



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

Année : 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Administration péri-opératoire de gabapentine et fréquence des
douleurs chroniques après thoracotomie.
Essai thérapeutique randomisé en double aveugle.
Etude GABATHOMIE**

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2021 à 18 heures
au Pôle Formation

Par Cyrille JOURDAN

JURY

Président : Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe

**Asseseurs : Monsieur le Professeur Eric Kipnis
Monsieur le Professeur Nicolas Venissac
Monsieur le Docteur Jean-Michel Wattier**

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Caroline Brandt

AVERTISSEMENT

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

LISTE DES ABREVIATIONS

DCPO	Douleur chronique postopératoire
IASP	International Association for the Study of Pain
DC	Douleur chronique
DPO	Douleur postopératoire
DA	Douleur aiguë
DCPT	Douleur Chronique post-thoracotomie
HAS	Haute Autorité de Santé
ASA	Société Américaine d'Anesthésiologie
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
DAPO	Douleur aiguë postopératoire
CPP	Comité de Protection des Personnes
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
EN	Echelle Numérique
PO	Per Os
SSI	Sérum salé isotonique
IVL	Intraveineuse lente
IV	Intraveineuse
IDE	Infirmier diplômé d'état
DNPO	Douleur neuropathique postopératoire
DN	Douleur neuropathique
PCS	Pain catastrophizing scale

RÉSUMÉ

Contexte : La thoracotomie est responsable de douleurs aiguës (DA) et chroniques postopératoires (DCPO) importantes et fréquentes, dont les effets sur la morbidité justifient des stratégies préventives. La gabapentine est utilisée dans le traitement des DCPO. GABATHOMIE vise à évaluer l'impact de l'administration péri-opératoire prolongée de gabapentine sur l'incidence des DCPO, à 3 mois d'une thoracotomie. Secondairement, l'incidence des DA, la typologie des douleurs postopératoires aiguës ou chroniques, leurs facteurs prédictifs mais aussi le retentissement des DCPO sur la qualité de vie (QDV) sont recherchés.

Type d'étude : Etude mono-centrique, randomisée contre placebo, en double aveugle.

Patients et Méthodes : Chaque patient recevait pendant les 10 premiers jours postopératoires et selon la randomisation, 1200mg de gabapentine par jour ou une prémédication par hydroxyzine suivie d'un placebo. Le protocole d'analgésie était standardisé et incluait une péridurale thoracique.

Résultats : Parmi 201 patients inclus, 161 terminaient l'étude (placebo N = 78 ; gabapentine N = 83). A 3 mois, 88 patients (58%) présentaient des DCPO sans différence significative entre les groupes (p -valeur = 0,92). 106 patients (66%) présentaient des DA, sans lien avec le groupe de randomisation (p -valeur = 0,74). Parmi les DCPO et DA, respectivement 26% et 20% comportaient une composante neuropathique, quelque soit le groupe (p -valeur = 0,49 et 0,72). La DCPO était statistiquement liée à la DA (74% vs 56%, p -valeur = 0,02) et à une QDV préopératoire altérée (p -valeur <0,01). La DA était statistiquement corrélée à un niveau d'anxiété préopératoire élevé (p -valeur = 0,01). La QDV à 3 mois était plus faible en présence de DCPO (p -valeur <0,001).

Conclusion : La gabapentine, en péri-opératoire d'une thoracotomie ne semble pas diminuer l'incidence des DCPO à 3 mois, ni celle des DA. La faible QDV préopératoire et la DA paraissent être prédictives de DCPO, tandis qu'une anxiété élevée en préopératoire semble prédictive de DA. La présence d'une DCPO impacterait la QDV à 3 mois.

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

TABLE DES MATIERE

INTRODUCTION	9
MATERIEL ET METHODE.....	12
I. Type d'étude.....	12
II. Ethique et consentement	12
III. Population étudiée.....	13
1. Critère d'inclusion	13
2. Critère d'exclusion	13
IV. Objectifs de l'étude.....	15
1. Objectif principal	15
2. Objectifs secondaires.....	15
V. Déroulement de la recherche.....	16
1. Période pré opératoire	16
2. Période opératoire	17
3. Période postopératoire.....	19
VI. Paramètres à l'étude.....	21
VII. Randomisation et double insu.....	24
VIII. Analyse statistique	25
RÉSULTATS	27
I. Analyse descriptive globale.....	28
II. Analyses comparatives	31
1. Critère d'évaluation principal.....	31
2. Critères d'évaluations secondaires	31
DISCUSSION	39
I. Objectif principal	39
II. Objectifs secondaires.....	40
1. Typologie des DCPO	40
2. Les facteurs de risque de DCPO	41
3. La douleur aiguë postopératoire	43
4. Qualité de vie à 3 mois	45
5. Anxiolyse et sédation	46
III. Limites	47

IV. Perspectives.....	49
CONCLUSION	51
Bibliographie.....	52
Annexes.....	57

INTRODUCTION

La douleur chronique postopératoire (DCPO) se définit, selon l'International Association for the Study of Pain (IASP), comme la persistance, à plus de deux mois d'un geste chirurgical, d'une douleur continue ou intermittente localisée au site opératoire, n'existant pas ou étant accrue par rapport au préopératoire et excluant les autres causes de douleurs chroniques (DC) (infections, cancer évolutif) [1].

Parmi les douleurs postopératoires (DPO), qu'elles soient aiguës ou chroniques, se distinguent plusieurs types : inflammatoires ou nociceptives, liées à la dissection chirurgicale et neuropathiques, liées en partie à l'atteinte nerveuse par section ou étirement [2]. La douleur aiguë (DA), via une cascade inflammatoire, amplifie le message douloureux par la libération massive de neurotransmetteurs au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, responsable d'une hyperexcitabilité du système nerveux central. Cette dernière majorerait la perception douloureuse initiale, dont l'intensité serait déjà accrue par l'hyperexcitabilité des nocicepteurs périphériques. Ainsi, ce phénomène de sensibilisation, périphérique puis central, entraînerait à terme des modifications structurelles irréversibles des neurones, à l'origine d'une chronicisation de la douleur [3]. De ce fait, la survenue d'une DA intense et précoce semblerait être un facteur prédictif de DCPO [4].

La chirurgie thoracique par thoracotomie est pourvoyeuse de DCPO [5], dont le caractère neuropathique peut être prédominant [6]. L'incidence des douleurs chroniques post-thoracotomie (DCPT), d'évaluation difficile, est élevée et varie, selon les données de la littérature, de 25 à 64% [6–8]. Décrite par la Haute Autorité de Santé (HAS) comme un syndrome multidimensionnel [9], la DCPO impacterait la qualité de vie des patients [10], mais aurait également des conséquences psychologiques et socioéconomiques [11,12]. Afin de diminuer les DCPO, les données actuelles

recommandent de mettre en place, tout au long de la prise en charge péri-opératoire, des mesures préventives et thérapeutiques dont fait partie l'analgésie multimodale, incluant une technique d'anesthésie locorégionale [13].

Le traitement des DCPT à composante neuropathique, peu sensibles aux antalgiques communs, fait appel en première intention, aux molécules anti-hyperalgésiques, comme certains antiépileptiques et antidépresseurs [14]. Ainsi, la gabapentine, antiépileptique ayant prouvé son efficacité et sa bonne tolérance, est utilisée en pratique courante dans le traitement des DCPO [15]. Par inhibition des canaux calciques voltage dépendant des neurones spinaux et supraspinaux, la gabapentine diminuerait l'état d'hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle. Son utilisation dans le cadre d'une analgésie préemptive, destinée à prévenir le phénomène de sensibilisation centrale, pourrait se justifier dans les chirurgies majeures fréquemment responsables de DCPO.

En conséquence, la gabapentine administrée en péri-opératoire d'une thoracotomie, pourrait diminuer la survenue des DCPT [16]. Outre son effet anti hyperalgésique, cette molécule possède des propriétés anxiolytiques qui pourraient être bénéfiques en prémédication d'une chirurgie [17].

Bien que recommandée par la Société Américaine d'Anesthésiologie (ASA) à visée préventive dans les chirurgies pourvoyeuses de DCPO [18], la gabapentine fait l'objet de nombreuses controverses en Europe, notamment concernant son intérêt préemptif sur les DCPT [19].

Dans cette démarche de prévention des DCPO, l'étude GABATHOMIE a pour objectif principal d'évaluer l'effet de l'administration péri-opératoire de gabapentine, administrée en prémédication et poursuivie jusqu'au 10^{ème} jour postopératoire, sur la fréquence de survenue des DC, 3 mois après thoracotomie au Centre Hospitalier

Régional Universitaire (CHRU) de Lille. Par ailleurs, dans un second temps, ce travail s'intéresse à l'incidence des douleurs aiguës postopératoires (DAPO), à l'identification des facteurs de risque et de la typologie prédominante des douleurs post-thoracotomie, qu'elles soient aiguës ou chroniques, mais aussi à l'impact des DCPO sur la qualité de vie des patients.

MATERIEL ET METHODE

I. Type d'étude

GABATHOMIE est un essai d'efficacité de phase III. Il s'agit d'une étude thérapeutique prospective, randomisée, contrôlée et en double insu se déroulant au CHRU de LILLE, dans le service de chirurgie thoracique, sur une période étendue de Septembre 2015 à Mai 2019.

II. Ethique et consentement

L'étude bénéficiait de l'approbation éthique du Comité de Protection des Personnes (CPP) Nord Ouest I (Rouen) (03/001/2014) en date du 27.03.2015 et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (150031A-32) en date du 21.04.2015. De plus, une déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) était effectuée conformément à la loi informatique et libertés. L'essai était enregistré sur ClinicalTrials (NCT03158376) ainsi que sur la base de données européenne EudraCT (2014-2014-005226-35).

Après information orale et écrite du déroulement de l'essai, un consentement éclairé, daté et signé par le patient, était recueilli avant toute inclusion dans l'étude.

Compte tenu de sorties d'études prématurées imprévisibles et de difficultés d'inclusion, un amendement au protocole était demandé et accordé le 26.01.2017 par le CPP Nord Ouest (Rouen) (03/001/2015). Ce dernier prévoyant l'inclusion supplémentaire de 50 patients et un allongement de la période d'étude de 1 an.

III. Population étudiée

L'ensemble des patients devant bénéficier d'une chirurgie thoracique au CHRU de Lille au cours de la période déterminée était étudié pour rechercher leur éligibilité à la participation à l'étude GABATHOMIE.

1. Critère d'inclusion

- Patients âgés de plus de 18 ans,
- Volontaires, ayant été informés par oral et par écrit et ayant signé le consentement éclairé,
- Devant être opérés par thoracotomie, dans le service de chirurgie thoracique du CHRU de Lille, de Septembre 2015 à Février 2019.

Pour les femmes en âge de procréer, le protocole prévoyait la poursuite d'une contraception efficace pour la durée de participation à l'étude ainsi qu'un test de grossesse négatif lors de l'inclusion.

