

Hyperalgésie péri-opératoire : implications des substances antihyperalgésiques dans le contrôle de la douleur postopératoire et la prévention de sa chronicisation

Postoperative hyperalgesia: antihyperalgesic drugs implications in the control of postoperative pain and the prevention of its chronocization

M Chauvin

PUPH, Chef de service d'anesthésie-réanimation, INSERM U-987, Centre d'Évaluation et traitement de la douleur, Hôpital Ambroise Paré, 92100 Boulogne-Billancourt. Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines.

Mots clés

- ◆ Douleur
- ◆ Postopératoire
- ◆ Hyperalgésie
- ◆ Opioïdes
- ◆ Antihyperalgésiques

Résumé

La douleur postopératoire n'est pas uniquement le résultat d'un excès de nociception, elle associe également des phénomènes de sensibilisation. Cette sensibilisation a deux origines : périphérique et centrale. La sensibilisation périphérique correspond à l'inflammation au niveau de la lésion - l'hyperalgésie ainsi produite est dite hyperalgésie primaire. La sensibilisation centrale correspond à un état d'hyperexcitabilité des neurones nociceptifs spinaux et supraspinaux dont les mécanismes sont très semblables à ceux des douleurs neuropathiques. Cette sensibilisation centrale vient amplifier la perception douloureuse et peut modifier structurellement le système nerveux central (modifications transcriptionnelles, altérations de la connectivité des neurones, voire morts cellulaires) à l'origine de la chronicisation des douleurs d'origine chirurgicale. La preuve de ce concept de sensibilisation centrale de la douleur postopératoire est apportée par la présence d'une surface d'hyperalgésie péricicatricielle en territoire non inflammatoire (hyperalgésie secondaire). Une preuve indirecte de l'existence de cette hyperalgésie centrale périopératoire est l'efficacité des substances purement antihyperalgésiques (qui n'ont pas d'action antinociceptive), comme la kétamine, la gabapentine ou les anesthésiques locaux par voie générale pour contrôler la douleur postopératoire. Il a été montré que les morphiniques, bien connus pour développer une action antinociceptive puissante, étaient également capables d'accroître les mécanismes de sensibilisation du système nerveux central de manière dose-dépendante, contrairement à la plupart des autres analgésiques connus. Cette hyperalgésie morphinique est à l'origine de la tolérance aiguë. Les antihyperalgésiques, en prévenant le développement de cette hyperalgésie morphinique, agissent en complémentarité avec les morphiniques. Ils permettent de développer de l'analgésie préventive par le blocage des mécanismes de sensibilisation péri-opératoire. Ils diminuent ainsi la perception douloureuse durant les premiers jours après la chirurgie mais ils participent également à prévenir la chronicisation des douleurs chirurgicales.

Keywords

- ◆ Pain
- ◆ Postoperative
- ◆ Hyperalgesia
- ◆ Opioids
- ◆ Antihyperalgesics

Abstract

Postoperative pain has not nociceptive mechanism as sole origin. It is also the result of sensitization. Sensitization has two origins: peripheral and central. The peripheral sensitization corresponds to inflammation in the pathological region - such hyperalgesia is called primary hyperalgesia. The central sensitization is in relation with a state of hyperexcitability of spinal and supra-spinal neurons, which is very similar to mechanism observed in neuropathic pain. This central sensitization increases pain perception and may induce structural modification in the central nervous system (transcriptional modifications, alterations in the neuronal connectivity, cell apoptosis) at the origin of chronicization of surgical pain. The proof of this concept of central sensitization is demonstrated by the presence of an area of hyperalgesia around the incision in a non-inflammatory region (secondary hyperalgesia). An indirect proof is the efficacy of antihyperalgesic drugs (without antinociceptive effect), as ketamine, gabapentin, pregabalin, local anesthetics by general route, to control perioperative pain. By contrast, opioids, well known to be potent antinociceptive agents, are also able to increase central sensitization in a dose-dependent manner. This opioid induced hyperalgesia explains opioid acute tolerance. Antihyperalgesic drugs prevent the development of opioid induced hyperalgesia and act in complementarity with opioids. They allow preventive analgesia by the blockade of perioperative central sensitization. So, they decrease pain perception in the immediate postoperative period and also they have been demonstrated to prevent the occurrence of chronic postsurgical pain.

Correspondance :

Marcel Chauvin, Chef de service d'anesthésie-réanimation, Hôpital Ambroise Paré, 9 Avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt. E-mail : marcel.chauvin@apr.aphp.fr

L'acte chirurgical provoque la prolifération locale et générale de médiateurs de l'inflammation et peut créer des lésions nerveuses. Il est apparu que cette conjonction - inflammation et lésions nerveuses - génère la composante hyperalgésique qui s'installe au bout de quelques minutes et contribue à majorer la sensation douloureuse (hyperalgésie : sensibilité accrue à un stimulus nociceptif). L'hyperalgésie s'associe à des phénomènes d'allodynie (douleur produite par un stimulus non nociceptif). L'hyperalgésie est de deux types, primaire et secondaire. L'hyperalgésie primaire siège au niveau de la lésion, en zone inflammatoire, tandis que l'hyperalgésie secondaire siège en dehors de la zone inflammatoire. L'hyperalgésie primaire résulte des phénomènes de sensibilisation périphérique, et l'hyperalgésie secondaire reflète une hyperexcitabilité du système nerveux central.

L'hyperalgésie centrale participerait à la sévérité de la douleur postopératoire (DPO), notamment provoquée, et pourrait être à l'origine de la chronicisation des douleurs chirurgicales. Il a été montré que les substances antihyperalgésiques comme la kétamine et les antiépileptiques (gabapentine, prégabaline), bien qu'elles ne soient pas antinociceptives, étaient capables d'améliorer le contrôle de la DPO immédiate et de prévenir les douleurs chroniques postchirurgicales (DCPC) dans certaines études. Ainsi, la DPO partage des éléments communs de physiopathologie, de sémiologie et de thérapeutique avec la douleur neuropathique.

