



Thèse

2020

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

Validation externe d'un score basé sur 3 questions simples pour prédire la  
survenue de douleurs sévères post-césarienne

---

Mercier, Yannick

**How to cite**

MERCIER, Yannick. Validation externe d'un score basé sur 3 questions simples pour prédire la survenue de douleurs sévères post-césarienne. Doctoral Thesis, 2020. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:144106

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:144106>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:144106](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:144106)



Section de *médecine Clinique,*  
*Fondamentale, ou Dentaire*  
Département de médecine aigue  
Service d'anesthésiologie

Thèse préparée sous la direction du Chargé de cours Docteur Benno REHBERG-KLUG et la codirection du Professeur Georges SAVOLDELLI

---

## **Validation externe d'un score basé sur 3 questions simples pour prédire la survenue de douleurs sévères post-césarienne**

Thèse  
présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine  
par

**Yannick MERCIER**

de  
Saignelégier (JU)

Thèse n° **10990**

Genève

2020



**UNIVERSITÉ  
DE GENÈVE**

**FACULTÉ DE MÉDECINE**  
Secrétariat des étudiants



# DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

**Yannick MERCIER**

originaire de Saignelégier (JU), Suisse

Intitulée :

## **Validation externe d'un score basé sur 3 questions simples pour prédire la survenue de douleurs sévères post- césarienne**

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par-là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 14 mai 2020

Thèse n° **10990**

Cem Gabay

Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>4</b>
1.1	Histoire et prévalence	4
1.2	Césarienne et douleur postopératoire	5
1.3	Douleur chronique et dépression	5
1.4	Approche actuelle universelle	6
1.5	Approche individualisée	7
<b>2</b>	<b>Hypothèse</b>	<b>9</b>
2.1	Le score simple développé par Peter Pan	9
2.1.1	Méthodologie de l'étude de Peter Pan	9
2.1.2	Validation du score	10
<b>3</b>	<b>Vérification de notre hypothèse</b>	<b>11</b>
3.1	Objectifs de la validation sur notre cohorte	11
3.2	Méthodologie	12
3.2.1	Recrutement	12
3.2.2	Déroulement de l'intervention	14
3.2.3	Phase postopératoire	15
3.2.4	Méthode statistique	15
3.3	Résultats	16
3.3.1	Analyse descriptive	16
3.3.2	Objectif principal : capacité de prédiction du score pour identifier les personnes qui auront des douleurs sévères ( $VAS \geq 70$ ),	23
3.3.3	Objectifs secondaires	25
3.3.4	Objectif secondaire bis : Évaluer la performance des autres facteurs prédicteurs saisis dans l'étude MOTAP	28
<b>4</b>	<b>Discussion</b>	<b>30</b>
4.1	Validation du score de Peter Pan dans notre échantillon	30
4.1.1	Démographie et comparabilité des échantillons entre l'étude de Pan et al. et MOTAP	30
4.1.2	Analyse des différents items composants le score de Peter Pan dans notre cohorte	31
4.1.3	Corrélation entre le score de Peter Pan et l'issue primaire	31
4.1.4	Prédiction et discrimination des parturientes qui auront le plus de douleur	32
4.1.5	Notre cohorte se comporte différemment de celle de l'étude de Peter Pan et le modèle (score) est rendu inexploitable	32
4.1.6	Le modèle développé par Pan et al., bien que vérifié dans une cohorte de validation n'est pas véritablement valable et fonctionnel	34
4.2	Objectifs secondaires	35
4.2.1	Capacité de prédiction du score pour une issue cumulée entre douleur au repos > 30 (0-100) ou douleur aux mouvements > 50 (0-100) à 24 h postopératoires	35
4.2.2	Capacité de prédiction du score pour l'occurrence d'une douleur persistante (chronique) à trois mois	36

4.3	Objectif secondaire bis : Evaluer la performance des autres facteurs prédictors saisis dans l'étude MOTAP .....	36
5	<i>Conclusion et recommandations</i> .....	37
6	<i>Bibliographie</i> .....	39

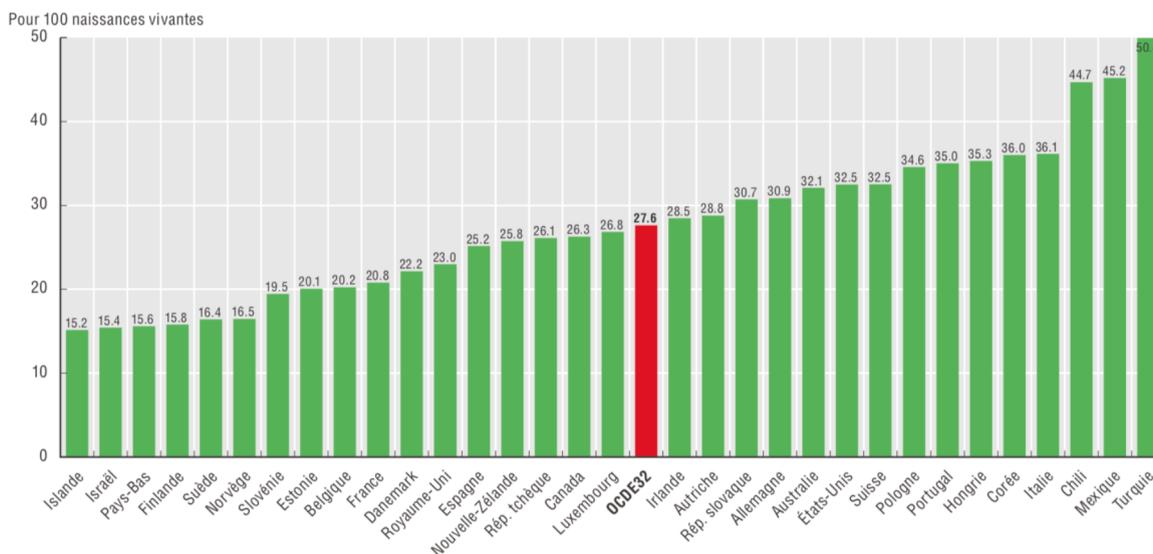
# 1 Introduction

## 1.1 Histoire et prévalence

La césarienne est une intervention pratiquée depuis de nombreux siècles. Absente de l'arsenal thérapeutique au temps de l'Égypte ancienne d'après les études des corps momifiés <sup>1</sup>, cette intervention est décrite pour la première fois dans la période de la Rome antique <sup>2</sup>. D'abord pratiquée sur la parturiente décédée afin de donner une chance de survie à l'enfant à naître, ce n'est que durant le XVI<sup>ème</sup> siècle que les premières descriptions de la césarienne pratiquée sur une femme vivante sont retrouvées <sup>3</sup>. Avec l'avènement de l'anesthésie entre la première moitié du XIX<sup>ème</sup> siècle et le début du XX<sup>ème</sup>, la pratique est devenue plus acceptable et a permis son développement. Ce n'est que dans les années 1930 que les progrès médicaux et scientifiques de l'obstétrique et de l'anesthésie conduiront à une diminution de la mortalité à la fois maternelle et néonatale. Outre les avancées techniques et pharmacologiques, la bonne indication et la bonne pratique de la césarienne participent à l'amélioration du pronostic de la prise en charge de l'accouchement et de ses complications.

De nos jours la situation est paradoxale car le taux de césarienne ne cesse d'augmenter pour atteindre un niveau qui ne peut plus être scientifiquement ou médicalement justifié par une diminution de la morbi-mortalité <sup>4,5</sup>. En d'autres termes, dans certains pays industrialisés dont la Suisse, la césarienne est en train de devenir un risque plutôt qu'un bénéfice en santé publique (tableau 1). L'OMS a, du reste, réagi en 2015 sur le sujet en estimant que le taux « idéal » de césarienne se situe pour la population générale entre 10 et 15 % <sup>5</sup>.

**Tableau 1** : taux de césarienne par 100 naissances vivantes. Source panorama 2015 OCDE



Quoiqu'il en soit, la prévalence des césariennes est importante en Suisse et concerne un tiers des naissances tout en continuant d'augmenter en dépit des recommandations de l'OMS. L'âge des parturientes, le recours plus fréquent à la procréation assistée avec son lot de grossesses multiples, l'apparition des césariennes dites « de confort » sont, entre autres, une partie des explications du phénomène. Sans oublier évidemment qu'un antécédent de césarienne et déjà en soit une indication relative à une césarienne future.

On peut donc affirmer que la prévalence des césariennes est importante et en augmentation et qu'il s'agit donc d'un sujet d'importance en santé publique.

## **1.2 Césarienne et douleur postopératoire**

La césarienne est une opération réputée pour provoquer des douleurs d'intensité modérée en phase postopératoire. En effet il est aisé d'imaginer que la peau, le tissu sous-cutané coupés pour l'incision de Pfannenstiel, que la musculature réclinée et meurtrie sont générateurs de douleurs au niveau de la paroi abdominale, gênantes aux mouvements, à la toux et lorsque l'on porte son nouveau-né. Il faut également tenir compte des douleurs plus viscérales des incisions péritonéales et des tranchées, douleurs utérines bien connues, provoquées par la contraction utérine générée lors de l'allaitement (sécrétion d'ocytocine) et souvent exacerbées après césarienne.

Il n'existe relativement peu de travaux qui analysent de façon quantitative et qualitative la douleur post accouchement et post césarienne. Eisenach et al.<sup>6</sup> ont réalisé une étude de cohorte prospective sur deux centres aux États-Unis et ont trouvé qu'environ 11% des accouchements conduisent à des douleurs décrites comme sévère par les patientes. D'une façon plus pragmatiques les auteurs ont montré que dans 85% des césariennes les patientes estiment que la douleur a interféré avec au moins un des éléments de l'activité quotidienne comme la déambulation, l'humeur, le sommeil et la faculté de concentration<sup>6</sup>. Il est également important d'avoir à l'esprit que les femmes qui viennent de mettre un enfant au monde ne sont pas enclines à traiter pharmacologiquement leur douleur de façon musclée, préférant souvent « serrer les dents » que prendre le risque largement surestimé « d'intoxiquer » leur progéniture par l'allaitement. Les médicaments de type opioïdes sont souvent laissés sur la table de nuit. Marcus et al.<sup>7</sup> l'ont mis en évidence en comparant l'antalgie postopératoire après césarienne et après hystérectomie. Les patientes après césariennes souffrent plus et prennent moins d'opiacés. Il faut toutefois noter que, selon les auteurs, la responsabilité de cette gestion moins performante de la douleur est partagée entre les soignants (médecin et infirmières) et les patientes.

En somme, la césarienne est une intervention générant des douleurs postopératoires d'intensité modérée mais non sans conséquences pour la mère. De plus, la prise en charge médicale dans ce domaine a un potentiel d'amélioration non négligeable.

## **1.3 Douleur chronique et dépression**

Dans l'étude citée précédemment, Eisenach et al., ont également confirmé un lien entre l'intensité de la douleur postopératoire, l'installation d'une douleur chronique et un trouble de l'humeur de type dépression<sup>6</sup>. Ainsi les femmes qu'ils ont observées décrivant des douleurs sévères ont 2,5 fois plus de risque de développer un état douloureux chronique à trois mois et 3 fois plus de risque de dépression que les patientes ayant moyennement souffert dans la phase postopératoire immédiate. Il s'agit d'un facteur de risque indépendant. Les études montrent en général une prévalence de douleur chronique variant en 6 et 18% après césariennes et retrouvent souvent la douleur aiguë comme facteur de risque indépendant<sup>8,9,10</sup>. D'autres facteurs de risques ont également été mis en évidence, un antécédent de douleur chronique, une anesthésie générale (comme type d'anesthésie) et un état anxieux important préalable. Les personnes souffrant de douleurs chroniques ont également un fonctionnement de la vie quotidienne altéré<sup>9</sup>.

Le lien étroit qui existe entre douleur chronique et dépression est souligné dans plusieurs études<sup>6,10</sup>. Les conséquences potentielles pour une jeune maman sont évidemment importantes. Il en va de même pour le développement cognitif et comportemental de leur enfant. Evans et al. ont ainsi pu démontrer que les enfants de mères souffrant de douleurs chroniques avaient plus de risque de dépression, d'anxiété, de comportement agressif que le groupe contrôle<sup>11</sup>. Le lien était déjà connu entre la dépression post-partum et les troubles du développement chez l'enfant au niveau du langage et même du quotient intellectuel<sup>12</sup>.