2. Critère d'exclusion

Les critères de non inclusion, recherchés avant l'intervention chirurgicale, regroupaient :

- Opposition à la participation de l'étude GABATHOMIE,
- Thoracoscopie,
- Chirurgie palliative,
- Pariéctomie (résection costale ou tumeur intercostale),
- Thoracotomie avec talcage,
- Pleurectomie étendue (mésothéliome, chirurgie du pneumothorax et de l'emphysème),
- Ostéosynthèse costale après traumatisme thoracique,

- Thoracotomie pour pleurésie purulente,
- Pneumonectomie,
- Antécédent de chirurgie thoracique ipsilatérale,
- Traitement préopératoire par anti-hyperalgésiques (Antidépresseurs tricycliques, antiépileptiques, gabapentinoïdes,...) ou par morphiniques,
- Douleur neuropathique antérieure à l'inclusion,
- Contre-indication à la péridurale thoracique,
- Antécédent de toxicomanie,
- Antécédent d'insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique sévère,
- 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,
- Patients incapables majeurs,
- Personnes privées de liberté, sous tutelle ou curatelle,
- Femmes enceintes ou allaitantes,
- Patients non assurés sociaux.

Les critères d'exclusion secondaires, recueillis quotidiennement après

l'intervention chirurgicale, associaient :

- Patients inopérables ou chirurgie incomplète,
- Complications chirurgicales : reprise chirurgicale profonde ou nouveau drainage thoracique,
- Refus secondaire du protocole par le patient,
- Ajout de clonidine par voie péridurale,

- Introduction secondaire entre J10 et M3 de molécules actives sur les douleurs neuropathiques mais prescrites dans une autre indication (dépression, épilepsie, troubles du sommeil, anxiété, migraine,...),
- Trouble de la déglutition postopératoire par lésion du nerf récurrent ne permettant pas une ingestion per os de la gabapentine ou du placebo.

IV. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

L'objectif principal de GABATHOMIE était d'évaluer l'impact de l'administration péri-opératoire de gabapentine, administrée en prémédication et poursuivie jusqu'au 10^{ème} jour postopératoire, en comparaison avec une prémédication standard par hydroxyzine, sur la fréquence de survenue des douleurs chroniques, trois mois après une thoracotomie.

Afin de répondre à l'objectif principal, le critère de jugement était la présence d'une douleur sur l'hémithorax opéré, définie par une Echelle Numérique (EN) **[Annexe 1]** strictement supérieure à 0 ($EN \geq 1$), au repos et/ou à la toux, à trois mois de la chirurgie et n'existant pas en préopératoire.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient de :

- Caractériser la typologie des DCPT (nociceptives ou neuropathiques),
- Evaluer les facteurs de risque de DCPT,
- Evaluer l'incidence, la typologie (nociceptives ou neuropathiques) et les facteurs de risque de DAPO,
- Comparer la qualité de vie avant la chirurgie et à 3 mois,

- Evaluer la qualité de la sédation et de l'anxiolyse à l'arrivée au bloc opératoire selon le type de prémédication administrée.

Les caractéristiques neuropathiques des douleurs, aiguës ou chroniques, étaient représentées par l'association d'une douleur, définie par une EN > 0 au repos et/ou à la toux, et d'un questionnaire DN4-interview > 2 **[Annexe 2]**.

Les DAPO étaient caractérisées comme la présence d'une douleur aiguë significative au repos et/ou à la toux, définie par une EN > 3/10 à au moins 3 reprises au cours de la première semaine d'hospitalisation (de J0 à J7 inclus).

La qualité de vie était évaluée de façon quantitative au travers de l'échelle visuelle numérique graduée de 0 à 100, disponible sur le questionnaire EQ-5D-5L **[Annexe 3]**, distribuée la veille de l'intervention et à 3 mois.

La qualité de la sédation et d'anxiolyse était contrôlée à l'arrivée au bloc opératoire grâce à l'échelle de sédation MOAA/S (Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale) **[Annexe 4]** et à l'EN d'anxiété, cotée de 0 à 10.

V. Déroulement de la recherche

1. Période pré opératoire

Les patients devant bénéficier d'une thoracotomie programmée au sein du département de chirurgie thoracique du CHRU de Lille et répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion se voyaient proposer de participer à l'étude GABATHOMIE. Les informations orales et écrites précisant le déroulement de l'étude étaient délivrées lors de la consultation d'évaluation pré-anesthésique, quelques semaines avant l'intervention, permettant le délai de réflexion nécessaire à chaque patient.

Lors de la visite d'inclusion et après information complète, les patients éligibles et non opposés à la participation à l'étude étaient inclus et randomisés dans l'un des deux groupes:

- Groupe contrôle « placebo » : recevant une gélule de placebo contenant du lactose per os (PO), la veille au soir (J-1).
- Groupe expérimental « gabapentine » : recevant une prémédication par une gélule de gabapentine 400mg PO à J-1.

2. Période opératoire

Selon la randomisation, les patients recevaient, en double aveugle, 2 heures avant le bloc opératoire, une prémédication associant :

- Groupe contrôle « placebo » : Perfusion de 50 ml de sérum salé isotonique (SSI) contenant 75 mg d'hydroxyzine, administrée en intraveineuse lente (IVL) et 2 ou 3 gélules de placebo PO.
- Groupe expérimental « gabapentine » : Perfusion de 50 ml de SSI administrée en IVL et 2 ou 3 gélules de gabapentine 400mg PO.

La posologie de la gabapentine était adaptée selon les recommandations de la HAS. Ainsi, les sujets âgés de plus de 65 ans ou de moins de 50 kg, se voyaient administrer 2 gélules par jour au lieu de 3.

Chaque patient inclus bénéficiait, comme le prévoyait le protocole du service, d'une anesthésie générale avec intubation orotrachéale par sonde sélective à double lumière (Carlens®) et d'une analgésie péridurale thoracique.

L'anesthésie générale était induite par l'association intraveineuse (IV) d'un hypnotique (propofol), d'un morphinique (rémifentanil ou sufentanil) et d'un curare (atracurium, cisatracurium ou rocuronium). Les modalités anesthésiques et le choix des molécules, laissés à l'appréciation du médecin responsable, permettaient soit

l'utilisation continue du module d'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC), soit l'induction par bolus IV suivie de l'entretien par l'inhalation de gaz halogénés (sévoflurane) et réinjections itératives de sufentanil IV.

La curarisation était maintenue par perfusion IV directe, selon le monitoring du train-de-quatre à l'adducteur du pouce, pour un objectif de 0 à 2 réponses.

La profondeur de l'hypnose était systématiquement contrôlée par le monitoring de l'entropie ou de l'index bispectral (BIS), dont les valeurs cibles étaient comprises entre 40 et 60.

L'hémodynamique était stabilisée selon les stratégies d'optimisation adoptées par le service, au travers de l'utilisation de solutés de remplissage vasculaire (cristalloïdes ou colloïdes), suivie ou associée de l'administration IV directe ou continue d'amines vaso-actives.

La péridurale thoracique, mise en place dans l'espace inter-épineux le plus accessible entre T3 et T7, était systématiquement induite avant l'incision chirurgicale par l'administration de lidocaïne 10mg/ml, dont la dose était adaptée au poids, à la taille et à l'état hémodynamique du patient. L'entretien de l'analgésie péridurale contrôlée par le patient (patient-controlled epidural analgesia, PCEA) était assuré par une administration continue, plus ou moins associée à des bolus, d'un mélange d'anesthésique local et de morphinique. Au cours de la période d'étude, les pratiques et marchés du CHRU ayant évolués, les produits et concentrations utilisés étaient de fait modifiés. Ainsi, la lévobupivacaïne 1,25mg/ml était remplacée par la ropivacaïne 2 mg/ml, tandis que la concentration de sufentanil passait de 0,5 µg/ml à 0,25 µg/ml.

Une analgésie IV, associant paracétamol et tramadol ou nefopam à posologies adaptées, était toujours associée et débutée en fin d'intervention.

L'utilisation peropératoire de co-analgésiques IV, ayant un effet anti hyperalgésique, tels la kétamine ou la clonidine, n'était pas autorisée [20,21].

Les comorbidités de chaque patient ainsi que la nature et le déroulement de l'intervention déterminaient l'indication d'une surveillance postopératoire initiale en service de soins intensifs ou de chirurgie conventionnelle.

3. Période postopératoire

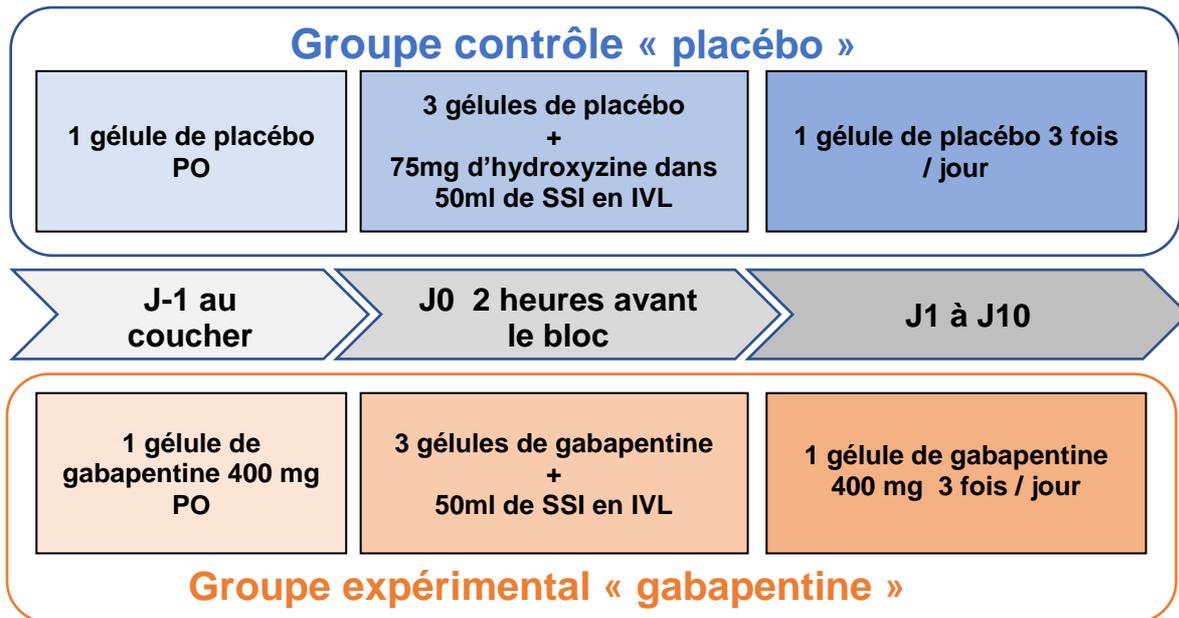
Pendant les 10 premiers jours postopératoire (de J1 à J10 inclus), chaque patient recevait, selon sa randomisation, son poids et son âge (**Figure 1**) :

- Groupe contrôle « placebo » : une gélule de placebo, 2 ou 3 fois par jour.
- Groupe expérimental « gabapentine » : une gélule de gabapentine 400 mg, 2 ou 3 fois par jour.

Le contrôle de la douleur postopératoire prévoyait la poursuite de la PCEA, pour une durée maximale de 5 jours postopératoire et de l'analgésie systémique initiée, associant paracétamol, tramadol ou néfopam. Un recours par morphiniques ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) était possible selon les habitudes de service.

L'ensemble des patients inclus bénéficiait, tout au long de leur séjour hospitalier, d'une évaluation pluriquotidienne et standardisée par l'EN, de la symptomatologie douloureuse au repos et à la toux. De plus, le score DN4-interview permettait l'identification précoce de douleurs à caractère neuropathique. S'il s'avérait nécessaire, leur traitement faisait appel à une autre classe d'anti-hyperalgésique, pouvant être associée aux gabapentinoides ; les antidépresseurs tricycliques. Ainsi, pendant les 10 premiers jours postopératoires, seule la prescription d'amitriptyline en gouttes pouvait être ajoutée au protocole en cours. Après cette période, le choix du traitement à visée neuropathique était laissé à la discrétion de son prescripteur.