Hyperalgésie péricicatricielle, preuve d'une sensibilisation centrale

Autour d'une cicatrice, non seulement une hyperalgésie primaire mais aussi une hyperalgésie secondaire sont observées. Ainsi, plusieurs auteurs ont mis en évidence, dans la chirurgie tronculaire, une zone d'allodynie aux filaments de von Frey en dehors de la zone inflammatoire. Cette surface peut atteindre 80 à 400 cm² autour de cicatrices de chirurgie de lombotomie (1), de laparotomie (2-4) ou de thoracotomie latérale (5). Cette hyperalgésie secondaire, s'expliquant par la projection des fibres A delta et C depuis ces territoires sains vers les neurones cordonaux postérieurs hyperexcitables, est la preuve du concept de sensibilisation centrale de la douleur postopératoire (DPO). Par ailleurs, des preuves de sensibilisation centrale ont été fournies en postopératoire de chirurgie pelvienne chez la femme par l'étude du réflexe de flexion objectivant une diminution de seuil (allodynie) et une augmentation de la réponse réflexe (hyperalgésie) - élément en faveur d'une hyperexcitabilité médullaire engendrée par la chirurgie (6).

Ainsi, la douleur postopératoire, même immédiate, n'est pas uniquement une douleur de type nociceptif, elle met également en jeu des mécanismes de sensibilisation centrale de nature très semblable à ceux des douleurs neuropathiques. Une preuve indirecte pourrait être fournie par les études ayant trouvé des résultats positifs dans le contrôle de la DPO avec des substances purement antihyperalgésiques, car dénuées d'action antinociceptive, comme les antagonistes NMDA, les anti-épileptiques ou les anesthésiques locaux par voie générale (cf. infra). Ces antihyperalgésiques permettent de développer de l'analgésie préventive par le blocage des mécanismes de sensibilisation, leur action dépassant les 5 demi-vies et pouvant être encore présente plusieurs mois après la chirurgie.

Le problème qui reste à démontrer est celui de l'implication clinique de cette sensibilisation centrale péri-opératoire, car les études consacrées à ce sujet sont encore peu nombreuses et certaines rapportent des résultats contradictoires. Il a été observé que l'hyperalgésie secondaire autour d'une cicatrice était corrélée avec la dose consommée de morphine en PCA

dans la plupart des études (1-3, 7). Mais, les surfaces d'hyperalgésie secondaire importantes ne sont pas toujours associées à des douleurs postopératoires plus sévères : dans deux études (1, 4), il semble exister une relation entre l'étendue de l'allodynie péricicatricielle et la sévérité de douleur postopératoire provoquée par exemple au mouvement, mais d'autres études rapportent des résultats négatifs (2, 3, 7).

La sensibilisation centrale péri-opératoire serait un déterminant des risques de chronicisation des douleurs chirurgicales. L'hypothèse de travail est l'activation à long terme des neurones centraux par les changements transcriptionnels provoqués par l'activation d'un certain nombre de cibles durant la période péri-opératoire, la neuroplasticité ainsi créée évoluant pour son propre compte indépendamment des mécanismes périphériques déclenchants. Les travaux menés dans ce domaine sont très peu nombreux. Une relation entre surface d'hyperalgésie postopératoire et survenues de douleurs chroniques postchirurgicales (DCPC) a été observée par deux équipes, l'une après chirurgie de laparotomie médiane (2, 4) et l'autre après thoracotomie latérale (5).

Néanmoins, certains arguments indirects sont favorables à une implication de la sensibilisation centrale péri-opératoire dans les douleurs à distance de la chirurgie :

- l'intensité de la DPO a été retrouvée comme facteur de risque de DCPC. Néanmoins, les lésions nerveuses peropératoires seraient associées à davantage de douleurs intenses postopératoires (8) ;
- la possibilité de prévenir les DCPC par l'administration péri-opératoire de substances antihyperalgésiques. Mais ceci n'a été pour l'instant montré que dans un nombre limité d'études (cf. infra) ;
- une relation a été mise en évidence entre le seuil nociceptif pré-opératoire et le développement de douleurs de moignons à 6 mois après une amputation (9).

Il n'est donc pas formellement démontré que la sensibilisation centrale péri-opératoire puisse être, par elle-même, à l'origine des douleurs chroniques postchirurgicales, si bien que la chronicité des douleurs chirurgicales ne pourrait être que la conséquence de lésions neurologiques sous-jacentes créées par la chirurgie, surtout quand elles ont une expression clinique de type neuropathique. Néanmoins, il existerait une intrication entre les processus inflammatoires et les lésions nerveuses dans la genèse du développement des DCPC (cf. infra).

Mécanismes de l'hyperalgésie postopératoire, inflammation, nociception, hyperalgésie

La douleur postopératoire est une douleur de type inflammatoire qui peut associer des lésions nerveuses.

Sensibilisation périphérique responsable de l'hyperalgésie primaire

Nous ne détaillerons pas les mécanismes inflammatoires périphériques de la chirurgie, car ils sont bien connus et ont fait l'objet de nombreuses revues générales. En bref, les médiateurs de l'inflammation produits au niveau du site chirurgical vont activer les nocicepteurs périphériques puis les sensibiliser *via* une phosphorylation des récepteurs ionotropiques et des canaux ioniques voltage-dépendants. Dans une seconde phase, est créée la production de nouveaux canaux et récepteurs *via* la sensibilisation transcriptionnelle. La surexpression des canaux sodiques voltage-dépendants est particulièrement nette en cas de processus inflammatoire. Cette amplification de la réactivité du nocicepteur participe aux phénomènes cliniques d'allodynie et d'hyperalgésie primaire.

Sensibilisation centrale responsable de l'hyperalgésie secondaire

Hyperexcitabilité des neurones spinaux

Les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière peuvent être sensibilisés d'une manière identique aux nocicepteurs périphériques, si bien que le second neurone peut être assimilé à un nocicepteur central. Dans une première phase, les neuromédiateurs libérés en excès par la fibre périphérique stimulent et sensibilisent la membrane postsynaptique *via* une phosphorylation des canaux ioniques et, dans une deuxième phase, des changements transcriptionnels dans la « machinerie » moléculaire de la cellule, à l'origine de changements phénotypiques des neurones vont générer l'activation d'un certain nombre de gènes à l'origine d'activations cellulaires à long terme.

Les mécanismes de sensibilisation centrale sont très proches pour différents types de douleurs, qu'elles soient inflammatoires ou neuropathiques. La sensibilisation centrale débute avec une cascade d'évènements dans la corne postérieure de la moelle qui est déclenchée par une libération excessive de neuromédiateurs par la fibre présynaptique et qui aboutit à des modifications dans l'activation, la cinétique, le seuil de déclenchement et la densité des récepteurs postsynaptiques, avec pour conséquence une augmentation considérable de la transmission de la douleur (10).

