandée, pourrait s'avérer bénéfique en postopératoire de chirurgies pourvoyeuses de douleurs chroniques intenses. Dans ce contexte, l'étude « GABATHOMIE » recherche actuellement à évaluer l'administration systématique péri-opératoire de gabapentine sur les DC à 3 mois après thoracotomie.

Par ailleurs, Mc Greevy et al [69] proposait une stratégie de prévention de la DC, en plusieurs étapes, comportant l'optimisation de l'analgésie multimodale péri-opératoire, la recherche et le traitement précoce des facteurs de risque modifiables de DC, dont les facteurs psychologiques, le dépistage des douleurs aiguës résistantes au traitement et l'initiation rapide d'une prise en charge multidisciplinaire ciblée. Outre les mesures évoquées ci-dessus, le suivi de l'évolution péri-opératoire des facteurs psychologiques pourrait permettre d'identifier les patients vulnérables à la douleur et participer à l'approche multimodale, notamment psychosociale, de la douleur chronique.

En dépit de mécanismes lésionnels partiellement incompris, la nature en partie neuropathique des DC post-thoracotomie a conduit à la conception de techniques chirurgicales de préservation nerveuse [70]. Malgré une analgésie multimodale, l'impact des

douleurs post-thoracotomie sur la réhabilitation respiratoire, la morbidité postopératoire et la survenue de DC, a amené les techniques chirurgicales à évoluer. Parallèlement à l'avènement de la chirurgie mini-invasive, la thoracotomie postéro-latérale standard, technique de référence parfois indispensable à la prise en charge curative, s'est progressivement modifiée jusqu'à devenir plus conservatrice. Pourtant, si la thoracotomie avec épargne musculaire permet de réduire les douleurs aiguës mais aussi d'améliorer l'impotence fonctionnelle de l'épaule homolatérale [42], son effet sur les DC reste controversé [71,72]. La chirurgie thoracique minimale-invasive, offrant une alternative moins délabrante à la thoracotomie, présente des avantages en terme de réhabilitation respiratoire précoce mais aussi probablement de douleurs post-opératoires aiguës comme chroniques [73–75]. Ces techniques innovantes, dont certaines sont déjà parfaitement maîtrisées, ont un intérêt considérable dans le domaine de la chirurgie thoracique et caractérisent probablement l'évolution de cette spécialité. Ces procédures, en permanent développement, représentent de ce fait, également un enjeu capital dans la prévention des DCPO [46].

De par la fréquence et l'impact des douleurs post-chirurgicales, l'analgésie multimodale visant une épargne morphinique reste un sujet de recherche d'actualité dans ce domaine. Ainsi, une méta-analyse récente démontrait une efficacité de la kétamine, intraveineuse ou péridurale, dans la réduction de la douleur aiguë post-thoracotomie, tandis que l'hétérogénéité des études sur ses avantages à long terme justifierait des investigations supplémentaires [76]. De la même façon, l'adjonction de dexmedetomidine et/ou de dexaméthasone fait actuellement l'objet de recherches prospectives évaluant leurs impacts respectifs sur la fréquence des DC post-thoracotomie.

V. CONCLUSION

Dans ce travail, l'incidence des douleurs chroniques post-thoracotomie s'élève à 61 % de notre population. Les douleurs aiguës apparaissent comme étant l'un des facteurs de risque majeur de chronicisation de la douleur après thoracotomie. De plus, la présence de douleurs aiguës comme chroniques impactent significativement la qualité de vie globale des patients à 3 mois de la chirurgie.

La DCPO constitue un problème de santé publique par sa fréquence et son caractère invalidant. Si certains facteurs chirurgicaux favoriseraient la lésion nerveuse, toutes les lésions nerveuses n'évolueraient pas vers la DC, neuropathique ou non, de prise en charge complexe. Ainsi, si le traitement de ces douleurs passent par l'administration d'anti-hyperalgésiques comme les gabapentinoïdes, le bénéfice à long terme de ces molécules administrées, de manière préventive, en péri-opératoire reste à préciser. L'évaluation d'un traitement prolongé par gabapentine, sur les douleurs chroniques à 3 mois après thoracotomie, est actuellement réalisée dans le service de chirurgie thoracique du CHRU de Lille.

Par ailleurs, la prise en charge multidisciplinaire et précoce de la douleur post-opératoire devrait inclure la recherche des facteurs de risques péri-opératoires, afin de proposer des stratégies thérapeutiques individualisées, associant mesures préventives et thérapeutiques, à la fois médicamenteuses et non médicamenteuses.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Force on taxonomy of the international association for the study of pain. IASP. 1994 Updated 2011;
2. Ballantyne J, Cousins M, Giamberardino M, Jamison R, McGrath P, Rajagopal MR, et al. Chronic post surgical pain. *Int Assoc Study Pain*. 2011;XIX(1).
3. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The Lancet*. 2006 May 19;367(9522):1618–25.
4. Johansen A, Romundstad L, Nielsen CS, Schirmer H, Stubhaug A. Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromsø study. *Pain*. 2012 Jul;153(7):1390–6.
5. Chauvin M. Hyperalgésie péri-opératoire : implications des substances antihyperalgésiques dans le contrôle de la douleur postopératoire et la prévention de sa chronicisation. E-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie. 2011;
6. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*. 2010 Aug;9(8):807–19.
7. Woolf CJ. Central Sensitization Uncovering the Relation between Pain and Plasticity. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2007 Apr 1;106(4):864–7.
8. Collège de la Haute Autorité de Santé . Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Recommandations professionnelles. HAS; 2008.
9. Parsons B, Schaefer C, Mann R, Sadosky A, Daniel S, Nalamachu S, et al. Economic and humanistic burden of post-trauma and post-surgical neuropathic pain among adults in the United States. *J Pain Res*. 2013;6:459–69.
10. Dualé C, Guastella V, Morand D, Cardot J-M, Aublet-Cuvelier B, Mulliez A, et al. Characteristics of the neuropathy induced by thoracotomy: a 4-month follow-up study with psychophysical examination. *Clin J Pain*. 2011 Aug;27(6):471–80.