Enfin, chaque individu était reçu, à 3 mois de la chirurgie, en consultation par un spécialiste de la douleur. Ce dernier recherchait la présence de douleurs chroniques et de leur éventuelle composante neuropathique, par le recueil de l'EN et du score DN4-interview. La prise d'un éventuel traitement anti-hyperalgésique et l'évaluation de la qualité de vie complétaient le suivi.



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

Figure 1 : Protocole de l'étude

VI. Paramètres à l'étude

Durant l'hospitalisation, l'observance du traitement à l'étude était contrôlée par les infirmiers diplômés d'état (IDE) en charge des patients inclus et consignée dans le dossier.

Pour chaque sujet participant à GABATHOMIE, un cahier d'observation individuel et anonyme permettait le recueil des paramètres nécessaires à l'étude :

- Données démographiques,
- Données anesthésiques,
- Données chirurgicales,
- EN d'anxiété à J0,
- EN au repos et à la toux pluriquotidiennes lors de l'hospitalisation et à M3,
- Consommation quotidienne d'antalgiques au cours du séjour,
- Echelle de qualité de vie au travers du questionnaire EQ-5D-5L à J-1 et M3,
- Score de sédation MOAA/S et EN d'anxiété à J0.

Ces paramètres étaient colligés par un des investigateurs de l'étude, à partir de:

- DIANE® (Bow médical, 2005) : logiciel d'anesthésie, regroupant la consultation d'évaluation pré-anesthésique, le suivi peropératoire et l'évolution postopératoire précoce,
- SILLAGE® (SIB) : logiciel utilisé dans l'ensemble des services du CHRU de Lille, associant l'ensemble des courriers médico-chirurgicaux concernant le patient,
- Dossier médical manuscrit utilisé au cours de l'hospitalisation et contenant les prescriptions, les informations médicales et les surveillances paramédicales pluriquotidiennes.

Pour chaque patient, en complément des variables analysées pour les critères de jugement, étaient recensées :

Les données anthropomorphiques :

- Le sexe,
- L'âge,
- L'indice de masse corporelle (IMC).

La recherche de certaines comorbidités :

- Le score ASA,
- La Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO),
- La capacité pulmonaire préopératoire avec le Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) et la Diffusion Libre du monoxyde de carbone (DLCO),
- La dépression,
- Le diabète,
- Les antécédents d'autre cancer,
- L'exposition à l'amiante,
- Une chimiothérapie néo-adjuvante,
- Le tabagisme (actif ou sevré),
- L'exogénose chronique (active ou sevrée).

Les données chirurgicales :

- La durée totale de la chirurgie en minutes,
- Le type d'incision chirurgicale,
- La taille de l'incision en centimètres,
- La durée totale, en minutes, d'écartement costal par les écarteurs thoraciques de Finochietto en minutes,
- Le geste chirurgical effectué,

- Le côté de l'intervention,
- La réalisation ou non d'une fracture costale ou costotomie,
- La nécessité ou non d'une dislocation de l'articulation chondrocostale,
- L'éventuelle réalisation d'un curage ganglionnaire,
- Le nombre de drains thoraciques.

Les données anesthésiques peropératoires :

- L'EN d'anxiété notée de 0 à 10, recueillie avant l'installation au bloc opératoire,
- La durée totale de l'anesthésie générale en minutes,
- La dose totale de propofol, administrée par voie IV, en milligrammes,
- La dose totale de sufentanil, administrée par voie IV, en microgrammes,
- La dose totale de remifentanil, administrée par voie IV, en microgrammes,
- La dose totale de lévobupivacaïne ou de ropivacaïne, administrée par voie péridurale, en milligrammes,
- La dose totale de lidocaïne, administrée par voie péridurale, en milligrammes,
- La dose totale de sufentanil, administrée par voie péridurale, en microgrammes.

Les données postopératoires :

- La durée de l'analgésie péridurale thoracique, en jours,
- Le nombre de jours de drainage thoracique,
- La présence éventuelle de complications chirurgicales,
- La présence éventuelle de complications médicales (pneumopathie, fibrillation auriculaire, ...),
- Le nombre de jours d'hospitalisation,
- La nécessité éventuelle d'un transfert en réanimation,

- La dose cumulée d'opioïdes de synthèse consommée durant le séjour, en milligrammes,
- Le volume total cumulé de l'infusion péridurale composé d'un mélange d'anesthésiques locaux et de sufentanil, en millilitres,
- L'administration d'un traitement à visée neuropathique durant l'hospitalisation et à 3 mois.

VII. Randomisation et double insu

La randomisation était faite par bloc de 6, par le laboratoire de biostatistique de CHRU de Lille, au travers de l'utilisation d'enveloppes scellées (une par patient), à ouvrir successivement en suivant l'ordre d'inclusion des patients dans l'étude. Chaque enveloppe contenait l'affiliation à l'un des deux groupes de l'étude, choisi selon une liste de randomisation établie au préalable et disponible à la pharmacie.

Afin de préserver le double insu, la pharmacie confectionnait, en respectant l'ordre de randomisation, des kits empêchant l'identification de l'appartenance à l'un des deux groupes et contenant :

- Pour le groupe contrôle « placebo » : une ampoule d'hydroxyzine 100 mg dans 2 ml et 34 gélules de placebo (soit la prémédication comprenant 1 gélule la veille et 3 gélules avant l'intervention et les 10 jours de traitement, à raison de 3 gélules par jour au maximum).
- Pour le groupe expérimental « gabapentine »: une ampoule de 20 ml de SSI et 34 gélules de gabapentine 400mg.

L'adjonction de 75 mg d'hydroxyzine ou du SSI dans les perfusions de prémédication se faisait à la discrétion des investigateurs de l'étude et du patient, par les IDE affectés dans le service de chirurgie thoracique. Les ampoules vides étaient

consignées dans l'enveloppe de randomisation pour valider la médication lors de la levée de l'aveugle.

Afin de préserver l'anonymat, chaque sujet inclus se voyait attribuer un numéro (par ordre d'inclusion selon la table de randomisation). Le cahier de recueil des données était identifié au travers de ce numéro ainsi que par les initiales de chaque patient (2 premières lettres du prénom et 2 premières lettres du nom de famille).

VIII. Analyse statistique

Le taux de douleurs chroniques était estimé à 45% dans le groupe contrôle « placebo » contre 25% dans le groupe expérimental « gabapentine ». Les patients ont été randomisés en deux groupes parallèles équilibrés. En considérant une puissance de 80% et un risque alpha bilatéral de 5%, 89 patients par groupe étaient nécessaires. Prévoyant un taux de perdus de vue d'environ 10%, il était convenu d'inclure 100 patients par groupe.

201 patients ont finalement été inclus et 161 ont été évalué à 3 mois, 78 dans le groupe contrôle « placebo » et 83 dans le groupe expérimental « gabapentine ».

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les taux de douleurs chroniques, de douleurs aiguës, de douleurs neuropathiques chroniques et de douleurs neuropathiques aiguës ont été calculés ainsi que leur intervalle de confiance à 95%. Ces taux ont été comparés entre les 2 groupes (contrôle et expérimental) à l'aide d'un modèle de régression logistique.

La recherche des facteurs de risque de douleurs chroniques a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique parmi les facteurs préopératoires, peropératoires et postopératoires immédiats. La même méthode a été employée pour rechercher les facteurs de risque de douleur aiguë parmi les facteurs préopératoires et peropératoires uniquement.

La variation du score de qualité de vie mesurée entre les groupes avec et sans douleur chronique a été évaluée à l'aide d'un modèle de régression linéaire mixte réalisé sur l'ensemble des données disponibles.

L'anxiolyse et la sédation ont été comparés entre les 2 groupes à l'aide du test t de Student et du test U de Mann-Whitney, respectivement.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RÉSULTATS

De Septembre 2015 à Février 2019, 201 patients bénéficiant d'une thoracotomie au CHRU de Lille ont été consécutivement inclus. Parmi eux, 40 ont été exclus, comme représenté dans le diagramme de flux (**Figure 2**). Au total, 161 patients ont terminé l'étude, dont 78 patients dans le groupe placebo et 83 dans le groupe gabapentine.