Parmi tous les mécanismes retenus dans cette sensibilisation du second neurone, le système glutamate-récepteur NMDA (N-méthyl D-aspartate) semble jouer un rôle central. Dans le modèle de l'incision plantaire chez le rat, il a été montré que la sous-unité NR 2 B du récepteur NMDA est fortement activée (11). D'ailleurs, les antagonistes des récepteurs NMDA, comme la kétamine et le dextrométorphan qui bloquent en intracanalair cette sous-unité (12), diminuent les phénomènes de sensibilisation des douleurs neuropathiques et inflammatoires (13). À l'état basal, le récepteur NMDA est inactif, seuls les récepteurs ionotropiques AMPA s'ouvrent sous l'effet du glutamate. À la suite d'un stimulus nociceptif intense et bref (comme celui du chirurgien) ou intense et répété (effet de sommation temporelle dit « *wind-up* » et « *long-term potentiation* ») ou prolongé, ou d'activités ectopiques spontanées, la dépolarisation de la membrane postsynaptique ouvre le canal ionique associé au récepteur NMDA par défixation du magnésium, avec entrée massive de calcium dans la cellule. La forte concentration de calcium intracellulaire active no-

tamment la NO synthase, source de production de NO intracellulaire, et la cyclooxygénase de type 2 (COX-2) à l'origine de la synthèse de prostaglandines centrales. Le NO et les prostaglandines peuvent diffuser dans les éléments présynaptiques ou dans les cellules gliales, et par ce mécanisme être à l'origine d'une augmentation de la libération présynaptique de glutamate, si bien que des boucles à rétrocontrôle positif s'installent et contribuent au développement d'une hyperexcitabilité centrale (fig. 1). En effet, le rôle des prostaglandines dans la genèse de la sensibilisation centrale a été récemment mis en évidence. Outre leur faculté d'accroître la libération présynaptique de neuromédiateurs comme le glutamate, les prostaglandines sont susceptibles également d'agir en postsynaptique sur les protéines kinases (PKC et PKA, et ainsi de favoriser l'activation de récepteurs et canaux ioniques postsynaptiques qui créent une dépolarisation des membranes postsynaptiques par l'entrée de charges positives (cations). Par ailleurs, elles réduisent les influences inhibitrices sur ces neurones par l'inhibition des interneurons inhibiteurs ayant pour médiateur le GABA et la glycine *via* les récepteurs EP2 (14). L'activation des canaux cationiques et l'inhibition des interneurons inhibiteurs rendent ainsi les neurones postsynaptiques plus facilement excitables (fig. 2).

Le NO et le calcium agissent aussi au niveau transcriptionnel en modifiant l'expression de certains gènes, dont les gènes dits à expression immédiate (c-FOS, c-JUN et COX-2) et à réponse tardive comme les gènes codant notamment pour la prodynorphine, le récepteur de la substance P (récepteur NK1), des neurotrophines tel que le BDNF (*brain nerve growth factor*) ou des récepteurs tel que le récepteur trkB sur lequel le BDNF agit. Ces protéines ainsi synthétisées seraient responsables d'activations cellulaires à long terme à l'origine d'une neuroplasticité centrale qui pourrait expliquer la chronicisation des douleurs postchirurgicales et les phénomènes de mémorisation de la douleur (10, 15, 16).

Rôle de la microglie

Parmi les différents mécanismes impliqués dans la sensibilisation centrale, un ensemble de données expérimentales récentes a mis l'accent sur le rôle des interactions neuro-immunes médiées par les cytokines et les cellules gliales (17). En cas de douleur physiologique, les astrocytes et la microglie ne sont pas activés, ce qui n'est plus le cas en cas de douleur pathologique. Les cellules gliales peuvent être activées par

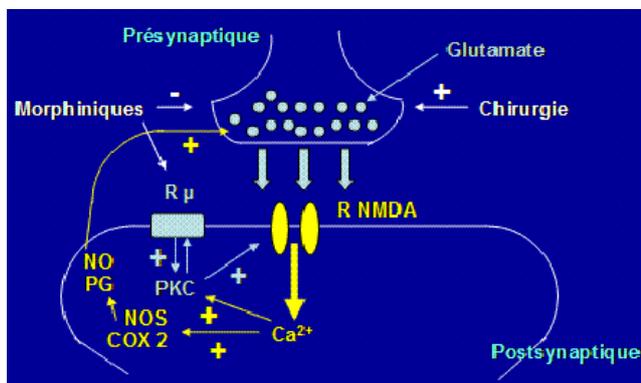


Figure 1. Mécanisme de l'hyperalgésie morphinique. Les morphiniques diminuent la libération présynaptique de glutamate et de neuropeptides. À doses fortes, ils activent la protéine kinases C de type γ qui phosphoryle le récepteur NMDA, le rendant ainsi plus sensible au glutamate. L'entrée massive de calcium active la NO synthase et la COX2 qui produisent respectivement du NO et des prostaglandines qui diffusent en présynaptique et créent une libération présynaptique de glutamate, contrecarrant l'effet initial du morphinique. En bloquant le récepteur NMDA, la kétamine prévient l'entrée intracellulaire de calcium.

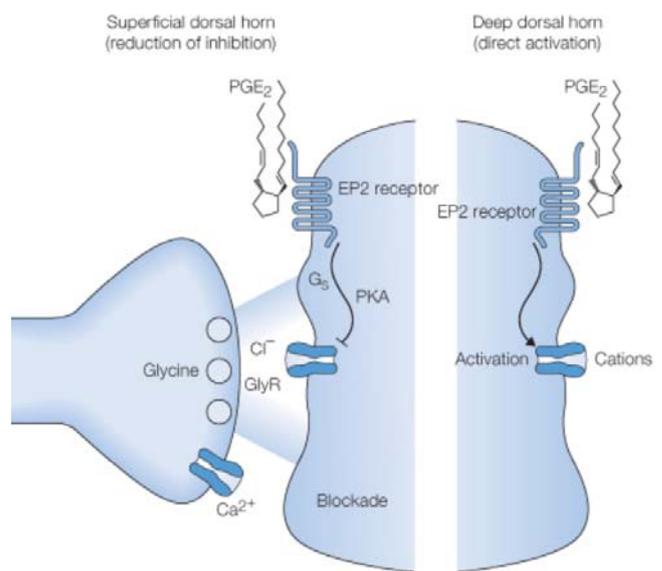


Figure 2. Action des prostaglandines. d'après Zeilhofer et al (21). Les prostaglandines agissent sur les protéines kinases et favorisent l'activation des canaux cationiques et l'inhibition des canaux au chlore.

différentes substances comme les acides aminés excitateurs, le NO, les prostaglandines et l'ATP. Les cellules gliales sont des cellules immunologiquement compétentes. Elles sont susceptibles de libérer des cytokines pro-inflammatoires et du NO, qui vont participer à majorer encore la réponse douloureuse. Par exemple, les cytokines ainsi produites vont générer l'activation et la production de la COX-2 au niveau central. Chez le rat, l'incision profonde des muscles thoraciques a été accompagnée d'une surexpression de la COX-1 gliale et de la COX-2 neuronale (18). Par contre, dans une étude plus récente, l'expression de la microglie a paru davantage impliquée dans le modèle de douleur neuropathique que dans le modèle de l'incision plantaire chez le rat (19). Donc, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces données.