Il semble donc évident que les interactions, douleur aiguë, douleur chronique, dépression et troubles du développement ou de comportement chez les enfants sont suffisamment bien étayées et suffisamment préoccupantes en termes de santé publique pour que la problématique représente un sujet d'intérêt de recherche et de prévention.

#### 1.4 *Approche actuelle universelle*

Depuis les années quatre-vingt de nombreuses publications scientifiques se sont intéressées à la problématique du traitement de la douleur pendant et après les césariennes. Depuis 2010 plus de 200 articles scientifiques sortent chaque année sur le sujet, sans pour autant que la pratique habituelle dans la majorité des pays industrialisés ait fondamentalement changé durant cette même période. On peut donc en déduire qu'il n'y pas eu de véritable révolution ou de percée majeure dans la compréhension, l'approche et la prise en charge des patientes. Notre héritage actuel tient des recherches et des recommandations établies dans les années 1980 et 1990. En premier lieu la stratégie principale a été de démontrer la supériorité en termes de mortalité et morbidité maternelle de l'anesthésie spinale par rapport à l'anesthésie générale dans le contexte de la césarienne. Plusieurs études rétrospectives aux États-Unis ont démontré une différence en termes de mortalité en défaveur de l'anesthésie générale déjà dans les années 90 sur des données des années 80<sup>13,14</sup> (méthodologie discutable et discutée<sup>15</sup>). Pour les césariennes programmées ou urgentes, lorsqu'une péridurale n'est pas en place et que le temps le permet, l'approche considérée comme le gold standard de nos jours consiste en la prise en charge suivante<sup>16-22</sup> :

- B Une anesthésie spinale contenant un anesthésique local hyperbare (typiquement de la bupivacaine 0.5 %), un opiacé de durée intermédiaire faiblement dosé (fentanyl ou sufentanil)<sup>16,18</sup> et de la morphine très faiblement dosée (entre 80 et 200  $\mu$ g)<sup>18-21</sup>.
- B Une antalgie postopératoire multimodale avec le plus souvent du paracétamol et des anti-inflammatoires non stéroïdiens en systématique et des opiacés en réserve<sup>22</sup>.

Les opiacés en injection intrathécale sont utilisés de façon très large depuis les années 1980<sup>21</sup>. La première molécule utilisée a été la morphine qui, du fait, de la présence d'effets secondaires dose-dépendants importants comme la sédation, les nausées et vomissements et la dépression respiratoire (la morphine se redistribue de façon importante dans le liquide céphalo-rachidien, notamment rostralement et diffuse lentement hors de l'espace intrathécal augmentant ainsi à la fois l'étendue de son effet et sa durée d'action) a été réduite à des doses très faibles. Les nouveaux opiacés de synthèse ont alors trouvé leur place de par leur profil moins hydrophile que la morphine, diminuant ainsi la redistribution rostrale et la durée d'action (de l'effet recherché et des effets secondaires)<sup>21</sup>.

Cette approche « one size fits all », bien que très bonne dans la majorité des cas, n'est pas toujours satisfaisante puisqu'elle ne traite pas de façon optimale les patientes aux extrémités de la courbe de Gauss, à savoir d'un côté celles qui n'auraient pas eu besoin du traitement et qui ne souffrent que des effets secondaires et de l'autre côté les patientes insuffisamment traitées et présentant des douleurs postopératoires aiguës sévères.

## 1.5 Approche individualisée

L'idéal serait bien évidemment d'avoir un traitement antalgique efficace, bien toléré, sans effet secondaire, sans passage dans le lait maternel et si possible bon marché. Comme ce traitement n'existe pas (encore), l'idéal serait d'identifier les personnes qui auront besoin d'un traitement plus conséquent de celles qui n'en auront pas besoin et qui ne souffriront donc que des effets secondaires sans réel bénéfice.

Dans l'optique d'améliorer la prise en charge de la douleur postopératoire dans le contexte de la césarienne, un des éléments clés réside dans la stratification du risque de survenue et de l'intensité pour chaque patiente. Cette évaluation doit être faite en préopératoire préférentiellement puisqu'une partie importante de la stratégie anesthésique potentielle en matière de traitement antalgique précède le coup de bistouri. La seule prise en charge post opératoire sur mesure (par exemple en prescrivant une montée en puissance progressive des médicaments antalgiques en réserve) ne suffit pas. Les informations obtenues durant l'intervention comme sa durée et les complications, ainsi que celles évaluées durant la phase postopératoire comme la mesure de la douleur sont bien évidemment très importantes voire capitales cependant elles ne précèdent pas, par essence, le moment de l'induction de l'anesthésie durant lequel des actions anticipatrices efficaces sont possibles.

Comme précisé plus haut ce moyen de stratification préopératoire doit être simple, sûr, rapide, fiable (reproductible) et idéalement peu ou non invasif.

Une abondante littérature existe concernant les facteurs de prédictions indépendants de la survenue de douleur dans la phase postopératoire dans de nombreux actes chirurgicaux et interventionnels<sup>23-33</sup>. Un résumé est présenté dans le tableau 2. Il est même possible de démontrer que lorsqu'un patient décrit une douleur de plus que 20 (sur une échelle 0-100) à l'insertion du cathéter veineux périphérique cette personne a 3,4 fois plus de risque d'avoir une douleur postopératoire définie comme sévère (ici le critère est >40/100)<sup>33</sup>.

**Tableau 2** : Liste des facteurs de prédiction de la survenue de douleur postopératoire indépendants reconnus

<b>Facteurs liés aux patients</b>	<b>Facteurs liés à l'intervention</b>
B Anxiété	B Type de chirurgie
B Détresse psychologique	B Chirurgie oncologique
B Présence de douleur préopératoire	B Durée de la chirurgie
B Jeune âge	B Antécédent d'intervention chirurgicale
B Genre	B Technique d'anesthésie (régionale versus générale)
B Sensibilité à la douleur en général	
B Douleur attendue (par le patient)	
B Douleur attendue (par le clinicien)	
B Stratégie de coping (faire face)	
B Utilisation préopératoire d'antalgiques	
B Score ASA	
B Indice de masse corporelle	
B Niveau d'éducation	
B Hypervigilance	

Ip et al.<sup>23</sup>, ont réalisé une revue systématique en 2009 qui montre des résultats contradictoires s'agissant de certains indicateurs comme l'âge, le genre, le niveau d'éducation et le BMI. Les auteurs concluent qu'il peut s'agir de problèmes méthodologiques et de biais dans les différentes études qu'ils ont intégrées dans leur analyse. Quoiqu'il en soit certains facteurs comme le type de chirurgie, la présence d'une douleur préexistante, l'anxiété et la détresse psychologique ont une grande capacité prédictive (relation plus puissante) de la survenue de douleurs importantes en phase post-opératoire<sup>23</sup>.

En plus de ces facteurs, des tests physiques (Quantitative sensory testing (QST)) comme la stimulation sensitive à la douleur par vibration, électricité, température, pression, tonalité audio ainsi que des questionnaires d'évaluation psychométriques (State Trait Anxiety Inventory, Hospital Anxiety Depression Scale et Pain catastrophizing scale) ont été utilisés et démontrés capables de discrimination entre les sujets susceptibles de présenter des douleurs postopératoires importantes et les autres<sup>20</sup>.

Plus spécifiquement concernant les césariennes, Pan et al.<sup>28</sup> ont recherché s'il était possible d'être plus précis dans la prédiction de la survenue de douleurs postopératoires intenses à l'aide de multiples variables élaborées à partir de tests physiques (seuil de la douleur et sensation désagréables à la stimulation thermique, mesure préopératoire de la pression sanguine, durée opératoire et niveau du bloc moteur (induit par la rachianesthésie) lors de l'incision) et psychologiques (douleur préexistante et douleur attendue entre 0 et 100). Cette étude démontre surtout que les facteurs indépendants pris isolément sont peu discriminants voire même totalement inutiles pour certains même si ces derniers sont identifiés dans la littérature. Enfin, les auteurs démontrent qu'un modèle composite utilisant de multiples variables a plus de chance de déterminer avec une meilleure précision le risque de survenue de douleur postopératoire. La corrélation est en effet meilleure puisque les auteurs affirment pouvoir identifier 20 à 28% de la variance dans la survenue de la douleur aigüe. Cependant c'est au prix de multiples désagréments pour les patientes et représente une grande consommation de temps pour les cliniciens et les patientes. Pan et al. vont plus loin dans l'analyse des enseignements qu'ils tirent de cette étude. Ils ont pu démontrer que 3 facteurs simples contribuent fortement à leur modèle de prédiction d'occurrence de la douleur aigüe post-césarienne ; l'anxiété, la douleur postopératoire attendue par le patient et la consommation d'antalgique attendue par le patient. Forte de ce constat l'équipe a réalisé une autre étude afin d'évaluer ces trois facteurs<sup>34</sup>. C'est le modèle et le score de cette dernière étude que nous aimerions valider sur notre propre cohorte et que nous proposons de discuter ci-dessous. Dans son étude, Pan ajoute également un quatrième facteur, obtenu par un test physique de détermination du seuil expérimental de douleur. En lieu et place d'utiliser de l'eau chaude (stimulus thermique) il propose de réaliser des stimulations sonores. Ce dernier facteur n'étant pas contributif dans le résultat final, les auteurs ne l'ont pas retenu. Nous pouvons donc résumer les enseignements tirés des développements ci-dessus comme suit :

1. Les syndromes douloureux chroniques post césarienne ne sont pas rares.
2. Les mères ont tendance à ne pas traiter la douleur correctement par soucis de transmission des médicaments par l'allaitement.
3. Les nausées, vomissements et le prurit sont des effets secondaires fréquents des traitements antalgiques dans cette population et cela revêt une importance élevée pour cette dernière.
4. A l'heure actuelle nous avons souvent une approche unique pour le traitement de la douleur aigüe post-opératoire.

5. Les études nous montrent que de multiples éléments conduisent à une hétérogénéité importante dans les rapports personnels avec la douleur dans cette population, que nous sachions les anticiper ou non.
6. Les investigations invasives dans le domaine de la sensibilité à la douleur (DNIC) ne sont pas envisageables en pratique quotidienne chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Toutes choses égales par ailleurs, une variabilité interindividuelle importante existe dans les rapports avec la douleur postopératoire.

## 2 Hypothèse

Nous faisons ici l'hypothèse qu'une évaluation préopératoire simple à l'aide de trois questions comme proposé dans la littérature médicale par Pan et al.<sup>34</sup> pourrait nous aider à discriminer les patientes qui souffriront beaucoup (défini par un score VAS > à 70 sur une échelle de 0 à 100) de celles qui décriront leur douleur comme faible ou modérée.

### 2.1 *Le score simple développé par Peter Pan*<sup>34</sup>

Comme précisé ci-dessus, Pan et al ont étudié différentes mesures préopératoires qui pourraient conduire à une détermination plus précise de l'intensité de la douleur postopératoire individuelle attendue<sup>28</sup>. Il a ensuite fait une hypothèse en observant les trois facteurs indépendants recueillis en préopératoire à l'aide d'un questionnaire simple. En effet ces trois facteurs contribuent assez fortement à son modèle prédictif multivarié. Il a alors voulu vérifier qu'en utilisant uniquement ces trois modalités il serait possible d'être aussi précis et de permettre de déceler les 20% des parturientes décrivant les douleurs les plus fortes. Comme précisé plus haut dans le texte, Pan a également utilisé une mesure du seuil de tolérance à la douleur en préopératoire mais ne l'a pas retenu dans son score car cet élément s'est révélé non contributif.

#### 2.1.1 Méthodologie de l'étude de Peter Pan

Dans un premier temps, les auteurs ont enrôlé 200 patientes devant bénéficier d'une césarienne électorale afin de construire le modèle du score de prédiction. Les critères d'inclusion et d'exclusion seront discutés plus loin (tableau 6). Dans la phase préopératoire les patientes ont dû répondre aux trois questions simples ci-après (tableau 3):

**Tableau 3** : les 3 questions posées en préopératoire

1. Quelle est votre niveau d'anxiété lié à l'opération entre 0 (pas d'anxiété) et 100 (le plus d'anxiété imaginable)
2. Quelle est l'intensité de douleur que vous imaginez que vous aurez dans la phase post-opératoire entre 0 (pas de douleur) et 100 (la pire douleur imaginable)
3. Quel sera selon vous votre besoin en médicament contre la douleur dans la phase post-opératoire 0 = pas de besoin, 1 = besoin bien inférieur à la moyenne, 2 = besoin inférieur à la moyenne, 3 = besoin dans la moyenne, 4 = besoin supérieur à la moyenne et 5 = besoin bien supérieur à la moyenne.