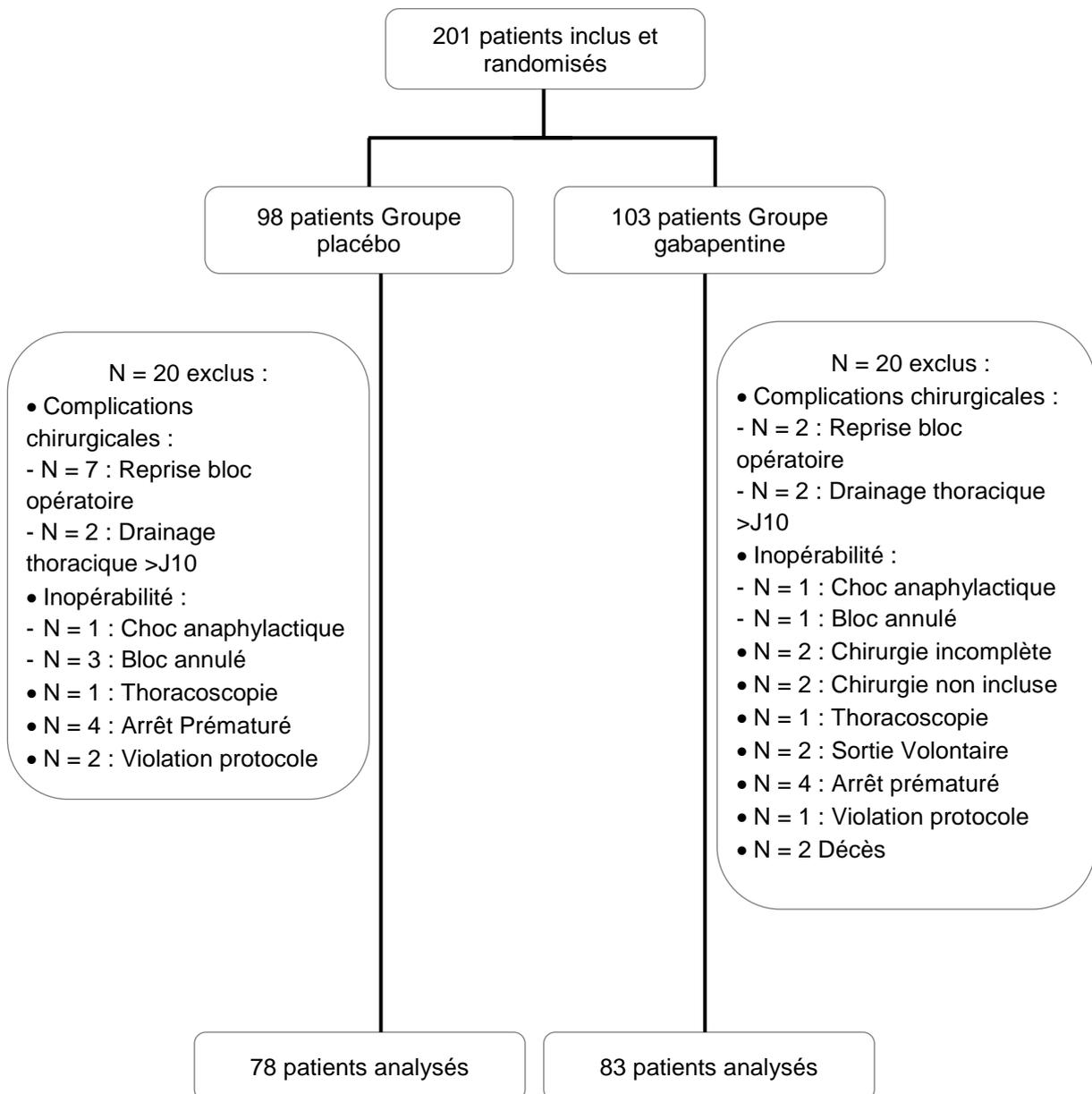


Figure 2 : Diagramme de flux

N = Nombre de patients

I. Analyse descriptive globale

Caractéristiques	Groupe placebo N = 78	Groupe gabapentine N = 83
Age (années)	64 ± 8	61 ± 10
Sexe		
Homme	56 (72%)	57 (69%)
Femme	22 (28%)	26 (31%)
IMC (kg/m ²)	28 ± 6	27 ± 6
Score ASA		
1	5 (7%)	13 (16%)
2	37 (47%)	35 (42%)
3	36 (46%)	35 (42%)
Antécédents		
BPCO	24 (31%)	15 (18%)
Dépression	4 (5%)	4 (5%)
Diabète	17 (22%)	22 (27%)
Autre cancer	34 (44%)	29 (35%)
Chimio néo-adjuvante	8 (10%)	6 (7%)
Exposition Amiante	11 (14%)	6 (7%)
Tabac	65 (83%)	69 (83%)
Exogénose	25 (32%)	17 (20%)
VEMS (% théo)	91 ± 21	91 ± 20
DLCO (% théo)	78 ± 18	76 ± 18
Qualité de vie avant chirurgie	70 [55 ; 85]	75 [60 ; 90]
Adaptation posologie	37 (47%)	39 (47%)
Anxiété	0 [0 ; 3]	0 [0 ; 3]

Tableau I : Caractéristiques démographiques et pré opératoires de la population par groupe

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

N : nombre de patients ; IMC : Indice de masse corporelle ; BPCO : Broncho-Pneumopathie chronique obstructive ; Autre cancer : localisation secondaire pulmonaire ou autre cancer primitif ; VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde ; DLCO : Diffusion libre du monoxyde d'azote en % de la théorique

L'âge moyen de la cohorte était de 62 ± 9 ans, 94% des patients étaient opérés par thoracotomie avec incision postéro-latérale, dont 60% pour lobectomie.

Caractéristiques	Groupe placebo N = 78	Groupe gabapentine N = 83
Données chirurgicales		
Durée chirurgie (min)	182 ± 55	172 ± 54
Taille de l'incision (cm)	23 ± 6	22 ± 7
Durée des écarteurs (min)	111 ± 49	102 ± 39
Nombre de drain thoracique		
1	9 (12%)	11 (13%)
2	68 (87%)	71 (86%)
3	1 (1%)	1 (1%)
Section de cotes	42 (54%)	38 (46%)
Fracture de cotes	4 (5%)	5 (6%)
Dislocation chondro-costale	0	3 (4%)
Incision postéro-latérale	75 (96%)	77 (93%)
Hémi-thorax droit opéré	47 (60%)	56 (67%)
Geste chirurgical		
Segmentectomie typique	7 (9%)	13 (16%)
Segmentectomie atypique	20 (26%)	19 (23%)
Nodulectomie	3 (4%)	5 (6%)
Lobectomie	52 (67%)	44 (53%)
Bilobectomie	4 (5%)	6 (7%)
Lésion para œsophagienne	1 (1%)	0
Hernie diaphragmatique	0	1 (1%)
Pleurectomie	0	2 (3%)
Curage ganglionnaire	72 (92%)	67 (81%)

Tableau II : Caractéristiques chirurgicales de la population par groupe

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

N : nombre de patients

Les tableaux I, II et III font état des caractéristiques démographiques, pré opératoires, anesthésiques, chirurgicales et postopératoires de la population étudiée.

Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes.

Caractéristiques	Groupe placebo N = 78	Groupe gabapentine N = 83
Données Anesthésiques		
Durée anesthésie générale (min)	268 ± 60	252 ± 58
Dose propofol (mg)	200 [150 ; 280]	200 [140 ; 200]
Dose lidocaïne péridurale (mg)	100 [50 ; 150]	100 [50 ; 150]
Dose sufentanil péridurale (µg)	14 [9 ; 20]	13 [8 ; 20]
Dose lévobupivacaïne péri (mg)	55 [42 ; 72]	54 [40 ; 69]
Durée péridurale (jours)	5 [4 ; 5]	5 [5 ; 5]
Durée drain thoracique (jours)	7 [5 ; 8]	6 [5 ; 7]
Complications chirurgicales		
Infection cicatrice	0	2 (3%)
Hématome paroi	2 (3%)	1 (1%)
Abcès pariétal	0	1 (1%)
Pneumopathie	19 (24%)	17 (20%)
Fibrillation auriculaire	15 (19%)	15 (18%)
Transfert en réanimation	1 (2%)	2 (3%)
Durée d'hospitalisation (jours)	9 [8 ; 13]	9 [7 ; 12]

Tableau III : Caractéristiques anesthésiques et postopératoires de la population par groupe

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

N : nombre de patients

II. Analyses comparatives

1. Critère d'évaluation principal

	Groupe placébo N = 72	Groupe gabapentine N = 80	p-valeur	Odds-Ratio (IC 95%)
Présence DC	42 (58%)	46 (58%)	0,92	1,04 (0,54 ; 1,97)
Absence DC	30 (42%)	34 (42%)		

Tableau IV : Analyse comparative des douleurs chroniques entre les deux groupes

Les variables continues sont en nombre (%), *p-valeur* considérée statistiquement significative si $< 0,05$

N = nombre de patients ; DC: Douleur chronique

Sur 161 patients ayant reçu le protocole complet, 152 ont complété le questionnaire à 3 mois. Parmi cette population, 88 sujets (58%) présentaient des DC, sans différence significative retrouvée entre les deux groupes (*p-valeur* = 0,92).

(Tableau IV)

2. Critères d'évaluations secondaires

2.1 Typologie des douleurs chroniques

Sur les 88 patients décrivant des DC, 85 ont complété le questionnaire final. 22 patients (26%) présentaient des DC à composante neuropathique, dont 9 (22%) dans le groupe placebo et 13 (30%) dans le groupe gabapentine (**Figure 3**). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes (*p-valeur* = 0,49).

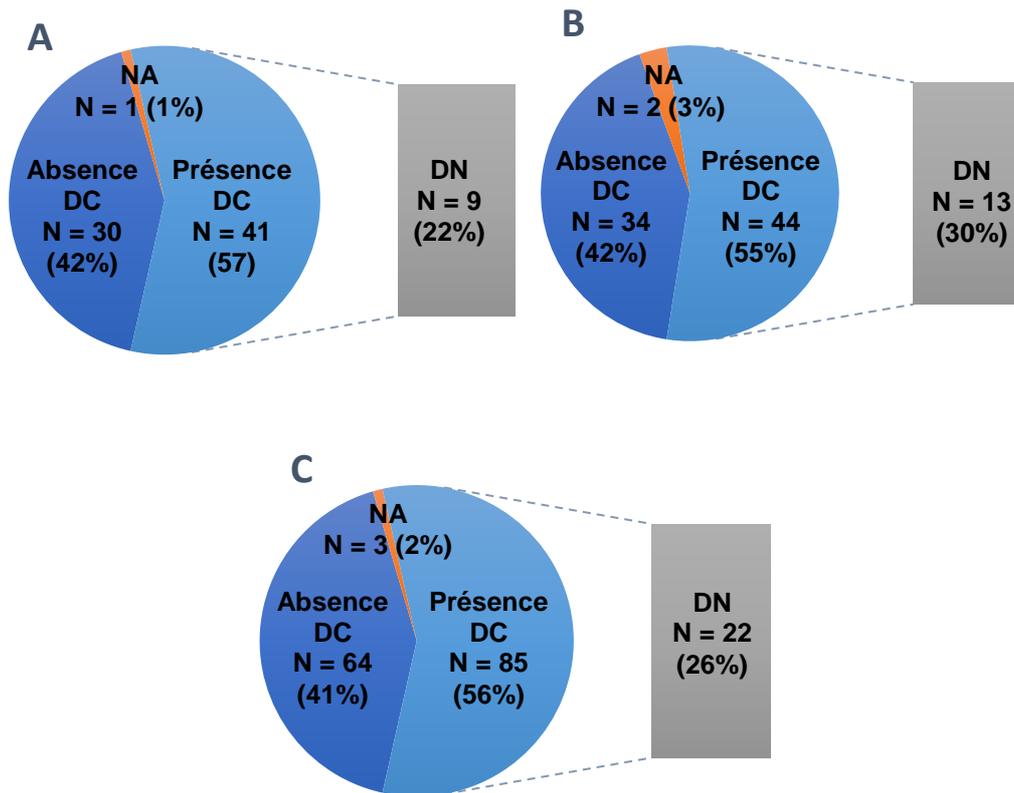


Figure 3 : Répartition des douleurs chroniques à 3 mois **A**: Groupe placebo **B**: Groupe gabapentine **C**: Population totale

DC : Douleur chronique ; NA : patients non analysés ; DN : Douleur neuropathique

2.2 Facteurs de risque de DCPO

Les caractéristiques démographiques, anesthésiques, chirurgicales et postopératoires susceptibles d'influencer la survenue de DCPO sont représentées dans le **tableau V**.

La prévalence des DC, à 3 mois de la thoracotomie, était statistiquement (p -*valeur* = 0,02) plus élevée chez les patients présentant des DA (N = 65 ; 74%) que chez ceux en étant exempts (N= 35 ; 56%).

Par ailleurs, la qualité de vie estimée avant chirurgie était moindre chez les patients présentant des DC à 3 mois (p -*valeur* < 0,01).

Concernant la dépression et les complications chirurgicales, aucun test comparatif n'était effectué devant des effectifs trop faibles.

