

Chronicisation de la douleur : le cas des douleurs chroniques post-chirurgicales et post-traumatiques

Eric VIEL, Olivier BREDEAU, Nathalie LICATA

Centre d'Evaluation et Traitement de la Douleur, Pôle Anesthésie-Réanimation-Douleur-Urgences, Centre Hospitalier Régional Universitaire Caremeau, 30029 Nîmes cedex 9 et Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes, Université Montpellier I

eric.viel@chu-nimes.fr

Les douleurs chroniques post-chirurgicales et post-traumatiques représentent un motif de recours fréquent aux consultations et centres d'évaluation et de traitement de la douleur. Cette fréquence conduit légitimement à s'interroger sur les possibilités de prévention. Cette interrogation s'adresse tout autant aux chirurgiens qu'aux anesthésistes et, pour ces derniers, se pose de manière récurrente la question de l'influence éventuelle du mode d'anesthésie sur la persistance de douleurs à distance de la chirurgie. La fréquence élevée de ces douleurs, dont témoigne notamment la littérature nord-américaine et en provenance du Danemark (notamment à travers les travaux d'Henrik Kehlet) en fait un véritable problème de santé publique [1-7].

Le problème des douleurs persistantes et des douleurs chronicisées post-chirurgicales fait l'objet d'un débat récurrent sur son incidence et ses causes et plusieurs initiatives ont été récemment mises en place afin d'évaluer l'ampleur du problème et les moyens de prévenir et traiter.[8-10]. Ainsi, alors que la qualité de l'analgésie périopératoire immédiate n'a cessé de progresser, apparaît une nouvelle démarche-qualité visant à intégrer l'évolution à long terme des opérés dans les processus de prise de décision en période périopératoire [11]. Il paraît donc utile de faire le point sur l'existence éventuelle de facteurs favorisant ou, à l'inverse, de produits ou de techniques susceptibles d'en réduire l'incidence. C'est notamment le cas de l'anesthésie locorégionale qui, à la faveur de travaux rétrospectifs, est apparue susceptible de diminuer l'incidence de certaines douleurs post-chirurgicales persistantes (notamment les syndromes douloureux régionaux complexes : douleurs fantômes après amputation de membres, algodystrophies...).

I. Définition et données épidémiologiques

Le problème nosologique se complique du fait que de nombreux patients douloureux chroniques avaient été conduits à une intervention chirurgicale du fait d'une pathologie douloureuse (lombosciatalgie et hernie discale, lithiase biliaire...). Dans ce contexte bien particulier, il devient difficile de différencier s'il s'agit de la persistance d'un syndrome douloureux ancien ou de l'émergence d'une nouvelle douleur. Macrae [12] propose 4 critères pour définir une douleur chronique post-chirurgicale :

- la douleur est apparue après une intervention chirurgicale ;
- la douleur évolue depuis au moins deux mois ;
- les autres causes de douleur ont été éliminées, notamment une cause infectieuse postopératoire, une complication chirurgicale identifiable de l'acte opératoire ou une évolution de la pathologie initiale telle que la progression ou l'extension d'une néoplasie maligne ;
- la douleur n'est pas une simple persistance de la douleur qui avait initialement amené le malade à l'intervention chirurgicale.

Ce dernier point est le plus difficile à cerner dans la mesure où la chirurgie exacerbe parfois une symptomatologie préexistante. L'incidence de la douleur chronicisée post-chirurgicale (DCPC) varie selon les études ; Niraj et Rowbotham [4] évoquent une incidence de 20 % à 50 % après mastectomie, 5 % à 30 % après hystérectomie, 30 % à 55 % après chirurgie cardiaque, 5 % à 65 % après thoracotomie (selon la topographie de l'incision) et 5 % à 35 % après cure de hernie inguinale. Pour Kehlet et al [1], l'incidence globale des DCPC, toutes chirurgies confondues, varie de 10 % à 50 %, dont 2 % à 10 % sont qualifiées de sévères. Macrae propose une hypothèse basse de 41000 nouveaux cas par an pour le seul Royaume-Uni [13]. La chirurgie du sein, la chirurgie thoracique, la cure de hernie inguinale et les amputations de membres sont les pourvoyeuses les plus connues, mais aucun type de chirurgie n'échappe à cette complication potentielle. L'ASA (*American Society of Anesthesiologists*) recommande d'informer systématiquement les opérés (en consultation de chirurgie et/ou d'anesthésie) du risque de DCPC [14,15].

