

Le Congrès
Conférence d'Essentiel
© 2017, Sfar, Paris

Une mise au point sur l'hyperalgésie adultes-enfants. Quand, comment et pourquoi la traiter?

Hakim Harkouk, Dominique Fletcher*

Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle 92100, Boulogne Billancourt, France

Auteur correspondant : Pr D Fletcher (dominique.fletcher@aphp.fr)

Conflit d'intérêts D Fletcher : pas de conflit d'intérêts en rapport avec cette présentation

POINTS ESSENTIELS

- L'hyperalgésie traduit la sensibilisation du système nerveux ; elle associe des phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie
- L'hyperalgésie peut être mesurée chez le patient grâce à des tests nociceptifs
- Les signes indirects d'hyperalgésie sont cliniques associant douleur plus élevée, surconsommation d'analgésique et douleur prolongée
- Les mécanismes principaux chez le patient sont l'inflammation liée au traumatisme chirurgical, les fortes doses d'opioïdes et la lésion nerveuse
- L'hyperalgésie peut participer à la sévérité de la douleur postopératoire
- L'hyperalgésie pourrait être associée à un risque accru de douleur chronique postopératoire
- La réduction du traumatisme chirurgical peut réduire l'hyperalgésie
- L'utilisation de faible dose d'opioïdes périopératoires est conseillée pour réduire l'hyperalgésie
- La kétamine est l'antihyperalgésique de référence
- La kétamine doit être utilisée en première intention chez les sujets à risque (patient avec douleur préopératoire, opioïdes préopératoire et chirurgie majeure) à faible dose chez un patient anesthésié

De quoi parle-t-on quand on évoque l'hyperalgésie du patient chirurgical ?

Quelques définitions et raccourcis

La taxonomie définie par l'Association Internationale d'étude et de traitement de la douleur (IASP) définit l'hyperalgésie comme une réponse douloureuse plus intense en réponse à un stimulus nociceptif supraliminaire et l'allodynie comme une sensation douloureuse déclenchée par un stimulus normalement non nociceptif [1]. 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 centrale. Pour définir une allodynie ou une hyperalgésie, il faut donc réaliser des tests nociceptifs. En fonction du type de stimulus, on décrit le type d'allodynie ou d'hyperalgésie ; mécanique (pression ou toucher), thermique (chaud ou froid), chimique ou électrique.

En dehors de tests nociceptifs les preuves de l'existence de ces phénomènes ne peuvent qu'être indirectes comme une douleur qui semble élevée ou une consommation importante de morphine. Donc de façon réductrice on parle souvent d'hyperalgésie en général en postopératoire si la douleur paraît plus intense que celle qu'on anticipait ou si le patient utilise des antalgiques en forte quantité.

Comment mesurer l'hyperalgésie chez un patient

Comme précisé plus haut, différents types de stimuli peuvent être utilisés pour tester la réponse d'un patient. Dans les stimuli mécaniques on peut utiliser les *poils de Von Frey* qui sont des fils plastiques exerçant une pression calibrée quand ils se courbent sous la pression. Comme le stimulus est de faible intensité (faible surface et fil assez souple), on teste plutôt une allodynie mécanique donc une réduction du seuil nociceptif. Ce type de stimulation peut se faire à un endroit donné en augmentant la force de la stimulation ou avec un fil de force fixe pour déterminer le moment en se rapprochant d'une cicatrice ou le patient décrit une sensation désagréable. Cela permet alors de définir une surface d'allodynie qualifiée d'hyperalgésie secondaire qui représente une mesure quantifiée du niveau de sensibilisation. Ainsi Stubhaug et al [2] ont mis en évidence, avec les filaments de von Frey, une zone d'allodynie autour d'une cicatrice de lombotomie, en dehors de la zone d'inflammation, ce qui est aussi en faveur d'une participation centrale à ces manifestations d'hyperalgésie. Une hyperalgésie secondaire a aussi été détectée par McConaghy et al [3] à 10 cm au-dessus d'une cicatrice d'hystérectomie par laparotomie. Par ailleurs, des zones d'allodynie ont été retrouvées dans

les territoires douloureux de patients souffrant de douleurs chroniques après chirurgie cardiaque [4] ou dans des territoires contralatéraux à la chirurgie après thoracotomie [5].