Caractéristiques	Douleur Chronique		p-valeur	OR (IC 95%)
	Oui	Non		
Démographiques				
Age (années)	62 ± 9	63 ± 10	0,78	0,95 (0,67 ; 1,35)
Sexe Masculin	67 (76%)	42 (66%)	0,16	1,67 (0,82 ; 3,40)
IMC (kg/m ²)	27 ± 6	28 ± 6	0,86	0,98 (0,74 ; 1,20)
Score ASA				
1	8	8	0,69	
2	39	30		
3	41	26		
Antécédents				
BPCO	23 (26%)	13 (20%)	0,4	1,24 (0,64 ; 3,00)
Tabac	73 (83%)	52 (81%)	0,79	1,12 (0,48 ; 2,60)
Exogénose	19 (22%)	22 (34%)	0,08	0,52 (0,26 ; 1,08)
Dépression	2 (2%)	5 (8%)	NA	NA
Autre cancer	36 (41%)	23 (36%)	0,53	1,23 (0,64 ; 2,40)
Diabète	22 (25%)	15 (23%)	0,82	1,09 (0,51 ; 2,31)
Chimiothérapie néo-adjuvante	6 (7%)	8 (13%)	0,24	0,51 (0,17 ; 1,56)
Qualité de vie référence	75 [60 ; 90]	83 [73 ; 90]	<0,01	0,66 (0,49 ; 0,88)
Anxiété préopératoire	4 [2 ; 6]	3 [1 ; 5]	0,09	1,12 (0,98 ; 1,29)
Facteurs Chirurgicaux				
Durée de chirurgie (min)	179 ± 55	175 ± 56	0,62	1,08 (0,80 ; 1,45)
Durée écarteurs (min)	109 ± 46	105 ± 41	0,61	1,08 (0,80 ; 1,45)
Taille incision (cm)	23 ± 6	22 ± 7	0,76	1,04 (0,81 ; 1,35)
Section de côtes	38 (43%)	37 (59%)	0,06	0,53 (0,28 ; 1,03)
Postopératoire				
Durée drains thoraciques (jours)	6 [5 ; 8]	6 [5 ; 7]	0,91	0,98 (0,71 ; 1,36)
Douleur aiguë	65 (74%)	35 (56%)	0,02	2,27 (1,14 ; 4,50)
Douleur neuropathique aiguë	14 (17%)	6 (10%)	0,23	1,87 (0,67 ; 5,17)
Complications chirurgicales				
Hématome paroi	1 (1%)	2 (3%)	NA	NA
Abcès pariétal	0 (0%)	1 (2%)	NA	NA
Infection cicatrice	2 (2%)	0 (0%)	NA	NA

Tableau V : Analyse comparative des caractéristiques démographiques, chirurgicales, anesthésiques et postopératoires 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)

IMC : Indice de masse corporelle ; BPCO : Broncho-Pneumopathie chronique obstructive ; Autre cancer : localisation secondaire pulmonaire ou autre cancer primitif ; VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde ; DLCO : Diffusion libre du monoxyde d'azote en % de la théorique

2.3 La douleur aiguë postopératoire

- Incidence :

Parmi les 161 patients analysés, 106 sujets (66%) présentaient des DAPO, sans différence significative entre les deux groupes (p -valeur = 0,74). (**Tableau VI**)

	Groupe placebo N = 77	Groupe gabapentine N = 83	p-valeur	Odds-Ratio (IC 95%)
Présence DA	52 (68%)	54 (65%)	0,74	1,12 (0,58 ; 2,15)
Absence DA	25 (32%)	29 (35%)		

Tableau VI : Analyse comparative des douleurs aiguës entre les deux groupes

Les variables continues sont en nombre (%), p -valeur considérée statistiquement significative si $< 0,05$

N = nombre de patients ; DA : Douleur aiguë

- Typologie :

Sur les 106 patients décrivant des DA, 21 (20%) présentaient des DA à composante neuropathique, dont 11 (21%) dans le groupe placebo et 10 (19%) dans le groupe gabapentine. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes (p -valeur = 0,72).

- Facteurs de risque de DA :

Les **tableaux VII et VIII** font état des caractéristiques démographiques, chirurgicales, anesthésiques et préopératoires susceptibles d'influencer les DA.

L'EN d'anxiété avant chirurgie était statistiquement plus élevée chez les patients présentant des DA (p -valeur = 0,01).

Concernant les complications chirurgicales, aucun test comparatif n'était effectué devant des effectifs trop faibles.

Caractéristiques	Douleur aiguë		p-valeur	OR (IC 95%)
	Oui	Non		
Démographiques				
Age (années)	61 ± 10	63 ± 8	0,27	0,81 (0,56 ; 1,17)
Sexe Masculin	71 (67%)	41 (76%)	0,24	0,65 (0,31 ; 1,35)
IMC (kg/m ²)	27 ± 6	28 ± 7	0,23	0,85 (0,64 ; 1,11)
Score ASA				
1	14 (14%)	4 (7%)	0,54	
2	46 (43%)	26 (48%)		
3	46 (43%)	24 (44%)		
Antécédents				
BPCO	25 (24%)	13 (24%)	0,95	0,97 (0,45 ; 2,10)
Tabac	89 (84%)	44 (81%)	0,69	1,19 (0,50 ; 2,81)
Exogénose	30 (28%)	12 (22%)	0,41	1,38 (0,64 ; 2,98)
Dépression	5 (5%)	3 (6%)	0,82	0,84 (0,19 ; 3,66)
Autre cancer	41 (39%)	22 (41%)	0,80	0,92 (0,47 ; 1,79)
Diabète	21 (20%)	18 (33%)	0,06	0,49 (0,24 ; 1,04)
Chimiothérapie néo adjuvante	10 (9%)	4 (7%)	0,67	1,30 (0,39 ; 4,36)
Qualité de vie référence	80 [60 ; 90]	80 [70 ; 90]	0,52	0,92 (0,70 ; 1,20)
Anxiété préopératoire	4 [2 ; 7]	3 [1 ; 5]	0,01	1,19 (1,04 ; 1,37)

Tableau VII : Analyse comparative des caractéristiques démographiques et préopératoires en fonction de la présence de douleurs aiguës

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

OR : Odds-ratio ; IMC : Indice de masse corporelle ; BPCO : Broncho-Pneumopathie chronique obstructive ; Autre cancer : localisation secondaire pulmonaire ou autre cancer primitif

Caractéristiques	Douleur aiguë		p-valeur	OR (IC 95%)
	Oui	Non		
Facteurs Chirurgicaux				
Durée de chirurgie (min)	177 ± 58	177 ± 47	0,98	1,00 (0,74 ; 1,36)
Durée écarteurs (min)	106 ± 46	107 ± 41	0,92	0,98 (0,73 ; 1,33)
Taille incision (cm)	22 ± 7	23 ± 7	0,26	0,86 (0,67 ; 1,12)
Section de côtes	48 (46%)	32 (59%)	0,11	0,58 (0,30 ; 1,13)
Facteurs Anesthésiques				
Dose propofol (mg)	200 [130 ; 200]	200 [150 ; 280]	0,48	1,14 (0,79 ; 1,63)
Dose Sufentanil péridurale (µg)	13 [8 ; 20]	16 [9 ; 21]	0,79	0,96 (0,72 ; 1,28)
Dose Lidocaïne péridurale (mg)	100 [50 ; 150]	100 [50 ; 140]	0,50	1,12 (0,81 ; 1,56)
Dose Lévocabupivacaïne péridurale				
< 45 mg	41 (73%)	15 (27%)	0,08	
[45 ; 75] mg	41 (57%)	31 (43%)		
≥ 75 mg	24 (75%)	8 (25%)		

Tableau VIII : Analyse comparative des caractéristiques chirurgicales, anesthésiques en fonction de la présence de douleurs aiguës

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

OR : Odds-ratio

Le lien entre la dose de lévobupivacaïne peropératoire et le risque de DA n'étant pas linéaire, une catégorisation de la variable a été nécessaire sans différence statistique entre les deux groupes (*p-valeur* = 0,08) (**tableau VIII**).

Le tableau IX représente les caractéristiques postopératoires associées à la présence d'une DA. La dose totale de morphine administrée entre J1 et J7 était statistiquement plus élevée en présence de DA qu'en leur absence (*p*-valeur <0,01). De la même façon, au cours du séjour hospitalier, les traitements à visée neuropathique étaient statistiquement plus prescrits (*p*-valeur = 0,02) chez les patients avec des DA (N = 31, 29%) que chez ceux en étant exempts (N = 7, 13%).

Caractéristiques	Douleur aiguë		p-valeur
	Oui	Non	
Complications chirurgicales			
Infection cicatrice	0	2 (4%)	NA
Hématome paroi	1 (1%)	2 (4%)	NA
Abcès pariétal	0	1 (2%)	NA
Volume péridurale J0 à J5 (ml)	769 [548 ; 934]	671 [567 ; 730]	0,21
Durée drains thoraciques (jours)	6 [5 ; 8]	7 [5 ; 8]	0,41
Dose morphine SC J0 (mg)	0,4 ± 1,8	0 ± 0	0,16
Dose morphine SC J1 à J7 (mg)	13,4 ± 25,3	2,6 ± 6,2	<0,01
Traitement DN	31 (29%)	7 (13%)	0,02

Tableau IX : Analyse comparative des caractéristiques postopératoires en fonction de la présence de douleurs aiguës

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

OR : Odds-ratio ; SC : Sous-cutanée ; DN : Douleur neuropathique

2.4 Qualité de vie à 3 mois

La qualité de vie à 3 mois était estimée dans la population totale à 71 [60 ; 88], à 70 [55 ; 80] chez les patients avec une DC et à 85 [65 ; 96] dans le cas contraire (**Figure 4**). La qualité de vie était significativement plus altérée en présence de DC (*p*-valeur < 0,001).

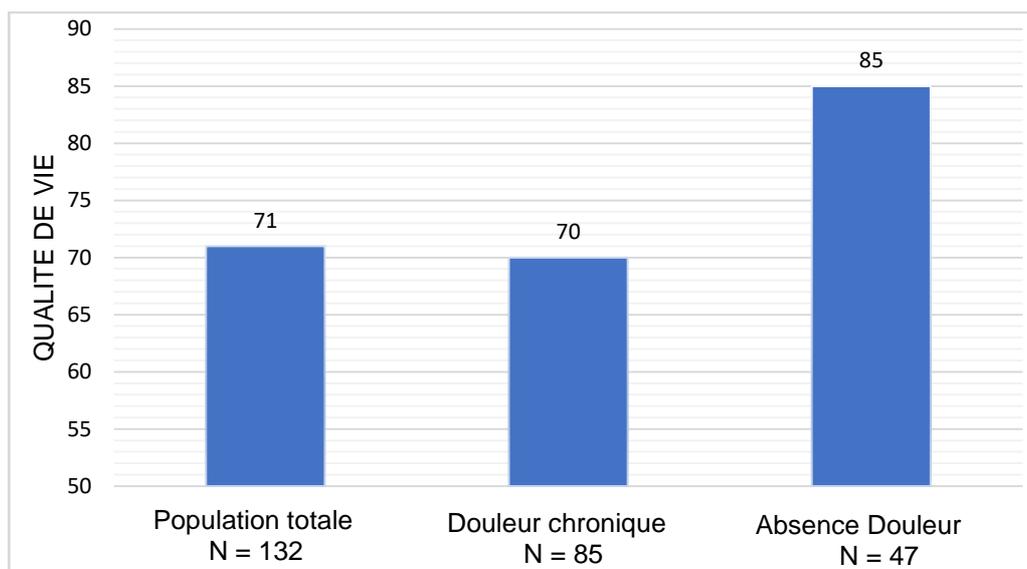


Figure 4 : Qualité de vie à 3 mois selon la douleur chronique

N = nombre de patients

2.5 Anxiolyse et sédation

	Groupe placebo	Groupe gabapentine	p-valeur
Anxiété	4 [2 ; 6]	3 [1 ; 5]	0,14
Score MOAA/S	20 [19 ; 20]	20 [20 ; 20]	0,41

Tableau X : Analyse comparative du score d'anxiété et de sédation entre les deux groupes

Les valeurs continues sont exprimées en médiane [intervalles interquartiles]

Il n'existait pas de différence significative du score d'anxiété en préopératoire (*p*-valeur = 0,14), ni du score de sédation selon l'échelle MOAA/S (*p*-valeur = 0,41) entre les deux groupes (**Tableau X**).