A côté des classiques douleurs du moignon, pour lesquels une cause locale doit toujours être recherchée (infection ou ischémie de la cicatrice, esquille osseuse...), les syndromes douloureux régionaux complexes (CRPS) sont fréquents après amputation de membre, qu'il s'agisse de CRPS de type I (algodystrophies) ou de type II (causalgies et douleurs fantômes) [16].

Une amputation conduit de façon quasi inévitable à une sensation fantôme (hallucinose) et parfois à des douleurs ressenties dans le membre fantôme (alghallucinose) et à des douleurs du moignon d'amputation. A l'exception de certaines douleurs du moignon relevant de causes locales, ces manifestations psycho-physiologiques relèvent des conséquences périphériques et centrales de la section nerveuse [17].

La chirurgie du sein est également affectée d'une incidence élevée de douleurs persistantes [18-20] qui peuvent revêtir différentes formes : douleurs cicatricielles, douleurs pariétales thoraciques, douleurs du membre supérieur homolatéral, voire douleurs fantômes. Des douleurs neuropathiques liées à une lésion des branches basses du plexus brachial sont plus rarement associées. Le classique syndrome douloureux post-mastectomie est quant à lui associé à la lésion du nerf intercosto-brachial lors de la dissection axillaire pour curage ganglionnaire. Plusieurs causes favorisantes peuvent être identifiées : radiothérapie, infiltration ou compression d'origine tumorale, étirements positionnels du plexus brachial ou de l'une de ses branches (notamment le nerf intercostobrachial), périarthrites scapulo-humérales [7]. L'incidence des douleurs varie selon la nature de l'acte chirurgical : 50 % des patientes lors de chirurgie mammaire avec reconstruction, 33 % lors des mastectomies simples et 25 % après chirurgie de réduction mammaire [21-24]. Les actes de chirurgie esthétique ne sont pas exempts du risque de DCPC.

La chirurgie thoracique est grande pourvoyeuse de douleurs persistantes. La nature même des voies d'abord permet facilement de comprendre cette incidence élevée : résection costale, étirement costal, musculaire et des paquets vasculo-nerveux intercostaux par les écarteurs, sternotomie... Les pathologies les plus fréquentes sont les douleurs neuropathiques en relation avec des lésions anatomiques et/ou fonctionnelles d'un ou de plusieurs nerfs intercostaux. Un travail [24] fait état de 28 % de douleurs de ce type après sternotomie pour thymectomie ou pontage coronarien. Ces douleurs sont habituellement sévères, cotées 40 sur une EVA à 100 mm dans le travail de Richardson [18], et retentissent sur la vie quotidienne et le sommeil des patients. Les douleurs débutent habituellement en phase postopératoire immédiate et plusieurs études suggèrent [23] ou démontrent [21] que les patients ayant les douleurs les plus sévères en postopératoire immédiat sont ceux qui développeront des douleurs chroniques ensuite. Dans un travail rétrospectif portant sur 90 opérés, Matsunaga et al [25] évoquent le rôle possible de la prise en charge immédiate de la douleur postopératoire et retrouvent une corrélation avec la qualité de l'analgésie mise en place. La thoracoscopie pourrait également permettre de réduire l'incidence des douleurs à distance, mais les données disponibles restent trop fragmentaires pour conclure.