Une stimulation de plus forte intensité peut être réalisée par des appareils comme un *algomètre*. La pression est réalisée sur une pastille de taille variable et la force exercée par la personne manipulant cet appareil s'affiche en temps réel. Cette pression de forte intensité représente un moyen d'enregistrer une vraie hyperalgésie mécanique. L'utilisation de ce type de stimulation peut se faire en exerçant une pression sur une surface plane sans lésion cutanée (seuil de base) ou sur une zone inflammatoire proche d'une cicatrice voir sur la cicatrice elle-même. Ainsi Tverskoy et al [6], en utilisant cet algomètre ont mis en évidence une allodynie et une hyperalgésie sur la cicatrice d'une chirurgie d'hystérectomie par laparotomie.

Une *stimulation thermique* est possible qu'elle soit chaude ou froide. On utilise pour cela une thermode qui permet de définir le seuil nociceptif et la réponse à une stimulation au-dessus du seuil soit sous la forme d'une courbe stimulus réponse soit sous la forme d'une stimulation unique au-dessus du seuil.

Une *stimulation électrique* peut aussi être utilisée pour tester la réponse du système nerveux ; c'est le cas du réflexe nociceptif de flexion ou réflexe RIII qui explore la réponse du motoneurone à une stimulation du nerf saphène à la cheville. Dahl et al [7] ont ainsi montré qu'à la suite d'une laparotomie pour chirurgie pelvienne chez la femme, le réflexe nociceptif de flexion était modifié, le seuil était diminué (allodynie) et la réponse réflexe augmentée (hyperalgésie). Ce réflexe explorant la transmission nociceptive au niveau médullaire à partir d'une stimulation hétérotopique ne se trouvant pas dans le métamère concerné par la chirurgie, les résultats de cette étude sont en faveur d'une hyperexcitabilité médullaire diffuse engendrée par la chirurgie.

Quelle physiopathologie de l'hyperalgésie ?

L'hyperalgésie centrale et périphérique

La douleur postopératoire est une douleur de type inflammatoire. Comme pour toute douleur aiguë de cette nature, elle associe deux composantes physiopathologiques: la composante proprement nociceptive, conséquence de stimulations au site chirurgical dont l'intensité est au-dessus du seuil nociceptif, et la composante hyperalgésique qui s'installe au bout de quelques minutes et qui contribue à majorer la sensation douloureuse. L'hyperalgésie est de deux types, primaire et secondaire.

Les mécanismes possibles chez le patient opéré

- Mécanismes périphériques de l'hyperalgésie

Les influx nociceptifs sont générés en périphérie par les terminaisons des fibres amyéliniques dans la peau, les tissus musculaires, articulaires et les viscères. Ce sont les nocicepteurs. Les influx sont ensuite véhiculés dans les fibres C et A δ vers la moelle épinière. Le corps cellulaire des neurones se trouve dans les ganglions des racines rachidiennes postérieures.

Les nocicepteurs cutanés sont très nombreux (200/cm²). La majorité correspond à des nocicepteurs polymodaux C et A δ qui répondent à des stimuli variés (thermique, mécanique, chimique). Plus rares sont les nocicepteurs A δ répondant aux stimulations mécaniques et thermiques froides. Des fibres C distinctes non connectées à des nocicepteurs polymodaux peuvent être à l'origine des sensations de froid ou de chaleur. On rattache la douleur aiguë rapide à l'activation des fibres A δ alors que la douleur retardée correspond à l'activation des fibres C. Les champs récepteurs de ces différentes fibres (C et A δ) se recouvrent et la stimulation même punctiforme peut stimuler un ensemble de fibres. Les fibres C sont majoritaires puisqu'elles représentent 80 % des fibres afférentes cutanées et la quasi-totalité des afférences viscérales. Les nocicepteurs sont également différents selon qu'il s'agit de peau glabre ou non. Au niveau musculaire, articulaire et viscéral, il existe chez l'animal des récepteurs polymodaux A δ et C répondant à des stimulations thermiques et mécaniques, mais leur caractère nociceptif n'est pas démontré. Les terminaisons nerveuses viscérales sont sensibles à d'autres types de stimulations (mécanique par distension ou spasme).