La césarienne et l'antalgie postopératoire ont ensuite été réalisées selon un standard simple et répandu dans le monde entier (tableau 4, les doses et les molécules, au sein d'une même classe comme les AINS par exemple, peuvent toutefois varier entre les centres) :

**Tableau 4** : Standard international de prise en charge anesthésiologique pour césarienne électorale, utilisé par Pan et al.

Anesthésie rachidienne :	B Bupivacaïne hyperbare 10,5 à 12 mg B Fentanyl 15 à 20 µg B Morphine 150 à 200 µg
Antalgie postopératoire	B Ibuprofène 800 mg 4 x/j systématique B Morphine ou fentanyl en titration en salle de réveil B Morphine, oxycodone et paracétamol en réserve dans les unités de soin.
Traitement des effets secondaires	B Nalbuphine, diphenhydramine (prurit) B Ondansetron, metoclopramide (nausée)

L'issue primaire de l'étude était la mesure de la douleur ressentie aux mouvements standardisés (passer de la position couchée à assise en laissant les jambes pendre en bas du lit) selon l'échelle VAS (0-100) à 24 heures postopératoires. Un score a ensuite été réalisé afin de permettre de différencier les patientes présentant la survenue d'une douleur de forte intensité. Les auteurs ont choisi le 80<sup>ème</sup> percentile des patientes ayant eu le plus de douleur comme limite puisque selon leurs expériences passées environ un cinquième des patientes décrivent une douleur sévère entre 70 et 100 à l'échelle VAS. En utilisant les coefficients de régression des 3 facteurs prédictifs et leurs combinaisons dans une analyse en régression multiples, le score élaboré afin de prédire la douleur aux mouvements à 24h est le suivant (tableau 5) :

**Tableau 5** : Le score de « Peter Pan »

$$\text{La douleur prédite} = 49.12 + (\text{PM} \times (-4.27)) + (\text{PA} \times (-1.37)) + (\text{AS} \times (-0.74)) + (\text{PM} \times \text{PA} \times 0.46) + (\text{PM} \times \text{AS} \times 0.24) + (\text{PA} \times \text{AS} \times 0.03) + (\text{PM} \times \text{PA} \times \text{AS} \times (-0.008)).$$

Où AS = score d'anxiété (question 1), PA = douleur anticipée (question 2) et PM = besoin anticipé en médicaments postopératoires (question 3).

### 2.1.2 Validation du score

Les auteurs ont ensuite repris ce score et ont réalisé une validation sur une autre cohorte de 151 parturientes prises en charge dans leur centre durant les mois qui ont suivis d'une manière routinière, c'est-à-dire sans passage devant le comité d'éthique, ni informations particulières aux patientes. Les résultats obtenus ont été les suivants :

1. En comparant les caractéristiques des courbes Receiver –Operater (ROC) la reproductibilité du score entre la cohorte de dérivation et la cohorte de validation était bonne concernant la prédiction de la douleur aux mouvements à 24h post-opératoires. Les AUC étaient respectivement de 0.728 et 0.724.

2. L'utilité du modèle pour la prédiction du 20<sup>ème</sup> percentile ayant ressenti le plus de douleur était similaire mais somme toute modeste dans les deux cohortes.

Dans les commentaires des résultats, en considérant la sensibilité et la spécificité du score toutes deux à 0,69 avec un point bascule à 44,4 pour identifier les patientes au-dessus du 80<sup>ème</sup> percentile (VAS mesuré en moyenne à 77 (69-100)) dans la cohorte de validation, les auteurs décrivent leur modèle comme non optimal mais raisonnablement acceptable.

Enfin, comme dernier enseignement, qui n'est qu'une confirmation de ce que nous avons discuté plus haut, les auteurs soulignent que sur les 323 femmes qui ont participé à l'une ou l'autre de ces cohortes 49, 33 et 18% ont ressenti leur douleur postopératoire comme respectivement légère (VAS 0-39), modérée (VAS 40-69) et forte (VAS  $\geq$  70). Ces résultats mettent en évidence les limitations de l'approche universelle actuelle. Ils démontrent également qu'il existe un besoin d'identification des patientes à risque ou non de douleur sévère afin qu'une stratégie différente puisse être proposée.

### 3 Vérification de notre hypothèse

Bien que le score de Peter Pan ait été décrit comme suboptimal mais acceptable, il n'a pas été sujet à une validation externe. Nous pensons donc utile de tenter une validation sur une cohorte extraite de la population genevoise. En effet, la problématique de l'amélioration de la prise en charge de la douleur post césarienne reste pleine et entière également en Suisse et considérant la simplicité et l'innocuité de cette évaluation préopératoire il nous semble pertinent de l'expérimenter chez nous. Ce d'autant plus que notre prise en charge actuelle diffère peu de celle décrite dans l'étude de Pan et al.

#### 3.1 Objectifs de la validation sur notre cohorte

Nous l'avons vu plus haut Pan et al. ont choisi de tester la capacité de leur score à faire la discrimination entre le 20<sup>ème</sup> percentile des parturientes qui ressentiront le plus de douleurs aux mouvements à 24 h et les autres. Ce 20<sup>ème</sup> percentile correspondait aux patients ayant défini leur score VAS entre 70 et 100 (moyenne 77 (69-100)). Il nous semble donc pertinent du point de vue clinique et intellectuel d'utiliser cette limite de discrimination pour notre cohorte de validation. Voici les objectifs :

1. **Objectif principal** : Utiliser le score de « Peter Pan » et étudier sa capacité à prédire la survenue d'une douleur aux mouvements à 24h d'intensité forte définie comme  $\geq$  à 70 sur l'échelle VAS (0-100) dans une cohorte de césariennes électives prises en charge à la maternité des Hôpitaux Universitaires de Genève. Nous faisons l'hypothèse que la distribution de l'intensité de la douleur à Genève est comparable à celle observée dans l'étude de Pan et al.
2. **Objectifs secondaires** :
  - a. Capacité de prédiction du score pour une issue composée de douleur au repos  $>$  30 (0-100) ou douleur aux mouvements  $>$  50 (0-100) à 24 h postopératoires. Nous avons choisi ces deux limites pour notre issue secondaire composée car il s'agit des seuils d'intervention pour

- l'administration d'une dose supplémentaire de médicaments antalgiques classiquement définis et utilisés en pratique dans notre institution.
- b. Capacité de prédiction du score pour l'occurrence d'une douleur persistante (chronique) trois mois après la césarienne.
3. ***Objectif secondaire bis*** : Évaluer la performance des autres facteurs prédicteurs saisis dans l'étude MOTAP<sup>35</sup>.

### 3.2 Méthodologie

Nous avons utilisé une extraction des données recueillies lors de la réalisation d'une étude prospective interventionnelle intitulée : « The impact of a transversus abdominis plane block including clonidine vs. intrathecal morphine on nausea and vomiting after caesarean section: A randomised controlled trial. »<sup>35</sup>, étude MOTAP en abrégé, dont l'investigatrice principale est la Dre Domitille Dereu. Cette étude monocentrique randomisée et contrôlée en quadruple aveugle inscrite au registre clinicaltrials.gov sous le numéro NCT 01931215 et a été approuvée par le comité d'éthique des Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) et publiée en août 2019 dans la revue European Journal of Anaesthesiology<sup>35</sup>.

Il est reconnu dans la littérature qu'un TAP block (transversus abdominis plane block) effectué à la fin d'une césarienne entraîne une analgésie comparable au « gold standard » de l'analgésie, qui est l'administration de morphine intrathécale<sup>36-41</sup> (voire texte ci-dessous). L'étude MOTAP a pour objectif de démontrer l'impact sur les effets secondaires comme les nausées et vomissement d'une prise en charge comprenant l'administration d'un TAP block avec de la clonidine en adjuvant en comparaison avec le gold standard. Les parturientes enrôlées dans l'étude ont été évaluées en préopératoire de multiples manières, y compris s'agissant des 3 items utilisés dans le score de Pan.

Les différentes mesures faites dans la phase postopératoire sont multiples et comprennent aussi celles réalisées par Pan et al.

#### 3.2.1 Recrutement

Dans l'étude MOTAP, un premier contact est pris avec la parturiente dans le cadre de l'organisation de la consultation pré-anesthésique entre 1 et 6 semaines avant la date prévue de l'intervention. Durant ce premier entretien (visite n°1), un premier consentement informel à l'étude est obtenu après information. Un délai de réflexion est laissé à la patiente et ce n'est que le jour avant l'intervention (visite n°2) que nous obtenons formellement son consentement écrit (signature) et c'est à ce moment-là que le questionnaire comprenant entre autres les 3 questions simples du modèle de Pan est rempli avec la patiente. La randomisation concernant la prise en charge est faite à l'entrée du bloc opératoire le jour J (visite n°3).

Les critères d'inclusion et d'exclusion dans l'étude sont résumés dans le tableau 6 ci-après (les critères de l'étude de Pan et al.<sup>34</sup> sont également répertoriés pour permettre une comparaison).

**Tableau 6 :** Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude MOTAP et de l'étude de Peter Pan

Étude MOTAP	Étude Peter Pan
<b>Critères d'inclusion</b>	
B Age ≥ 18 ans	B Age ≥ 18 ans
B Capacité de donner un consentement libre et éclairé	B Capacité de donner un consentement libre et éclairé
B Césarienne élective	B Césarienne élective
B Anesthésie spinale	B Au moins 36 semaines de gestation
	B Anesthésie spinale
<b>Critères d'exclusion</b>	
B Score ASA > 2	B Score ASA > 2
B Grossesse compliquée avec risque opératoire augmenté	B Risque opératoire augmenté (hystérectomie)
B Contreindication à l'anesthésie spinale ou le TAP block	B Abus de drogue ou d'alcool
B Contreindication aux médicaments utilisés	B Contreindication à l'anesthésie spinale
B Antécédents d'incision abdominale médiane	B Contreindication aux médicaments utilisés
B IMC > 40 kg/m <sup>2</sup> ou poids < 50 kg	B Utilisation chronique d'opiacés
B Taille < 150 ou > 175 cm	B Troubles psychiatriques
	B Déficit auditif

Le questionnaire de la visite n°2 est rempli de la façon suivante. L'investigateur (médecin ou infirmier de recherche) pose les différentes questions et rempli lui-même le formulaire (tableau 7).

**Tableau 7 :** Questions formulées en français dans l'étude MOTAP

1. Sur une échelle de 0 à 10, avec 0 = absence d'anxiété et 10 état extrêmement anxieux, quelle est votre niveau d'anxiété à propos de votre césarienne
2. Comment imaginez-vous les douleurs que vous aurez peut-être après votre césarienne. Entre 0 (pas de douleur) et 10 (la pire douleur imaginable)
3. Comparé aux autres et de manière subjective, de quelle quantité de médicaments antalgiques pensez-vous avoir besoin pour vous soulager après votre césarienne. 1 = besoin bien inférieur à la moyenne, 2= besoin inférieur à la moyenne, 3 = besoin dans la moyenne, 4 = besoin supérieur à la moyenne et 5 = besoin bien supérieur à la moyenne.

Les scores PA et AS dans notre étude sont sur une échelle de 0-10 et dans l'étude de Pan et al. sur 0-100. Il faudra donc corriger d'un facteur 10. De plus dans la question sur les besoins en médicaments antalgiques, l'échelle de Peter Pan part de 0 (pas de besoin) tandis que la nôtre part de 1 (besoin bien inférieur à la moyenne). Il y a donc une graduation de moins proposé dans l'échelle.

### 3.2.2 Déroutement de l'intervention

Après la randomisation la patiente peut se trouver dans un des deux bras de l'intervention à savoir le bras où le TAP block est actif (TAP) et le bras avec la morphine intrathécale (MO). Le tableau 8 suivant résume la prise en charge (avec également celle utilisée par Pan<sup>34</sup> pour comparaison).