La chirurgie des membres, principalement la chirurgie orthopédique, est grande pourvoyeuse d'algodystrophies [26], forme particulière de douleurs neuropathiques. Près de 20 %

des patients adressés à une clinique de la douleur avec un diagnostic d'algodystrophie ont une anamnèse d'intervention chirurgicale dans la zone anatomique concernée [27]. Cette pathologie, parfois invalidante et aux conséquences fonctionnelles souvent majeures, est fréquemment sous-estimée. Pourtant, si l'on se réfère au travail de Gottschalk et Raja [28], les conséquences peuvent en être considérables au plan médico-économique. Aux États-Unis d'Amérique, pour l'année 2006, 7400000 interventions chirurgicales ont concerné l'appareil locomoteur et 643000 les nerfs périphériques. Si l'on considère une incidence globale de 6,28 syndromes douloureux régionaux complexes (de types I et II) pour 100000 interventions [29], on aboutit à 18149 nouveaux cas par an, parmi lesquels 20 % environ, soit 3630 individus, ont eu préalablement une intervention de chirurgie orthopédique.

II. Anesthésie et analgésie locorégionales : une piste de prévention ?

La littérature renferme un certain nombre de données, encore fragmentaires, permettant d'avancer le rôle possible d'agents ou de techniques anesthésiques ou analgésiques. Le problème ne doit cependant pas être appréhendé sous l'angle unique de l'anesthésie et de l'analgésie. Les autres axes de réflexion reposent notamment sur une réévaluation de certaines indications chirurgicales, à l'image du recul opéré ces dernières années pour les discectomies chirurgicales jadis proposées de manière très large face aux lombalgies et/ou aux lombo-sciatalgies. De même, il paraît important d'engager une réflexion et une évaluation avec les équipes chirurgicales sur la technicité qu'ils déploient lors des interventions chirurgicales : abords conventionnels vs. Abords mini-invasifs (chirurgie thoracique et abdominale, chirurgie des grosses articulations du membre inférieur...), voies d'abord, infiltrations incisionnelles et instillations cavitaires d'anesthésiques locaux, modes de fermeture (fils ? agrafes ?...) [30].

Le terme d'analgésie préventive ne saurait être réduit à une administration analgésique préopératoire, mais doit recouvrir toute mesure pré-, per- et postopératoire permettant de ou visant à anticiper la survenue des phénomènes douloureux. Les travaux de Jeebles *et al* lors d'amygdalectomies [31], d'Ejlersen *et al* lors de herniorraphies [32], de Katz *et al* lors de thoracotomies [33] et de Choe *et al* lors de gastrectomies [34] montrent une certaine réalité clinique à l'analgésie préventive. Les travaux sont plus rares en ce qui concerne les douleurs résiduelles à long terme : Ochroch *et al* [35] ont montré une réduction significative de la douleur chronicisée après thoracotomie lorsqu'une analgésie péridurale thoracique est utilisée en période périopératoire. Espinet *et al* [36] avec une analgésie multimodale ne retrouvent un effet préventif.

2.1 Amputation de membres, syndromes douloureux fantômes et techniques locorégionales

Les *douleurs-mémoires* de l'algohallucinoïse correspondent à la réactivation par la section nerveuse de douleurs préalables à l'amputation et mémorisées du fait de la plasticité des voies nociceptives. Elles pourraient être en partie prévenues par l'analgésie pré-, per- et postopératoire associant au mieux une analgésie péridurale et un antagoniste NMDA (kétamine) par voie générale. Pour Muller [16] en effet, une prévention est possible chaque fois que l'amputation est programmée, car l'intensité des douleurs préopératoires dans le membre à amputer conditionne l'incidence et l'importance des douleurs dans le membre fantôme. Ce principe repose sur le concept que la sensibilisation des voies nociceptives par les douleurs préopératoires est réversible et qu'une analgésie périopératoire de qualité peut stabiliser la neuromatrice. Diverses propositions thérapeutiques sont avancées parmi lesquelles les techniques de blocs locorégionaux semblent offrir des perspectives. Lorsqu'il s'agit d'amputations de cause traumatique, notamment en pathologie de guerre, le bloc doit être mis en place au mieux avant le geste de régularisation chirurgicale. Un bloc anesthésique continu du tronc du nerf sciatique, poursuivi pendant 72 heures [37] atténue l'incidence des algohallucinoïses.