Les mécanismes de la transduction au niveau du récepteur périphérique sont partiellement connus. Les nocicepteurs peuvent être activés par des stimuli thermiques, mécanique ou chimique. Des flux transmembranaires d'ions semblent être à l'origine de l'apparition d'un potentiel d'action. La réactivité de ce système peut se modifier essentiellement à la suite d'une modification de l'environnement tissulaire. Il a été montré que certaines substances étaient *algogènes* (sérotonine, bradykinine, ions H⁺ et K⁺) déclenchant l'influx alors que d'autres sont *sensibilisatrices* (prostaglandines, leucotriènes, histamine). Enfin la substance P libérée par les terminaisons nerveuses aussi bien en périphérie qu'au niveau central a des propriétés vasodilatatrices qui favorisent l'exsudation plasmatique. Le Nerve Growth Factor s'accroît fortement lors d'une inflammation périphérique ou d'un traumatisme tissulaire. Il stimule la dégranulation des mastocytes et favorise la libération périphérique de peptides (substance P et CGRP). Ainsi, les nocicepteurs vont répondre différemment à un stimulus mécanique ou thermique après création d'une lésion tissulaire. La réduction du seuil, la réponse plus importante à une stimulation supraliminaire, la latence réduite du premier influx, des décharges persistantes après une stimulation prolongée ou des décharges

spontanées traduisent la sensibilisation périphérique du système. Il existe de plus des récepteurs silencieux décrits au niveau articulaire ou viscéral qui ne déchargent que lors d'une inflammation. Ces nocicepteurs une fois activés participeraient au phénomène d'allodynie et d'hyperalgésie.

- *Mécanismes centraux de l'hyperalgésie*

Les mécanismes centraux de l'hyperalgésie sont de mieux en mieux connus et seraient en réalité très proches pour *différents types de douleurs, qu'elles soient inflammatoires ou neuropathiques*. Les sensations douloureuses à type d'allodynie et d'hyperalgésie seraient en relation avec un état d'hyperexcitabilité des neurones nociceptifs, notamment de la corne postérieure de la moelle épinière. Les activations des fibres afférentes nociceptives (A δ et C) provoquent l'excitation de neurones spinaux situés dans les couches superficielles et profondes de la corne dorsale de la moelle, par la libération de neurotransmetteurs qui ne sont pas moins d'une vingtaine et qui participent à cette hyperexcitabilité centrale. Parmi ces substances, citons le glutamate qui par l'intermédiaire de ses récepteurs postsynaptiques spécifiques ionotropiques et métabotropiques, augmente la fréquence de décharge des neurones postsynaptiques. Le récepteur N-méthyl-D-Aspartate (NMDA) a particulièrement retenu l'attention. A l'état basal, il est inactif et son canal est obstrué par les ions magnésium. A la suite d'un stimulus nociceptif intense et répété, la dépolarisation du neurone conduit à l'ouverture du canal ionique associé au récepteur NMDA et à l'entrée massive de calcium dans la cellule. La forte concentration de calcium intracellulaire active notamment 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. 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. Par ailleurs, les prostaglandines créent une dépolarisation des membranes cellulaires postsynaptiques, rendant ainsi les neurones postsynaptiques plus facilement excitable, en réduisant les influences inhibitrices sur ces neurones comme celles exercées par les interneurons inhibiteurs gabaergiques et glycinergiques en inhibant directement le GABA et la glycine au niveau de leurs récepteurs respectifs via les récepteurs EP2. 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, ou des récepteurs tel que le récepteur trkB sur lequel ce dernier agit. Ces protéines ainsi synthétisées sont responsables d'activations cellulaires à long terme à l'origine d'une neuroplasticité centrale qui pourrait expliquer la chronicisation des douleurs post-chirurgicales et les phénomènes de mémorisation de la douleur.

Les opioïdes qui sont prescrits très largement en per comme en postopératoire chez le patient de chirurgie expose aussi à une hyperalgésie qualifiée *d'hyperalgésie induite par les opioïdes (HAIO)*. Les opioïdes sont responsables de deux phénomènes, la tolérance qui est un effet pharmacologique avec nécessité d'augmenter les doses pour avoir le même effet et une sensibilisation du système nerveux central appelée hyperalgésie induite par les opioïdes (HAIO). Les mécanismes de l'HAIO sont assez similaires à ceux de l'hyperalgésie centrale secondaire à une stimulation nociceptive avec une activation du système pronociceptif comme le récepteur N-méthyl-D-Aspartate (NMDA). Les facteurs déterminants dans l'effet des opioïdes sur la sensibilisation du système nerveux central sont la dose cumulée avant tout, l'activité intrinsèque qui est inversement proportionnelle au phénomène de tolérance. En revanche, la durée de perfusion n'est pas déterminante pour l'apparition de cette HAIO. Enfin un sevrage rapide a été montré comme majorant l'HAIO par le rémifentanil dans des travaux in vitro et chez le volontaire sain. Des caractéristiques génétiques concernant la COMT est un facteur exposant plus à l'HAIO.