**Tableau 8** : Prise en charge peropératoire comparée des différents groupes de l'étude MOTAP et de l'étude de Peter Pan

	Groupe TAP	Groupe MO	Etude Pan <sup>34</sup>
B	Anesthésie spinale avec Bupivacaine 0,5% hyperbare 10 mg + fentanyl 25 µg + Adrénaline 100 µg	B Anesthésie spinale avec Bupivacaine 0,5% hyperbare 10 mg + fentanyl 25 µg + Adrénaline 100 µg + Morphine 100 µg	B Anesthésie spinale avec Bupivacaine 0,5% hyperbare 10,5-12 mg+ fentanyl 15-20 µg + Morphine 150-200 µg
B	TAP block avec 2x 20 ml Ropivacaine 0,375 % + Clonidine 2x 75 µg	B TAP block avec NaCl 0,9 % 2x20 ml	B Pas de TAP block

Nous pouvons faire deux remarques :

1. La prise en charge dans l'étude de Peter Pan est plus généreuse en anesthésique local et en morphine. Dans le descriptif des résultats de l'étude, la durée des césariennes est particulièrement longue ( $77 \pm 21$  minutes) et peut probablement expliquer le besoin d'une plus grande dose de bupivacaine.
2. Les deux bras de l'étude MOTAP n'ont pas la même intervention puisqu'un groupe reçoit de la morphine intrathécale et l'autre n'en reçoit pas mais bénéficie d'un TAP block actif.

Nous sommes partis du principe études à l'appui<sup>36-41</sup> que ces deux interventions étaient équivalentes en termes d'efficacité antalgique postopératoire. En effet, en nous basant sur plusieurs études randomisées et contrôlées<sup>36,37,38</sup> mais surtout sur trois revues systématiques et meta-analyses<sup>39,40,41</sup> nous pouvons mettre en évidence les éléments suivants :

- a. Le TAP block et la morphine intrathécale sont efficaces par rapport au groupe contrôle (sans l'un et l'autre) pour diminuer la douleur au repos ou aux mouvements dans la phase postopératoire (6 h et 24 h postopératoire).
- b. Ces deux interventions réduisent aussi la consommation d'opioïdes postopératoires à 6, 12 et 24h par rapport au groupe contrôle.
- c. La morphine intrathécale semble supérieure au TAP block s'agissant de l'antalgie au repos et aux mouvements surtout à 24h postopératoire. La différence ne semble pas statistiquement significative dans les premières heures (6h postopératoires)
- d. Dans l'analyse post-hoc, nous ne retrouvons également pas de différence significative dans la consommation d'opiacés dans les 12 premières heures postopératoires entre les groupes TAP block et morphine intrathécale. En

revanche une différence est mise en évidence entre la 12<sup>ème</sup> et la 24<sup>ème</sup> heure postopératoire.

- e. Les effets secondaires (nausées et vomissements postopératoires) sont statistiquement moins fréquents dans le groupe TAP block.
- f. La satisfaction maternelle semble, mais de manière non significative, en faveur de la prise en charge avec TAP block en comparaison avec la morphine intrathécale. Cet effet est probablement lié à la plus faible survenue d'effets secondaires.

Normalement nous ne devrions donc pas voir de grande différence dans le domaine de la douleur postopératoire entre les groupes et cela ne devrait pas avoir d'influence statistiquement significative sur la proportion de survenue de douleur aigue postopératoire ni sur la capacité de prédiction du score de Pan.

### 3.2.3 Phase postopératoire

L'antalgie postopératoire est réalisée de la façon suivante dans l'étude MOTAP. Pour toutes les patientes nous réalisons une administration systématique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de paracétamol ainsi que, en réserve, la mise en place d'une pompe de PCA (patient controlled analgesia) intraveineuse de morphine. La prise en charge diffère peu de l'étude de Pan et al. puisque les molécules sont les mêmes mais la voie et l'ordre d'administration diffèrent.

Concernant le recueil des données, un infirmier spécialisé passe interroger la patiente sur le niveau de douleurs ressenties au repos et aux mouvements ainsi que sur la présence d'effets secondaires tels que nausées, vomissements et prurit à 6, 24 et 48 heures postopératoires. La consommation de médicaments antalgiques (morphine) est également relevée durant ces visites.

### 3.2.4 Méthode statistique

#### 3.2.4.1 Descriptif des issues primaires et secondaires

L'issue primaire est la douleur aux mouvements à 24 heures postopératoires sur l'échelle VAS (0-10), corrigée à 0-100.

Les issues secondaires sont les suivantes :

- B Issue composée : douleur au repos > 30 (0-100) ou douleur aux mouvements > 50 (0-100) à 24 h postopératoires.
- B Douleurs persistantes à trois mois, définie comme :
  - Douleur persistance au repos > 30 (0-100) à l'entretien téléphonique à 3 mois postopératoires **ou**
  - Douleur persistance aux mouvements > 50 (0-100) à l'entretien téléphonique des 3 mois postopératoires **ou**
  - Consommation de médicament antalgique en lien avec des douleurs liées à l'intervention (non présentes avant) à l'entretien téléphonique des 3 mois.

### 3.2.4.2 Taille de l'échantillon

Nous avons utilisé une cohorte existante pour effectuer cette analyse secondaire. En effet, le calcul de la taille de l'échantillon a été réalisé afin de répondre à l'issue primaire de l'étude MOTAP. Si on se réfère à la publication de Peduzzi et al.<sup>42</sup> en utilisant la règle minimale des 10 mesures par variable nous obtenons pour un événement qui, par définition, est attendu à 20% (20<sup>ème</sup> percentile) une taille nécessaire de 150 patientes ( $3 \text{ variables} * 10 * (1/0.2)$ ). De plus en comparaison avec les cohortes de dérivation et validation de l'étude de Pan et al.<sup>34</sup>, le nombre de 176 patientes incluses dans l'analyse est donc a priori suffisant pour permettre une telle analyse d'un point de vue statistique.

### 3.2.4.3 Analyse statistique

Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne, les déviations standards, les déviations standard de la moyenne, la médiane, les quartiles 1 et 3 et les valeurs extrêmes (minimale et maximale) ainsi que le nombre de données manquantes.

Afin d'évaluer la propension du score à discriminer les patientes qui présentent des douleurs sévères ( $\text{VAS} > 70$  (0-100)) la fonction d'efficacité du récepteur (Receiver Operating Characteristic (ROC curve)) est réalisée afin d'en étudier la sensibilité et la spécificité.

Les mesures qualitatives binaires sont comparées à l'aide des moyennes d'un test Chi carré.

La distribution des variables quantitatives (continues) est testée afin de voir la correspondance à la loi normale. Le test t de Student est utilisé pour les données distribuées selon la loi normale. Le niveau de signification (valeur de p) est fixé à 0,05.

La méthode de corrélation de Spearman est utilisée pour évaluer la relation entre les valeurs de prédiction et l'issue.

En cas de distribution normale et d'homoscédasticité des données, un modèle de régression linéaire est réalisé pour vérifier la capacité de prédiction du score avec l'issue primaire. Les autres données qui ne sont pas utilisées dans le score de Peter Pan sont traitées de la même manière.

Les programmes R version 3.3.1. (The R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche) et StatXact Version 11.1.0 (ytel Inc.) ont été utilisés pour l'analyse statistique.

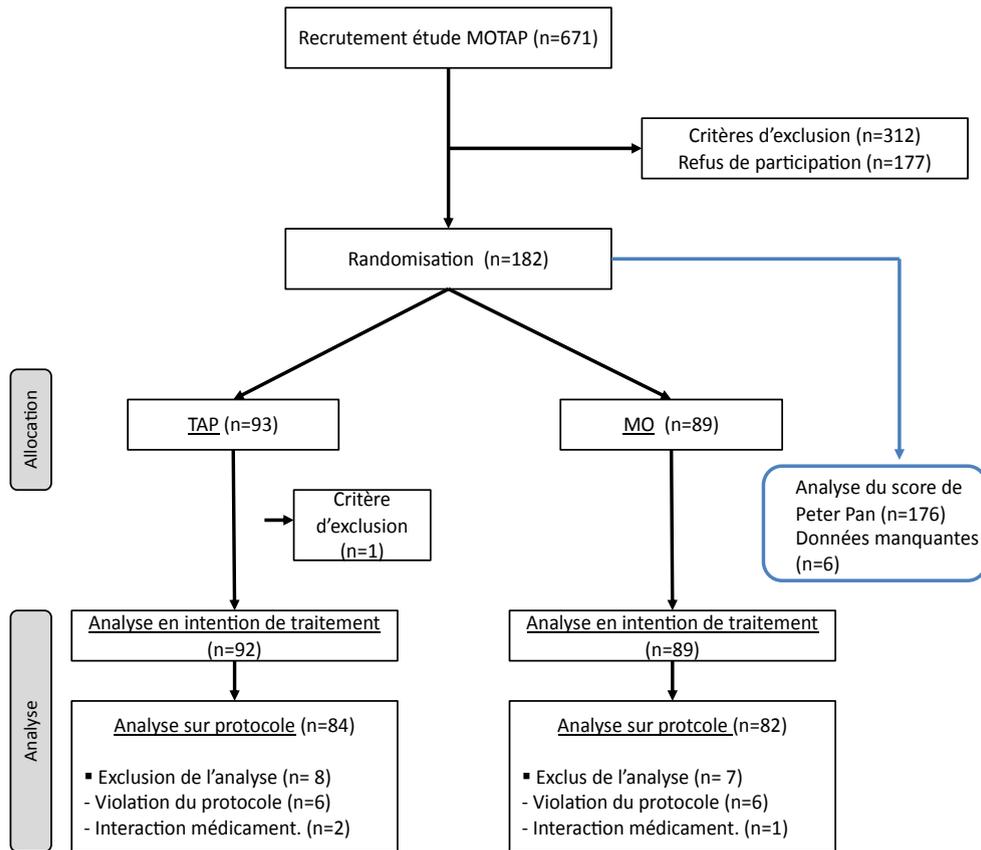
## 3.3 Résultats

### 3.3.1 Analyse descriptive

#### 3.3.1.1 Enrôlement et démographie

Au total 182 patientes ont été enrôlées dans l'étude MOTAP (166 ont terminé la totalité de l'enquête d'une durée de 6 mois) sur une période de 4 ans entre 2013 et 2017 à la maternité des HUG. La figure 2 ci-après décrit le Flow chart de l'étude MOTAP.

**Figure 1 :** Flow chart de l'étude MOTAP. Le bras utilisé pour l'analyse du score de Peter Pan est représenté en bleu



L'analyse que nous réalisons porte initialement sur les 182 patientes qui ont été randomisées car les quelques patientes qui ont été exclues par la suite, l'ont été pour des raisons qui n'entravent pas le recueil des données de l'issue primaire. En revanche l'analyse n'a pu au final se faire que sur 176 patientes (96,7%) car le score de Pan et al. n'a pu être réalisé pour 6 patientes en raison de données incomplètes relevées dans la phase préopératoire (questionnaires).

Les caractéristiques démographiques des patientes sont représentées dans le tableau 9 suivant également en comparaison avec celles de l'étude de Pan et al.

**Tableau 9 :** Caractéristiques démographiques et autres données

	Étude MOTAP (n=181)	Étude Pan et al. (Cohorte de dérivation) (n=192)
Antécédent de césarienne	117 (64,6%)	169 (88%)
Nulliparité	43 (23,8%)	Pas de donnée
Age (années)	34 (30,7 à 38)*	30 (4,8) °
Poids (kg)	74,4 (67 à 83)*	91,5 (21,2) °
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,6 (25,3 à 30,5)*	34,3 (7,4) °
Age gestationnel (semaines)	39 (38,4 à 39,2)*	38,5 (0,8) °
Durée de la chirurgie (minutes)	56,5 (46 à 71)*	77 (21) °
Consommation de morphine à 24h (mg)	13 (4 à 32)*	12 (0 à 98)*

\* : médiane (IQR) / ° : moyenne (SD) / IMC : indice de masse corporelle

A l'exception des antécédents de césarienne et de la consommation de morphine à 24h il n'est pas possible de faire une analyse statistique précise concernant la comparabilité entre les populations des deux études. En effet si nous convertissons les médianes et IQR en moyenne et DS nous aurons des résultats non exacts.

### 3.3.1.2 Descriptif des différents items du score dans la cohorte de l'étude MOTAP

Avant d'étudier les résultats obtenus par le score de Peter Pan dans notre cohorte il convient d'abord de montrer les différents résultats en fonction de chaque item pris séparément. Dans le tableau 10 ci-après sont représentés le niveau de douleur attendue et le niveau d'anxiété en relation avec la mesure postopératoire de la douleur à 24 heures aux mouvements. Toutes les variables sont représentées sur une échelle de 0-100.