11. Heitmiller R., Baue AE. Thoracic incisions, Glenn's thoracic and cardiovascular surgery. In: Stamford Appleton & Lange. 1995. p. 73–89.
12. Rogers ML, Duffy JP. Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000 Dec 1;18(6):711–6.
13. Obata H, Saito S, Fujita N, Fuse Y, Ishizaki K, Goto F. Epidural block with mepivacaine before surgery reduces long-term post-thoracotomy pain. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 1999 Dec;46(12):1127–32.
14. Beloeil H, Viel E, Navez M-L, Fletcher D, Peronnet D. Techniques analgésiques locorégionales et douleur chronique [Guidelines for regional anesthetic and analgesic techniques in the treatment of chronic pain syndromes]. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2013 Mar 31;32(4):275–84.
15. Perkins FM, Kehlet H. Chronic Pain as an Outcome of Surgery A Review of Predictive Factors. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2000 Oct 1;93(4):1123–33.
16. Kinney MAO, Hooten WM, Cassivi SD, Allen MS, Passe MA, Hanson AC, et al. Chronic Post-thoracotomy Pain and Health-related Quality of Life. *Ann Thorac Surg*. 2012 Apr;93(4):1242–7.
17. Dualé C, Ouchchane L, Schoeffler P, EDONIS Investigating Group, Dubray C. Neuropathic aspects of persistent postsurgical pain: a French multicenter survey with a 6-month prospective follow-up. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2014 Jan;15(1):24.e1-24.e20.
18. Sentürk M, Ozcan PE, Talu GK, Kiyani E, Camci E, Ozyalçin S, et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg*. 2002 Jan;94(1):11–5.
19. De Wolf J, Deblauwe D, Labreuche J, Duhamel A, Desbordes J, Wattier JM, et al. Effect of Induced Epidural Anesthesia before Surgical Incision on Acute Pain and Postoperative Pulmonary Events: Results from a Population with Lung Resection by Thoracotomy. *J Anesth Clin Res*. 2015 Jul 31;6(7):1–5.
20. Sabanathan S, Eng J, Mearns AJ. Alterations in respiratory mechanics following thoracotomy. *J R Coll Surg Edinb*. 1990 Jun;35(3):144–50.
21. González LB, Castro OG, Candela S de C. Chest Wall Paraesthesia After Thoracic

Surgery. 2012;

22. Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain*. 1996 Mar;12(1):50–5.
23. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramèr MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2008 Oct;143(10):990–999; discussion 1000.
24. Sabanathan S, Richardson J, Mearns AJ. Management of pain in thoracic surgery. *Br J Hosp Med*. 1993 Aug 14;50(2–3):114–20.
25. Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. SFAR. 2016;
26. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007 Feb;127(3):199–203.
27. Maguire MF, Latter JA, Mahajan R, Beggs FD, Duffy JP. A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2006 Jun;29(6):873–9.
28. Sihoe ADL, Lee T-W, Wan IYP, Thung K-H, Yim APC. The use of gabapentin for post-operative and post-traumatic pain in thoracic surgery patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2006 May;29(5):795–9.
29. Solak O, Metin M, Esme H, Solak O, Yaman M, Pekcolaklar A, et al. Effectiveness of gabapentin in the treatment of chronic post-thoracotomy pain. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2007 Jul;32(1):9–12.
30. Adam F, Bordenave L, Sessler DI, Chauvin M. Effects of a single 1200-mg preoperative dose of gabapentin on anxiety and memory. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012 Oct;31(10):e223-227.
31. Stewart BH, Kugler AR, Thompson PR, Bockbrader HN. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of the lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharm Res*. 1993 Feb;10(2):276–81.
32. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijesundera DN, Katz J. The

prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012 Aug;115(2):428–42.

33. Schmidt PC, Ruchelli G, Mackey SC, Carroll IR. Perioperative gabapentinoids: choice of agent, dose, timing, and effects on chronic postsurgical pain. *Anesthesiology*. 2013 Nov;119(5):1215–21.

34. Grosen K, Drewes AM, Højsgaard A, Pfeiffer-Jensen M, Hjortdal VE, Pilegaard HK. Perioperative gabapentin for the prevention of persistent pain after thoracotomy: a randomized controlled trial. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2014 Jul;46(1):76–85.

35. Brulotte V, Ruel MM, Lafontaine E, Chouinard P, Girard F. Impact of pregabalin on the occurrence of postthoracotomy pain syndrome: a randomized trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2015 Jun;40(3):262–9.

36. Schug SA. Persistent post-surgical pain: a view from the other side of the fence. *Pain*. 2012 Jul;153(7):1344–5.

37. Martinez V. La douleur neuropathique postopératoire. *SFAR*. 2014;

38. Ochroch EA, Gottschalk A, Troxel AB, Farrar JT. Women suffer more short and long-term pain than men after major thoracotomy. *Clin J Pain*. 2006 Jun;22(5):491–8.

39. Richardson J, Sabanathan S. Pain control after thoracotomy. *Chest*. 1994 Jun;105(6):1907.

40. Martinez V, Baudic S, Fletcher D. [Chronic postsurgical pain]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013 Jun;32(6):422–35.

41. Gerner P. Post-thoracotomy Pain Management Problems. *Anesthesiol Clin*. 2008 Jun;26(2):355–vii.

42. Uzzaman MM, Robb JD, Mhandu PCE, Khan H, Baig K, Chaubey S, et al. A meta-analysis comparing muscle-sparing and posterolateral thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 2014 Mar;97(3):1093–102.

43. Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Järvinen I, Lefering R, Simanski C, Neugebauer EAM. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) - a systematic review. *Eur J Pain Lond Engl*. 2009 Aug;13(7):719–30.

44. Joshi GP, Bonnet F, Shah R, Wilkinson RC, Camu F, Fischer B, et al. A systematic review of randomized trials evaluating regional techniques for postthoracotomy analgesia. *Anesth Analg*. 2008 Sep;107(3):1026–40.
45. Landreneau RJ, Wiechmann RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Keenan RJ, Ferson PF. Effect of minimally invasive thoracic surgical approaches on acute and chronic postoperative pain. *Chest Surg Clin N Am*. 1998 Nov;8(4):891–906.
46. Sihoe ADL. The evolution of minimally invasive thoracic surgery: implications for the practice of uniportal thoracoscopic surgery. *J Thorac Dis*. 2014 Oct;6(Suppl 6):S604–17.
47. McKenna RJ, Houck W, Fuller CB. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg*. 2006 Feb;81(2):421-425-426.
48. Dualé, Dubray. EDONIS – Epidemiologic study of postsurgical neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2012;15–295.
49. Steegers MAH, Snik DM, Verhagen AF, van der Drift MA, Wilder-Smith OHG. Only Half of the Chronic Pain After Thoracic Surgery Shows a Neuropathic Component. *J Pain*. 2008 Oct;9(10):955–61.
50. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Elsevier-Masson. 2010;3–21.
51. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005 Mar;114(1–2):29–36.
52. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain*. 2011 Dec;152(12):2836–43.
53. Waddell G, Newton M, Henderson I, Somerville D, Main CJ. A Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire (FABQ) and the role of fear-avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain*. 1993 Feb;52(2):157–68.
54. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Évaluation et suivi de la

douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique. ANAES. 1999;

55. Ministère de la Santé et des Solidarités. Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010. Ministère de la Santé et des Solidarités. 2006;

56. Waldron NH, Jones CA, Gan TJ, Allen TK, Habib AS. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2013 Feb;110(2):191–200.

57. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 24;(7):CD008307.

58. Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2015 Jan;114(1):10–31.

59. Chang CY, Challa CK, Shah J, Eloy JD. Gabapentin in acute postoperative pain management. *BioMed Res Int*. 2014;2014:631756.

60. Kinney MAO, Mantilla CB, Carns PE, Passe MA, Brown MJ, Hooten WM, et al. Preoperative gabapentin for acute post-thoracotomy analgesia: a randomized, double-blinded, active placebo-controlled study. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2012 Mar;12(3):175–83.

61. Humble S r., Dalton A j., Li L. A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *Eur J Pain*. 2015 Apr 1;19(4):451–65.

62. Koppert W. [Opioid-induced hyperalgesia. Pathophysiology and clinical relevance]. *Anaesthesist*. 2004 May;53(5):455–66.

63. Koppert W, Schmelz M. The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007 Mar;21(1):65–83.

64. Theunissen M, Peters ML, Bruce J, Gramke H-F, Marcus MA. Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain. *Clin J Pain*. 2012 Dec;28(9):819–41.

65. Bayman EO, Parekh KR, Keech J, Selte A, Brennan TJ. A Prospective Study of Chronic Pain after Thoracic Surgery. *Anesthesiology*. 2017 May;126(5):938–51.
66. Taenzer P, Melzack R, Jeans ME. Influence of psychological factors on postoperative pain, mood and analgesic requirements. *Pain*. 1986 Mar;24(3):331–42.
67. Wattier J-M, Barreau O, Devos P, Prevost S, Vallet B, Lebuffe G. [Measure of preoperative anxiety and need for information with six issues]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011 Aug;30(7–8):533–7.
68. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment*. 1995;524–32.
69. McGreevy K, Bottros MM, Raja SN. Preventing Chronic Pain following Acute Pain: Risk Factors, Preventive Strategies and their Efficacy. *Eur J Pain Suppl*. 2011 Nov 11;5(2):365–72.
70. Lee J-I, Kim G-W, Park K-Y. Intercostal bundle-splitting thoracotomy reduces chronic post-thoracotomy pain. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Sep;55(6):401–2.
71. Landreneau RJ, Pigula F, Luketich JD, Keenan RJ, Bartley S, Fetterman LS, et al. Acute and chronic morbidity differences between muscle-sparing and standard lateral thoracotomies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996 Nov;112(5):1346-1350-1351.
72. Miyata K, Fukaya M, Itatsu K, Abe T, Nagino M. Muscle sparing thoracotomy for esophageal cancer: a comparison with posterolateral thoracotomy. *Surg Today*. 2016 Jul;46(7):807–14.
73. Landreneau RJ, Hazelrigg SR, Mack MJ, Dowling RD, Burke D, Gavlick J, et al. Postoperative pain-related morbidity: Video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy. *Ann Thorac Surg*. 1993 Dec 1;56(6):1285–9.
74. Wang H, Li S, Liang N, Liu W, Liu H, Liu H. Postoperative pain experiences in Chinese adult patients after thoracotomy and video-assisted thoracic surgery. *J Clin Nurs*. 2017 Mar 2;
75. Darr C, Cheufou D, Weinreich G, Hachenberg T, Aigner C, Kampe S. Robotic thoracic surgery results in shorter hospital stay and lower postoperative pain compared to open thoracotomy: a matched pairs analysis. *Surg Endosc*. 2017 Mar 8;
76. Moyse DW, Kaye AD, Diaz JH, Qadri MY, Lindsay D, Pyati S. Perioperative Ketamine Administration for Thoracotomy Pain. *Pain Physician*. 2017 Mar;20(3):173–84.