Lésions nerveuses périphériques, intrication avec les médiateurs de l'inflammation

Les lésions nerveuses provoquées par l'acte chirurgical rendent également compte des douleurs chroniques postchirurgicales, de type neuropathique. Ceci est observé après diverses chirurgies telles que la chirurgie thoracique, la chirurgie du sein ou après amputation (20). Les lésions neurologiques périphériques créent des modifications périphériques telles qu'une surexpression des canaux sodiques ou des récepteurs alpha2-adrénérergiques, à l'origine d'hyperexcitabilité, et parallèlement une diminution des systèmes inhibiteurs au niveau médullaire (diminution des récepteurs GABA et d'interneurones inhibiteurs). Cet excès de stimulation périphérique est à l'origine d'une hyperexcitabilité centrale dont les mécanismes sont très proches de ceux engendrés par une douleur inflammatoire comme la douleur postopératoire (21). Mais, en principe, les douleurs inflammatoires sont à l'origine d'une neuroplasticité centrale réversible, contrairement aux lésions neurologiques. Cependant, le caractère éventuellement irréversible de la douleur postopératoire ou la possibilité que celle-ci, en tant que tel, puisse être à l'origine de douleurs chronicisées n'est actuellement pas démontré (cf. supra) (10), si bien que la chronicité des douleurs intenses postopératoires pourrait n'être que la conséquence de lésions neurologiques sous-jacentes.

Néanmoins, des données scientifiques récentes laissent à penser qu'une intrication existe entre les processus inflammatoires et les lésions nerveuses dans la genèse du développement des douleurs chroniques (22). Les médiateurs de l'inflammation libérés par les lésions nerveuses et/ou tissulaires sensibilisent les terminaisons nerveuses lésées et probablement diffuseraient le long de l'axone de manière rétrograde vers les ganglions rachidiens et la corne dorsale de la moelle et créeraient l'expression de gènes impliqués dans les processus de sensibilisation. Ceci expliquerait la relation entre les lésions nerveuses et les mécanismes de l'inflammation dans la constitution des douleurs neuropathiques.

Hyperalgésie morphinique

Paradoxalement, les morphiniques administrés durant la période péri-opératoire peuvent majorer l'hyperalgésie centrale provoquée par la chirurgie. En effet, outre leur effet antinociceptif, les morphiniques peuvent être prohyperalgésiants, notamment en phosphorylant le récepteur NMDA *via* l'activation d'une protéine kinase C de type gamma, le rendant ainsi plus sensible au glutamate (fig. 1). Il s'agit d'un mécanisme dose-dépendant. Il rend compte des phénomènes de tolérance aiguë morphinique rapportés dans différentes études (23).

L'épuisement de l'effet antinociceptif d'un morphinique administré à débit constant ou à une même dose en bolus itératifs, qui définit la tolérance morphinique vis-à-vis de l'effet antinociceptif, a été obtenu très rapidement, après quelques

heures d'administration chez l'animal. Cette tolérance aiguë s'associe à un état d'hyperalgésie après l'arrêt du morphinique. Tolérance aiguë morphinique et hyperalgésie sont, en effet, deux phénomènes d'un même mécanisme. Ils sont dépendants de la dose. Ils sont d'autant plus intenses et apparaissent d'autant plus rapidement que la dose administrée est élevée. Cet état d'hyperalgésie est prolongé, il persiste chez l'animal plusieurs jours, voire plusieurs mois (mémoire de la douleur) après l'arrêt du morphinique. Une tolérance aiguë morphinique associée à une hyperalgésie a été observée chez l'homme. Plusieurs études menées chez des volontaires recevant une perfusion continue de 0,1 µg.kg⁻¹.min⁻¹ de rémifentanyl ont mis en évidence cette hyperalgésie morphinique d'origine centrale avec une diminution de l'analgésie à une stimulation nociceptive. Nous avons rapporté qu'après une anesthésie utilisant du rémifentanyl pour une chirurgie abdominale avec laparotomie, le niveau de douleur postopératoire et la consommation de morphine en PCA sur 24 h ainsi que la surface d'hyperalgésie secondaire étaient d'autant plus importants que le débit moyen de perfusion du rémifentanyl était élevé (3, 24).

Cet état d'hyperalgésie postopératoire n'est pas spécifique du rémifentanyl ; il est commun à tous les morphinomimétiques agonistes des récepteurs µ, comme le fentanyl et ses dérivés. Avec la morphine, il peut être révélé par l'antagonisation avec la naloxone.

Un élément important doit être pris en considération. Il s'agit de la vitesse d'arrêt du morphinique. En effet, il semble que la sensibilisation centrale morphinique apparaisse d'autant plus facilement que l'arrêt du morphinique est brutal. Autrement dit, l'hyperalgésie morphinique doit être considérée comme un constituant du syndrome de sevrage morphinique brutal. Par exemple, le phénomène de « *long-term potentiation* », qui apparaît après des bolus de rémifentanyl ou l'arrêt brutal d'une perfusion continue du même morphinique, est prévenu par l'arrêt progressif de cette perfusion de morphinique sur 30 min (25). Enfin, l'hyperalgésie morphinique n'est liée ni à la dose totale de morphinique administrée ni à la durée d'exposition ; elle dépend, par contre, des plus hauts débits de morphiniques et des durées passées à ces plus hauts niveaux (26). Ainsi, il est essentiel de prendre en compte le mode d'administration des morphiniques pour prévenir ces états d'hyperalgésie. Dans le contexte péri-opératoire, les variations fréquentes des débits de perfusion, notamment en périopératoire comme il est possible de le réaliser avec le rémifentanyl, et le passage rapide de hauts niveaux à des niveaux plus faibles ainsi que l'arrêt brutal du morphinique conditionnent particulièrement l'hyperalgésie morphinique.