La *tolérance aux opioïdes* peut s'installer sans hyperalgésie est recouvre des mécanismes à la fois internes au système opioïde (phosphorylation, internalisation des récepteurs opioïdes) et des mécanismes d'activation de système pronociceptif similaires à ceux de l'HAIO comme le système NMDA, la libération de dynorphine, une facilitation descendante. Cette tolérance apparaît très tôt chez le volontaire sain [8] et peut se prolonger pendant 24 heures chez le patient chirurgical [9].

Quelles conséquences cliniques de l'hyperalgésie ?

Hyperalgésie ou douleur préopératoire exposent le malade à une douleur plus intense

La douleur préopératoire semble conditionner une hyperalgésie postopératoire plus importante [10]. Étant donné que la présence d'une douleur chronique préopératoire s'associe à une probable sensibilisation centrale, il n'est pas étonnant que la douleur préopératoire puisse influencer le développement d'une hyperalgésie postopératoire plus importante [10]. De façon réciproque, l'hyperalgésie primaire avant chirurgie de prothèse totale de genou est prédictive de l'intensité de la douleur postopératoire [11]. Ceci permet d'insister sur le rôle de la sensibilisation périphérique sur la majoration de la douleur après chirurgie. L'implication clinique est qu'un patient douloureux ou ayant une hyperalgésie préopératoire est un patient exposé à une douleur postopératoire plus

intense. Il faut ajouter le rôle possible d'une consommation morphinique préopératoire qui expose le patient à une surconsommation morphinique postopératoire d'une part du fait de sa douleur d'autre part du fait d'une tolérance aux morphiniques

Une hyperalgésie postopératoire est prédictive d'une douleur aiguë intense

L'hyperalgésie secondaire postopératoire autour d'une cicatrice a été trouvée corrélée avec la dose consommée de morphine en PCA, et était toujours présente 3 mois après la chirurgie chez 34 des 45 malades étudiées [12]. Comme la douleur postopératoire, la surface d'allodynie péricatrichielle est très variable d'un malade à l'autre pour un même type de chirurgie, et il semble exister une relation entre l'étendue de l'allodynie péricatrichielle et la sévérité de douleur postopératoire provoquée par exemple au mouvement [2].

Une hyperalgésie postopératoire est prédictive d'une douleur chronique post-chirurgicale

Il semble exister une relation entre la surface d'allodynie péricatrichielle, témoin de l'hyperalgésie postopératoire et la survenue de douleurs persistantes 6 mois après une chirurgie [13, 14]. De la même manière, la relation mise en évidence entre le seuil nociceptif préopératoire du membre et le développement de douleurs de moignons et douleurs de membre fantôme 1 semaine après une amputation, est également en faveur du rôle déterminant de la sensibilisation centrale périopératoire dans le développement de douleurs chroniques post-chirurgicales [15].

Comment éviter l'hyperalgésie postopératoire

Facteurs chirurgicaux

La réduction du traumatisme chirurgical et l'absence de lésion nerveuse peuvent permettre de réduire le risque d'hyperalgésie. Il ne faut pas négliger la possibilité d'une abstention chirurgicale pour une chirurgie fonctionnelle dont les conséquences peuvent être importantes

Prévention pharmacologique

- L'anesthésie locorégionale

La péridurale peut parfois limiter hyperalgésie et douleur chronique post-chirurgicale. L'anesthésie locorégionale (ALR), par le blocage des influx nociceptifs périphériques, permet d'atténuer la sensibilisation centrale périopératoire. Lavand'homme et al [16] ont récemment démontré qu'une anesthésie péridurale peropératoire 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, qu'une anesthésie péridurale limitée à la période peropératoire était aussi efficace qu'une anesthésie péridurale per et postopératoire. Il s'agit là d'une belle démonstration de l'effet préemptif de la péridurale qui a d'ailleurs été identifié dans une revue quantifiée récente [17]. Par ailleurs, d'autres auteurs ont retrouvé une incidence de douleurs chroniques post-chirurgicales moins fréquente chez des patients opérés de chirurgie thoracique et bénéficiant d'une anesthésie péridurale avec des anesthésiques locaux en périopératoire [18, 19]. Il faut savoir aussi que l'utilisation de l'analgésie péridurale a permis de réduire la réponse inflammatoire générale reflétée par une élévation des cytokines pro inflammatoires circulantes.

