

## Approche multimodale de l'analgésie

Pr Frédéric Aubrun

*Service anesthésie réanimation, Groupe Hospitalier Nord (Hospices Civils de Lyon), Hôpital de la Croix Rousse  
103, Grande Rue de la Croix Rousse, 69004 Lyon, France*

[frédéric.aubrun@chu-lyon.fr](mailto:frédéric.aubrun@chu-lyon.fr)

### *Points essentiels*

- L'analgésie multimodale consiste à associer des médicaments analgésiques et des techniques ayant des sites d'action différents et complémentaires, à l'origine d'interactions additives voire synergiques.
- Le concept de l'analgésie balancée s'intègre dans une stratégie de prise en charge multimodale plus globale impliquant l'ensemble des acteurs de soins et dans laquelle la douleur n'est qu'un des nombreux éléments à gérer.
- La stratégie analgésique balancée moderne comporte de plus en plus fréquemment l'association d'antalgiques « conventionnels » avec des agents antihyperalgésiques, des techniques d'analgésie locales ou locorégionales.
- Les antalgiques non morphiniques sont incontournables et leur association adaptée à une stratégie d'épargne morphinique, voire d'épargne en effets secondaires morphiniques
- La notion de « fast-track » (ou parcours rapide du patient) s'impose peu à peu pour certaines chirurgies telles que la chirurgie digestive. L'analgésie locorégionale notamment péridurale, associant anesthésiques locaux et morphiniques, facilite la récupération et la réhabilitation rapide des patients opérés de chirurgies digestives majeures par laparotomie.
- Le risque de concentrer ses efforts sur les chirurgies majeures est de sous-traiter voire d'occulter les douleurs d'actes mineurs, facteurs d'inconfort – en particulier en chirurgie ambulatoire – et de persistance des processus nociceptifs.
- Les études sur l'analgésie multimodale doivent se concentrer notamment sur deux objectifs: la réhabilitation précoce de tous les types de chirurgie et la réduction de la douleur chronique post-chirurgicale.
- Parmi les pistes d'amélioration des stratégies analgésiques figurent le développement des techniques non médicamenteuses, mais aussi le pharmacogénomique, dans une démarche d'analgésie « à la carte ».

## INTRODUCTION

Le concept de l'analgésie multimodale est né dans les années 1990 sous l'impulsion d'équipes très impliquées dans les stratégies analgésiques telles que JB Dahl, H Kehlet ou GP Joshi (1-2). Le concept est fondé sur le fait 1/ que certaines douleurs ne peuvent être vaincues par un seul antalgique d'autant que les mécanismes nociceptifs diffèrent d'un acte chirurgical à l'autre. À la douleur postopératoire par excès de nociception s'ajoute parfois une douleur neuropathique, mais aussi à forte composante inflammatoire. 2/ les morphiniques, longtemps oubliés dans les stratégies thérapeutiques, sont tout de même responsables d'évènements indésirables liés le plus souvent à la dose et qui s'expriment d'autant plus que ces médicaments sont prescrits seuls. De plus, ils ne permettent pas le soulagement des douleurs en conditions dynamiques. 3/ L'association d'antalgiques à sites d'action différents permet d'augmenter la puissance antalgique avec pour corollaire une diminution des scores de douleur au repos, mais également à la mobilisation pour certaines associations. 4/ la combinaison d'antalgiques agissant à des niveaux différents permet de réduire la consommation médicamenteuse, en particulier en morphiniques avec parfois une réduction des effets secondaires.

Depuis de nombreuses années, le concept de l'analgésie multimodale s'est imposé sans aucune restriction. La définition proposée par des auteurs tels que Marcel Chauvin il y a quelques années est connue de tous : *« il s'agit d'associer des médicaments analgésiques et des techniques ayant des sites d'action différents et complémentaires, à l'origine d'interactions additives voire synergiques »*. (3). Toutefois, le concept a évolué et n'est plus exclusivement centré sur le type d'interaction ou des médicaments purement antalgiques.

## HISTORIQUE DU CONCEPT DE L'ANALGÉSIE BALANCÉE OU MULTIMODALE

Afin de comprendre l'évolution de ce concept, il est utile de se tourner vers le passé et de suivre les publications de l'équipe de Dahl et Kehlet.

Le concept est décrit dès 1989 (1,4-5) avec la notion de stress chirurgical, d'analgésie balancée, mais aussi synergique : il est souhaitable d'associer des agents, mais qui se potentialisent mutuellement, ce qui permet d'augmenter l'efficacité analgésique (6). Les démonstrations des associations optimales sont effectuées au moyen d'une méthode isobologique. Elle permet en fonction de trois courbes « dose-réponse » (agent A, agent B et association des agents A et B) de déterminer la dose effective qui produit 50 % de l'effet attendu et de positionner l'association qui permettra de conclure à une efficacité synergique, purement additive voire infra-additive (l'efficacité de l'association est plus faible que si les agents sont administrés seuls) (3,7).

Moins de dix années se passent avant l'apparition d'un nouveau concept complémentaire de celui de l'analgésie multimodale : celui d'une approche multimodale de la physiopathologie postopératoire avec la notion de programme de réhabilitation (8-9). La gestion de la douleur doit s'intégrer dans un programme de réhabilitation plus vaste, intégrant l'action même des chirurgiens, et qui permet de réduire les complications postopératoires et donc les coûts (10).