VII. ANNEXES

A. ANNEXE A : Protocole GABATHOMIE

« GABATHOMIE » est un essai thérapeutique d'efficacité de phase III, actuellement conduit dans le service de chirurgie thoracique du CHRU de Lille. Il s'agit d'une étude prospective, randomisée et en double insu.

Selon les données de la littérature, il était soumis l'hypothèse selon laquelle la fréquence des DC post-thoracotomie, définies par une EN strictement supérieure à 0 à 6 mois de la chirurgie, estimée à 45 % par une étude préliminaire de notre service, pourrait diminuer à 25 %, après administration péri-opératoire de gabapentine. Considérant un risque α de 0,05 et une puissance de 80 %, le nombre de sujets nécessaires était calculé à 178, soit 89 patients par groupe. Afin de prendre en compte d'éventuelles exclusions ou pertes de vue, il était décidé l'inclusion de 100 patients par groupe, soit 200 au total. Cependant, devant le taux d'exclusion secondaire inhabituel et afin de ne pas perdre en puissance statistique, un amendement au protocole, accordé par le CPP, prévoit l'inclusion supplémentaire de 50 sujets.

1. Objectifs de GABATHOMIE

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'effet de l'administration péri-opératoire de gabapentine, en prémédication et poursuivie jusqu'au 10ème jour post-opératoire, en comparaison avec une prémédication standard par hydroxyzine, sur la fréquence des douleurs chroniques trois mois après thoracotomie.

Les objectifs secondaires correspondent à l'évaluation, selon le traitement péri-opératoire administré :

- de l'impact d'une prémédication par gabapentine sur l'intensité des douleurs aiguës après thoracotomie,
- de la typologie (composantes nociceptive et neuropathique) des douleurs aiguës et chronique,
- de la qualité de vie à 3 mois,
- de l'intensité de la sédation et de l'anxiolyse préopératoire.

2. Critères d'inclusion et d'exclusion de GABATHOMIE

Les critères d'inclusion sont:

- Les patients majeurs, devant bénéficier d'une thoracotomie, dans le service de chirurgie thoracique du CHRU de Lille,
- Les patients volontaires, informés par oral et écrit et ayant signé un consentement éclairé,
- Les femmes en âge de procréer ayant un moyen de contraception efficace et un test de grossesse négatif lors de l'inclusion.

Les critères d'exclusion primaires (critères de non inclusion) sont:

- Les gestes ou techniques chirurgicales suivantes : thoracoscopie, pariéctomie (résection costale ou tumeur intercostale), thoracotomie avec talcage, pleurectomie étendue (chirurgie du mésothéliome, du pneumothorax et de l'emphysème), ostéosynthèse costale après traumatisme thoracique et thoracothomie pour pleurésie purulente,

- La chirurgie palliative,
- Un antécédent de chirurgie thoracique ipsi-latérale,
- Un traitement préopératoire par anti-hyperalgésiques (antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques, gabapentine, ...) ou par morphinique,
- Une douleur neuropathique à l'inclusion,
- Une contre-indication à la péridurale thoracique,
- Un antécédent de toxicomanie,
- Un antécédent d'insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique sévère
- Une contre-indication aux médicaments utilisés pour l'étude :
 - Hypersensibilité connue à l'hydroxyzine, à la gabapentine ou à l'un de leurs excipients ou métabolites,
 - Les patients à risque de glaucome aigu par fermeture de l'angle et de rétention aiguë d'urine (hydroxyzine),
- L'intolérance au lactose,
- Les patients présentant des troubles mentaux ou tout handicap ne permettant pas une compréhension et une adhésion au protocole de l'étude (incapables majeurs),
- Les femmes enceintes ou allaitantes, les femmes en désir de grossesse ou en âge de procréer ne prenant pas ou refusant une contraception efficace durant la période de l'étude et jusqu'au 2ème jour après la fin du traitement étudié,
- Le refus de signer le consentement,
- Les personnes incapables de recevoir une information éclairée,

- Personnes privées de liberté ou sous tutelle/curatelle,
- Les non assurés sociaux.

Les critères d'exclusion secondaires (après l'intervention chirurgicale) comportent :

- L'inopérabilité ou la chirurgie incomplète,
- Les complications chirurgicales : reprises chirurgicales, redrainage thoracique ou drainage thoracique > 10 jours,
- Le refus secondaire du protocole,
- L'ajout de clonidine par voie péridurale,
- L'introduction secondaire (entre J10 et M3) de molécules actives sur les douleurs neuropathiques mais prescrites dans une autre indication (dépression, épilepsie, trouble du sommeil, anxiété, migraine,...),
- L'apparition d'un trouble de la déglutition postopératoire, par lésion du nerf récurrentiel, ne permettant pas une ingestion per os de la gabapentine ou du placebo.

3. Plan expérimental de GABATHOMIE

Après inclusion, chaque patient est randomisé et affilié à un des deux groupes de l'étude :

- **Groupe contrôle** : prémédication par hydroxyzine la veille et le jour de l'intervention, selon le protocole du service puis administration de gélules de placebo pendant les dix premiers jours post-opératoires.