DISCUSSION

I. Objectif principal

Bien que de multiples études se soient intéressées à l'efficacité de la gabapentine dans les DPO, peu d'essais cliniques ont tentés de justifier l'intérêt d'un traitement préemptif par gabapentine sur la survenue des DCPT.

Notre travail et de façon concordante à la littérature existante, ne retrouve pas de bénéfice de l'administration de gabapentine sur l'incidence des DC à 3 mois d'une thoracotomie (N = 42 (58%) dans le groupe placebo vs N = 46 (58%) dans le groupe gabapentine ; *p-valeur* = 0,92).

Dans une étude en double aveugle, Grosen et al. [22] évoquait l'absence de bénéfice de l'administration d'une posologie croissante de gabapentine pendant les 5 jours postopératoires sur la fréquence des DCPT à 3 mois. Malgré un schéma thérapeutique différent et une cohorte plus importante, Kinney et al. [23] suggérait également l'absence d'impact significatif d'une dose unique préopératoire de gabapentine sur les DCPT à 3 mois.

Dans une interprétation plus globale, nos résultats paraissent concordants avec les récentes données de la littérature concernant le bénéfice des gabapentinoïdes sur la prévention des DCPO dans les chirurgies qui en sont pourvoyeuses. Ainsi, Verret et al [24], dans une méta-analyse et Chaparro et al [25], dans une revue de la littérature de la Cochrane, suggéraient l'absence de bénéfice des gabapentinoïdes en prévention de la survenue de DCPO.

II. Objectifs secondaires

1. Typologie des DCPO

Dans notre travail, les douleurs neuropathiques postopératoires (DNPO) étaient diagnostiquées par la présence d'une EN > 0 associée à un score DN4-interview > 2 à 3 mois de la chirurgie. La littérature relevait une proportion de DNPO allant de 23 à 56% après thoracotomie [8,26]. Dans GABATHOMIE, l'incidence des DNPO représentait 26% (N=22) de la population présentant des DCPO (N=85). La présence d'une part importante de DCPO sans critères neuropathiques (N = 63 sur 85 patients ; 74%) pourrait suggérer que l'utilisation isolée du DN4-interview ne suffirait pas à dépister tous les patients souffrant de DNPO. En effet, le DN4-interview est la version simplifiée du questionnaire DN4, excluant l'examen clinique. Cela soulignerait probablement l'importance apportée par l'examen clinique qui complète le questionnaire DN4 sur l'identification des DNPO.

Par ailleurs, Cette incidence pourrait justifier le fait que, outre la lésion nerveuse, d'autres facteurs puissent être impliqués dans le développement de DCPO. Cette hypothèse est appuyée par l'étude de Wilgaard et al. [27] qui, par le biais de tests sensoriels quantitatifs, a mis en évidence une zone d'hypersensibilité postopératoire identique chez les patients présentant ou non des DC après vidéo-thoracoscopie. Cette zone d'hyperesthésie constante suggérerait la présence de lésions nerveuses indépendamment de l'existence de DCPO.

De plus, notre travail ne semblerait pas montrer de bénéfice de la gabapentine sur la fréquence des DNPO (22% groupe placebo vs 30% dans le groupe gabapentine, *p-valeur* = 0,49). A l'inverse, Koşucu et al. [28] suggérait l'intérêt d'une dose unique préopératoire de gabapentine sur l'incidence des DN à 3 mois d'une chirurgie thoracique. De la même façon, un autre travail, bien que négatif sur la prévention des

DCPO, évoquait l'impact de la prégabaline péri-opératoire sur l'incidence des DN à 3 mois d'une thoracotomie [29]. Ces deux études utilisaient l'échelle « Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs » (LANSS) pour le diagnostic de DNPO. Ainsi, l'utilisation seule du DN4-interview pourrait ne pas identifier l'ensemble des DC à caractère neuropathique dans notre population de douloureux chroniques.

2. Les facteurs de risque de DCPO

Bien que réduire le phénomène de sensibilisation centrale par diminution de l'hyperexcitabilité péri-opératoire pourrait prévenir le développement des DCPO, la chronicisation de la douleur est un phénomène imprévisible et plurifactoriel. Dans ce contexte et afin d'élaborer une stratégie préventive, des facteurs pré, per et postopératoires ont été recherchés.

Dans notre population, les DA et la qualité de vie avant chirurgie apparaissaient statistiquement liées à la survenue de DC. De façon concordante avec les données actuelles, les DA seraient un facteur de risque établi de DCPO [30]. Il semblerait également que son intensité et son éventuel caractère neuropathique soient corrélés à la chronicisation de cette douleur [31]. Dans notre travail, le caractère neuropathique précoce, recherché par le DN4-interview à J2 et J6, n'était pas identifié comme facteur prédictif de DCPO, tandis que l'intensité de la DA n'était pas évaluée.

Par ailleurs, la littérature grandissante sur les facteurs psychologiques et l'incidence des DCPO, suggérerait un lien étroit entre dépression, stress, anxiété, pensées catastrophiques et sur-incidence des DCPO [32].

Dans notre étude, fautes d'évènements, la dépression ne pouvait être analysée. L'anxiété, évaluée par une EN cotée de 0 à 10, n'était pas statistiquement associée à la survenue de DCPO. Cependant, dans notre cohorte, les patients estimant une qualité de vie plus basse avant la chirurgie semblaient avoir statistiquement plus de

risque de développer des DCPO. L'OMS définit la qualité de vie comme un concept multidimensionnel, influencé par la santé physique, l'état psychologique, le niveau d'indépendance et les relations sociales. Ces définitions, associées à la relation entre qualité de vie et DCPO, appuieraient l'intérêt d'une recherche de facteurs de risque préopératoire, notamment psychologiques, permettant à terme, d'identifier les patients les plus vulnérables à la douleur.

Au travers de différents travaux, d'autres facteurs prédictifs de DCPT ont été mis en évidence : caractéristiques intrinsèques (âge, sexe féminin), consommation d'opiacés au long cours, présence d'une douleur préopératoire et facteurs chirurgicaux (durée de chirurgie, étendue de l'incision, résections costales, drainage thoracique prolongé) [13,33]. Dans notre étude, aucun de ces éléments n'apparaissaient statistiquement associés à la DC. Cette absence de lien statistique pourrait s'expliquer par un manque d'effectif, d'évènements ou à un effet centre. En effet, l'équipe chirurgicale restreinte du service utilisant la même technique opératoire invasive ainsi que la standardisation des mesures thérapeutiques, pourraient expliquer l'absence de lien entre facteurs chirurgicaux et DCPT. Par ailleurs, pour les besoins de notre essai, les patients présentant en préopératoire des douleurs chroniques ou une consommation d'opiacés étaient de fait exclus, empêchant l'analyse de ces facteurs.

3. La douleur aiguë postopératoire

3.1 Incidence

Dans notre travail, 66% des patients (N = 106) présentaient des DAPO, définies 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. En 2015 et dans le même service, De Wolf et al. [34] estimait l'incidence des DA, définies par une EN > 3 au repos et/ou à la toux à une seule reprise à J2 et J6, respectivement à 12,5% et 22%. Cette différence, retrouvée au sein d'une population comparable, tant sur le plan chirurgical que sur la prise en charge analgésique, pourrait s'expliquer par les critères d'évaluation de la DAPO, ne bénéficiant pas de référence claire dans la littérature. Ainsi, la variation importante des incidences dans la littérature pourrait être la conséquence de l'exhaustivité de la définition utilisée.

De par son impact sur la réhabilitation respiratoire [35], mais aussi sur la survenue de DCPO [31], les DAPO justifieraient une prise en charge précoce et adaptée. La place de l'utilisation des gabapentinoïdes à visée préventive reste encore controversée. La plupart des travaux cherchaient à démontrer leur intérêt sur l'intensité de la DA. Ainsi, quelques études [36,37] suggéraient un bénéfice de la prégabaline, administrée de façon prolongée en péri-opératoire, sur l'intensité des DA, tandis que d'autres ne le retrouvaient pas [38]. De plus, les équipes de Grosen et al. [22] et de Kinney et al. [23] évoquaient l'absence d'impact de la gabapentine sur l'intensité des DAPO.

Dans notre étude, la gabapentine ne semblait pas montrer pas de bénéfice sur l'incidence des DA en postopératoire d'une thoracotomie (52 patients (68%) dans le groupe placebo vs 54 patients (65%) dans le groupe gabapentine, *p-valeur* = 0,74). Nos résultats paraissent aller dans le sens de la littérature mettant en doute l'intérêt

des gabapentinoïdes en prévention des DA. Cependant, l'évaluation de leur impact sur l'intensité de la DAPO précoce pourrait être intéressante.

3.2 Typologie

Dans notre étude, les douleurs neuropathiques (DN) aiguës étaient recherchées à J2 et J6 et définies par l'association d'une EN > 0 au repos et/ou à la toux et d'un score DN4-interview > 2. Parmi les 106 patients présentant des DA, 20% (N = 21) présentaient des caractéristiques neuropathiques. A notre connaissance, la proportion de DN précoces parmi les DAPO reste encore peu étudiée. De façon similaire aux DNPO, la faible incidence des DN précoces pourrait s'expliquer par une sous-estimation en lien avec l'utilisation isolée du DN4-interview. De plus, le questionnaire LANSS, utilisé dans d'autres travaux, retrouvait une proportion plus importante de DN précoces, suggérant un possible défaut de dépistage des manifestations neuropathiques des DA dans notre population. Cette hypothèse pourrait être appuyée par le fait que, pendant le séjour hospitalier, 31 patients (29%) se voyaient prescrire un anti-hyperalgésique tandis que seuls 21 sujets douloureux (20%) présentaient un DN4-interview > 2.

D'autre part, notre travail ne paraît pas montrer de bénéfice de la gabapentine sur la survenue de DA à caractère neuropathique (21% groupe placebo vs 19% groupe gabapentine, *p-valeur* = 0,72). Peu d'études se sont intéressées à l'effet préemptif de la gabapentine sur la survenue de DN aiguë. Matsutani et al. [36] suggérait un bénéfice de la prégabaline sur les DN aiguës.

3.3 Les facteurs de risque de douleurs aiguës

Afin de mieux appréhender les DAPO, la recherche de FDR préopératoire paraît essentielle. Dans notre travail, l'anxiété préopératoire plus importante apparaissait comme statistiquement liée à la survenue de DA (4 [2 ; 7] chez les patients avec DA

vs 3 [1 ; 5] chez les patients sans DA; *p-valeur* = 0,01). Ainsi les facteurs psychologiques, dont fait partie l'anxiété, impacteraient l'incidence des DPO, qu'elles soient aiguës ou chroniques [39].

De plus, les autres facteurs décrits dans la littérature, tels que les caractéristiques intrinsèques des patients ou les facteurs chirurgicaux, n'étaient pas retrouvés dans notre population. Comme pour les DCPO, cette absence de lien statistique pourrait s'expliquer par le manque d'évènements et d'effectifs mais aussi à un effet centre.

Par ailleurs, la prise de morphiniques dans la première semaine postopératoire était statistiquement supérieure chez les patients présentant des DA ($13,4 \pm 25$ mg) que chez les patients en étant exempts ($2,6 \pm 6,2$ mg). Cette association entre DA et opioïdes suggérerait une prise en charge et une administration justifiée et adaptée des morphiniques en postopératoire.