**Tableau 10 :** Valeurs observées dans les items de prédiction « douleur attendue » et « niveau d'anxiété » et comparaison avec les valeurs observées de l'issue primaire « douleur aux mouvements à 24 heures postopératoires »

Valeur	Douleur aux mouvements à 24h post-op	Douleur attendue	Niveau d'anxiété
<b>0</b>	2 (1.1%)	1 (0.6%)	9 (5.1%)
<b>10</b>	6 (3.4%)	1 (0.6%)	5 (2.8%)
<b>20</b>	17 (9.7%)	8 (4.5%)	14 (7.9%)
<b>30</b>	12 (6.8%)	9 (5.1%)	15 (8.4%)
<b>40</b>	14 (8.0%)	15 (8.4%)	18 (10.1%)
<b>50</b>	43 (24.4%)	37 (20.8%)	40 (22.5%)
<b>60</b>	25 (14.2%)	36 (20.2%)	26 (14.6%)
<b>70</b>	24 (13.6%)	41 (23.0%)	18 (10.1%)
<b>80</b>	26 (14.8%)	22 (12.4%)	21 (11.8%)
<b>90</b>	3 (1.7%)	5 (2.8%)	5 (2.8%)
<b>100</b>	4 (2.3%)	3 (1.7%)	7 (3.9%)
<b>Données manquantes</b>	6	4	4
<b>Moyenne (ds)</b>	53.4 (22.0)	58.6 (18.2)	51.4 (24.3)
<b>Médiane (IQR)</b>	50 (40 à 70)	60 (50 à 70)	50 (40 à 70)

Toutes les variables sont représentées sur une échelle de 0-100.

Puisque l'échelle de valeur de l'indicateur « consommation d'antalgique attendue » est graduée entre 1 et 5 et non entre 0 et 100, le tableau 11 ci-après met en évidence le nombre de patientes par niveau (de 1 à 5) et un calcul est réalisé pour définir la douleur moyenne observée à 24 heures aux mouvements par les patientes de chaque échelon. Attention cet item dans l'étude de Pan et al. est basé sur 6 échelons (0 à 5) et celle de MOTAP sur 5 (1 à 5). Nous n'avions pas jugé utile de différencier les personnes qui pensent ne rien consommer du tout de celle qui pensent consommer bien moins que la normale (différence entre l'échelon 0 et l'échelon 1). Nous ne savons pas avec certitude si certaines patientes ont choisi le niveau 0 dans l'étude de Peter Pan mais nous pensons qu'au moins une personne l'a mentionné si on se réfère au tableau 13.

**Tableau 11 :** Valeurs observées de l'item de prédiction « consommation d'antalgique attendue » et intégration de la moyenne observée de l'issue primaire « douleur aux mouvements à 24 heures postopératoires » par niveau (de 1 à 5).

Consommation d'antalgique attendue	N (%)	Douleur aux mouvements à 24 h mesurée et intégré par niveau de consommation d'antalgique attendue Moyenne (ds)
1	5 (2.8%)	35.0 (19.1), n=4
2	34 (19.1%)	52.1 (20.0), n=33
3	125 (70.2%)	54.2 (22.3), n=123
4	12 (6.7%)	53.3 (24.2), n=12
5	2 (1.1%)	30.0 (NA), n=1
<b>Données manquantes</b>	4	(Calcul non réalisable pour 5 patientes)

L'échelle des valeurs observées étant différente entre la consommation d'antalgique attendue (de 1 à 5) et l'issue primaire (de 0 à 100) nous avons choisi cette méthode afin de faire apparaître la relation. (Contrairement au tableau 10 où l'échelle est la même entre les différentes valeurs observées)

Bien qu'il apparaisse de manière assez évidente dans ce deuxième tableau que la corrélation entre la consommation d'antalgique attendue et la douleur aux mouvements mesurée à 24 est plutôt mauvaise il convient tout de même d'étudier plus en détail la corrélation entre les 3 items et la mesure objective de la douleur à 24 h aux mouvements en appliquant le coefficient de corrélation de Spearman (tableau 12).

**Tableau 12 :** Coefficient de corrélation de Spearman entre la douleur aux mouvements à 24 h les 3 items du score et comparaison avec l'étude de Pan et al.

	Etude MOTAP	Etude Peter Pan (Cohorte de dérivation)
Douleur attendue	$\rho = -0.08^*$ ( $p=0.31$ )	$\rho = 0.33$
Niveau d'anxiété	$\rho = 0.20$ ( $p=0.008$ )	$\rho = 0.24$
Consommation d'antalgique attendue	$\rho = 0.05$ ( $p=0.53$ )	$\rho = 0.33$

\* : attention le coefficient est négatif

Parmi les items du score de Peter Pan seul le niveau d'anxiété est faiblement associé à l'issue primaire dans l'échantillon de l'étude MOTAP. Dans la cohorte de dérivation de l'étude de Pan et al. la corrélation était bien meilleure pour les trois items sans être toutefois très forte, principalement dans les items « douleur attendue » et « consommation d'antalgique attendue ».

En revanche, si l'on compare les valeurs moyennes des différents items du score, les résultats des deux études sont relativement proches (tableau 13) :

**Tableau 13** : Moyenne des résultats en fonction des items et de la douleur observée à 24h aux mouvements dans les deux études

	Etude MOTAP	Etude Peter Pan (cohorte de dérivation)
Moyenne (ds) de l'item « douleur attendue »	58.6 ( $\pm$ 18.2)	57 ( $\pm$ 26)
Moyenne (ds) de l'item « niveau d'anxiété »	51.4 ( $\pm$ 24.3)	52 ( $\pm$ 32)
Médiane (étendue) de l'item « consommation d'antalgiques attendue »	3 (1-5)	3 (0-5)
Moyenne (ds) de la douleur aux mouvements à 24h	53.4 ( $\pm$ 22.0)	44 ( $\pm$ 26)

La seule différence visible concerne la douleur aux mouvements à 24 heures qui semble moindre dans le collectif des patientes de Pan et al. que dans celui de l'étude MOTAP. Bien qu'en moyenne les deux populations étudiées (Pan et MOTAP) ont des résultats statistiquement proches au niveau des différents items interrogés en préopératoire et diffèrent peu en termes de consommation de morphine et d'intensité de douleurs aux mouvements, les corrélations retrouvées par Pan et al. entre les items et l'issue primaire ne se retrouvent pas dans l'échantillon MOTAP.

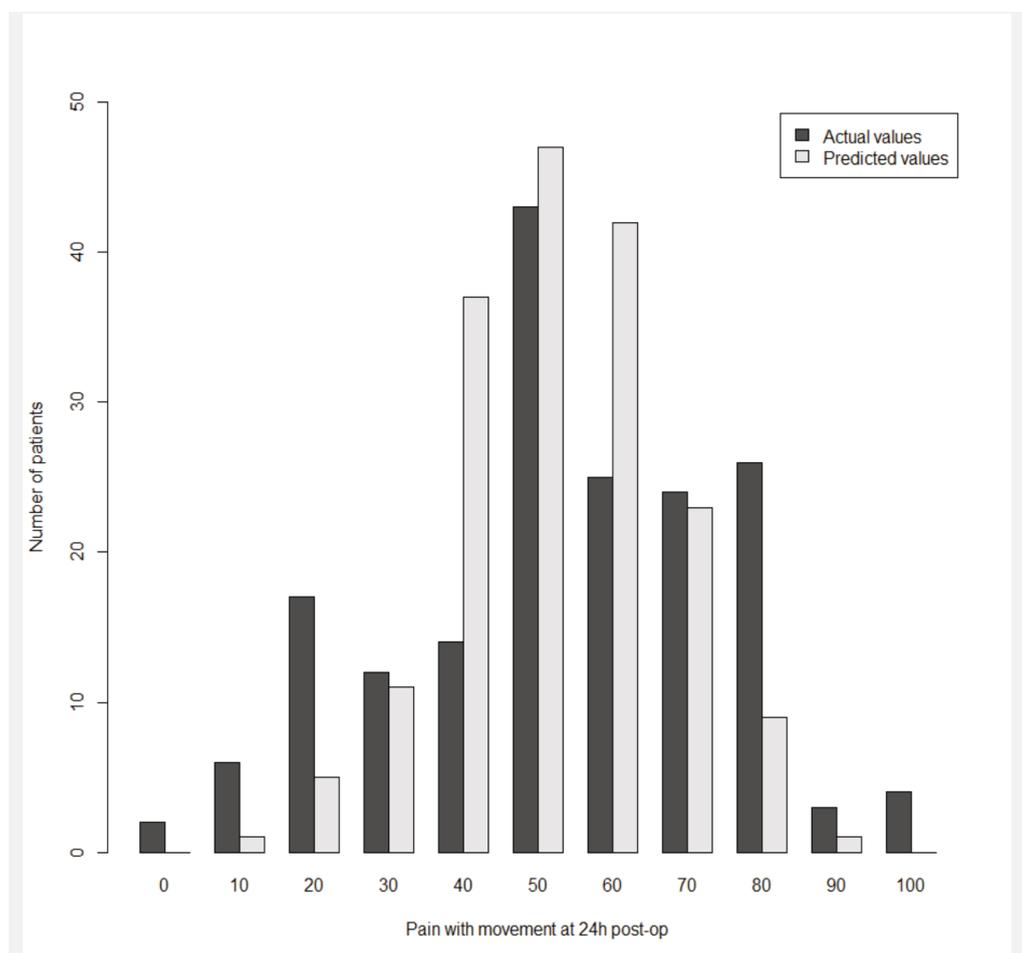
### 3.3.1.3 Description de la douleur prédite par le score de Peter Pan

Comme précisé dans le flow chart, nous avons pu calculer le score de Pan pour 176 patientes des 182 randomisées pour l'étude MOTAP (96,7%).

La douleur prédite par le score de Peter Pan dans notre étude a une moyenne de 52.4 ( $\pm$ 14.3) sur l'échelle de 0 à 100 alors qu'elle est de 44 ( $\pm$ 12) dans la cohorte de dérivation de l'étude de Pan et al. (chiffre exprimé en moyenne et déviation standard).

La distribution du score de Pan dans la cohorte MOTAP suit la loi normale. La figure 3 représente sous forme d'histogramme les données calculées du score et celles observées de l'issue primaire (douleur aux mouvements à 24h).

**Figure 2** : Répartition des patientes de l'étude MOTAP en fonction du résultat du score de Peter Pan (en gris) et de l'issue primaire « douleur aux mouvements à 24 heures postopératoire » (en noir).

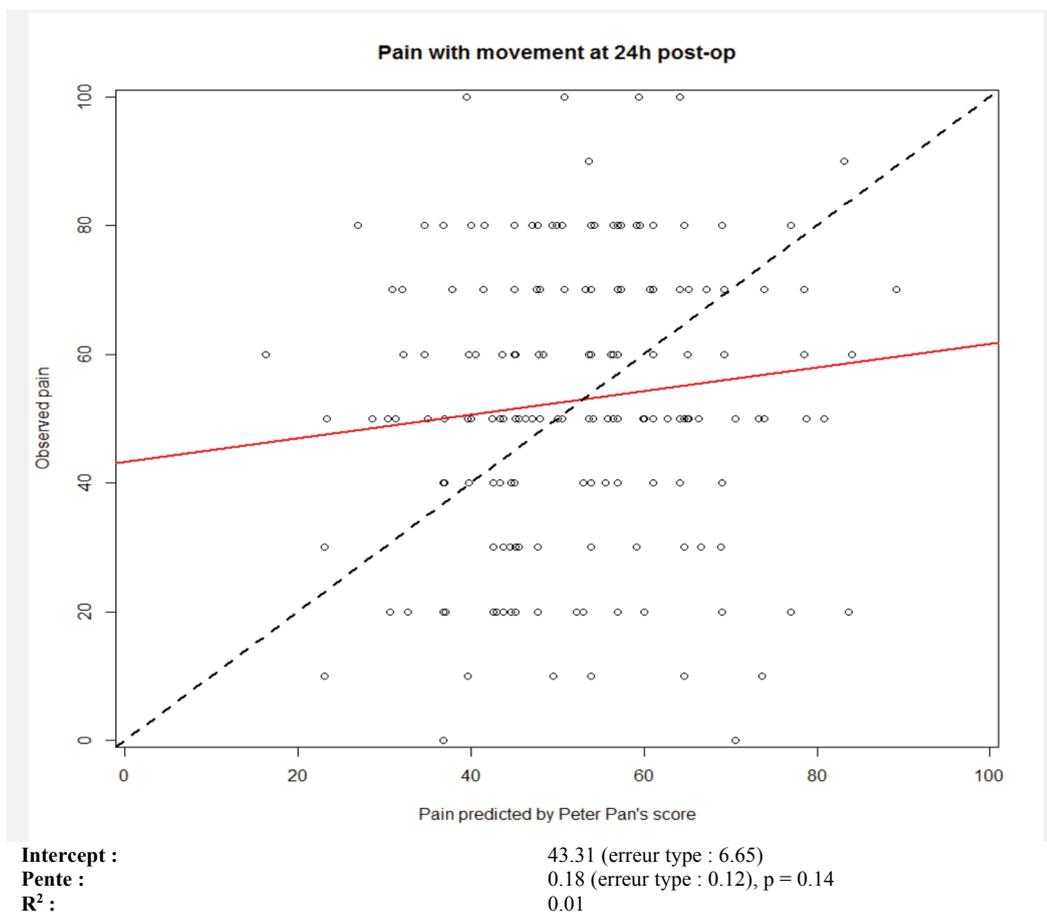


### 3.3.1.4 Corrélation entre la douleur prédite par le score de Peter Pan et la douleur mesurée aux mouvements à 24 heures

Afin de montrer si une relation existe entre la douleur prédite par le score de Peter Pan et la douleur mesurée aux mouvements à 24 heures post opératoire nous réalisons une analyse de corrélation selon la méthode de Spearman et obtenons la valeur de  $\rho = 0.13$  ( $p = 0.08$ ). La capacité du score à prédire la survenue de la douleur aux mouvements à 24 h postopératoire n'est donc pas significativement différente de 0.