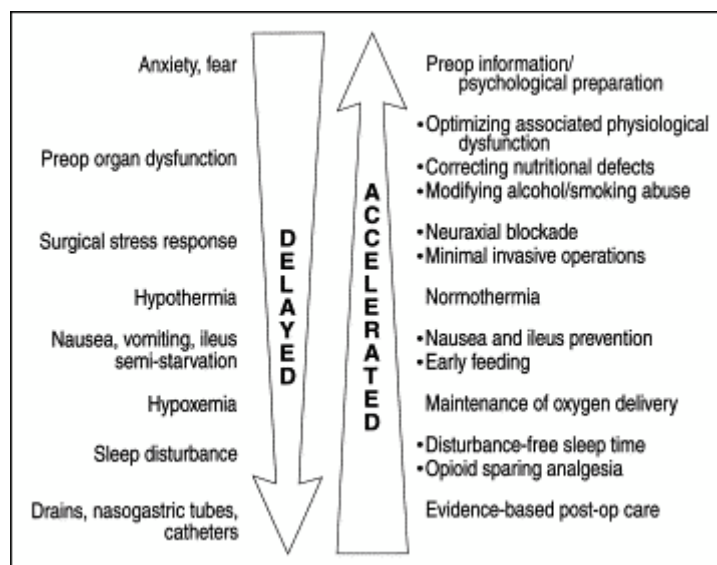
Les techniques d'analgésie locorégionale, mais également locale s'imposent largement dans les stratégies multimodales avec notamment le développement recommandé dans les années 2000 des infiltrations en chirurgie digestive. Il s'agit d'améliorer le confort du patient, en réduisant sa douleur, mais également certaines complications de la chirurgie et des techniques d'analgésie morphiniques, telles que l'iléus (11). La morbidité postopératoire devient alors prioritaire et l'analgésie, un des éléments contributifs à la réduction des suites opératoires difficiles. Ainsi, en 2001, Kehlet et son équipe suggèrent en chirurgie urologique majeure une stratégie combinant une analgésie péridurale thoracique, une mobilisation active, mais également une re-nutrition orale précoce comme cofacteurs d'une réduction du stress métabolique et hormonal avec pour conséquence une amélioration de la convalescence (12). La notion de collaboration multidisciplinaire s'impose en 2002 comme facteur indissociable de la récupération précoce et de la réduction de la morbidité. Le soulagement de la douleur est toujours d'actualité, mais se trouve cerné par d'autres items tels que l'atténuation du stress chirurgical (incision chirurgicale réduite par exemple), l'exercice et la mobilisation, la nutrition orale précoce, mais également tous les facteurs d'optimisation périopératoire dont la gestion de l'hypothermie ou l'information du patient (13-14). Dans une revue générale, les auteurs considèrent que l'épargne morphinique et l'analgésie périmédullaire sont prioritaires, ces éléments semblant se substituer à l'analgésie « classique » comme si le simple soulagement de la douleur n'était plus la priorité (14) (**figure 1**). L'accent est tout de même mis sur le risque de douleur chronique post-chirurgicale pour les patients insuffisamment soulagés en postopératoire (15). Enfin, après le concept de la prise en charge multimodale, intégrant la gestion des douleurs périopératoires, apparaît le principe du « fast track surgery » ou parcours rapide du patient opéré (16). Dans un travail récent, les auteurs évaluent les bénéfices d'un programme ambitieux permettant une sortie précoce – au 2<sup>e</sup> jour et au 5<sup>e</sup> jour respectivement après chirurgie de résection hépatique par laparoscopie et par laparotomie (16). Ce programme comporte notamment un objectif : combiner plusieurs techniques analgésiques et antihyperalgésiques permettant une épargne si possible totale en morphiniques. À ce titre, les patients bénéficient d'une association d'antalgiques non morphiniques : paracétamol, celecoxib et gabapentine mais aussi – pour certains patients opérés d'une chirurgie majeure – d'une anesthésie péridurale pendant 48 heures comportant l'association de bupivacaïne et de morphine. Le taux de réadmission des patients est de 6 % et les résultats encourageants dans l'ensemble des groupes de patients opérés d'une chirurgie mineure ou même majeure (16).

**Pour résumer**, le concept de l'analgésie balancée a beaucoup évolué en 20 ans puisqu'il lui a été associé toute une stratégie de prise en charge multimodale impliquant l'ensemble des acteurs de soins et dans laquelle la douleur n'est qu'un des nombreux éléments.

Tableau 1.- Prise en charge optimale au cours de laquelle la douleur est intégrée dans une stratégie multimodale périopératoire large.

<b>Déroulement de la récupération postopératoire</b>
<b>Période préopératoire</b>
Évaluation préopératoire
Optimisation préopératoire
<b>Période opératoire</b>
Anesthésie
Chirurgie
Dysfonction d'organe
<b>Période postopératoire précoce</b>
Réponse au stress chirurgical
<u>Douleur</u>
Nausées, vomissements, iléus
Gestion des apports liquidiens
Mobilisation
Nutrition
Fatigue et troubles du sommeil
<b>Période postopératoire tardive</b>
<u>Douleur</u>
Fatigue et troubles du sommeil
convalescence

Figure 10- Facteurs contribuant au retard ou à l'accélération de la récupération après chirurgie élektive (14)



## DÉFINITION DE L'ANALGÉSIE MULTIMODALE MODERNE

Pendant plusieurs années, des auteurs ont travaillé sur l'association idéale en combinant le plus souvent deux voire maximum trois agents et/ou techniques analgésiques avec le plus souvent l'épargne morphinique en critère de jugement principal. L'inconvénient majeur est qu'une réduction isolée de la consommation en morphinique n'a de sens que si elle est accompagnée d'une réduction de l'incidence en événements indésirables morphiniques ou d'une réduction du risque de développement d'une douleur résiduelle à distance d'un acte chirurgical. Or l'incidence d'un EI de type nausées vomissements est suffisamment élevée (20 à 30 %) pour qu'un agent puisse espérer en réduire le taux. Ce n'est pas le cas de la dépression respiratoire dont le risque est fort heureusement faible. Étudier les bénéfices d'analgésie non morphinique (ANM) dans un objectif de réduction de l'incidence de la dépression respiratoire liée à la morphine est une mission impossible car le nombre de patients à inclure dans l'étude est trop élevé. D'autres équipes ont tout de même tenté d'aller plus loin en recherchant les bénéfices d'une association en termes d'épargne en EI morphiniques de type NVPO, somnolence ou en termes d'amélioration du confort à long terme. La question s'est également posée de l'adaptation de ce concept en fonction des types de chirurgies ou des populations de patients opérées. La stratégie d'analgésie en chirurgie orthopédique majeure doit-elle différer de celle d'une colectomie ou d'une hystérectomie ? De même, l'analgésie multimodale de l'obèse doit-elle s'avérer différente de celle d'un patient âgé de 80 ans opérés tous les deux de la même chirurgie ? Enfin, faut-il différencier l'analgésie en chirurgie conventionnelle de celle de la chirurgie ambulatoire ?