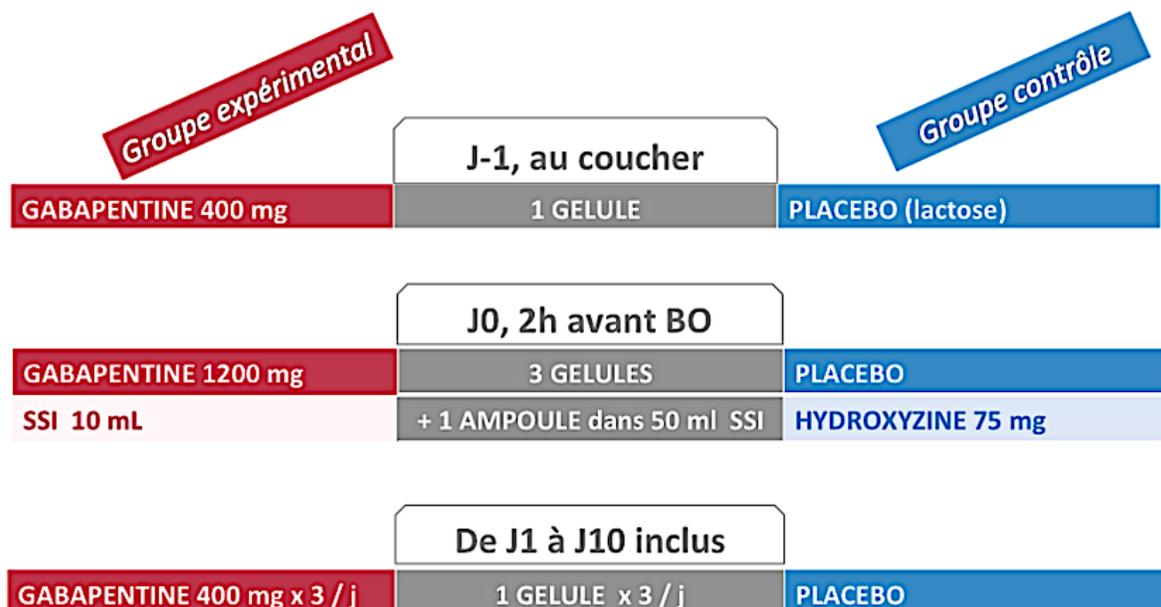
- **Groupe expérimental** : prémédication par gabapentine, la veille et le jour de l'intervention, puis administration de gélules de gabapentine pendant les dix premiers jours post-opératoires. La posologie de gabapentine était fixée à 1200mg (soit 3 gélules de 400 mg), et diminuée à 800 mg (soit 2 gélules de 400 mg), pour les patients âgés de plus de 65 ans ou de moins de 50 kg, selon les recommandations du Vidal.

Les kits de traitements, préparés par la pharmacie selon l'ordre de randomisation et dans le respect du double insu, contenaient la prémédication et le traitement postopératoire, répartis comme suit :

- **Groupe contrôle** : une ampoule d'hydroxyzine et 34 gélules de placebo contenant du lactose.
- **Groupe expérimental** : une ampoule de sérum salé isotonique (SSI) et 34 gélules de gabapentine dosées à 400 mg.

Il s'agit d'une randomisation par bloc de 6, effectuée par le laboratoire de biostatistiques du CHRU de Lille. Les kits de traitement, scellés et livrés suivant l'ordre d'inclusion des patients de l'étude, sont ouverts par l'infirmière en charge de la prémédication et préparés à la discrétion des investigateurs de l'étude et du patient inclus. Ainsi, l'administration de la prémédication (adjonction de l'hydroxyzine ou du SSI dans la perfusion de prémédication) puis des gélules de traitement se font dans le respect du double insu.

L'anonymat des sujets est respecté grâce à l'attribution, d'un numéro par sujet suivant l'ordre d'inclusion et par la seule utilisation des initiales du patient (2 premières lettres du prénom et 2 premières lettres du nom de famille).



Adaptation des posologies si patient > 65 ans ou < 50 kg => 1 gélule x 2 / j

4. Description et recueil des variables de GABATHOMIE

Le recueil des données est facilité par l'utilisation d'une « fiche patient » permettant la validation de l'observance du traitement péri-opératoire, l'évaluation de la sédation et de l'anxiolyse préopératoire ainsi que le recueil des EN, des données concernant l'analgésie péridurale et de l'utilisation d'antalgiques usuels ou à visée neuropathique.

Au cours de la période de traitement péri-opératoire, soit jusqu'au 10^{ème} jour inclus, le recours à un antalgique à visée neuropathique impose l'utilisation d'un traitement différent de la gabapentine ou de son précurseur : l'amitriptyline (Laroxyl®). Au delà de cette période, le traitement des DNPO emploie, selon les habitudes du prescripteur, la gabapentine (Neurontin®), la prégabaline (Lyrica®) ou l'amitriptyline (Laroxyl®).

✓ Douleur aiguë

L'évaluation quantitative de la douleur post-opératoire comporte :

- le recueil pluriquotidien des EN au repos et à la toux [**Annexe B**],
- la consommation d'anesthésiques locaux par voie péridurale,
- la consommation d'antalgiques usuels durant l'hospitalisation,
- le recours aux morphiniques et aux AINS durant l'hospitalisation,

D'autre part, l'évaluation qualitative de la douleur postopératoire passe par le recueil d'éléments en faveur de DNPO et répertorie :