Les travaux menés dans les années 90 ne confirment pas l'intérêt préventif de l'analgésie péridurale périopératoire [38]. L'association péridurale d'un morphinique, d'un anesthésique local et de clonidine administrée paraît efficace dans un travail déjà ancien [39]. Dans une récente revue de la littérature [17] comparant les douleurs fantômes après différentes techniques anesthésiques pour amputation de membres de cause vasculaire, 11 études sont identifiées visant systématiquement l'évaluation des techniques locorégionales. Parmi elles, une seule étude, incluant un faible nombre de patients, permet de retrouver un effet préventif des DCPC par une analgésie péridurale périopératoire associant bupivacaïne, clonidine et diamorphine [39].

2.2 Chirurgie orthopédique, algodystrophies et techniques locorégionales

Un certain nombre d'arguments, principalement tirés de séries rétrospectives, incitent à attribuer aux techniques locorégionales un effet préventif des algodystrophies. Le problème se pose différemment selon que les patients concernés ont ou n'ont pas d'antécédents d'algodystrophies. Scott Reuben, dont les publications ont été rétractées pour falsification des données [40], avançait l'idée que les blocs périphériques (plexiques ou tronculaires) et l'anesthésie/analgésie péridurale avaient un effet préventif des DCC, mais ces travaux doivent évidemment être « refaits » par une équipe possédant les indispensables notions d'éthique en matière de recherche biomédicale.

Les patients aux antécédents d'algodystrophie se voient parfois recommander d'éviter une anesthésie générale lorsqu'ils doivent subir une nouvelle intervention chirurgicale. L'hypothèse avancée repose sur l'induction d'un bloc sympathique préopératoire, qu'il s'agisse d'une injection péridurale ou d'un bloc du plexus brachial. Ce n'est pas le cas d'une infiltration locale simple qui ne produit vraisemblablement pas de bloc sympathique suffisamment étendu. Ainsi, la récurrence d'algodystrophie apparaît élevée lorsque les patients subissent une chirurgie du canal carpien sous simple infiltration locale [41]. De même, un bloc fémoral « *single-shot* » pratiqué chez des volontaires sains ne permet pas de réduire l'hyperalgésie provoquée par une brûlure par rayonnement (rayons UV) [42].

2.3 Chirurgie du sein et techniques locorégionales

Les techniques analgésiques utilisant l'administration locale d'anesthésiques locaux améliorent la qualité de l'analgésie postopératoire immédiate, mais il n'existe aucune preuve de corrélation avec l'incidence des DCPC [4]. Le travail de Kairaluoma *et al* [43], évaluant les patientes à un an d'évolution montre une réduction de la fréquence (43 % vs. 77 %) et de l'intensité des DCPC lorsqu'un bloc paravertébral a été employé pour l'analgésie postopératoire. Une autre étude [44], d'interprétation plus complexe, compare un groupe placebo et un groupe recevant une analgésie multimodale (gabapentine *per os*, crème EMLA[®] et instillation cicatricielle de ropivacaïne). Les auteurs concluent à un avantage (30 % vs. 57 %), mais les résultats ne sont pas significatifs en raison d'une erreur statistique découlant d'un trop faible nombre de patients dans le groupe DCPC. Les mêmes auteurs [45] avaient déjà rapporté un effet préventif des DCPC par la seule application de crème EMLA ! Andersen et Kehlet [46], dans une revue systématique de 60 études, donc 26 prospectives uniquement, montrent que les recommandations d'analgésie multimodale sont en fait rarement appliquées... Seule l'étude de Iohom *et al* [47] montre une réduction des DCPC dans un groupe analgésie multimodale incluant un bloc paravertébral continu par comparaison à un groupe standard. Cependant, de nombreux biais émaillent ces études et notamment le fait que les traitements du cancer diffèrent selon les patients (nature de la chirurgie, protocoles chimiothérapeutiques, radiothérapie...). Le problème général, qui empêche toute conclusion valide est le faible effectif des études ainsi que l'hétérogénéité des traitements mise en œuvre [48].