L'ALR peut être insuffisante pour prévenir et/ou traiter la sensibilisation centrale et par suite éviter la constitution de douleurs chroniques post-chirurgicales : 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 bocage incomplet des afférences nociceptives notamment vis-à-vis des stimulations à hautes fréquences — enfin, les afférences nociceptives peuvent se propager indépendamment de la moelle épinière via les nerfs phrénique et vague dans la chirurgie tronculaire. Ainsi, l'effet préventif de la péridurale n'a pas été confirmé pour la prévention des douleurs de membre fantôme après amputation.

Les blocs nerveux périphériques peuvent réduire l'hyperalgésie primaire. L'inflammation du site opératoire reste un déterminant important de la douleur postopératoire. Certains arguments obtenus chez l'animal suggèrent que les anesthésiques locaux par voie tronculaire peuvent réduire l'inflammation. Un travail récent chez l'homme opéré a permis de montrer qu'un bloc fémoral / sciatique permettait de réduire les signes cliniques d'inflammation après prothèse totale du genou [20]. Ces mêmes blocs n'avaient pas d'effet démontré sur les signes biologiques d'inflammation périphériques ou systémiques.

Enfin récemment une *infiltration* d'une cicatrice de lombotomie avec infusion continue d'anesthésique local a été montrée efficace sur la douleur postopératoire, l'hyperalgésie locale et la douleur prolongée à 1 mois [21].

- *Kétamine*
 - *La kétamine peropératoire*

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. Le magnésium crée un blocage physiologique voltage-dépendant du canal du récepteur.

Le magnésium quitte le canal du récepteur en cas de dépolarisation membranaire partielle à la suite de stimulations nociceptives fortes ou fréquentes, ce qui permet l'entrée de Ca^{++} dans la cellule. 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. Chez le volontaire sain, la kétamine et la morphine en association, abolissent le phénomène de « wind-up », tandis qu'ils 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.

De multiples méta-analyses récentes [22-26] ont montré que la kétamine avait un effet analgésique qui dépassait son effet pharmacologique car cet effet était encore présent après 5 demi-vies d'élimination. L'explication en est une analgésie préventive par une limitation de la sensibilisation du système nerveux. La kétamine à dose faible par voie IV diminue de manière importante l'hyperalgésie péricatricielle. Cet effet est très prolongé puisqu'il s'observe encore 4 jours après son arrêt [2]. Il s'associe à une réduction de la consommation postopératoire de morphine. Dans certaines études, les niveaux de douleur sont également diminués parfois de façon prolongée. Dans la méta-analyse de Elia et al. [25], il est précisé qu'une dose moyenne de 0,4 mg/kg de kétamine peropératoire permet de réduire en moyenne la consommation de morphine de 16 mg sur les première 24 heures. Le score de douleur est quant à lui réduit de 25% 6 heures après l'intervention et 20% 24 heures après l'intervention. Lors d'une utilisation peropératoire chez un patient anesthésié, 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 dépresseur respiratoire des morphiniques. On évalue à 1 patient sur 257 le risque d'apparition d'hallucinations [25]. Enfin, la kétamine semble également capable de prévenir la survenue de douleurs chroniques postchirurgicales [13, 14].

- *La kétamine postopératoire*

Une approche complémentaire peut être d'administrer de la kétamine chez le patient réveillé en postopératoire. Il peut s'agir d'une administration planifiée ou d'un traitement de secours. Il a été démontré que la kétamine en perfusion continue pouvait limiter l'hyperalgésie postopératoire [2] et également avoir un impact sur la récupération fonctionnelle après chirurgie orthopédique lourde [27]. La dose efficace de kétamine est très faible car un débit continu de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ permet déjà d'atteindre la concentration minimale efficace de 20 ng/ml. Cette administration continue postopératoire offre un surcroît d'analgésie et une réduction de l'incidence des nausées vomissements par rapport à la simple administration peropératoire. Une autre approche consiste à mélanger 1 mg de kétamine avec 1 mg de morphine pour chaque bolus dans une pompe PCA. L'effet analgésique paraît discutable et l'incidence des effets secondaires élevée.

On peut également proposer la kétamine en secours en cas d'échec du traitement antalgique classique. Il a été ainsi proposé d'utiliser la kétamine en salle de réveil lorsque la titration morphinique paraît insuffisante soit en bolus isolé soit en association avec la titration morphinique.