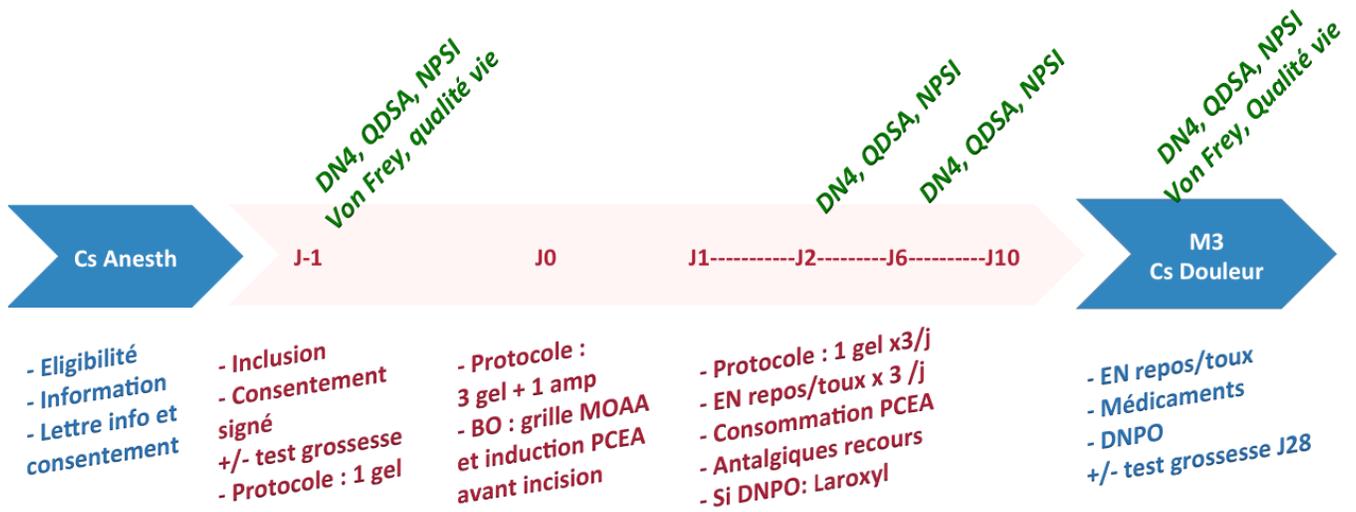
- le questionnaire DN4 interview à J-1, J2 et J6 [**Annexe C**],
- l'éventuel recours à un antalgique à visée neuropathique au cours de l'hospitalisation,
- le questionnaire QDSA à J-1, J2 et J6 [**Annexe D**],
- le questionnaire NPSI à J-1, J2 et J6 [**Annexe E**],
- une cartographie aux poils de Von Frey (60g et 300g) à J-1 [**Annexe F**],
- une évaluation de la qualité de vie par le questionnaire EQ-5D-5L à J-1 [**Annexe G**].

✓ Douleur chronique

L'évaluation quantitative et qualitative de la douleur chronique 3 mois après la chirurgie, recueille, au décours d'une consultation avec un spécialiste de la douleur :

- l'EN au repos et à la toux,
- les questionnaires DN4, NPSI et QDSA,
- la présence ou l'introduction d'un éventuel traitement à visée neuropathique,
- une cartographie aux poils de Von Frey de la cicatrice de thoracotomie,

- une évaluation de la qualité de vie par le questionnaire 5Q-5D-5L.



B. ANNEXE B : Echelle Numérique Simple

Depuis 1999, l'ANAES recommande l'autoévaluation des douleurs chroniques par l'EN. Cette échelle s'étend de 0, correspondant à une « absence de douleur » à 10, correspondant à la « douleur maximale imaginable » et permet de différencier quatre groupes selon l'intensité douloureuse : douleur absente (EN à 0), faible (EN de 1 à 4), modérée (EN de 5 à 6) et sévère (EN de 7 à 10).

Echelle Numérique au repos

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|---------------------------|
| Aucune Douleur | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Douleur imaginable |
|-----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|---------------------------|

Echelle Numérique à la toux

| | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|---------------------------|
| Aucune Douleur | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Douleur imaginable |
|-----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|---------------------------|

C. ANNEXE C : Score DN4-interview

Ce questionnaire simplifié permet le dépistage des douleurs de type neuropathique à l'aide de 7 questions descriptives. Un score supérieur ou égal à 3 permet d'évoquer l'existence d'une douleur neuropathique avec une sensibilité de 78 % et spécificité de 81,2 % [51].

Q 1 : La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

| | Oui | Non |
|-------------------------------|-----|-----|
| Brûlures | | |
| Sensation de froid douloureux | | |
| Décharges électriques | | |

Q 2 : La douleur est-elle associée, dans la même région, à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

| | Oui | Non |
|-----------------|-----|-----|
| Fourmillements | | |
| Picotements | | |
| Engourdissement | | |
| Démangeaisons | | |

D. ANNEXE D : Questionnaire QDSA

Ce questionnaire qualitatif permettant de déterminer l'intensité des composantes sensorielle et affective d'une symptomatologie douloureuse chronique.

| Type de Douleur | Absent(e) | Faible | Modéré(e) | Fort(e) | Extrême |
|-----------------------|-----------|--------|-----------|---------|---------|
| Elancement | | | | | |
| Pénétrante | | | | | |
| Décharges électriques | | | | | |
| En Etai | | | | | |
| Tiraillement | | | | | |
| Brûlure | | | | | |
| Fourmillement | | | | | |
| Lourdeur | | | | | |

| Ressenti de la douleur | Aucun | Faible | Modéré | Fort | Extrême |
|------------------------|-------|--------|--------|------|---------|
| Epuisante | | | | | |
| Angoissante | | | | | |
| Obsédante | | | | | |
| Insupportable | | | | | |
| Enervante | | | | | |
| Exaspérante | | | | | |
| Déprimante | | | | | |

E. ANNEXE E : Questionnaire NPSI

Cet auto-questionnaire spécifique, quantitatif et qualitatif, évalue les 5 dimensions de la douleur neuropathique sur une échelle d'intensité de 0 à 10. Il comporte 10 items, évaluant la fréquence et la sévérité des différentes composantes de la douleur neuropathique mais aussi ses symptômes associés :

- douleurs spontanées (brûlures, compression, sensation d'étau),
- douleurs paroxystiques (décharges électriques, coups de couteau),
- douleurs évoquées (allodynie et hyperalgésie au frottement, au froid, à la pression),
- dysesthésies/paresthésies (fourmillements, picotements).

Q1. Votre douleur est-elle comme une brûlure ?