CONCLUSION

La pérennisation de douleurs après une intervention chirurgicale peut avoir des conséquences fonctionnelles délétères et retentir sur la vie des patients de manière importante. Elle ne signe pas une erreur ou une faute chirurgicale. Pour autant, la prévention reste l'affaire du chirurgien comme de l'anesthésiste. Le développement des consultations et centres de la douleur a été comme un révélateur de ces pathologies longtemps ignorées et qui n'ont que peu suscité la réalisation d'études prospectives. Des incidences aussi élevées que celles rapportées après herniorraphie inguinale interpellent cependant et donnent à ce problème l'ampleur d'un véritable problème de santé publique. La plupart des ouvrages de référence, chirurgicaux ou consacrés à la douleur, n'accordent aucune place aux syndromes douloureux chroniques post-chirurgicaux et l'on a vu plus souvent reprocher au patient ces douleurs pour lesquelles le chirurgien se trouve souvent démuné. Des pistes de réflexion se dessinent au fil d'une meilleure identification de ces douleurs et notamment le fait que les patients porteurs de pathologies douloureuses chroniques (migraines, colites, phénomène de Raynaud...) constitueraient un groupe à risque de chronicisation des douleurs postopératoires, témoignant d'une part importante des phénomènes de plasticité neurologique centrale. S'y ajoutent probablement des facteurs psychiques, ethniques, sociaux et culturels mal connus et peu étudiés jusqu'à présent, qui doivent impérativement être pris en compte dans toute étude visant à définir des moyens de prévention [49].

Il faut enfin sortir d'une culture où toute manifestation morbide postopératoire est perçue comme une faute du chirurgien, voire du malade... pour accepter que la douleur chronicisée puisse être un effet adverse de certaines chirurgies. Ceci constituerait probablement un bon point de départ pour la mise en place de traitements curatifs et surtout préventifs de cette morbidité spécifique. A ce titre, les techniques d'anesthésie et d'analgésie locorégionales constituent une approche susceptible de réduire l'incidence des douleurs chronicisées, seules ou associées à des agents antihyperalgésiques comme la kétamine ou, plus largement, à des agents antagonistes des récepteurs NMDA. Ceci permet de souligner l'importance du choix des modalités d'analgésie périopératoire en termes de devenir fonctionnel à long terme des opérés, non seulement en termes de douleurs chroniques, mais probablement aussi en termes économiques et psychosociaux [60]. Subjectivement, probablement influencé par un certain nombre d'études rétrospectives, le fait d'associer anesthésie générale et anesthésie locorégionale paraît un facteur possible de réduction des DCPC. Cependant, aucune conclusion définitive ne peut être tirée dans l'attente d'études méthodologiquement rigoureuses [50]. L'identification des facteurs de risque permettrait également de réduire le fardeau de la douleur chronique post chirurgicale, notamment en ce qui

concerne le facteur « douleur préopératoire » [51,52]. Ceci s'applique à tout type de chirurgie, certains secteurs pourtant porteurs de DCPC restant encore largement inexplorés. C'est le cas notamment de l'obstétrique incluant césarienne ou encore épisiotomie [53]. Ceci ne peut que nous inciter à mieux faire et...à *voir plus loin que le bout...de l'intervention chirurgicale*. Les protocoles d'analgésie périopératoire doivent ainsi s'attacher à combiner analgésie, - notamment par les techniques locorégionales -, ET antihyperalgésie. [54] L'anesthésie ne pourrait-elle pas trouver ainsi une place en termes de médecine préventive ? Le concept reste sans aucun doute séduisant mais l'état actuel des connaissances ne permet de tirer aucune conclusion définitive quant au rôle préventif des techniques locorégionales sur les DCPC [55]. "*Il est donc temps de retourner au travail...*" (White et Kehlet, 2007) [56] en mettant en place des travaux contrôlés prospectifs portant sur de larges effectifs de patients.