Aussi, comme l'indique Eisenach dans un éditorial (27), le fait de ne pas pouvoir obtenir de « *pre-emptive analgesia* » avec les morphiniques peut être expliqué en partie par l'hyperalgésie qu'ils sont susceptibles de provoquer. La tolérance vis-à-vis de l'effet analgésique serait dissociée de la tolérance vis-à-vis des effets indésirables morphiniques comme la sédation ou la dépression respiratoire.

Les antagonistes de récepteurs NMDA pourraient être utiles en clinique pour prévenir ces phénomènes de tolérance aiguë et d'hyperalgésie des morphiniques (28). En effet, l'allodynie expérimentale après arrêt d'une perfusion d'héroïne ou de fentanyl peut être prévenue par la pré-administration d'un antagoniste des récepteurs NMDA, comme le MK 801 ou la kétamine, qui bloque le canal des récepteurs NMDA en se fixant sur le site de reconnaissance phencyclidine. D'autres antagonistes (23) se sont montrés efficaces pour prévenir l'hyperalgésie morphinique comme les antagonistes des canaux calciques voltages-dépendants, les inhibiteurs de NOS, les inhibiteurs des récepteurs NK-1 et les inhibiteurs de COX-2. Par ailleurs, tout comme la kétamine, le néfopam et la gabapentine préviennent l'hyperalgésie morphinique dans le modèle expérimental des doses fortes de fentanyl (29).

Prévention de l'hyperalgésie postopératoire

Anesthésie locorégionale

L'anesthésie locorégionale (ALR), par le blocage des influx nociceptifs périphériques, permet d'atténuer la sensibilisation centrale péri-opératoire. Lavand'homme et al. (4) ont démontré qu'une anesthésie péridurale péri-opératoire avec des anesthésiques locaux permet de prévenir le développement d'une hyperalgésie péricatrichielle dans une chirurgie avec laparotomie et la survenue de douleurs résiduelles jusqu'à 1 an après la chirurgie. Il est intéressant de noter, dans cette étude (4), qu'une anesthésie péridurale limitée à la période opératoire était aussi efficace qu'une anesthésie péridurale per et postopératoire. Gottschalk et Frank (30) ont rapporté le cas d'une patiente ayant eu une anesthésie péridurale unilatérale peropératoire pour une hystérectomie par voie abdominale sous anesthésie générale. Le seuil douloureux était plus élevé en postopératoire du côté bloqué en peropératoire. Par ailleurs, d'autres auteurs ont observé une incidence de douleurs chroniques postchirurgicales moins fréquente chez des patients opérés de chirurgie thoracique et bénéficiant d'une anesthésie péridurale avec des anesthésiques locaux en péri-opératoire (31-33). Cependant, ceci n'a pas été confirmé pour la prévention des douleurs de membre fantôme après amputation (34). En effet, l'ALR peut être insuffisante pour prévenir et/ou traiter la sensibilisation centrale et, par suite, pour éviter la constitution de douleurs chroniques postchirurgicales : probablement une ALR sur quelques heures, voire jours, ne permet pas, dans certains cas, de traiter la neuroplasticité centrale constituée à la suite de douleurs préexistantes anciennes qui évoluent depuis plusieurs mois, voire années - l'ALR peut créer un bogue incomplet des afférences nociceptives notamment vis-à-vis des stimulations à hautes fréquences (35) ; enfin, les afférences nociceptives peuvent se propager indépendamment de la moelle épinière *via* les nerfs phrénique et vague dans la chirurgie tronculaire. D'ailleurs, l'association d'une substance antihyperalgésique, comme la kétamine ou la gabapentine, à une ALR améliore la prise en charge de la douleur postopératoire (36-38). Un travail très récent montre que l'utilisation de doses fortes de rémifentanyl ou d'une analgésie péridurale durant la période peropératoire modifie la composante hyperalgésique secondaire postopératoire et que celle-ci influence la survenue de douleurs neuropathiques postopératoires dans la chirurgie thoracique (5) comme l'avait rapporté l'équipe de Marc De Koch (10) dans la chirurgie digestive.

Kétamine

La kétamine à dose faible ($\leq 0,5$ mg/kg) est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Elle bloque le canal du récepteur NMDA en se fixant sur le site de reconnaissance phencyclidine du récepteur (39). Le magnésium crée un blocage physiologique voltage-dépendant du canal du récepteur. Le magnésium se défixe du canal du récepteur en cas de dépolarisation membranaire partielle à la suite de stimulations nociceptives fortes ou fréquentes, ce qui permet l'entrée intracellulaire de Ca^{++} . La kétamine, par sa fixation dans le canal, prévient ce phénomène. Ainsi, la kétamine, comme d'autres antagonistes NMDA, diminue la sommation temporelle des stimulations à haute fréquence, appelée aussi *wind-up* (40).

La kétamine à dose faible par voie IV diminue de manière importante l'hyperalgésie péricatrichielle. Cet effet est très prolongé puisqu'il s'observe encore quatre jours après son arrêt (1). Il s'associe à une réduction de la consommation

postopératoire de morphine (41). Dans certaines études, les niveaux de douleur sont également diminués (42). À cet effet immédiat postopératoire, la kétamine semble également capable de prévenir la survenue de douleurs chroniques postchirurgicales (2).

Des méta-analyses récentes ont montré que la kétamine avait un effet analgésique qui dépassait son effet pharmacologique, car encore présent après 5 demi-vies d'élimination. L'explication est une analgésie préventive par une limitation à la sensibilisation du système nerveux.

Par ailleurs, les bénéfices de ces faibles doses de kétamine ne s'associent pas à des effets indésirables type dysphorie, retard de réveil, nausées, vomissements, ou majoration de l'effet déprimeur respiratoire des morphiniques (43, 44).

L'association kétamine-morphine est particulièrement intéressante. Expérimentalement, il a été montré que la kétamine potentialise l'effet antinociceptif de la morphine et atténue les phénomènes de tolérance aiguë morphinique. De faibles doses de morphine et de bloqueurs NMDA, qui n'ont pas d'effet sur le *wind-up* ou sur l'expression c-Fos de l'inflammation à la carragénine, produisent une action marquée quand elles sont associées (45). Une supra-additivité marquée a également été observée entre la kétamine et la morphine dans un test orofacial à la capsaïcine chez le rat, par la méthodologie des isobogrammes (46). Nous avons mis en évidence, sur un réflexe des fibres C chez le rat, qu'une faible dose de kétamine ne modifie pas le réflexe quand elle est administrée isolément mais diminue les doses efficaces de sufentanil (47). Chez le volontaire sain, la kétamine et la morphine en association abolissent le phénomène de *wind-up*, tandis qu'elles n'ont pas d'effet quand elles sont administrées isolément. Nous avons observé les mêmes types de résultats sur les courbes de recrutement du réflexe RIII (48).