Nous avons ensuite utilisé une méthode de régression linéaire afin d'approfondir les liens ou l'absence de lien entre le facteur prédictif (score) et l'événement (la douleur aux mouvements à 24 h). La figure 4 ci-dessous en est la représentation graphique.

**Figure 3** : Droite de régression linéaire entre la douleur prédite par le score de Peter Pan (abscisse) et la douleur observée aux mouvements à 24 heures postopératoires (issue primaire).



La droite rouge est la droite de régression du modèle dans lequel la douleur mesurée est prédite en fonction du score de Pan. Si le score prédisait parfaitement la douleur observée, la droite de régression devrait être la bissectrice (ligne en traitillés noirs).

L'association linéaire entre la douleur observée et la douleur prédite par le score de Pan n'est donc pas statistiquement significative ( $p=0.14$ ) et il est difficile, voire impossible d'établir un lien « numérique » entre le score et la douleur observée. En effet même si la tendance semble correspondre (plus le score est élevé, plus la douleur observée l'est également) il n'y a pas de prédiction intelligible et exploitable en clinique.

Pour un score entre 0 et 100 la variabilité de la douleur observée est faible (43 à 61) alors que la variabilité interindividuelle dans l'étude est forte (environ 20 % des patientes ont des douleurs faibles (0 à 30) et 30 % des douleurs fortes ( $> 70$ )). Cette variabilité se retrouve également dans l'étude de Pan et al.

Nous avons donc trouvé que le score de Pan ne prédit pas l'intensité de la douleur aux mouvements à 24 h postopératoire dans notre cohorte. Il reste cependant à définir si le score est capable d'identifier les patientes qui auront les douleurs postopératoires les plus intenses ( $VAS \geq 70$ ).

### 3.3.2 Objectif principal : capacité de prédiction du score pour identifier les personnes qui auront des douleurs sévères (VAS $\geq 70$ ),

Nous devons commencer par l'analyse de la capacité discriminante du score total et des items qui le composent. Le tableau 14 ci-après présente les résultats de façon synthétique.

**Tableau 14** : Capacité de prédiction de la survenue d'une douleur aux mouvements à 24 heures postopératoires égale ou supérieure à 70 (0 – 100) pour le score de Peter Pan et les items qui le composent pris séparément.

	Douleur aux mouvements à 24h post-op $\geq 70$		Valeur de p
	NON (n=119)	OUI (n=57)	
Score Peter Pan, moyenne (ds)	51.4 (13.9)	55.1 (13.1)	0.10
Douleur attendue, moyenne (ds)	60.2 (17.1)	56.2 (19.8)	0.20
Niveau d'anxiété, moyenne (ds)	48.3 (23.8)	58.2 (22.4)	0.009
Consommation d'antalgiques attendue			0.64
1	4 (3.4%)	0 (0.0%)	
2	24 (20.5%)	9 (16.1%)	
3	80 (68.4%)	43 (76.8%)	
4	8 (6.8%)	4 (7.1%)	
5	1 (0.9%)	0 (0.0%)	

Comme pour l'issue primaire, ces résultats montrent que seul le « niveau d'anxiété » est statistiquement différent entre les groupes ayant ou n'ayant pas des douleurs à  $\geq 70$ . Le score de Pan ne l'est en revanche pas.

Si nous essayons de chercher à partir de quelle valeur de douleur prédite le test devient le plus précis pour discriminer les deux groupes en calculant à l'aide de l'index de Youden (le meilleur index possible) nous arrivons à la valeur 46.9. Le tableau 15 ci-après montre les performances du test en prenant une telle valeur.

**Tableau 15** : Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive d'un score de Peter Pan supérieur ou égal à 46.9 (0-100) dans la prédiction de la survenue d'une douleur aux mouvements à 24 heures postopératoires supérieure ou égale à 70 (0-100)

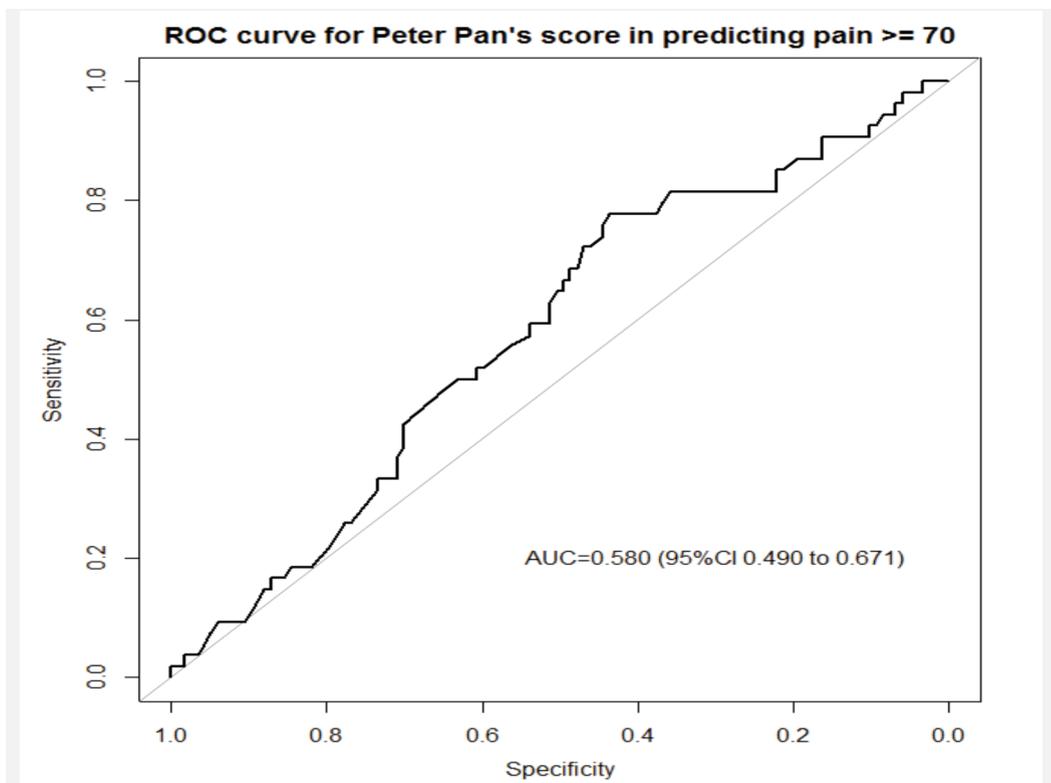
		Douleur observée aux mouvements à 24h		Total
		< 70	$\geq 70$	
Douleur prédite par le score de Peter Pan	< 46.9	51	12	63
	$\geq 46.9$	66	42	108
	<b>Total</b>	117	54	171

Sensibilité :	42/54 = <b>77.8%</b> (95% CI 64.4 à 88.0)
Spécificité :	51/117 = <b>43.6%</b> (95% CI 34.4 à 53.1)
Valeur prédictive positive :	42/108 = <b>38.9%</b> (95% CI 29.7 à 48.7)
Valeur prédictive négative :	51/63 = <b>81.0%</b> (69.1 à 89.8)
Index de Youden (Sensibilité + spécificité-1)	0.21

Comme dans l'article princeps, on peut toutefois s'interroger sur la pertinence d'un cut-off de 46.9 pour prédire une douleur  $\geq 70$  : cela montre que le modèle prédictif a très probablement un problème.

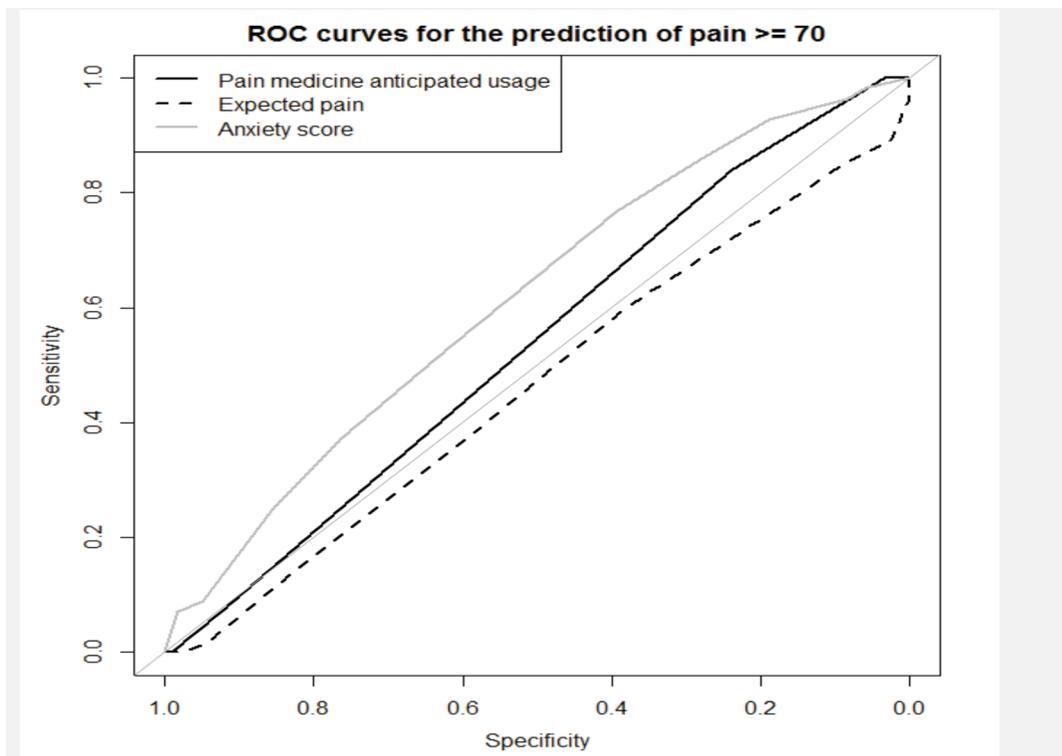
Dans l'article princeps, la sensibilité était 68% et la spécificité 67% pour un cut-off à 44.4. A partir de ces résultats nous pouvons réaliser une courbe ROC pour le score (figure 4) ainsi que les items qui le composent (figure 5).

**Figure 4** : Courbe ROC pour un score de Peter Pan avec un cut off à 46.9 dans la prédiction d'une douleur aux mouvements à 24 heures postopératoires supérieure ou égale à 70 (0-100).



AUC-ROC (95%CI) : 0.580 (0.490 à 0.671)

**Figure 5 :** Courbe ROC pour chaque item dans la prédiction d'une douleur aux mouvements à 24 heures postopératoires supérieure ou égale à 70 (0-100).



**AUC-ROC (95%CI)**

Consommation d'analgésiques attendue	0.537 (0.467 à 0.606)
Douleur attendue	0.464 (0.372 à 0.556)
Niveau d'anxiété	0.615 (0.528 à 0.703)

### 3.3.3 Objectifs secondaires

#### 3.3.3.1 Capacité de prédiction du score pour l'issue composée de douleur au repos > 30 (0-100) ou douleur aux mouvements > 50 (0-100) à 24 h postopératoires.

Les données obtenues de notre étude figurent dans le tableau 16 ci-dessous.