Aucune 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Brûlure maximale imaginable

Q2. Votre douleur est-elle comme un étau ?

Aucune 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale imaginable

Q3. Votre douleur est-elle comme une compression ?

Aucune 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Compression maximale imaginable

Q4. Au cours des dernières 24 heures, vos douleurs spontanées ont été présentes (Veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état) :

| | | | |
|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| En permanence | <input type="checkbox"/> | Entre 4 et 7 heures | <input type="checkbox"/> |
| Moins d'une heure | <input type="checkbox"/> | Entre 8 et 12 heures | <input type="checkbox"/> |
| Entre 1 et 3 heures | <input type="checkbox"/> | | |

Q5. Avez-vous des crises douloureuses comme des décharges électriques ?

Aucune décharge 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Décharge maximale

Q6. Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau ?

Aucune 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale imaginable

Q7. Au cours des dernières 24 heures, combien de ces crises douloureuses avez-vous présenté ? (veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état)

| | | | |
|----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Plus de 20 | <input type="checkbox"/> | Entre 1 et 5 | <input type="checkbox"/> |
| Entre 11 et 20 | <input type="checkbox"/> | Pas de crise douloureuse | <input type="checkbox"/> |
| Entre 6 et 10 | <input type="checkbox"/> | | |

Q8. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse ?

Aucune 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale imaginable

Q9. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ?

Aucune 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale imaginable

Q10. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le contact avec un objet froid sur la zone douloureuse ?

Aucune 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur maximale imaginable

Q11. Avez-vous des picotements ?

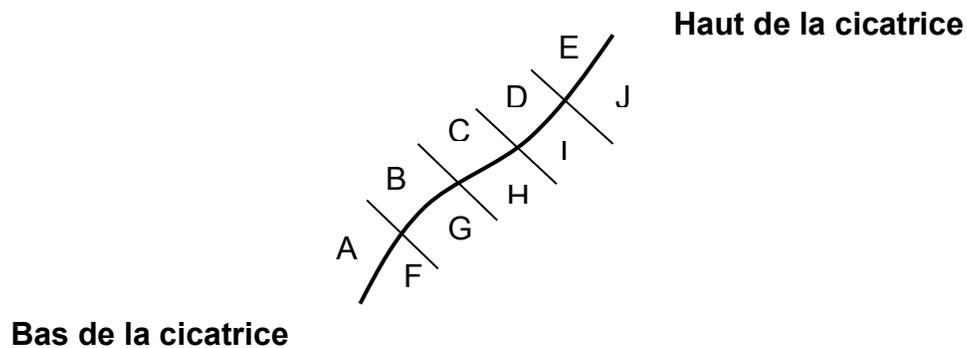
Aucun 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Picotement maximal imaginable

Q12. Avez-vous des fourmillements ?

Aucun 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Fourmillement maximal imaginable

F. ANNEXE F : Cartographie aux poils de Von Frey 60g et 300g

Il s'agit d'une mesure objective de l'hyperalgésie mécanique, dans la zone de thoracotomie, par apposition sur la peau de filaments en plastique, calibrés à 60 ou 300 g, se courbant sous pression. L'aire péri-cicatricielle est découpée en 10 zones, notées de A à J. La sensation perçue lors de l'application du poil de Von Frey est cotée 0 en cas de normo-esthésie, 1 en cas d'hypo-esthésie et 2 en cas d'hyper-esthésie.



Test 60 g :

| | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| A : | B : | C : | D : | E : |
| F : | G : | H : | I : | J : |

Test 300 g :

| | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| A : | B : | C : | D : | E : |
| F : | G : | H : | I : | J : |

G. ANNEXE G : Echelle de qualité de vie EQ-5D-5L

Il s'agit d'une évaluation de la qualité de vie en 5 niveaux de sévérité concernant 5 dimensions : mobilité, autonomie, activités courantes, douleur et anxiété. Le questionnaire se termine par une quantification de la qualité de la santé sur une échelle visuelle numérique allant de 0 à 100.

Questionnaire EQ-5D-5L

Pour chaque rubrique, veuillez cocher UNE case, celle qui décrit le mieux votre santé AUJOURD'HUI.

MOBILITE

- Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes légers pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes modérés pour me déplacer à pied
- J'ai des problèmes sévères pour me déplacer à pied
- Je suis incapable de me déplacer à pied

AUTONOMIE DE LA PERSONNE

- Je n'ai aucun problème pour me laver ou m'habiller tout seul
- J'ai des problèmes légers pour me laver ou m'habiller tout seul
- J'ai des problèmes modérés pour me laver ou m'habiller tout seul
- J'ai des problèmes sévères pour me laver ou m'habiller tout seul
- Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)

ACTIVITES COURANTES (exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)

- Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes légers pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes modérés pour accomplir mes activités courantes
- J'ai des problèmes sévères pour accomplir mes activités courantes
- Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes

DOULEURS / GENE

- Je n'ai ni douleur ni gêne
- J'ai des douleurs ou une gêne légère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne sévère(s)
- J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)

ANXIETE / DEPRESSION

- Je ne suis ni anxieux (se), ni déprimé(e)
- Je suis légèrement anxieux (se) ou déprimé(e)
- Je suis modérément anxieux (se) ou déprimé(e)
- Je suis sévèrement anxieux (se) ou déprimé(e)
- Je suis extrêmement anxieux (se) ou déprimé(e)

- Nous aimerions savoir dans quelle mesure votre santé est bonne ou mauvaise AUJOURD'HUI.
- Cette échelle est numérotée de 0 à 100 :
 - 100 correspond à la meilleure santé que vous puissiez imaginer.
 - 0 correspond à la pire santé que vous puissiez imaginer.
- Veuillez faire une croix (X) sur l'échelle afin d'indiquer votre état de santé AUJOURD'HUI.
- Maintenant, veuillez noter dans la case ci-dessous le chiffre que vous avez coché sur l'échelle.