Les bloqueurs NMDA ont également l'intérêt de prévenir et/ou de retarder la tolérance morphinique (cf. supra). Nous avons matérialisé cette hyperalgésie morphinique par la mise en évidence d'un accroissement de la zone d'hyperalgésie péricatrichielle à une stimulation provoquée mécanique de type statique utilisant les filaments de von Frey (3). Ces états d'hyperalgésie après rémifentanyl sont apparus après l'administration peropératoire de doses fortes de rémifentanyl (3, 24). Par contre, nous avons trouvé qu'une dose faible de kétamine peropératoire (bolus de 0,15 mg/kg suivi d'une perfusion de 2 μ g.kg $^{-1}$.min $^{-1}$) permettait de réduire la consommation de rémifentanyl peropératoire et de morphine postopératoire dans la chirurgie colorectale par laparotomie (49).

Il est recommandé de débiter la kétamine durant l'anesthésie générale par un bolus de 0,15 à 0,30 mg/kg après l'induction anesthésique, de poursuivre cette administration en peropératoire pour des durées d'intervention de plus de 2 heures à la dose de 2 à 3 mg/70 kg/h et éventuellement de poursuivre en postopératoire à ce même débit en cas de chirurgie majeure.

Des résultats intéressants ont également été obtenus avec d'autres antagonistes NMDA comme la mémantine PO (50).

Gabapentine

La gabapentine a initialement été proposée comme substance anti-épileptique. Par la suite, des propriétés antihyperalgésiques et anti-allodyniques ont été mises en évidence par de nombreuses études chez l'animal. Parallèlement, elle s'est montrée efficace pour traiter les douleurs neuropathiques et les algodystrophies. Plus récemment, elle s'est avérée aussi particulièrement efficace pour prévenir les douleurs postopératoires.

La gabapentine est un analogue structural de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), mais elle n'a pas d'action sur les récepteurs GABA de type B ou d'autres récepteurs de neurotransmetteurs comme les récepteurs NMDA. Son mécanisme d'action principal est une fixation à la sous-unité alpha2-delta

des canaux calciques voltages-dépendants. Ces canaux calciques sont surexprimés dans les processus douloureux inflammatoires comme dans les douleurs neuropathiques et participent au développement et au maintien de l'hyperalgésie. Ces récepteurs sont, en effet, présents en présynaptique dans les couches superficielles de la moelle épinière, et leur blocage par la gabapentine est à l'origine d'une réduction de la libération des neuromédiateurs, neuropeptides et acides aminés excitateurs.

Chez le volontaire sain, la gabapentine réduit l'hyperalgésie cutanée produite par l'application locale de chaleur et de capsaïcine (51). L'hyperalgésie induite par ce modèle est très proche de celle d'une incision chirurgicale. Dans des chirurgies variées (mastectomie, hystérectomie par voie abdominale, cholécystectomie par coelioscopie, chirurgie du rachis, chirurgie arthroscopique), une prémédication avec 1 200 mg de gabapentine per os 2 heures avant la chirurgie réduit la consommation de morphine de 30 à 60 %, la douleur spontanée et, dans certains travaux, la douleur provoquée (52). Dans une étude (53), nous avons montré que la gabapentine en prémédication permet d'améliorer l'angle de flexion en postopératoire d'une chirurgie ligamentaire du genou par arthroscopie. Non seulement cette prémédication était bien tolérée, mais aussi nous avons observé un effet anxiolytique pré-opératoire important (53).

Dans une étude dose-réponse chez des patients opérés de chirurgie du rachis, 600 mg per os était la dose optimale de gabapentine, des doses supérieures n'étaient pas plus efficaces mais induisaient des effets indésirables avec sensations de fatigues, vertiges, somnolence et céphalées (54).

Expérimentalement, l'interaction médicamenteuse entre la gabapentine et les morphiniques est positive. La gabapentine augmente l'effet analgésique de la morphine chez le volontaire, et une interaction synergique a été observée chez l'animal. Cette interaction synergique peut s'expliquer par un blocage des phénomènes de tolérance aiguë morphinique (55).

L'ensemble de ces études montre la place de la gabapentine dans une approche pharmacologique multimodale de l'analgésie postopératoire. La prévention de l'hyperalgésie postopératoire permettrait de réduire l'incidence des douleurs chroniques postchirurgicales comme le suggère une étude dans la chirurgie du sein (56).

Pour la prégabaline, une méta-analyse de 2009 (57) montrait qu'il n'y avait pas d'évidence nette pour des effets bénéfiques de cette substance dans le DPO. Depuis, des études positives ont été publiées dans le péri-opératoire si bien qu'une méta-analyse très récente (58) montre un intérêt de la prégabaline dans le péri-opératoire pour réduire la consommation morphinique postopératoire et les effets indésirables liés aux morphiniques.

Dans tous les cas, des incertitudes persistent, aussi bien pour la gabapentine que la prégabaline, au niveau de la dose et de la durée d'administration optimales ainsi que de la balance bénéfice-risque chez les sujets âgés et/ou insuffisants rénaux. Néanmoins, la dose préconisée de gabapentine chez l'adulte pourrait être de 400 à 800 mg PO 2 heures avant la chirurgie, éventuellement renouvelée en postopératoire à la dose de 400 mg toutes les 8 heures.

Des études bien menées, prospectives sur une période d'au moins un an, prenant en compte de manière exhaustive les données pré, per et postopératoires, évaluant les différentes composantes psychologiques (anxiété, dépression, catastrophisme...) à l'aide de questionnaires et le développement de zones d'allodynie avec les QST (*Quantitative Sensory Tests*), sont nécessaires avant de pouvoir définitivement impliquer l'hyperalgésie péri-opératoire dans la genèse des douleurs chroniques postchirurgicales neuropathiques, et par suite pouvoir les prévenir avec un traitement antihyperalgésique bien mené.

Autres analgésiques

Il a été montré que la clonidine était capable de réduire la surface d'hyperalgésie péricatriculaire et l'incidence des douleurs chroniques postchirurgicales après laparotomie. Mais, les doses utilisées étaient élevées (300 µg) et peuvent exposer à des effets indésirables.