Le principal objectif est finalement souligné dès les années 2000: intégrer l'analgésie multimodale dans une stratégie globale, à laquelle participent tous les acteurs de soins avec des objectifs ambitieux d'amélioration du confort, de réduction de la morbidité et de parcours rapide du patient.

Ce concept de l'analgésie multimodale a-t-il encore évolué en 2013, tenant compte par exemple des questions posées ci-dessus et quels sont alors les nouveaux challenges ?

## LES ASSOCIATIONS LES PLUS TENDANCES

Parmi les huit questions traitées par la RFE de la SFAR de 2008 figure l'utilisation des morphiniques, des antalgiques non morphiniques (ANM), des agents antihyperalgésiques et de l'ALR. Si les morphiniques oraux sont un traitement de secours efficace en association avec l'analgésie multimodale ([www.sfar.org/](http://www.sfar.org/) référentiels) (17), il est recommandé d'associer au moins un ANM lorsque la morphine est utilisée en postopératoire par voie systémique. En d'autres termes, la morphine ou plus généralement les morphiniques ne doivent pas être prescrits seuls.

### **Paracétamol + morphiniques / paracétamol + ANM**

Cet ANM, dont le mode d'action est central (18) semble agir au moins en partie via l'interaction avec la protéine TRPA1, activée par différents signaux douloureux. Le mode

d'action central n'est pas synonyme de puissance d'effet puisqu'aux posologies recommandées, cet agent n'est efficace qu'en cas de douleur faible à modérée. Selon la SFAR, il n'est d'ailleurs pas recommandé d'utiliser seul ce médicament en association avec la morphine dans les chirurgies à douleur même modérée, mais surtout sévère. L'épargne morphinique en cas de douleur modérée et après douleur sévère peut atteindre respectivement 37 % et 18 %. Selon une méta-analyse récente, la dose moyenne de morphine économisée est de 6,34 mg (19). Toutefois, cette épargne n'est pas associée à une réduction en effets secondaires morphiniques ce qui réduit considérablement l'intérêt de cet agent pour les douleurs après chirurgie majeure (19-21). Il existe d'autres solutions : augmenter les doses à l'image de ce qui a été proposé il y a quelques années par certains auteurs (22), associer à d'autres médicaments, en particulier les AINS. À ce titre, il semble d'après une méta-analyse que les AINS augmentent l'efficacité analgésique du paracétamol, sans toutefois que l'association soit supérieure aux AINS seuls (23). De même, l'association entre le paracétamol et le tramadol semble supra-additive (24), comme l'association entre le paracétamol et l'oxycodone (25-26) ou la combinaison avec la codéine (27). Ce palier 2 est toutefois deux à trois fois moins puissant que l'oxycodone (26) et son association au paracétamol ne permet de soulager en moyenne que 50 % des patients souffrant de douleurs modérées à sévères versus 20 % avec un placebo. L'association au paracétamol permet d'augmenter la durée de l'analgésie en moyenne d'une heure par rapport à la durée de soulagement offerte par le paracétamol seul. (28). Enfin, Nauta et al. (29) ont relevé dans une méta-analyse que l'association entre le paracétamol et la codéine n'avait pas démontré de supériorité d'efficacité comparée à l'administration d'AINS seuls après chirurgie abdominale. Un élément doit être toutefois signalé : pour plusieurs auteurs, le paracétamol a un effet antihyperalgésique et le bénéfice de son administration peut s'inscrire dans la durée... (30-32). Il ne s'agit toutefois que d'une hypothèse qui n'a jamais été étudiée sur le plan clinique.

### **Néfopam + morphine/ Néfopam + ANM**

Le néfopam est un antalgique central non morphinique de palier 1. Il agit sur les voies monoaminergiques descendantes inhibitrices de la douleur. Il exerce une inhibition de la recapture de la dopamine, sérotonine et noradrénaline (33). Pour certains auteurs, il exerce une activité antihyperalgésique en réduisant la libération présynaptique du glutamate et l'hyperexcitabilité neuronale (34), mais aussi en réduisant l'hyperalgésie liée aux morphiniques (35). Le néfopam présente un effet synergique avec le kétoprofène mais uniquement additif avec le paracétamol (36). Quant à sa synergie d'action avec la morphine, certains auteurs l'ont démontré sur modèle expérimental animal de douleur chirurgicale (37) alors que d'autres équipes n'observent qu'un effet infra-additif (38). En clinique, l'épargne morphinique est en moyenne de 20 à 50 % et l'effet antalgique (une dose de 20 mg équivaldrait à 7 à 10 mg de morphine) d'autant plus important que le patient est algique en préopératoire (39). L'efficacité combinée à celle de la morphine est comparable à celle de la kétamine également associée à la morphine titrée en SSPI (40). Il est intéressant de noter que certains auteurs ont évalué l'association de néfopam et de paracétamol après chirurgie abdominale majeure. L'épargne en morphine par analgésie autocontrôlée était de 33 % durant les 48 h postopératoire dans le groupe néfopam + paracétamol vs paracétamol seul (41).

L'efficacité du néfopam est toutefois limitée par ses effets indésirables avec un effet chronotrope et inotrope positifs mais aussi anticholinergique (42).