4. Qualité de vie à 3 mois

Dans notre travail, la qualité de vie globale, autoévaluée par les patients à 3 mois de la thoracotomie, semblait significativement plus altérée en présence de DCPO. Notre observation sur la relation entre DCPO et qualité de vie s'accorde avec les données de la littérature actuelle. En effet, la DCPO impacterait de façon non négligeable la qualité de vie [10,40].

La douleur est un phénomène complexe à composante sensorielle, affective, cognitive et comportementale pouvant influencer sur les différentes dimensions de la qualité de vie. Ainsi, Peng et al. [41] évoquerait un lien entre DCPT et limitation des activités physiques. Kinney et al. [42] suggérerait également l'influence des DCPO sur les activités physiques mais aussi sur les relations sociales et la vitalité personnelle.

Le caractère multidimensionnel de la douleur et son impact sur les différents aspects de la qualité de vie appuieraient l'intérêt d'améliorer les mesures préventives actuelles, comme la nécessité d'appliquer une stratégie multidisciplinaire, permettant la mise en place d'un plan de soins personnalisé à court, moyen et long terme.

5. Anxiolyse et sédation

La chirurgie est reconnue comme un évènement à risque d'anxiété majeure [43]. Dans notre étude et de façon concordante avec la littérature, l'anxiété participerait à la survenue de DAPO et de DCPO [32]. De ce fait, la mise en place d'une stratégie préventive semblerait nécessaire et passerait par des mesures médicamenteuses et non médicamenteuses.

L'utilisation d'une prémédication, telle que l'hydroxyzine, par ses effets anxiolytiques et sédatifs, aurait un intérêt [44]. Elle viserait à diminuer l'état d'anxiété préopératoire afin de mieux appréhender la chirurgie [45]. Dans notre étude, il n'existerait pas de différence statistiquement significative entre la gabapentine et l'hydroxyzine sur l'anxiété préopératoire (p -valeur = 0,14), ni sur l'effet sédatif procuré avec ces deux molécules (p -valeur = 0,41). Pourtant, la littérature actuelle suggérerait un bénéfice d'une dose unique de gabapentine en prémédication, sur l'anxiété périopératoire et sur la satisfaction globale du ressenti du séjour hospitalier [47–49]. Ainsi, la gabapentine pourrait être une alternative efficace et sûre en prémédication d'une chirurgie.

Outre les mesures médicamenteuses, la stratégie préventive de l'anxiété passerait par son dépistage précoce, par l'utilisation d'échelle validée, telle que l'auto-questionnaire APAIS [49]. Ce dernier permettrait l'identification des patients à niveau d'anxiété élevé, afin de leur procurer les informations complémentaires qui leurs sont indispensables pour améliorer le vécu global de leur future hospitalisation. Au-delà du

dépistage de l'anxiété préopératoire, il semblerait nécessaire d'identifier et de quantifier les pensées catastrophiques des patients. Le catastrophisme se définit, selon Sullivan [50], comme une attitude mentale négative qui se construit durant une expérience en cours ou future de la douleur. Sa recherche passerait par l'utilisation d'outil validé tel le « Pain Catastrophizing Scale » (PCS). Cette échelle des pensées catastrophiques repose sur l'évaluation des 3 composantes du catastrophisme (la rumination, l'amplification et l'impuissance) ainsi que sur l'appréciation du niveau de catastrophisation. Le PCS est un outil prédictif sur la façon dont le patient va réagir à la douleur mais aussi à son traitement, à court et long terme [51]. L'emploi systématique de ce type d'échelles pourrait améliorer et individualiser la prise en charge globale des patients bénéficiant de chirurgies lourdes.

III. Limites

Au cours de la période d'inclusion, les pratiques et marchés du CHRU ayant évolués, 98 patients recevaient en infusion péridurale, de la lévobupivacaïne 1,25mg/ml tandis que 63 bénéficiaient de ropivacaïne 2mg/ml. Ce changement pourrait supposer une différence d'analgésie standardisée entre le début et la fin de l'étude. Pour autant, selon De Cosmo et al. [52], il n'existerait pas de différence d'analgésie significative entre ces deux produits administrés par voie péridurale thoracique chez les patients opérés par thoracotomie. Par ailleurs, la concentration de sufentanil infusée en péridurale thoracique a été réduite, dans le cadre d'une révision du protocole de service. Cette diminution de 0,5 à 0,25 µg/ml avait pour objectif d'améliorer la réhabilitation précoce des patients sans impacter la prise en charge analgésique [53].

D'autre part, l'avènement des techniques chirurgicales mini-invasives associé à une baisse d'activité opératoire imprévisible, en lien avec le renouvellement de

plusieurs praticiens, ont freiné le recrutement dans GABATHOMIE. Dans ce contexte, un amendement au protocole, prévoyant un allongement d'un an de la période d'étude ainsi que l'inclusion supplémentaire de 50 patients, avait été demandé et accordé par le CPP. L'aspect conservateur des nouvelles pratiques chirurgicales modifierait l'incidence des DCPO [54], ce qui justifie d'autant plus la place de la vidéo-thoroscopie.

Par ailleurs, l'absence de différence significative sur l'incidence des DC entre les deux groupes à l'étude pourrait s'expliquer par la durée d'administration de gabapentine. Le manque de données scientifiques sur la durée optimale de traitement dans la littérature actuelle, couplé aux mécanismes complexes et plurifactoriels impliqués dans le développement des DCPO, pourraient suggérer que 10 jours ne permettrait pas de couvrir la totalité du processus de sensibilisation centrale. Cependant, à notre connaissance, aucun autre essai clinique n'avait encore évalué l'incidence des DCPT après une administration de gabapentine aussi prolongée.

De plus, le caractère mono-centrique de l'étude impliquait de fait une homogénéité dans les pratiques chirurgicales, compte tenu d'un effectif restreint de praticiens, employant tous les mêmes techniques opératoires. Ainsi, la durée de chirurgie, la taille de l'incision et la durée de pose des écarteurs étaient comparables, ce qui pourrait sous-estimer leur implication comme facteur de risque de DCPO.

Enfin, la non inclusion des patients traités par morphiniques au long cours ou présentant des douleurs neuropathiques en préopératoire était volontaire. En effet, ces patients, pré-exposés et sujets à la douleur, aiguë ou chronique, nécessitent une prise en charge péri-opératoire particulière, en plus de parfois déjà traités par la molécule à l'étude. Pourtant, selon la littérature actuelle, ces caractéristiques sembleraient être

des facteurs prédictifs de DCPO [13]. L'exclusion de ces sujets pourrait, de fait, constituer un biais de recrutement.

IV. Perspectives

Bien que notre travail ne démontre pas d'impact de la gabapentine sur la fréquence de survenue des DC à 3 mois d'une thoracotomie, les gabapentinoïdes pourraient conserver un intérêt dans leur prévention. Ainsi, une méta-analyse suggérait une diminution de la sévérité de la douleur chronique par l'administration péri-opératoire de prégabaline dans les thoracotomies [55]. Dans ce contexte, l'impact de l'administration péri-opératoire, préemptive et prolongée, de gabapentine sur l'intensité de la douleur postopératoire, aiguë comme chronique, serait intéressant à analyser.

Notre travail reflète également l'intérêt d'appliquer une stratégie pluridisciplinaire dans le cadre de la prise en charge des DCPT. Une approche médico-chirurgicale globale apparaît nécessaire, tant sur la gestion péri-opératoire de la douleur que sur la prévention des DC après chirurgie thoracique.

Ceci passerait tout d'abord par la recherche des facteurs de risque de DCPO. La plupart des études explorant les facteurs prédictifs de DCPO de façon univariée, l'interdépendance ou non de ces différents paramètres entre eux n'a pu être définie. La réalisation d'une ou plusieurs études explorant leurs liens permettrait de classer et de hiérarchiser les facteurs pronostics de chronicisation de la douleur, puis d'individualiser et d'adapter la prise en charge globale, thérapeutique et préventive, des DCPO.

Ensuite, la prévention des DCPO passe bien évidemment par les modifications des pratiques chirurgicales. La thoracotomie, de par les traumatismes tissulaires et nerveux qu'elle implique, est une voie d'abord chirurgicale invasive et délabrante. Son

impact sur la survenue des DCPT et sur la morbidité postopératoire a justifié l'intérêt du développement de techniques conservatrices. Ainsi, l'apparition des voies d'abord mini-invasives (mini-thoracotomie vidéo-assistée, thoracoscopie ou chirurgie robot-assistée) a profondément révolutionné les pratiques. L'exposition à un traumatisme moindre grâce à l'utilisation de ces techniques permettrait d'améliorer la réhabilitation respiratoire précoce mais aussi de diminuer la morbidité et les DCPO [56]. Ces procédures, en perpétuelles améliorations, sont un enjeu capital dans le domaine de la chirurgie, en particulier thoracique. L'avènement du mini-invasif a également permis à la prise en charge, anesthésique et analgésique, d'évoluer en parallèle. En ce sens, des protocoles de réhabilitation améliorée après chirurgie se sont récemment développés, avec pour objectif de favoriser une récupération précoce après une chirurgie majeure. Ainsi, l'optimisation analgésique péri-opératoire des patients, par une analgésie adaptée et restreinte en opioïdes, paraît essentielle et ouvre de nombreuses opportunités dans le domaine de l'Anesthésie-Réanimation.

CONCLUSION

L'étude GABATHOMIE ne semble pas retrouver de bénéfice à l'administration péri-opératoire, prolongée jusqu'au 10^{ème} jour postopératoire, de gabapentine sur la fréquence de survenue des douleurs chroniques, trois mois après une thoracotomie programmée. Le caractère neuropathique des DCPO ne paraît pas influencé par le traitement préemptif par gabapentine.

De plus, que la douleur soit nociceptive ou neuropathique, la gabapentine ne semblerait pas impacter la survenue des DA. L'anxiété préopératoire importante paraîtrait être un facteur associé à la survenue de DAPO. De ce fait, la gabapentine, par son action anxiolytique et sa tolérance équivalente à l'hydroxyzine, pourrait être administrée en prémédication d'une chirurgie thoracique.

Par ailleurs, la présence d'une douleur aiguë et une qualité de vie préopératoire estimée faible pourraient se révéler prédictifs de DCPO. Cette dernière paraît également avoir un retentissement négatif non négligeable sur la qualité de vie à 3 mois de la chirurgie.

Ainsi, la DCPO reste un phénomène complexe et difficile à appréhender. De par son incidence et son caractère invalidant, la DCPO constitue un problème de santé publique, dont la prise en charge semble capitale pour les patients. Le traitement des DCPO, notamment à caractère neuropathique, passe par l'administration d'anti-hyperalgésiques, dont font partie les gabapentinoïdes. Le bénéfice à long terme de ces molécules, administrées à visée préventive en péri-opératoire, reste à préciser.

De plus, la prise en charge de la DCPO se doit d'être précoce et multidisciplinaire. Cette approche devrait inclure la recherche des facteurs de risques péri-opératoires, afin de proposer des stratégies individualisées, préventives et thérapeutiques, médicamenteuses et non médicamenteuses.