Des propriétés antihyperalgésiques ont été également observées dans des conditions expérimentales pour des analgésiques connus pour être antinociceptifs comme le paracétamol, les inhibiteurs de COX-2 et le néfopam. L'hyperalgésie créée par une incision plantaire ou l'injection de carragénine chez le rat est prévenue et antagonisée par le néfopam. Par ailleurs, des études cliniques suggèrent que le néfopam permettrait de prévenir l'hyperalgésie morphinique consécutive à une anesthésie utilisant des doses fortes de rémifentanyl ou à une titration morphinique. Ces propriétés antihyperalgésiques du néfopam pourraient s'expliquer par ses actions antagonistes des canaux sodiques et calciques voltages-dépendants.

Conclusion

La douleur postopératoire peut être majorée par la mise en jeu des phénomènes d'activation neuronale à l'origine d'hyperpathie. Cette hyperalgésie déterminerait la sévérité de la douleur postopératoire, notamment à la mobilisation. La neuroplasticité centrale, ainsi créée par les stimulations nociceptives intenses de la période péri-opératoire, est durable et pourrait devenir irréversible, à l'origine de douleurs chroniques postchirurgicales. Les substances antihyperalgésiques comme la kétamine et la gabapentine ont un profil d'action intéressant, elles préviennent l'hyperalgésie postopératoire et réduiraient l'incidence des douleurs chroniques postchirurgicales.

Mais, des études ultérieures bien menées sont nécessaires pour confirmer ces données qui ne sont que préliminaires.

Questions

Question du Dr PF Bonnet

Depuis 30 ans la douleur postopératoire est mieux prise en charge dès lors que sa signification a été dissociée de la guérison et de la cicatrisation après chirurgie. Le traitement de la douleur postopératoire a fait initialement appel à la morphine et à ses dérivés, éventuellement par auto-administration (analgésie auto-contrôlée). Actuellement, en raison d'effets secondaires (nausées, vomissements, augmentation de la durée de l'iléus postopératoire) la morphine est devenue un traitement de recours ou de deuxième intention au profit d'analgésiques non opiacés.

Réponse

Effectivement, l'association de médicaments non morphiniques, agissant de manière synergique ou au minimum additive, doit constituer, dans le cadre d'une analgésie multimodale, le traitement de fond de la douleur postopératoire, la morphine n'étant utilisée qu'en traitement de secours - l'objectif étant de réduire au maximum le recours au traitement morphinique pour limiter l'incidence des effets indésirables.

Question du Dr Yves Laburthe-Tolra

Avez-vous calculé l'effet perturbateur des conditions d'hospitalisation sur les analgésiques ; ces conditions sont l'insomnie, le silence, la luminosité permanente, l'humanité du personnel soignant... plus importantes à mon avis que la pharmacopée.

Réponse

La composante affective est majeure dans le traitement des douleurs, et notamment de la douleur postopératoire. Ainsi, un travail ancien avait montré que selon que les chambres de malades opérés avaient une belle vue sur un jardin ou une vue sur un mur, la demande d'analgésique n'était pas la même -

bien évidemment réduite en cas de belle exposition. Egber en 1963 avait publié une étude qui montrait que la préparation psychologique du malade en pré-opératoire, avec une consultation et une visite du médecin anesthésiste, avait eu un rôle significatif pour rassurer le patient et s'était traduite par une réduction des doses d'anesthésiques péropératoires et d'analgésiques postopératoires. Donc, les conditions que vous évoquez sont importantes à considérer et participent aux succès des traitements, néanmoins elles ne sauraient les remplacer.

Question du Pr Iradj Gandjbakhch

La douleur postopératoire est due à la lésion nerveuse et à l'inflammation. L'inflammation est la meilleure alliée et la pire ennemi du chirurgien. À quand la possibilité de moduler l'inflammation ?

Réponse

La réaction inflammatoire est bénéfique. Elle est notamment essentielle pour la cicatrisation, mais elle devient délétère quand elle est suractivée. Ceci est bien connu dans le cadre des sepsis graves, mais c'est aussi le cas sur la douleur postopératoire. La réaction inflammatoire généralisée du périopératoire s'associe à la production de médiateurs pro-inflammatoires au niveau du système nerveux *via* l'activation de la microglie, à l'origine de la sensibilisation centrale dont la conséquence est d'augmenter la douleur postopératoire et son risque de chronicisation. Or, il a été montré que des doses faibles anti-hyperalgésiques de kétamine permettent de moduler (sans la supprimer) la réaction inflammatoire périopératoire - ce qui constitue un argument supplémentaire à utiliser ce type de médicament pour le soulagement de la douleur postopératoire.