Des associations multiples (néfopam +, AINS +/- paracétamol) devraient être étudiées avec la recherche de bénéfices à distance de l'acte chirurgical dans le cadre par exemple d'une réduction de l'incidence en douleur chronique post-chirurgicale.

### **AINS + morphine/ AINS + autres ANM**

Les AINS sont des agents puissants dont l'efficacité est démontrée dans de nombreux types de chirurgie majeure. Les AINS réduisent l'intensité des douleurs au repos amis également en conditions dynamiques (43). Il existe une synergie d'action avec les morphiniques, une épargne morphinique d'environ 50 %, mais également une réduction de l'incidence des NVPO liées en particulier aux morphiniques administrées en périopératoire et dont la dose est réduite grâce à cet ANM (19,43-44). Pour Elia et al. (43), la réduction des NVPO est de 28,8 % à 22 % avec un NNT (nombre de patients à traiter) de 15 et la réduction de la sédation de 15,4 % à 12,7 % (NNT = 37). Certains, AINS semblent avoir une action antihyperalgésique (32) ce qui rend ces agents précieux chez les patients susceptible des développer une chronicisation de leur douleur chirurgicale. Que dit la SFAR concernant la participation des AINS à l'analgésie, multimodale ? « Il est recommandé d'associer un, AINS à la morphine en l'absence de contre-indications » ([www.sfar.org/référentiels](http://www.sfar.org/référentiels); 17). La durée de cette prescription ne doit pas dépasser en règle générale 5 jours dont 48 heures par voie intraveineuse. Les contre-indications sont connues et les risques de saignement à ne pas sous-estimer (43), notamment en cas d'amygdalectomies pour lesquelles la Sfar s'est clairement positionnée contre son utilisation périopératoire (17). Les résultats des études concernant les inhibiteurs sélectifs de cyclooxygénases de type 2, peu disponibles en France, sont comparables à ceux des AINS non sélectifs (45). Outre l'association entre les AINS et la morphine, ce qui semble intéressant concerne l'association entre les AINS et le paracétamol puisque le bénéfice en termes d'analgésie est significatif par rapport à la prescription seul de paracétamol pour 85 % des études analysées dans le travail de synthèse de Ong et al. (46) et pour 64 % des études comportant l'administration d'AINS seuls (46). De même, l'association permet une réduction des scores de douleur et une épargne morphinique respectivement de  $35,0 \pm 20,9$  % et  $38,8 \pm 13,1$  % vs paracétamol et de  $31,3 \pm 13,4$  % et  $37,7 \pm 26,6$  % versus, AINS seuls.

### **Corticoïdes**

Les corticoïdes ont une place non contestable dans la prévention des NVPO. Ils ont également un rôle important dans le traitement des douleurs périopératoires (47). Initialement proposés en chirurgie dentaire – en particulier pour l'extraction des dents de sagesse (48) – les effets bénéfiques des corticoïdes semblent dépasser la « simple » action anti-inflammatoire. Dans une méta-analyse récente, Waldron et al. (49) ont recensé l'efficacité analgésique, mais aussi les effets secondaires de la dexaméthasone (DXM) administrée en périopératoire. Il faut noter que la DXM est l'agent le plus étudié dans le cadre de l'analgésie périopératoire de par ses propriétés pharmacocinétique, mais aussi pharmacodynamique favorables par rapport aux autres anti-inflammatoire stéroïdiens dont la durée d'efficacité est notamment plus courte.

Quarante-cinq études regroupant 5796 patients ont été analysées dans le travail de Waldron et al. (49) avec des doses de DXM variant de 1,25 à 20 mg. Il existait un bénéfice en termes de réduction des scores de douleur avec la DXM à 2h et à 24h postopératoires. Les auteurs ont observé une épargne antalgique et en particulier morphinique, mais pas d'épargne en effets secondaires morphiniques. La durée d'analgésie était plus longue dans le groupe DXM avec une demande d'antalgiques de complément plus tardive. La durée de présence en SSPI était également plus courte, ce qui constitue un critère d'analyse un peu inhabituel (bien que très intéressant) pour un antalgique. En dehors d'une instabilité de la glycémie périopératoire, la DXM n'entraînait aucun effet indésirable sévère tel qu'une augmentation du risque infectieux. À noter que cette vaste étude concernait plusieurs types de chirurgies à composante inflammatoire variable. Les auteurs soulignent également que le pic d'efficacité de la DXM (dose moyenne proposée = 8 mg) étant entre 1 et 2 heures, les utilisateurs sont invités à anticiper l'administration de cet agent avant l'incision chirurgicale(49). Toutefois, nous manquons de données factuelles et quelques travaux soulignent encore des résultats négatifs en termes d'analgésie alors que la prévention des NVPO reste d'actualité (50). Plusieurs équipes travaillent sur l'augmentation de la durée de l'analgésie par voie locorégionale périnerveuse. Cummings et al. (51) ont justement évalué les bénéfices de l'adjonction de DXM à des anesthésiques locaux (bupivacaïne et ropivacaïne) chez des patients opérés sous bloc interscalénique. Les auteurs ont ainsi démontré qu'une dose de 8 mg augmentait la durée de l'analgésie sous bloc. S'agit-il d'un effet local ou par diffusion systémique ? La question n'est pas encore résolue (52). Outre la piste de l'effet adjuvant en analgésie locorégionale, la DXM peut s'intégrer dans une stratégie multimodale forte avec l'association d'agents antalgiques et antihyperalgésiques dès la période préopératoire (53). Dans une étude de Rasmussen et al, les auteurs ont évalué les bénéfices de l'association de gabapentine, de DXM, de kétorolac, de paracétamol et de kétamine administrés en préopératoire d'une arthroplastie de hanche versus paracétamol et kétorolac en postopératoire. Les auteurs n'ont retrouvé qu'une diminution des scores de douleur dans le premier groupe sans épargne morphinique (53). Ce concept s'inscrit pourtant dans une stratégie justifiant le rôle de chaque médicament administré et la complémentarité des agents les uns par rapport aux autres. Il vaut mieux en revanche choisir les bons critères de jugement. L'épargne morphinique est à ce titre obsolète et il est souhaitable de s'orienter vers un bénéfice à court terme (parcours rapide du patient) et/ou à distance de la chirurgie tel que la réhabilitation ou encore la diminution de l'incidence de la douleur résiduelle.