**Tableau 16 :** Tableau croisé entre « douleur à 24 heures postopératoires supérieure à 30 (0-100) au repos » et « douleur à 24 heures postopératoires aux mouvements » supérieure à 50 (0-100)

		Douleur aux mouvements		
		≤50	>50	Données manquantes
Douleur au repos	≤30	89	53	1
	>30	5	29	4
Données manquantes		0	0	1

L'issue secondaire « Douleur à 24 heures postop >30 au repos OU >50 aux mouvements » était :

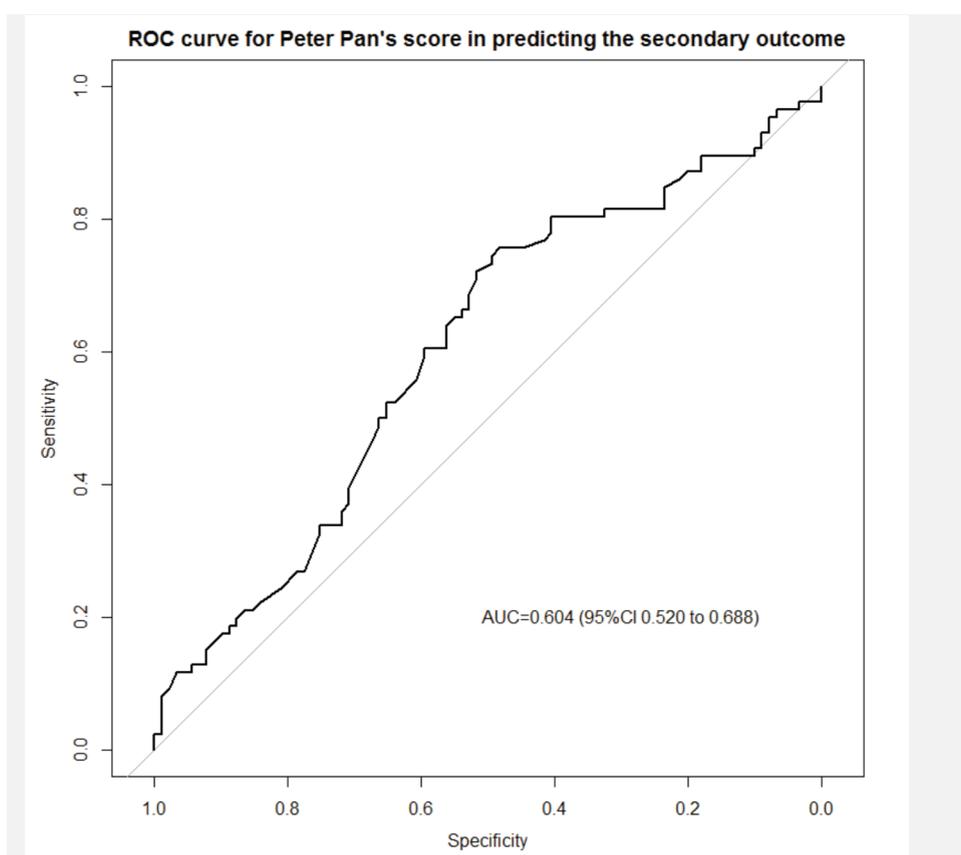
- Négative pour n= 89 patientes
- Positive pour n=5+29+4+53= 91 patientes
- Indéterminée pour n=1+1= 2 patientes

Le résultat du score de Pan pour cette issue, exprimé en moyenne et déviation standard, est le suivant :

- 50.3 (13.2) pour les patientes avec issue « négative »
- 55.0 (14.3) pour les patientes avec issue « positive »
- Valeur de p : 0.024

La valeur de p nous montre une relation statistiquement significative, en revanche les déviations standards se chevauchant largement, il apparaît peu probable que le score soit utile afin de discriminer les deux groupes. Afin de mettre en évidence cette faible capacité prédictive nous pouvons établir une courbe ROC (figure 7 ci-après)

**Figure 7** : Courbe ROC pour le score de Peter Pan dans la prédiction de la survenue d'une douleur supérieure à 30 (0-100) au repos ou une douleur supérieure à 50 aux mouvements à 24 heures postopératoires.



AUC-ROC (95%CI) : 0.604 (0.520 à 0.688)

### 3.3.3.2 Capacité de prédiction du score pour l'occurrence d'une douleur persistante (chronique) à trois mois

Aucune patiente ne présente de douleur au repos significative à trois mois. Le tableau 17 compile les résultats.

**Tableau 17** : Compilation des critères composants l'issue secondaire « douleur persistante à 3 mois »

Douleur au repos à 3 mois post-op > 30	Douleur aux mouvements à 3 mois post-op > 50	Utilisation de médicaments antalgiques à 3 mois	N	Douleur persistante selon notre définition
≤3	≤5	Non	137	Non
≤3	>5	Non	2	Oui
≤3	≤5	Oui	4	Oui
≤3	>5	Oui	3	Oui

L'issue secondaire est :

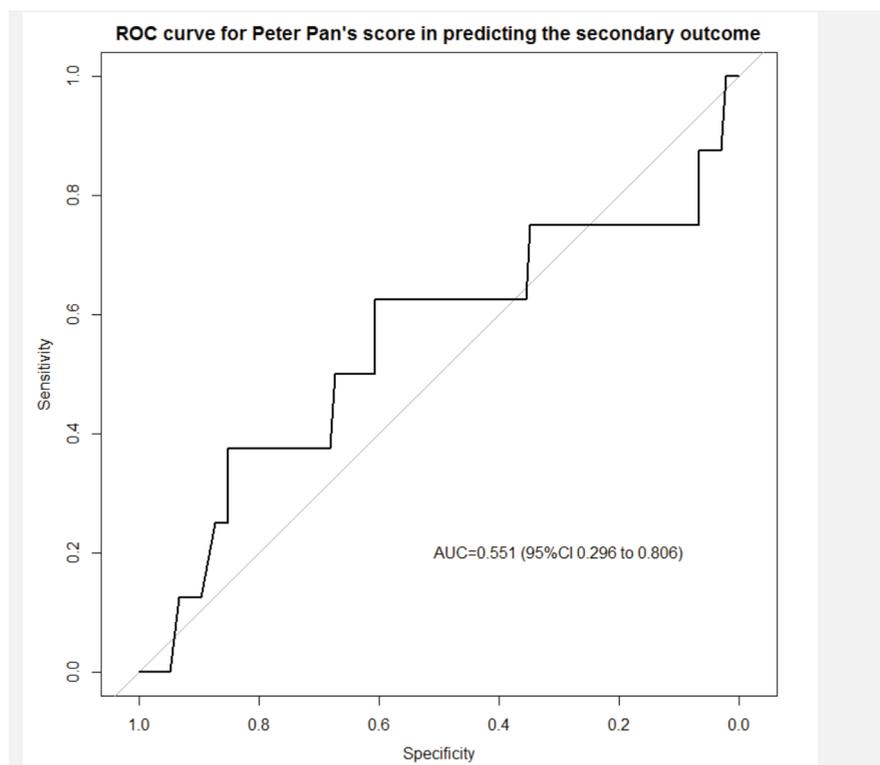
- Négative pour n=137 patientes
- Positive pour n=2+4+3=9 patientes
- Indéterminée pour n=36 patientes

Le résultat du score de Pan pour cette issue secondaire, exprimé en moyenne et déviation standard, est le suivant :

- 51.8 (14.1) pour les patientes avec issue « négative »
- 52.7 (18.0) pour les patientes avec issue « positive »
- Valeur de p : 0.88, non significative

La performance du test pour prédire la survenue de douleur chronique est représentée dans la figure 8 ci-après.

**Figure 8** : Courbe ROC pour le score de Peter Pan dans la prédiction de la survenue d'une douleur persistante à 3 mois après la césarienne.



AUC-ROC (95%CI) : 0.551 (0.296 à 0.806)

L'aire sous la courbe confirme que la capacité de prédiction du test avoisine celle du hasard.

### 3.3.4 Objectif secondaire bis : Évaluer la performance des autres facteurs prédictifs saisis dans l'étude MOTAP

Dans l'étude MOTAP, nous avons collecté d'autres facteurs réputés prédictifs ou non de la survenue d'une douleur importante dans la phase postopératoire. Il s'agit des éléments suivants :

- B Antécédent de dépression
- B Antécédent de traitement pour dépression
- B Douleur chronique préopératoire au niveau du site chirurgical
- B Douleur chronique préopératoire dans un autre site
- B Utilisation d'analgésiques
- B Tabagisme actif
- B Antécédent de césarienne

#### 3.3.4.1 Association avec l'issue primaire (douleur aux mouvements à 24 heures postopératoire).

Dans le tableau 18 nous avons étudié s'il y avait un lien entre ces divers facteurs et notre issue primaire.

**Tableau 18** : Lien entre la présence ou l'absence des différents facteurs étudiés et la survenue de douleur aux mouvements à 24 heures postopératoires.

	N	Douleur aux mouvements à 24h post op	Valeur de p
		Moyenne (ds)	
Antécédent de dépression			0.71
Non	155	53.4 (21.6)	
Oui	22	55.5 (24.4)	
Antécédent de traitement pour dépression			0.43
Non	158	53.1 (21.5)	
Oui	17	58.2 (25.3)	
Douleur chronique préopératoire au niveau du site chirurgical			<0.0001
Non	174	53.2 (22.0)	
Oui	2	70.0 (0.0)	
Douleur chronique préopératoire			0.58
Non	155	53.7 (22.1)	
Oui	21	51.0 (21.4)	
Utilisation d'analgésiques en préopératoire			0.11
Non	174	53.2 (22.0)	
Oui	2	75.0 (7.1)	
Tabagisme actif			0.83
Non	158	53.5 (21.6)	
Oui	18	52.2 (25.3)	
Antécédent de césarienne			0.92
Non	63	53.7 (23.1)	
Oui	113	53.3 (21.4)	

Test utilisé pour le calcul des valeurs p : Fisher exact test

Seule la douleur chronique préopératoire au niveau du site chirurgical est significativement liée à l'issue primaire.

### 3.3.4.2 Capacité de discrimination des patientes ayant des douleurs importantes

Si l'on sépare à nouveau les patientes en deux groupes, celles ayant ressenti des douleurs aux mouvements à 24h postopératoire à 70 et plus (sur une échelle de 0 à 100) des autres patientes, on obtient les résultats suivants (tableau 19).

**Tableau 19** : Lien entre la présence ou l'absence des différents facteurs étudiés et la survenue de douleur aux mouvements à 24 heures postopératoires supérieure ou égale à 70 (0-100).

	Douleur aux mouvements à 24h post-op ≥ 70		Valeur de p
	Non (n=119)	Oui (n=57)	
Âge en années, moyenne (ds)	34.3 (5.1)	34.3 (5.8)	0.99
Antécédents de dépression			0.31
Non	107 (90.7%)	48 (84.2%)	
Oui	11 (9.3%)	9 (15.8%)	
Données manquantes	1	0	
Antécédents de traitement pour dépression			0.11
Non	110 (93.2%)	48 (84.2%)	
Oui	8 (6.8%)	9 (15.8%)	
Données manquantes	1	0	
Douleur chronique préopératoire au niveau du site chirurgical			0.10
Non	119 (100%)	55 (96.5%)	
Oui	0 (0%)	2 (3.5%)	
Douleur chronique préopératoire			1
Non	105 (88.2%)	50 (87.7%)	
Oui	14 (11.8%)	7 (12.3%)	
Utilisation d'analgésiques en préopératoire			0.10
Non	119 (100%)	55 (96.5%)	
Oui	0 (0%)	2 (3.5%)	
Tabagisme actif			1
Non	107 (89.9%)	51 (89.5%)	
Oui	12 (10.1%)	6 (10.5%)	
Antécédent de césarienne			0.74
Non	44 (37%)	19 (33.3%)	
Oui	75 (63%)	38 (66.7%)	

Test utilisé pour le calcul des valeurs p : Fisher exact test

Aucun facteur préopératoire ne présente un lien significatif avec cette issue clinique (tous les  $p > 0.05$ ).

## 4 Discussion

Afin de résumer de manière structurée les résultats de notre travail, nous allons les revoir et les commenter dans un ordre identique à celui de la présentation des résultats.

### 4.1 Validation du score de Peter Pan dans notre échantillon

Notre hypothèse de départ était que le score de Peter Pan, validé dans l'étude princeps, doit l'être également dans notre échantillon. Ce test simple, rappelons-le, doit permettre d'identifier les patientes susceptibles de présenter de fortes douleurs ( $\geq 70/100$ ).