Références

1. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 ; 41 : 1124-32.
2. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001 ; 92 : 373-80.
3. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 147-55.
4. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 813-20.
5. Salengros JC, Huybrechts I, Ducart A, Faraoni D, Marsala C, et al. Different anesthetic techniques associated with different incidences of chronic post-thoracotomy pain: low-dose remifentanyl plus présurgical epidural analgesia is preferable to high-dose remifentanyl with postsurgical epidural analgesia. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2010, in press.
6. Dahl JB, Erichsen CJ, Fuglsang-Frederiksen A, Kehlet H. Pain sensation and nociceptive reflex excitability in surgical patients and human volunteers. *Br J Anaesth* 1992 ; 69 : 117-21.
7. Ilkjaer S, Bach LF, Nielsen PA, Wernberg M, Dahl JB. Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy. *Pain* 2000 ; 86 : 19-24.
8. Benedetti F, Amanzio M, Casadio C. Postoperative pain and superficial abdominal reflexes after posterolateral thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 64 : 207-10.
9. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Jensen TS. Relationship between mechanical sensitivity and postamputation pain: a prospective study. *Eur J Pain* 2000 ; 4 : 327-34.
10. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011 ; 152 :S2-S15.
11. Nishimura W, Muratani T, Tatsumi S, Sakimura K, Mishina M, et al. Characterization of N-methyl-D-aspartate receptor subunits responsible for postoperative pain. *Eur J Pharmacol* 2004 ; 503 : 71-5.
12. Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol* 2007 ; 7 : 39-47.
13. McCartney CJ, Sinha A and Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004 ; 98 : 1385-400.
14. Zeilhofer HU, Zeilhofer UB. Spinal dis-inhibition in inflammatory pain. *Neurosci Lett* 2008 ; 437 : 170-4.
15. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993 ; 52 : 259-85.
16. Grigg P, Schaible HG, Schmidt RF. Mechanical sensitivity of group III and IV afferents from posterior articular nerve in normal and inflamed cat knee. *J Neurophysiol* 1986 ; 55 : 635-43.
17. Wieseler-Frank J, Maier SF, Watkins LR. Glial activation and pathological pain. *Neurochem Int* 2004 ; 45 : 389-95.
18. Kroin JS, Takatori M, Li J, Chen EY, Buvanendran A, et al. Upregulation of dorsal horn microglial cyclooxygenase-1 and neuronal cyclooxygenase-2 after thoracic deep muscle incisions in the rat. *Anesth Analg* 2008 ; 106 : 1288-95.
19. Ito N, Obata H, Saito S. Spinal microglial expression and mechanical hypersensitivity in a postoperative pain model: comparison with a neuropathic pain model. *Anesthesiology* 2009 ; 111 : 640-8.
20. Thacker MA, Clark AK, Marchand F, McMahon SB. Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules. *Anesth Analg* 2007 ; 105 : 838-47.
21. Zeilhofer HU, Ahmadi S, Lauterbach A, Lippross S. Glycinergic neurotransmission and the control of spinal hyperalgesia. In *Hyperalgesia: Molecular Mechanisms and Clinical Implications, Progress in Pain Research and Management, Vol.30*, edited by Kay Brune and Hermann O. Handwerker, IASP Press, Seattle, 2004, p 259-70.
22. Thacker MA, Clark AK, Marchand F, McMahon SB. Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules. *Anesth Analg* 2007 ; 105 : 838-47.
23. Konopka KH, van Wijhe M. Opioid-induced hyperalgesia: pain hurts? *Br J Anaesth* 2010 ; 105 : 555-7.
24. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler D, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 409-17.
25. Drdla R, Grassner M, Gingl E, Sandkühler J. Induction of synaptic long-term potentiation after opioid withdrawal. *Science* 2009 ; 325 : 207-10.
26. Cabanero D, Campillo A, Célérier E, Romero A, Puig MM. Pronociceptive effects of remifentanyl in a mouse model of postsurgical pain. *Anesthesiology* 2009 ; 111 : 1334-45.
27. Eisenach JC. Preemptive hyperalgesia, not analgesia? *Anesthesiology* 2000 ; 92 : 308-9.
28. Bell RF. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain* 1999 ; 83 : 101-3.
29. Van Elstraete AC, Sitbon P, Mazoit JX, Benhamou D. Gabapentin prevents delayed and long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats. *Anesthesiology* 2008 ; 108 : 484-94.
30. Gottschalk A, Frank SM. Prolonged differential wound hyperalgesia after an interval of unilateral epidural blockade during lower abdominal surgery. *Anesth Analg* 2005 ; 100 : 1411-3.
31. Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J, Carson KA, Kent L, et al. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology* 2002 ; 97 : 1234-44.
32. Sentürk M, Özcan PE, Talu GK, Kiyani E, Çamci E, et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg* 2002 ; 94 : 11-5.
33. Tippiana E, Nilsson E, Kalso E. Post-thoracotomy pain after thoracic epidural analgesia: a prospective follow-up study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003 ; 47 : 433-8.
34. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Jensen TS. Effect of preoperative extradural bupivacaine and morphine on stump sensation in lower limb amputees. *Br J Anaesth* 1998 ; 81 : 348-4.
35. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Fisher M, Zbinden AM. Temporal summation during extradural anaesthesia. *Br J Anaesth* 1995 ; 75 : 634-5.
36. Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, Martin J, Jelen-Esselborn S, Kochs E. Small-dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 1290-5.
37. Adam F, Chauvin M, Du Manoir B, Langlois M, Sessler DI, Fletcher D. Small-dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2005 ; 100 : 475-80.

38. Fassoulaki A, Triga A, Melemini A, Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005 ; 101 : 1427-32.
39. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998 ; 87 : 1186-93.
40. Xu XJ, Zhang X, Hökfelt T, Wiesenfeld-Hallin Z. Plasticity in spinal nociception after peripheral nerve section : reduced effectiveness of the NMDA receptor antagonist MK-801 in blocking wind-up and central sensitization of the flexor reflex. *Brain Res* 1995 ; 670 : 342-6.
41. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Campion JP, Mallédard Y. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 843-7.
42. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Dupont X, Chauvin M. Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg* 2001 ; 93 : 606-12.
43. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systemic review; *Anesth Analg* 2004 ; 99 : 482-95.
44. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; (1) : CD004603.
45. Chapman V, Dickenson AH. The combination of NMDA antagonism and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain Res* 1992 ; 573 : 321-3.
46. Alvarez P, Saavedra G, Hernandez A, et al. Synergistic antinociceptive effects of ketamine and morphine in the orofacial capsaicin test in the rat. *Anesthesiology* 2003 ; 99 : 969-75.
47. Adam F, Gairard AC, Chauvin M, Le Bars D, Guirimand F. Effect of sufentanil and NMDA antagonists on a C-fibre reflex in the rat. *Br J Pharmacol* 2001 ; 133 : 1013-22.
48. Bossard AE, Guirimand F, Fletcher D, Gaudé-Joindreau V, Chauvin M, Bouhassira D. Interaction of a combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers. *Pain* 2002 ; 98 : 47-57.
49. Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, Simonnet G, Chauvin M. Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with low-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002 ; 95 : 103-8.
50. Schley M, Topfner S, Wiech K, Schaller HE, Konrad CJ, et al. Continuous brachial plexus blockade in combination with the NMDA receptor antagonist memantine prevents phantom pain in acute traumatic upper limb amputees. *Eur J Pain* 2007 ; 11 : 299-308.
51. Dirks J, Petersen KL, Rowbotham MC, Dahl JB. Gabapentin suppresses cutaneous hyperalgesia following heat-capsaicin sensitization. *Anesthesiology* 2002 ; 97 : 102-7.
52. Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S. "Protective premedication": an option with gabapentin and related drugs? *Acta Anaesthesiol Scand* 2004 ; 48 : 1130-6.
53. Ménigaux C, Adam F, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from surgery. *Anesth Analg* 2005 ; 100 : 1394-9.
54. Pandey CK, Navkar DV, Janardan P. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005 ; 17 : 65-8.
55. Gilron I, Biederman J, Jhamandas K, Hong M. Gabapentin blocks and reverses antinociceptive morphine tolerance in the rat paw-pressure and tail-flick tests. *Anesthesiology* 2003 ; 98 : 1288-92.
56. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002 ; 95 : 985-91.
57. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; (3) : CD007076.
58. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011 (in press).