### **Association d'agents antihyperalgésiques et de morphiniques et/ou d'ANM**

La kétamine à faible dose (0,15 mg/kg à l'induction anesthésique) est largement proposée en périopératoire de chirurgies pour lesquelles le risque de développement d'une hyperalgésie postopératoire est importante ([www.sfar.org/référentiels](http://www.sfar.org/référentiels)). Elle est également adaptée aux patients présentant un parcours clinique chaotique, traités notamment par des antalgiques morphiniques en préopératoires ou qui risquent de développer ou d'aggraver des douleurs postopératoires sévères. La chirurgie délabrante, en particulier carcinologique, est une bonne indication à la kétamine qui se prescrit toujours dans un contexte multimodal. Il existe à ce titre une synergie d'action entre la kétamine et la morphine, avec une réduction des scores de



douleur, une épargne morphinique d'autant plus intéressante qu'elle est susceptible de concerner les patients douloureux chroniques (54-55). Cet effet d'épargne morphinique (allant jusqu'à 50 %) ne s'accompagne pas le plus souvent d'une augmentation de l'incidence en événements indésirables liés à ce médicament à effet théoriquement psychodysléptique. Il existe même une réduction de l'incidence en NVPO (56). De même, plus la chirurgie est majeure, plus la kétamine est efficace, et son efficacité semble indépendante du type de morphinique, mais également du moment de l'administration ou de la dose de kétamine injectée (57). Même si cet agent antihyperalgésique est d'une utilité indiscutable, il ne doit pas être proposé à tous les patients. Son efficacité peut être réduite, voire nulle, notamment s'il est administré dans le cadre d'une stratégie comportant d'autres médicaments puissants pour des gestes peu douloureux ou dont les risques de DCPC sont particulièrement faibles (58-59).

La gabapentine et la prégabaline sont des agents antiépileptiques indiqués également pour le traitement des douleurs neuropathiques, mais dont l'efficacité dépasse cette indication. En effet, outre une anxiolyse, Les gabapentinoïdes assurent une analgésie périopératoire, une réduction de certains effets indésirables, une action sur l'hyperalgésie. Ils peuvent être associés à la kétamine (leur action est synergique (60)), mais également à la dexaméthasone, au rofécoxib, au lornoxicam ce qui permet de réduire la consommation en antalgiques de secours, le nombre de patients nécessitant un antalgique de secours, voire l'incidence en effets secondaires tels que les NVPO (54). La gabapentine associée au paracétamol offre également une meilleure analgésie et une épargne morphinique que si la gabapentine est donnée seule après hystérectomie (61). La question de la prévention de la chronicisation de la douleur postopératoire de pose avec ces agents car les études sont encore contradictoires (62).

### **BÉNÉFICES DE L'ANALGÉSIE LOCORÉGIONALE : L'EXEMPLE DU « FAST-TRACK » (PARCOURS RAPIDE DU PATIENT)**

Le concept de réhabilitation rapide, de parcours rapide du patient date des années 1990 avec notamment Kehlet et al. (voir ci-dessus). Le terme « fast-track » décrit un ensemble de mesures dont la conjonction contribue à améliorer les suites opératoires et réduire la durée de présence du patient en structure de soins. Ces mesures doivent conjuguer une réhabilitation efficace avec une sécurité absolue. Il ne s'agit pas de laisser repartir le patient trop tôt avec le risque de le réhospitaliser. Le but est de privilégier l'efficacité de la réhabilitation et non sa vitesse. Le concept « ERAS » (« enhanced recovery after surgery » <http://erassociety.org>) apparaît une dizaine d'années après les propositions d'H. Kehlet. Les stratégies sont liées, une amélioration des pratiques contribuant à réduire la présence des patients en structure de soins. Ce concept intègre largement, mais pas exclusivement l'analgésie qui doit être nécessairement balancée (63-65).

De nombreux auteurs s'accordent sur le bénéfice de l'analgésie péridurale (APD) en termes de réduction de la morbidité postopératoire (concernant notamment la réduction des complications cardiaques ou respiratoires postopératoires) après chirurgie thoracique et abdominale majeure, en comparaison à une analgésie postopératoire conventionnelle par PCA morphine (66-67). Même s'il existe incontestablement une synergie d'action entre les

anesthésiques locaux et les morphiniques par voie périmédullaire, certaines équipes soulignent toutefois la pauvreté méthodologique de nombreux travaux concernant la prétendue supériorité à *long terme* de l'anesthésie péridurale, y compris dans une démarche multimodale, par rapport aux techniques analgésies habituelles (68). Le nombre de patients inclus dans les études est souvent faible et les critères de jugement insuffisamment définis (69). Tout dépend en fait du choix de ces critères de jugement et surtout de l'intégration de la stratégie analgésique dans un programme bien plus vaste de réhabilitation tel que ce qui a été présenté ci-dessus. À ce titre, les avantages d'une anesthésie péridurale par rapport à une analgésie par PCA morphine ne sont majeurs que si cette technique d'analgésie s'inscrit dans la cadre d'un programme de réhabilitation rapide (« Fast Track postoperative care plan ») (70). En chirurgie du colon, les avantages d'une APD sont significatifs en cas de laparotomie et beaucoup plus faibles lors d'un abord laparoscopique (63-65,70). Outre une analgésie locorégionale dans certaines indications, le programme de réhabilitation rapide comporte une optimisation préopératoire du patient, une éducation et une sélection des patients pouvant bénéficier de ce type de programme. Un monitoring adapté à l'acte chirurgical et au type d'anesthésie, une réhabilitation précoce, avec un remplissage adapté (ni trop, ni trop peu..), une normothermie peropératoire, la prévention des NVPO sont autant d'objectifs que l'anesthésiste, mais également les autres acteurs de soins doivent rechercher (2). La technique chirurgicale doit être la moins traumatisante possible (vers la chirurgie mini-invasive) ce qui réduit les conséquences en termes de syndrome inflammatoire et de douleur. Le stress postopératoire est également réduit par l'amélioration du sommeil, la renutrition et la rééducation précoces (68).