Cette administration postopératoire chez le patient réveillé expose néanmoins à 1 cas d'hallucination tous les 20-30 patients soit 8-13 fois plus que lors de l'administration peropératoire. De la même façon, l'administration de kétamine dans une pompe PCA expose à une incidence d'hallucination de 6% avec dans 2% des cas un arrêt du traitement.

- *Kétamine et opioïde*

L'association kétamine–morphine est particulièrement intéressante. En effet, 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. Une supra-additivité marquée a également été retrouvée entre la kétamine et la morphine dans un test orofacial à la capsaïcine chez le rat par la méthodologie des isobogrammes. 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.

- *Kétamine et tolérance morphinique*

Les bloqueurs NMDA ont également l'intérêt de prévenir et/ou de retarder la tolérance morphinique. En effet, le système glutaminergique est impliqué dans ce phénomène et notamment dans la tolérance aiguë. Cette tolérance aiguë morphinique s'associe à une allodynie et une hyperalgésie retardées, d'autant plus profondes et prolongées que la dose du morphinique est élevée, elle est prévenue par une préadministration d'un bloqueur NMDA. Un des mécanismes impliqués dans la tolérance aiguë morphinique est l'activation d'une protéine kinase C par les agonistes morphiniques μ avec pour conséquence une défixation du magnésium du récepteur NMDA via une phosphorylation des récepteurs NMDA. La résultante est une entrée massive de Ca^{++} .

L'hyperalgésie morphinique s'observe d'autant plus rapidement que le morphinique se dissocie rapidement du récepteur morphinique, comme le confirme l'observation d'un état d'hyperalgésie postopératoire après une anesthésie utilisant du rémifentanil [9]. Nous avons matérialisé cette hyperalgésie par la mise en évidence d'un accroissement de la zone d'hyperalgésie péricatriculaire à une stimulation provoquée mécanique de type statique utilisant les filaments de von Frey [28]. Ces états d'hyperalgésie après rémifentanil sont apparus après l'administration peropératoire de doses fortes de rémifentanil. Nous avons trouvé qu'une dose faible de kétamine peropératoire (bolus de

0,15 mg/kg suivi d'une perfusion de 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) permettait de réduire la consommation de rémifentanil peropératoire et de morphine postopératoire dans la chirurgie colorectale par laparotomie [9]. Elle abolissait également l'augmentation de la surface d'hyperalgésie péricatriculaire observée après des doses fortes de rémifentanil peropératoire [28].

- *Gabapentinoïdes*

- *Mécanismes d'action de la gabapentine et de la prégabaline*

La gabapentine a une action sur les canaux calciques voltage-dépendants. La gabapentine est un analogue structural de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), mais elle n'a pas d'action sur les récepteurs GABA_B ou d'autres récepteurs de neurotransmetteurs comme les récepteurs NMDA. Son mécanisme d'action principal est une fixation à la sous-unité $\alpha_2\delta$ des canaux calciques voltage-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.

- *Action analgésique de la gabapentine et de la prégabaline*

La gabapentine a initialement été proposée comme substance antiépileptique. Par la suite, des propriétés antihyperalgésiques et antiallodyniques ont été mises en évidence par de nombreuses études chez le volontaire sain. L'hyperalgésie induite par ce modèle est très proche de celle d'une incision chirurgicale. Parallèlement, elle s'est montrée efficace pour traiter les douleurs neuropathiques et les algodystrophies. Plus récemment, elle s'est avérée aussi efficace pour prévenir les douleurs postopératoires. Dans des chirurgies variées (mastectomie, hystérectomie par voie abdominale, cholécystectomie par coelioscopie, chirurgie du rachis, chirurgie arthroscopique), des méta-analyses suggèrent qu'une prémédication avec 1200 mg de gabapentine per os 2 heures avant la chirurgie, réduit la consommation de morphine de 30 à 60%, réduit la douleur spontanée et dans certains travaux la douleur provoquée.

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. Une recherche de l'ED50 chez l'homme a retrouvé une valeur de 22 mg/kg.

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 retrouvée chez l'animal. Cette interaction synergique peut s'expliquer par un blocage des phénomènes de tolérance aiguë morphinique.

Les données actualisées sur l'effet de la prégabaline, utilisant des données non publiées retrouvent avec un haut niveau de preuve l'absence d'effet de prévention de la douleur chronique post-chirurgicale [29].