VOTRE SANTE AUJOURD'HUI :

| |
|--|
| |
|--|

La meilleure santé que vous puissiez imaginer

100

95

90

85

80

75

70

65

60

55

50

45

40

35

30

25

20

15

10

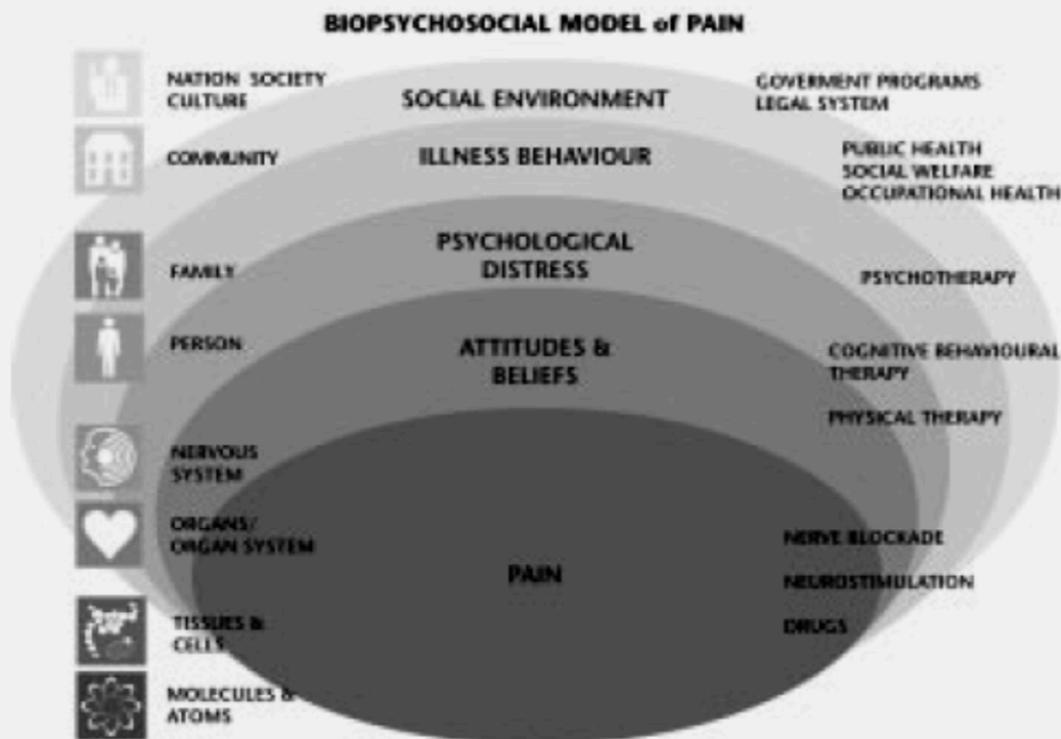
5

0

La pire santé que vous puissiez imaginer

H. ANNEXE H : Modèle biopsychosocial

Figure 1 Biopsychosocial model for pain courtesy of Medical Illustrations Department, Glasgow Royal Infirmary, adapted from Waddell et al (1993)



AUTEUR : Nom : BRANDT

Prénom : Caroline

Date de Soutenance : 20 Juin 2017

Titre de la Thèse : Evaluation prospective de l'incidence et des facteurs de risque de douleurs chroniques post-thoracotomie. Etude de la population de chirurgie thoracique du CHRU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Douleur et anesthésie

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : thoracotomie, douleur aiguë, douleur chronique, facteurs de risque, qualité de vie.

Résumé : Contexte : La thoracotomie, pourvoyeuse de lésions nerveuses, présente un risque élevé de douleurs post-chirurgicales aiguës et chroniques. L'incidence importante et l'impact sur la morbidité postopératoire de ces douleurs justifient l'intérêt de stratégies thérapeutiques préventives. Ce travail évalue l'incidence, la typologie et les facteurs de risque de douleurs post-thoracotomie (DPT), dans la population de l'étude «GABATHOMIE», visant à déterminer l'efficacité préventive de la prémédication par gabapentine poursuivie en postopératoire, sur les DPT chroniques (DPTC).

Type d'étude : Etude mono-centrique, prospective, observationnelle en chirurgie thoracique.

Patients et méthodes : L'ensemble des patients, sous analgésie multimodale incluant une péridurale thoracique, bénéficiait d'une évaluation douloureuse régulière par EN et score DN4-interview, au cours du séjour hospitalier puis lors d'une consultation spécialisée à 3 mois de la chirurgie, permettant de caractériser les douleurs aiguës significatives, chroniques et neuropathiques.

Résultats : Parmi les 109 patients analysés, 91 ont bénéficié d'une évaluation à 3 mois, retrouvant une incidence de douleurs chroniques à 61 %. La DPTC était statistiquement liée à la présence de douleurs aiguës significatives (73 % vs 48 %, $p=0,017$). Aucuns autres facteurs habituellement retrouvés dans la littérature n'apparaissent liés à la douleur. Cependant, la présence de DPT, aiguës comme chroniques, impactaient significativement la qualité de vie globale des patients à 3 mois de la chirurgie.

Conclusion : La DPTC constitue un problème de santé publique par sa fréquence et son caractère invalidant. Sa prise en charge précoce et multidisciplinaire devrait proposer des stratégies individualisées, associant mesures préventives et thérapeutiques.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoit Tavernier

Assesseurs : Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe

Monsieur le Docteur Emmanuel Robin

Madame le Docteur Sabrina Habchi

Directeur de thèse : Madame le Docteur Delphine Deblauwe