White et al. (71) soulignent le rôle déterminant des anesthésistes dans la réhabilitation précoce des patients opérés, avec une démarche multimodale raisonnée et adaptée aux actes chirurgicaux. L'infiltration par des anesthésiques locaux permet une analgésie efficace pour des chirurgies « superficielles » (hernie inguinale, chirurgie anorectale...) (71-72). De même, l'anesthésie locorégionale plexique permet d'améliorer sensiblement le confort postopératoire du patient et faciliter ainsi sa rééducation (71).

Enfin, l'iléus en chirurgie digestive constitue un frein au concept de la réhabilitation active et un risque d'augmentation de la morbidité postopératoire. L'épargne morphinique est à ce titre prioritaire et les associations multimodales intégrant ANM et analgésie locorégionale recommandées (73). La lidocaïne est à ce titre un traitement intéressant (74) même si l'APD reste supérieure en termes d'efficacité (75).

## **ANALGÉSIE EN FONCTION DES TYPES DE CHIRURGIE ...LES PLUS DOULOUREUSES.**

Le concept de l'analgésie multimodale est indissociable de celui de l'analgésie « à la carte » qu'elle soit réalisée en fonction du type de chirurgie et/ou en fonction du parcours clinique du patient. Plusieurs projets ont vu le jour pour répondre au besoin de standardisation liée aux actes chirurgicaux, tout en proposant des protocoles alternatifs. Le programme PROCEDOL

avait pour objet de produire des recommandations fondées sur l'analyse de la littérature et les recommandations de la Sfar ([www.institut-upsa-douleur.org](http://www.institut-upsa-douleur.org)). Le programme PROSPECT (PROcedure-SPECific Postoperative Pain Management : <http://www.postoppain.org>) a une analyse un peu différente, celle de produire des recommandations issues d'un travail d'expertise dans une démarche pluridisciplinaire de type « evidence base medicine » (Médecine fondée sur les preuves).

Il faut toutefois réfléchir au risque de trop concentrer ses efforts sur des actes chirurgicaux majeurs. Joshi et Kehlet (76) font référence dans un éditorial récent à un article publié dans *Anesthesiology* par une équipe allemande sur le constat d'une prise en charge insuffisante et inadéquate de la douleur postopératoire. Les auteurs de ce travail colossal (77) ont en effet constaté à propos d'un collectif de 70 764 patients issus de 105 hôpitaux et 578 services, que les scores de douleur les plus élevés à J1 concernaient souvent des chirurgies qualifiées de « mineures » telles que l'appendicectomie, la chirurgie des amygdales, la cholécystectomie ou encore l'hémorroïdectomie. Le problème n'est pas tant lié à la prise en charge peropératoire, mais plutôt à l'analgésie postopératoire avec une stratégie peu orientée vers l'analgésie locorégionale, faisant insuffisamment référence à une stratégie multimodale et trop focalisée sur les morphiniques dont on connaît le risque d'évènements indésirables liés à la dose. Dans cet article (et dans l'éditorial), les auteurs soulignent que les praticiens concentrent leur stratégie analgésique multimodale « agressive » vers des chirurgies lourdes pour lesquelles les patients bénéficient des techniques sophistiquées. Pour des patients opérés de chirurgie « mineures », la stratégie est bien plus allégée et c'est d'autant plus ennuyeux que les patients relèvent de plus en plus de l'ambulatoire. Ces douleurs sévères (estimées en général à 20-40% des patients) apparaissent souvent à domicile avec une gestion insuffisante, cause souvent d'une ré-hospitalisation en structure de soins. Dans ce travail, les auteurs ont recensé 40 procédures chirurgicales associées à des suites postopératoires particulièrement douloureuses incluant 22 actes d'orthopédie périphérique. Quant aux actes « mineurs » entraînant des douleurs sévères à j1, ils concernaient 25 chirurgies dont certaines sont citées ci-dessus.

## QUESTIONS NON RÉSOLUES

Un des challenges consiste à réduire les risques de douleur chronique post-chirurgicale (DCPC). Elle peut en effet concerner la moitié des patients opérés de certaines chirurgies et sa genèse est plurifactorielle (78). Une des questions concerne la gestion de l'analgésie per- et postopératoire avec la meilleure stratégie combinée qui pourrait permettre de réduire l'incidence en DCPC. La réflexion peut également s'étendre à la prémédication analgésique et antihyperalgésique la plus adaptée dans un objectif de prévention des DCPC à distance d'actes chirurgicaux sensibles et/ou de patients vulnérables. À l'heure actuelle, aucun agent n'a fait la preuve formelle de son efficacité. Quant aux approches non médicamenteuses, elles devraient être plus largement intégrées dans un objectif d'optimisation périopératoire du patient en incluant des techniques telles que la relaxation ou l'hypno-analgésie. D'autres pistes telles que le développement de nouveaux agents antalgiques, plus sélectifs de certains récepteurs, ou encore la pharmacogénomique, avec la sensibilité individuelle à certains médicaments, sont évoquées par certains auteurs (79).