RÉFÉRENCES

1. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent post-surgical pain : risk factors and prevention. *Lancet* 2006 ; 367 : 1618-25
2. Aasvang EK, Gmaehle E, Hansen JB et al. Predictive risk factors for for persistent postherniotomy pain. *Anesthesiology* 2010 ; 112 : 957-69.
3. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93: 1123-33
4. Niraj G, Rowbotham DJ. Persistent postoperative pain : where are we now ? . *Br J Anaesth* 2011; 107: 25-9
5. Pluijms WA, Steegers MAH, Verhagen AFTM et al. Chronic postthoracotomy pain: a retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 804-8
6. Meyhoff CS, Thomsen CH, Rasmussen LS et al. High incidence of chronic pain following surgery for pelvic fracture. *Clin J Pain* 2006; 22: 167-72
7. Polshuk EL, Katz J, Andrus CH et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery : a prospective study. *J Pain* 2006; 7: 626-34
8. Rappaport BA, Cerny I, Sanhai WR. ACTION on the prevention of chronic pain after surgery. Public-private partnerships, the future of analgesic drug development. *Anesthesiology* 2010; 112: 509-10
9. Scholz J, Yaksh TL. Preclinical research on persistent postsurgical pain. What we don't know, but should start studying. *Anesthesiology* 2010; 112: 511-3
10. Kehlet H, Rathmell JP. Persistent postsurgical pain. The path forward through better design of clinical studies. *Anesthesiology* 2010; 112: 514-5
11. White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management. What are the unresolved issues ? *Anesthesiology* 2010; 112: 220-5
12. Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001;87:88-98
13. Macrae WA. Chronic post-surgical pain : 10 years on. *Br J Anaesth* 2008;101:77-86
14. Maguire MF, Ravenscroft A, Beggs D et al. A questionnaire study investigating the prevalence of the neuropathic component of chronic pain after thoracic surgery. *Eur J CardioThor Surg* 2006; 29: 800-5
15. Rogers ML, Duffy JP. Surgical aspects of chronic post-thoracotomy pain. *Eur J CardioThor Surg* 2000; 18: 711-6

16. Muller A. Sensations et douleurs fantômes après amputation. In: *Évaluation et traitement de la douleur*, SFAR ed, Paris: Elsevier, 2000 : 93-108
17. Ypsilantis E, Tang TY. Pre-emptive analgesia for chronic limb pain after amputation for peripheral vascular disease : a systematic review. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 1139-46
18. Kroner K, Knudsen UB, Lundby L et al. Long-term phantom breast syndrome after mastectomy. *Clin J Pain* 1992;8:346-50
19. Wallace MS, Wallace AM, Lee J et al. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain* 1996;66:195-205
20. Stevens PE, Dibble SL, Miaskowski C. Prevalence, characteristics and impact of postmastectomy pain syndrome : an investigation of women's experience. *Pain* 1995;61:61-8
21. Smith WC, Bourne D, Squair J et al. A retrospective cohort study of post-mastectomy pain syndrome. *Pain* 1999; 83: 91-5
22. Kalso E, Mennander S, Tasmuth T et al. Chronic post-sternotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:935-9
23. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L et al. The post-mastectomy pain syndrome an epidemiological study of the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99:604-10
24. Keller SM, Carp NZ, Levy MN, Rosen SM. Chronic post-thoracotomy pain. *J Cardiovasc Surg* 1994;35:161-5 s
25. Richardson J, Sabanathan S, Mearns AJ et al. Post-thoracotomy neuralgia. *Pain Clin* 1994;7:87-97
26. Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 1999; 80: 539-44
27. Ambulatory and inpatients procedures in the United States, 1996. Washington DC, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease control and Prevention National Center for Health Statistics; 1998. DHHS publications (PHS) 99-1710
28. Gottschalk A, Raja SN. Severing the link between acute and chronic pain. The anesthesiologist's role in preventive medicine. *Anesthesiology* 2004; 101: 1063-5
29. Bennett GJ, Harden RN. Questions concerning the incidence and prevalence of complex regional pain syndrome type I (RSD). *Pain* 2003; 106: 209-10
30. Eledjam J-J, Viel E, Bruelle P. L'anesthésie locorégionale peut-elle avoir un rôle d'analgésie préventive ? In: *Evaluation et Traitement de la Douleur 1997*, Société Française d'Anesthésie Réanimation ed, Elsevier: Paris, 1997: 139-48
31. Jebeles JA, Reilly JS, Guttierrez JF et al. The effect of preincisional infiltration of tonsils with bupivacaine on the pain following tonsillectomy under general anesthesia. *Pain* 1991;47:305-8
32. Ejlersen E, Andersen HB, Eliassen K et al. A comparison between preincisional and postincisional lidocaine infiltration and postoperative pain. *Anesth Analg* 1992;74:495-8
33. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN. Preemptive analgesia. Clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 1992;77:439-46
34. Choe H, Choi YS, Kim YH et al. Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg* 1997;84:560-3
35. Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J et al. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology* 2002; 97: 1234-44
36. Espinet A, Henderson DJ, Faccenda KA et al. Does pre-incisional thoracic extradural block combined with diclofenac reduce postoperative pain after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1996;76:209-13