- *Autres antihyperalgésiques*

Nous ne discuterons ici que des produits pour lesquels l'action antihyperalgésique a été mesurée chez l'homme en périopératoire. Les données chez l'animal et le volontaire sain concernent plus de produits mais ne nous paraissent pas extrapolable pour une perspective d'utilisation pratique chez le patient opéré.

- *Néfopam*

Le néfopam a une action sur les canaux calciques voltages dépendants présynaptiques. Il a donc potentiellement un impact sur les mécanismes centraux de l'hyperalgésie. Des données expérimentales animales non encore publiées suggèrent un effet antihyperalgésique puissant. Une seule étude chez l'homme a retrouvé en cas d'anesthésie au rémifentanil, un impact du néfopam peropératoire sur les besoins en morphine postopératoire qui suggère un effet antihyperalgésique du néfopam. D'autres travaux cliniques en cours devraient permettre d'affiner la compréhension de l'effet antihyperalgésique du néfopam.

- *Clonidine*

La clonidine intrathécale à forte dose (300 µg) a été montrée efficace sur l'hyperalgésie péricatriculaire mesurée après chirurgie colique. Cet effet sur l'hyperalgésie postopératoire s'associe comme pour la kétamine à un impact bénéfique sur l'incidence de la douleur chronique post-chirurgicale. Cette voie d'utilisation intrathécale ne rend pas l'utilisation de la clonidine très aisée

- *Lidocaïne intraveineuse*

Les anesthésiques locaux par voie péridurale ou sur les blocs nerveux périphériques ont un effet antihyperalgésique. La lidocaïne intraveineuse a été utilisée comme antalgique en périopératoire avec l'hypothèse d'un effet antihyperalgésique. Une seule étude chez l'homme a analysé l'effet de la lidocaïne sur l'hyperalgésie postopératoire en chirurgie orthopédique ; elle est négative.

- *Magnésium*

Le magnésium a un effet analgésique limité mais prolongé sur 24h avec une action d'épargne morphinique estimée à 10 mg.

Comment détecter les patients à risque

Grâce aux tests nociceptifs

Certains tests mesurant une hyperalgésie prédisent l'intensité de la douleur postopératoire. Dirks et al ont observé, chez des patientes opérées d'hystérectomie, une corrélation directe entre l'aire d'allodynie autour de la cicatrice abdominale et celle produite de façon expérimentale par une source de chaleur appliquée sur la face antérieure de la cuisse, ce qui suggère que les mécanismes à l'origine de ces allodynies cliniques ou expérimentales sont similaires. L'importance de la douleur postopératoire semble pouvoir être prédite en préopératoire par le niveau de douleur ressentie par le patient lors d'une stimulation thermique de 48° en préopératoire.

Grâce à des critères cliniques

Les patients exposés cliniquement à une hyperalgésie intense sont ceux ayant une chirurgie majeure, les patients présentant une douleur préopératoire en particulier neurologique et les patients utilisant un traitement opioïde préopératoire.

Recommandations de la Sfar concernant l'hyperalgésie postopératoire

Gestion des opioïdes et kétamine

A la suite des données discutées plus haut, dans la réactualisation des recommandations pour la prise en charge de la douleur postopératoire publiées en 2008 [30], il est recommandé de limiter la consommation d'opioïdes peropératoires afin de réduire le risque de tolérance aiguë à la morphine en postopératoire immédiat ; durant l'anesthésie, les règles d'administration de la kétamine recommandées sont les suivantes : bolus peropératoire compris entre 0,15 et 0,50 mg/kg suivi d'un relais à la dose de 0,125 à 0,25 mg/kg par heure en cas de chirurgie supérieure à deux heures. La perfusion sera arrêtée 30 minutes avant la fin de l'anesthésie. Au cours d'une anesthésie générale, il est recommandé d'administrer le premier bolus de kétamine après l'induction, afin d'éviter les effets indésirables psychodysléptiques ; dans la période postopératoire, il n'est pas recommandé d'utiliser l'association morphine et kétamine dans la PCA. Dans la réactualisation de 2016, il est confirmé que La kétamine reste l'anti hyperalgésique de choix. C'est le seul antihyperalgésique qui a montré un intérêt à la fois à court et long terme.