## CONCLUSION

Il ne s'agit plus d'administrer de façon systématique la même combinaison d'antalgiques aux patients opérés de chirurgies à douleur modérée à sévère. Le choix doit tenir compte de très nombreux paramètres que sont le parcours personnel du patient, ses expériences antalgiques précédentes, le type de chirurgie avec son risque de développement de chronicisation de la douleur postopératoire. Les associations médicamenteuses intègrent très largement d'analgésie locorégionale, mais également les agents antihyperalgésiques, ceci dès la prémédication. L'épargne morphinique reste une règle d'or puisque dans certains cas, elle s'associe à une réduction des effets secondaires morphiniques et des phénomènes d'hyperalgésie périopératoire. De même, le concept d'analgésie multimodale a beaucoup évolué depuis 15 ans puisqu'il s'intègre dans une stratégie globale d'optimisation des soins dont le but est finalement l'amélioration du confort du patient, la réduction de la morbidité postopératoire dans le cadre d'un parcours de soins raccourci. Des pistes d'amélioration du concept d'analgésie multimodale existent : elles concernent le développement d'une analgésie « à la carte », en intégrant probablement l'analyse du profil génétique du patient qui recevra les médicaments adaptés à son génome en combinant efficacité optimale et faible risque d'effets secondaires.

## RÉFÉRENCES

- 1- Kehlet H. Surgical Stress – the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989 ; 63 : 189-95
- 2- Joshi GP. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiol Clin N Am* 2005 ; 23 : 185-202.
- 3- Chauvin M. L'analgésie multimodale. In « Les essentiels ». 47<sup>e</sup> congrès d'anesthésie et de réanimation. 2005. Elsevier SAS, Paris. pp 295-308.
- 4- Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE et al. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 1990; 64: 518-20.
- 5- Kehlet H, Dahl JB. The value of « multimodal » or « balanced analgesia » in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-56.
- 6- Kehlet H. Synergism between analgesics. *Ann Med* 1995 ; 27 : 259-62.
- 7- Fletcher D, Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 317-26.
- 8- Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78 : 606-17.
- 9- Kehlet H, Morgensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg* 1999; 86: 227-30.
- 10- Kehlet H. Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. *Surg Clin North Am.* 1999; 79 : 431-43.
- 11- Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus : a preventable event. *Br J Surg* 2000, 87 : 1480-93.
- 12- Brodner G, Van Aken H, Hertle L et al. Multimodal perioperative management – combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition – reduces

- hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth Anal* 2001; 92: 1594-600.
- 13- Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002; 183: 630-41
  - 14- Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *The Lancet* 2003; 362: 1921-8.
  - 15- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006 ; 13 : 1618-25.
  - 16- Schultz NA, Larsen PN, Klarskov B et al. Evaluation of a fast-track programme for patients undergoing liver resection. *Br J Surg* 2013; 100: 138-43.
  - 17- Recommandations formalisées d'expert 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Ann Fr Anesth Réanim* 2008 ; 27 : 1035-41.
  - 18- Piletta P, Porchet HC, Dayer P. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 350-4.
  - 19- Maund E, McDaid C, Rice S et al. paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery. *Br J Anaesth* 2011 ; 106 : 292-7.
  - 20- Aubrun F, Kalfon F, Mottet P, et al. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. *Br J Anaesth* 2003; 90: 314-9.
  - 21- Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005; 94 : 505-13.
  - 22- Juhl GI, Norholt SE, Tonnesen E et al. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2g starting dose following third molar surgery. *Eur J Pain* 2006 ; 10 : 371-77.
  - 23- Romsing J, Moiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2002; 88: 215-226.
  - 24- Filitz J, Ihmsen H, Günther W et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain* 2008; 136: 262-70.
  - 25- Gatti A, Sabato E, Di Paolo AR, et al. Oxycodone/paracetamol: a low-dose synergic combination useful in different types of pain. *Clin Drug Investig* 2010; 30: 3-14.
  - 26- Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 3: CD002763.
  - 27- Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain : a quantitative systematic review. *Pain* 1997 ; 70 : 193-201.
  - 28- Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, 21: :CD001547.
  - 29- Nauta M, Landmeer MLA, Koren G. Codeine-acetaminophen versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of post-abdominal surgery pain: a systematic review of randomized trials. *Am J Surg* 2009 ; 198 : 256-61.
  - 30- Bianchi M, Panerai AE. The dose-related effects of paracetamol on hyperalgesia and nociception in the rat. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 130-2.
  - 31- Al-Swayeh OA, Futter LE, Clifford RH, Moore PK. Nitroparacetamol exhibits anti-inflammatory and anti-nociceptive activity. *Br J Pharmacol* 2000 ; 130 : 1453-6.
  - 32- Koppert W, Wehrfritz A, Körber N, et al. The cyclooxygenase isozyme inhibitors parecoxib and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans. 2004 ;108: 148-53.
  - 33- Heel RC, Brogden RN, Pakes GE et al. Nefopam : a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1980: 19: 249-67.