37. Fisher A, Meller Y. Continuous postoperative regional anesthesia by nerve sheath block for amputation. A pilot study. *Anesth Analg* 1991;72:300-3
38. Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *Br J Anaesth* 2001 ; 87 : 107-16
39. Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JWP et al. Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76:324-6
40. White PF, Kehlet H. Perioperative analgesia: what do we still know ? *Anesth Analg* 2009; 108: 1364-7
41. Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 1999; 80: 539-44
42. Carvalho B, Aleshi P, Horstman DJ et al. Effect of a preemptive femoral nerve block on cytokine release and hyperalgesia in experimentally inflamed skin of human volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 514-9
43. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Rosenberg PH et al. Preincisional paravertebral block reduces the prevalence of chronic pain after breast surgery. *Anesth Analg* 2006; 103: 703-8
44. Fassoulaki A, Triga A, Melemini A et al. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2005; 101: 1427-32
45. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemini A et al. EMLA reduces acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 350-5
46. Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain* 2011; 12: 725-46
47. Iohom G, Abdalla H, O'Brien et al. The association between severity of early, postoperative pain, chronic postsurgical pain and plasma concentrations of stable nitric oxide products after breast surgery. *Anesth Analg* 2006; 103: 995-1000
48. Brennan TJ, Kehlet H. Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain: Not an easy path. *Anesthesiology* 2005; 103: 681-3
49. Lavand'homme P. The progression from acute to chronic pain. *Curr Op Anesthesiol* 2011; 24: 545-50
50. Curatolo M. Adding regional analgesia to general anaesthesia: increase of risk or improved outcome ? *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 586-91
51. Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Review article: preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth Analg* 2011; 113: 1242-53
52. Katz J. One man's risk factor is another man's outcome: difference in risk factor profiles for chronic postsurgical pain maintenance vs. transition. *Pain* 2011: in press (DOI : 10.10/j.pain.2011.10.012)
53. Lavand'homme P. Chronic pain after vaginal and caesarean delivery: a reality questioning our daily practice of obstetric anesthesia. *Int J Obst Anesth* 2010; 19: 1-2
54. Lavand'homme P, de Kock M. The use of intraoperative epidural or spinal analgesia modulates. Postoperative hyperalgesia and reduces residual pain after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 2006; 57: 373-9
55. Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011; 24: 331-8
56. White PF, Kehlet H. Postoperative pain management and patient outcome: time to return to work ! *Anesth Analg* 2007; 104: 487-9