Bibliographie

- [1] Merskey H, Bogduk N, International Association for the Study of Pain, editors. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
- [2] Chauvin M. Hyperalgésie péri-opératoire: implications des substances antihyperalgésiques dans le contrôle de la douleur postopératoire et la prévention de sa chronicisation 2011:8.
- [3] Neil MJ, Macrae WA. Post Surgical Pain- The Transition from Acute to Chronic Pain. *Rev Pain* 2009;3:6–9.
- [4] Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, Kishi Y, Kodama K, Koyama T. The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. *European Journal of Pain* 2001;5:89–96.
- [5] Rogers M. Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2000;18:711–6.
- [6] Perkins FM, Kehlet H. Chronic Pain as an Outcome of Surgery: A Review of Predictive Factors. *Anesthesiology* 2000;93:1123–33.
- [7] Wildgaard K, Ravn J, Kehlet H. Chronic post-thoracotomy pain: a critical review of pathogenic mechanisms and strategies for prevention. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2009;36:170–80.
- [8] Dualé C, Ouchchane L, Schoeffler P, Dubray C, Soule-Sonneville S, Decoene C, et al. Neuropathic Aspects of Persistent Postsurgical Pain: A French Multicenter Survey With a 6-Month Prospective Follow-Up. *The Journal of Pain* 2014;15:24.e1-24.e20.
- [9] Collège de la Haute Autorité de Santé. Douleur chronique: reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient. Recommandations professionnelles. HAS; 2008.
- [10] Maguire MF, Ravenscroft A, Beggs D, Duffy JP. A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2006;29:800–5.
- [11] 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;152:2836–43.
- [12] 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. *Journal of Pain Research* 2013.

- [13] Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. *Anesthésie & Réanimation* 2016;2:421–30.
- [14] Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology* 2010;17:1113-e88.
- [15] Solak O, Metin M, Esme H, Solak Ö, Yaman M, Pekcolaklar A, et al. Effectiveness of gabapentin in the treatment of chronic post-thoracotomy pain. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2007;32:9–12.
- [16] Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The Prevention of Chronic Postsurgical Pain Using Gabapentin and Pregabalin: A Combined Systematic Review and Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia* 2012;115:428–42.
- [17] Adam F, Bordenave L, Sessler DI, Chauvin M. Effects of a single 1200-mg preoperative dose of gabapentin on anxiety and memory. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2012;31:e223–7.
- [18] Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain* 2016;17:131–57.
- [19] Zakkar M, Frazer S, Hunt I. Is there a role for Gabapentin in preventing or treating pain following thoracic surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;17:716–9.
- [20] Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 2011;58:911–23.
- [21] Lois F, Lavand'homme P. Utilisation périopératoire de la clonidine : effets analgésiques et antihyperalgésiques. *Le praticien en anesthésie réanimation*. Elsevier.2007.
- [22] 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. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2014;46:76–85.
- [23] 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 Practice* 2012;12:175–83.

- [24] Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Perron C, Savard X, Pinard A-M, et al. Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology* 2020;133:265–79.
- [25] Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD008307.
- [26] 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.
- [27] Wildgaard K, Ringsted TK, Hansen HJ, Petersen RH, Werner MU, Kehlet H. Quantitative sensory testing of persistent pain after video-assisted thoracic surgery lobectomy. *British Journal of Anaesthesia* 2012;108:126–33.
- [28] Koşucu M, Tugcugil E, Erturk E, et al. The effects of the pre-emptive oral gabapentin on post-anesthesia recovery criteria, acute post-thoracotomy pain and development of chronicity in pain with benign thoracotomy operations. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Dergisi-Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2014; 22(2): 389-96.
- [29] Brulotte V, Ruel MM, Lafontaine E, Chouinard P, Girard F. Impact of Pregabalin on the Occurrence of Postthoracotomy Pain Syndrome: A Randomized Trial. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2015;40:262–9.
- [30] Liu CW, Page MG, Weinrib A, Wong D, Huang A, McRae K, et al. Predictors of one year chronic post-surgical pain trajectories following thoracic surgery. *J Anesth* 2021.
- [31] Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2009;9:723–44.
- [32] 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;28:819–41.
- [33] Gerner P. Postthoracotomy pain management problems. *Anesthesiol Clin* 2008;26:355–67.
- [34] 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.
- [35] Doan LV, Augustus J, Androphy R, Schechter D, Gharibo C. Mitigating the impact of acute and chronic post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28:1048–56.

- [36] Matsutani N, Dejima H, Takahashi Y, Kawamura M. Pregabalin reduces post-surgical pain after thoracotomy: a prospective, randomized, controlled trial. *Surg Today* 2015;45:1411–6.
- [37] Gaber S, Saleh E, Elshaikh S, Reyad R, Elramly M, Mourad I, et al. Role of Perioperative Pregabalin in the Management of Acute and Chronic Post-Thoracotomy Pain. *Open Access Maced J Med Sci* 2019;7:1974–8.
- [38] Mishra A, Nar AS, Bawa A, Kaur G, Bawa S, Mishra S. Pregabalin in Chronic Post-thoracotomy Pain. *J Clin Diagn Res* 2013;7:1659–61.
- [39] Carr ECJ, Nicky Thomas V, Wilson-Barnet J. Patient experiences of anxiety, depression and acute pain after surgery: a longitudinal perspective. *Int J Nurs Stud* 2005;42:521–30.
- [40] Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E, Zaslansky R, Tanase NV, Perruchoud C, et al. Chronic postsurgical pain in Europe: An observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:725–34.
- [41] Peng Z, Li H, Zhang C, Qian X, Feng Z, Zhu S. A Retrospective Study of Chronic Post-Surgical Pain following Thoracic Surgery: Prevalence, Risk Factors, Incidence of Neuropathic Component, and Impact on Quality of Life. *PLoS One* 2014;9.
- [42] 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;93:1242–7.
- [43] Mathews A, Ridgeway V. Personality and surgical recovery: A review. *British Journal of Clinical Psychology* 1981;20:243–60.
- [44] Vinik HR, Reves JG, Wright D. Premedication with intramuscular midazolam: a prospective randomized double-blind controlled study. *Anesth Analg* 1982;61:933–7.
- [45] Pekcan M, Celebioglu B, Demir B, Saricaoglu F, Hascelik G, Yukselen MA, et al. The effect of premedication on preoperative anxiety. *Middle East J Anaesthesiol* 2005;18:421–33.
- [46] Tirault M, Foucan L, Debaene B, Frasca D, Lebrun T, Bernard JC, et al. Gabapentin premedication: assessment of preoperative anxiolysis and postoperative patient satisfaction. *Acta Anaesthesiol Belg* 2010;61:203–9.
- [47] 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;31:e223-227.
- [48] Ménigaux C, Adam F, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth Analg* 2005;100:1394–9.

- [49] 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;30:533–7.
- [50] Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, Keefe F, Martin M, Bradley LA, et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain* 2001;17:52–64.
- [51] Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychological Assessment* 1995;7:524–32.
- [52] De Cosmo G, Congedo E, Lai C, Sgreccia M, Amato A, Beccia G, et al. Ropivacaine vs. levobupivacaine combined with sufentanil for epidural analgesia after lung surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2008;25:1020–5.
- [53] Razi SS, Stephens-McDonnough JA, Haq S, Fabbro M, Sanchez AN, Epstein RH, et al. Significant reduction of postoperative pain and opioid analgesics requirement with an Enhanced Recovery After Thoracic Surgery protocol. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2021;161:1689–701.
- [54] Kwon ST, Zhao L, Reddy RM, Chang AC, Orringer MB, Brummett CM, et al. Evaluation of acute and chronic pain outcomes after robotic, video-assisted thoracoscopic surgery, or open anatomic pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154:652-659.e1.
- [55] Yu Y, Liu N, Zeng Q, Duan J, Bao Q, Lei M, et al. The efficacy of pregabalin for the management of acute and chronic postoperative pain in thoracotomy: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized-controlled trials. *JPR* 2018;Volume 12:159–70.
- [56] Bendixen M, Jørgensen OD, Kronborg C, Andersen C, Licht PB. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2016;17:836–44.

Annexes

Annexe 1 : Echelle numérique

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

Echelle Numérique à la toux

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

Annexe 2 : 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 %.

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		

Annexe 3: 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

Annexe 4 : Echelle de sédation MOAA/S

Score	Réponse	Expression verbale	Expression du visage	Yeux
5 (éveillé)	Réponse aisée à l'appel ou non	Normale	Normale	Ouverts, regard clair
4	Réponse lente à l'appel ou non	Moyennement ralentie	Moyennement détendue	Léger ptosis ou regard vitreux
3	Réponse à l'appel de son nom à haute voix et/ou de façon répétée	Mauvaise articulation ou expression très lente	Très détendue avec mâchoire relâchée	Ptosis marqué (plus de la moitié de l'œil) et regard vitreux
2	Réponse uniquement après stimulation tactile	Quelques mots reconnaissables	-	-
1 (endormi)	Aucune réponse	-	-	-

AUTEUR : Nom : JOURDAN

Prénom : Cyrille

Date de Soutenance : 11 octobre 2021

Titre de la Thèse : Administration péri-opératoire de gabapentine et fréquence des douleurs chroniques après thoracotomie. Essai thérapeutique en double aveugle. Etude GABATHOMIE.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Douleur et anesthésie

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

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

Résumé : Contexte : La thoracotomie est responsable de douleurs aiguës (DA) et chroniques postopératoires (DCPO) importantes et fréquentes, dont les effets sur la morbidité justifient des stratégies préventives. La gabapentine est utilisée dans le traitement des DCPO. GABATHOMIE vise à évaluer l'impact de l'administration péri-opératoire prolongée de gabapentine sur l'incidence des DCPO, à 3 mois d'une thoracotomie. Secondairement, l'incidence des DA, la typologie des douleurs postopératoires aiguës ou chroniques, leurs facteurs prédictifs mais aussi le retentissement des DCPO sur la qualité de vie (QDV) sont recherchés.

Type d'étude : Etude mono-centrique, randomisée contre placebo, en double aveugle.

Patients et Méthodes : Chaque patient recevait pendant les 10 premiers jours postopératoires et selon la randomisation, 1200mg de gabapentine par jour ou une prémédication par hydroxyzine suivie d'un placebo. Le protocole d'analgésie était standardisé et incluait une péridurale thoracique.

Résultats : Parmi 201 patients inclus, 161 terminaient l'étude (placebo N = 78 ; gabapentine N = 83). A 3 mois, 88 patients (58%) présentaient des DCPO sans différence significative entre les groupes (p -valeur = 0,92). 106 patients (66%) présentaient des DA, sans lien avec le groupe de randomisation (p -valeur = 0,74). Parmi les DCPO et DA, respectivement 26% et 20% comportaient une composante neuropathique, quelque soit le groupe (p -valeur = 0,49 et 0,72). La DCPO était statistiquement liée à la DA (74% vs 56%, p -valeur = 0,02) et à une QDV préopératoire altérée (p -valeur <0,01). La DA était statistiquement corrélée à un niveau d'anxiété préopératoire élevé (p -valeur = 0,01). La QDV à 3 mois était plus faible en présence de DCPO (p -valeur <0,001).

Conclusion : La gabapentine, en péri-opératoire d'une thoracotomie ne semble pas diminuer l'incidence des DCPO à 3 mois, ni celle des DA. La faible QDV préopératoire et la DA paraissent être prédictives de DCPO, tandis qu'une anxiété élevée en préopératoire semble prédictive de DA. La présence d'une DCPO impacterait la QDV à 3 mois.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe

Asseseurs : Monsieur le Professeur Eric Kipnis

Monsieur le Professeur Nicolas Venissac

Monsieur le Docteur Jean-Michel Wattier

Directeur de thèse : Madame le Docteur Caroline Brandt