- 34- Verleye M, André N, Heulard I et al. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain Res* 2004 ; 1013 : 249-55.
- 35- Laboureyras E, Chateauraynaud J, Richebé P, Simonnet G. Long-term pain vulnerability after surgery in rats: prevention by nefopam, an analgesic with antihyperalgesic properties. *Anesth Analg* 2009; 109: 623-31.
- 36- Delage N, Maaliki H, Beloeil H et al. median effective dose (ED 50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients : a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology* 2005 ; 102 : 1211-6.
- 37- Girard P, Pansart Y, Gillardin JM. Nefopam potentiates morphine antinociceptive in allodynia and hyperalgesia in the rat. *Pharmacol Biochem Behavior* 2004; 77: 695-703.
- 38- Beloeil H, Delage N, Nègre I et al. The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: a prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. *Anesth Analg* 2004; 98: 395-400.
- 39- Du Manoir B, Aubrun F, Langlois M et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 2003; 91: 836-41.
- 40- Kapfer G, Alfonsi P, Guignard B et al. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2005 ; 100 : 169-74.
- 41- Tramoni G, Viale JP, Cazals C et al. Morphine sparing effect of nefopam by continuous intravenous injection after abdominal surgery by laparotomy. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 990-2.
- 42- Evans MS, Lysakowski C, Tramer MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain : a quantitative systematic review. *Br J Anaesth* 2008; 101: 610-7.
- 43- Elia N, Lysakowski C, Tramer M. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone ? *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 1296-1304.
- 44- Marret E, Kurdi O, Zufferey P et al. paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery : a systematic review. *Br J Anaesth* 2011 ; 106 : 292-7.
- 45- Smith HS. Perioperative intravenous acetaminophen and NSAIDs. *Pain Med* 2011; 12: 961-81.
- 46- Ong CK, Seymour RA, Lirk P, Merry AF. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs : a quantitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesth Analg* 2010; 1170-9.
- 47- Marret E, Tomberli F, Mum T, Bonnet F. Place des corticoïdes par voie systémique dans la prise en charge de la douleur. In : *Le Congrès – Évaluation et traitement de la douleur*. Sfar 2012. [www.sfar.org/archives](http://www.sfar.org/archives).
- 48- Baxendale BR, Vater M, Lavery JM. Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth. *Anaesthesia* 1993; 48: 961-4.
- 49- Waldron NH, Jones CA, Gan TJ et al. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side effects : systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110: 191-200.
- 50- Tolver MA, Strandfelt P, Bryld EB, et al. Randomized clinical trial of dexamethasone versus placebo in laparoscopic inguinal hernia repair. *Br J Surg* 2012; 99: 1374-80.
- 51- Cummings KC 3rd, Napierkowski DE, Parra-Sanchez I, et al. Effect of dexamethasone on the duration of interscalene nerve blocks with ropivacaine or bupivacaine. *Br J Anaesth* 2011 : 107: 446-53.
- 52- De la Fuente N, Altermatt FR. Adding dexamethasone to peripheral nerve blocks can give better postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 2012; 108: 161.

- 53- Rasmussen ML, Mathiesen O, Dierking G, et al. Multimodal analgesia with gabapentin, ketamine and dexamethasone in combination with paracetamol and ketorolac after hip arthroplasty: a preliminary study. 2010; 27: 324-30.
- 54- Weinbroum AA. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period : pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacol Res* 2012; 65: 411-29.
- 55- Loftus RW, Yeager MP, Clark JA et al. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. *Anesthesiology* 2010; 113: 639-46.
- 56- Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Peri-operative ketamine for acute post-operative pain : a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesthesiol Scand* 2005 ; 49 : 1405-28.
- 57- Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anesth* 2011 ; 58 : 911-23.
- 58- Aubrun F, Gaillat C, Rosenthal D, et al. Effect of a low-dose ketamine regimen on pain, mood, cognitive function and memory after major gynaecological surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25: 97-105.
- 59- Mion G, Libert N, Cirodde A et al. Kétamine pour la prévention des douleurs postopératoires : quelles doses et quelles indications ? *Ann Fr Anesth Réanim* 2009 ; 28 : 253-63.
- 60- Van Estrate The median effective dose of ketamine and gabapentin in opioid-induced hyperalgesia in rats: an isobolographic analysis of their interaction. *Anesth Analg* 2011; 113: 634-40.
- 61- Durmus, M, Kadir But A, Saricicek V et al. the postoperative analgesic effects of a combination of gabapentin and paracetamol in patients undergoing abdominal hysterectomy : a randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007 ; 51 : 299-304.
- 62- Chelly JE Pregabalin effective for the prevention of chronic postsurgical pain: really? *Anesth Analg*. 2013; 116: 507-8.
- 63- Hoffman H, Kettelhack C. Fast-Track surgery – conditions and challenges in postsurgical treatment: a review of elements of translational research in enhanced recovery after surgery. *Eur Surg Res* 2012; 49: 24-34.
- 64- Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CJHM. Fast-Track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery (Review). *The Cochrane Database* 2011; 2: CD007635.
- 65- Schultz NA, Larsen PN, Klarskov B et al. Evaluation of a fast-track programme for patient undergoing liver resection. *Br J Surg* 2013; 100: 138-43.
- 66- Hartright CT. Multimodal postoperative pain management. *Am J Health Syst Pharm* 2004 ; 61 : S4-10.
- 67- Freise H, Van Aken HK. Risks and benefits of thoracic epidural anaesthesia. *Br J Anaesth* 2011; 107: 859-68
- 68- Kehlet H Effect of postoperative pain treatment on outcome – current status and future strategy. *Langenbecks Arch Surg* 2004 ; 389 : 244-9.
- 69- Liu S, Wu CL. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications : a systematic update of the evidence. *Anesth Analg* 2007 ; 104 : 689-702.
- 70- Chestovitch PJ, Lin AY, Yoo J. Fast-Track pathways in colorectal surgery. *Surg Clin N Am* 2013 ; 93 : 21-32.
- 71- White PF, Kehlet H, Neal JM et al. The role of the anesthesiologist in Fast-Track surgery : from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg* 2007; 104: 1380-96.

- 72- Liu SS, Richman JM, Thirlby R et al. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 914-32.
- 73- Jorgensen H, Fomsgaard JS, Dirks J et al. Effect of peri- and postoperative epidural anaesthesia on pain and gastrointestinal function after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 2001; 87: 577-83.
- 74- Marret E, Rolin M, Beaussier M et al. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg* 2008 ; 95 : 1331-8.
- 75- Kuo CP, Jao SW, Chen KM et al. Comparison of the effects of thoracic epidural analgesia and iv infusion with lidocaine on cytokine response, postoperative pain and bowel function in patients undergoing colonic surgery. *Br J Anaesth* 2006; 97: 640-6.
- 76- Joshi GP, Kehlet H, Procedure-specific pain management. The road to improve postsurgical pain management? *Anesthesiology* 2013; 118 : 780-2.
- 77- Gerbershagen HJ et al. Pain Intensity on the first day after surgery. A prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013; 118: 934-44.
- 78- Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery *Anesthesiology* 2000 ; 93 : 1123-33.
- 79- White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management. *Anesthesiology* 2010; 112: 220-5.