Utilisation des gabapentinoïdes

D'après la réactualisation de 2016, l'utilisation systématique des gabapentinoïdes en périopératoire n'est pas recommandée. Il est précisé par ailleurs qu'on ne dispose pas de preuves sur l'intérêt d'associer plusieurs anti-hyperalgésiques

Conclusion

L'hyperalgésie reflet de la sensibilisation du système nerveux est intimement liée à l'intensité de la douleur postopératoire et au développement de la douleur chronique post chirurgicale. Son évaluation postopératoire et/ou préopératoire peut permettre de mieux comprendre les mécanismes de la douleur postopératoire et de son éventuelle persistance. Les substances antihyperalgésiques comme la kétamine ont un profil d'action intéressant, elles préviennent l'hyperalgésie postopératoire et réduiraient l'incidence des douleurs chroniques post-chirurgicales.

Références

1. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain Suppl. 1986;3:S1-226.
2. 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(9):1124-32.
3. McConaghy PM, McSorley P, McCaughey W, Campbell WI. Dextromethorphan and pain after total abdominal hysterectomy. Br J Anaesth. 1998;81(5):731-6.
4. Eisenberg E, Pultorak Y, Pud D, Bar-El Y. Prevalence and characteristics of post coronary artery bypass graft surgery pain (PCP). Pain. 2001;92(1-2):11-7.
5. Kavanagh BP, Katz J, Sandler AN, Nierenberg H, Roger S, Boylan JF, et al. Multimodal analgesia before thoracic surgery does not reduce postoperative pain. Br J Anaesth. 1994;73(2):184-9.
6. Tverskoy M, Cozacov C, Ayache M, Bradley EL, Jr., Kissin I. Postoperative pain after inguinal herniorrhaphy with different types of anesthesia. Anesth Analg. 1990;70(1):29-35.
7. 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(2):117-21.
8. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. Anesth Analg. 1998;86(6):1307-11.

9. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000;93(2):409-17.
10. Wilder-Smith OH, Tassonyi E, Arendt-Nielsen L. Preoperative back pain is associated with diverse manifestations of central neuroplasticity. *Pain*. 2002;97(3):189-94.
11. Martinez V, Fletcher D, Bouhassira D, Sessler DI, Chauvin M. The evolution of primary hyperalgesia in orthopedic surgery: quantitative sensory testing and clinical evaluation before and after total knee arthroplasty. *Anesth Analg*. 2007;105(3):815-21.
12. 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(1-2):19-24.
13. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain*. 2001;92(3):373-80.
14. Eisenach JC. Preventing chronic pain after surgery: who, how, and when? *Reg Anesth Pain Med*. 2006;31(1):1-3.
15. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Jensen TS. Relationship between mechanical sensitivity and postamputation pain: a prospective study. *Eur J Pain*. 2000;4(4):327-34.
16. 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(4):813-20.
17. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005;100(3):757-73, table of contents.
18. Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J, Carson KA, Kent L, Malayaman N, et al. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology*. 2002;97(5):1234-44.
19. Senturk M, Ozcan PE, Talu GK, Kiyani E, Camci E, Ozyalcin S, et al. The effects of three different analgesia techniques on long-term postthoracotomy pain. *Anesth Analg*. 2002;94(1):11-5, table of contents.
20. Martin F, Martinez V, Mazoit JX, Bouhassira D, Cherif K, Gentili ME, et al. Antiinflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery: clinical and biologic evaluation. *Anesthesiology*. 2008;109(3):484-90.
21. Capdevila X, Moulard S, Plasse C, Peshaud JL, Molinari N, Dadure C, et al. Effectiveness of Epidural Analgesia, Continuous Surgical Site Analgesia, and Patient-Controlled Analgesic Morphine for Postoperative Pain Management and Hyperalgesia, Rehabilitation, and Health-Related Quality of

- Life After Open Nephrectomy: A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Anesth Analg.* 2017;124(1):336-45.
22. McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg.* 2004;98(5):1385-400, table of contents.
23. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology.* 2005;102(1):211-20.
24. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg.* 2004;99(2):482-95, table of contents.
25. Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain - a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain.* 2005;113(1-2):61-70.
26. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD004603.
27. 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(2):475-80.
28. Joly V, Richebé 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(1):147-55.
29. Martinez V, Pichard X, Fletcher D. Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain. Systematic review with a meta-analysis of randomized trials. *Pain.* 2017.
30. Expert panel guidelines (2008). Postoperative pain management in adults and children. SFAR Committees on Pain and Local Regional Anaesthesia and on Standards. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009;28(4):403-9.