#### 4.1.1 Démographie et comparabilité des échantillons entre l'étude de Pan et al. et MOTAP.

Du point de vue démographique nous avons constaté que les patientes enrôlées dans l'étude MOTAP représentent une population relativement comparable au profil des patientes décrites dans l'étude de Pan et al. Nous pouvons relever quelques différences notamment en termes d'indice de masse corporelle (plus élevé aux États-Unis), d'âge moyen (patientes plus âgées en Suisse), de durée moyenne des interventions (plus longue aux États-Unis) et du nombre de césariennes itératives (plus élevé aux États-Unis). Ces différences ne devraient pas, a priori, impacter les résultats de notre étude. On peut cependant admettre en se basant sur la littérature<sup>23,25,28</sup> qu'il peut y avoir un lien entre une durée opératoire plus longue, un BMI plus élevé, et la présence d'antécédents opératoires avec une prévalence plus élevée de douleurs postopératoires importantes.

L'anxiété préopératoire peut être influencée par les expériences passées<sup>32,45,46</sup>, le plus souvent négativement car même si la césarienne antérieure s'est bien déroulée, la connaissance de toutes les étapes, des éventuels problèmes (douleurs, adaptation néonatale etc...) crée du stress par anticipation.

Toutefois, il est utile de préciser que dans notre collectif (MOTAP) l'indicateur « antécédent de césarienne » n'est pas un facteur prédictif de la survenue d'une douleur importante correspondant à 70 et plus sur l'échelle de 0 à 100, comme l'ont montré nos résultats.

La consommation de morphine comparable dans les deux études, laisse supposer une prévalence similaire de survenue de douleur dans les cohortes de Pan et de MOTAP. En revanche si l'on se réfère au taux de patientes ayant présenté des douleurs importantes (patientes ayant décrit des douleurs aux mouvements à 24h  $\geq 70/100$ ), qui représentent 19.2% dans la cohorte de Pan et 32 % dans MOTAP, on pourrait tirer une conclusion différente. Si l'on utilise la douleur moyenne (tableau 13) observée aux mouvements à 24 h on constate aussi une différence entre les cohortes des deux études, les patientes genevoises ayant visiblement présenté des valeurs moyennes un peu plus élevées.

Comme mentionné, l'étude MOTAP est constituée de deux groupes de patientes ayant reçu un traitement différent. Puisque l'issue primaire consiste en la mesure standardisée de la douleur aux mouvements à 24 heures post-opératoires nous partons du principe que la différence entre les deux groupes (TAP et MO) n'est pas relevante et ne peut a priori pas affecter notre étude.

Bien qu'il puisse exister des différences dans la proportion de femmes présentant des douleurs intenses dans les deux études, on ne peut pas présupposer que le score de prédiction soit influencé d'une manière ou d'une autre dans sa capacité à identifier les patientes qui effectivement souffriront plus.

Pour finir notre comparaison entre l'étude de Pan et al. et la nôtre, nous devons préciser que dans la phase préopératoire les procédures sont pratiquement identiques. Nous utilisons un questionnaire similaire dont la traduction française a été validée (questionnaire STAI (State-Trait Anxiety Inventory) et PSQ (Pain Sensitivity Questionnaire) pour définir les facteurs de risques et l'état psychologique, nous abordons aussi les patients de la même façon afin d'obtenir un consentement libre et éclairé à la fois à l'intervention et l'anesthésie mais aussi à l'étude que nous voulons réaliser en les incluant. Une légère différence réside toutefois dans la question concernant la consommation de médicament attendue comme précisé plus haut. L'échelle utilisée par Pan et al. comprend une gradation en plus que la nôtre (0-5, zéro signifiant aucun besoin de médicament antalgique). Ceci ne revêt pas une importance capitale car le nombre de patientes qui choisiraient 0 au lieu de 1 si elles pensent vraiment être plus endurantes à la douleur que la moyenne doit être très faible voire inexistant (le nombre de patientes ayant choisi le 1 est déjà très faible (n = 5 (2,8%)).

La procédure péri-opératoire diffère un peu puisque toutes les patientes ont eu un TAP block actif ou non en plus de l'anesthésie standard. Cette pratique amène une différence avec l'étude de Pan et al. Il est difficile de savoir si le temps supplémentaire pour effectuer ce geste en fin d'intervention a pu affecter d'une manière ou d'une autre les patientes par comparaison avec celles de l'étude de Pan et al. Nous pouvons tout de même raisonnablement douter que cette pratique puisse modifier le lien, s'il y en a un, entre l'état psychologique préopératoire et la survenue de douleur postopératoire.

En résumé, nous pouvons donc affirmer sans trop de risque que les deux collectifs sont comparables en regard de l'objectif de l'étude.

#### 4.1.2 Analyse des différents items composants le score de Peter Pan dans notre cohorte.

Pris séparément, les trois items composants le score ont montré qu'ils étaient peu ou pas du tout associés à l'issue primaire à savoir la douleur aux mouvements à 24 heures postopératoire (tableau 12). Seul le niveau d'anxiété est corrélé avec l'issue primaire de façon statistiquement significative. Le coefficient de Spearman confirme que la corrélation est présente mais faible. En revanche s'agissant de la consommation attendue de médicament antalgique et la douleur attendue, les deux items ne montrent pas de corrélation statistiquement significative. En comparaison dans l'étude de Pan et al.<sup>34</sup>, la corrélation de chaque item avec l'issue primaire est fortement significative mais reste somme toute modeste si l'on se réfère au coefficient de Spearman (tableau 12).

Il est difficile de comprendre pourquoi nos résultats diffèrent de façon aussi nette de ceux de l'étude princeps. Si l'on fait abstraction de l'anxiété attendue, les deux autres items n'apportent visiblement aucune information supplémentaire sur le risque de survenue de la douleur postopératoire. Ceci est en contradiction avec ce qu'on trouve dans la littérature<sup>23,25,28,32</sup>.

On peut donc déjà présumer que nous ne retrouverons pas la même capacité de prédiction du score dans notre cohorte et que très certainement un score composé d'éléments non corrélés avec l'issue primaire risque de ne pas être performant.

#### 4.1.3 Corrélation entre le score de Peter Pan et l'issue primaire.

Nous avons pu mettre en évidence que la corrélation entre le score de Pan et l'issue primaire était mauvaise. En changeant la méthode d'analyse en utilisant un modèle de régression

linéaire nous obtenons la confirmation avec un coefficient de détermination  $R^2$  proche de 0 que ce test n'est pas informatif (figure 4). Pan et al. ont également utilisé un modèle de régression linéaire et ce dernier était superposable dans leur deux cohortes (dérivation et validation) et indiquait une corrélation qu'ils ont eux-mêmes qualifiée de faible.

#### 4.1.4 Prédiction et discrimination des parturientes qui auront le plus de douleur.

La corrélation entre le score et l'issue primaire étant dans notre étude moins bonne que dans l'étude de Pan et al., il est toutefois nécessaire de rappeler que l'objectif principal de l'étude est de démontrer si ce score arrive à prédire la survenue d'une douleur d'intensité forte ( $\geq 70/100$ ) aux mouvements à 24 heures postopératoires. Pan et al. ont utilisé leur modèle pour discriminer les patientes au 80<sup>ème</sup> percentile (ayant le plus de douleur) des autres. Ce modèle avait montré une capacité non optimale mais raisonnablement acceptable à prédire la survenue de douleurs d'intensité importante.

Dans notre étude nous avons d'abord analysé les différents items séparément. Un seul item est statistiquement différent entre les deux groupes, il s'agit là encore du niveau d'anxiété préopératoire. Les autres items ne sont pas statistiquement différents entre les deux groupes. Nous avons procédé de la même manière que Pan et al. et avons cherché quelle valeur du score permettait de discriminer aux mieux les deux groupes en identifiant l'index de Youden le plus élevé. On constate qu'avec une valeur de score optimisée ce test n'est que très modestement informatif (tableau 15). Ce test nous permet avec assez de certitude d'affirmer que les parturientes avec un score inférieur à 46.9 auront peu de risque de développer une douleur intense en postopératoire. En revanche pour celles qui ont un score supérieur, le test ne permet aucune interprétation raisonnable sur leur devenir s'agissant de l'intensité de la douleur.

En réalisant une courbe ROC, nous pouvons confirmer que le test ne répond pas ou du moins que très partiellement à nos attentes. Dans l'étude princeps les courbes ROC des deux cohortes sont bien supérieures à notre résultat.

Nous allons discuter et développer les possibles raisons expliquant ce résultat négatif, à savoir la non validation du score de Pan dans notre cohorte.

#### 4.1.5 Notre cohorte se comporte différemment de celle de l'étude de Peter Pan et le modèle (score) est rendu inexploitable.

Cette assertion semble en effet plausible puisque les 3 items pris séparément ne montrent pas, ou peu de corrélation avec la douleur postopératoire aux mouvements mesurée à 24h. Il y a déjà une différence à ce stade avec l'étude princeps de Pan et al. Nous devons préciser que l'on retrouve dans la littérature un lien entre ces items et la douleur post-opératoire<sup>23,25,28</sup>. Ce lien est plus évident s'agissant de l'anxiété que pour les deux autres qui restent souvent modestes cependant il faut bien admettre que nous ne le retrouvons pas dans notre cohorte<sup>23,28</sup>. Les critères d'inclusion et d'exclusion, ainsi que les méthodes de mesures et d'analyses des issues de l'étude étant grosso-modo les mêmes que ceux de l'étude de Pan et al., les caractéristiques démographiques n'étant pas très différentes comme nous l'avons vu plus haut, il est assez difficile d'élaborer une explication plausible et valable.

Nous n'avons pas évalué dans les caractéristiques démographiques préopératoires le niveau d'éducation des patientes qui peut jouer un rôle. Pan et al. l'ont fait, cependant il paraît peu probable que ce genre de considération puisse entrer en jeu puisque les questions posées sont simples, faciles à comprendre et la reproductibilité des tests comprenant ses questions est éprouvée<sup>50-56</sup>.

Le calcul d'un score basé sur de multiples interactions de 3 items (cf. infra) peut amener ce dernier à correspondre très fidèlement à une situation donnée (en termes épidémiologique, temporel et opérationnel), ce qui rend le modèle extrêmement sensible à la moindre variation et donc le rend difficilement reproductible dans le temps et dans l'espace. On peut également penser que si le lien entre le score et l'issue mesurée est faible, la reproductibilité risque d'être mauvaise<sup>57</sup>.

On peut imaginer que la construction du score sur une population ne le rend pas exportable sur une autre même si les caractéristiques démographiques sont similaires et l'intervention identique. Nous touchons ici au concept de reproductibilité et de fiabilité d'un test prédictif basé sur des évaluations qualitatives subjectives (ressenti) sur la survenue d'un événement également basé sur une évaluation qualitative subjective (douleur) même si ces dernières sont quantifiées via une échelle<sup>58</sup>. Il doit donc y avoir un lien entre les questions et ce qu'on en retire que cela soit de façon explicite (le plus souvent compris par le sujet étudié) ou implicite (le lien n'est pas forcément compris par le sujet étudié, mais doit être explicable par l'opérateur (à un autre opérateur par exemple)).

Dans le cas présent les questions utilisées sont simples et facilement compréhensibles. Ces questions découlent de questionnaires plus complets et largement utilisés dans les études en lien avec l'analyse de la douleur et de l'anxiété. Par exemple le State-Trait anxiety inventory publié par C.H. Spielberger en 1975<sup>59</sup> permet à l'aide de simples questions de se faire une idée sur l'état d'anxiété. Ce test a été validé dans de multiples langues y compris en français et très utilisé dans la littérature. Ce que l'on peut retenir de différentes études<sup>49-51</sup> c'est que la validité du questionnaire est reconnue, cependant des différences peuvent émerger en fonction du milieu étudié (par exemple à l'armée ou chez des étudiants) dans la sensibilité et la spécificité du test. On note toutefois que les groupes ethniques n'ont pas montré de différence significative si les conditions par ailleurs sont semblables<sup>51</sup>.

Le Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ) d'où sont également inspirées deux des trois questions posées, a été publié en 2006 par Ruth Ruscheweyh<sup>52</sup> et validé en le comparant aux tests physiques de détermination du seuil de la douleur. Ce questionnaire a été montré efficace dans l'évaluation de différents types de douleurs et de patients<sup>53,54</sup> et sa version française a été tout dernièrement validée par une étude<sup>54</sup>. La reproductibilité du test a donc plusieurs fois été démontrée y compris sur des groupes ethniques différents<sup>55</sup>.

Nous pouvons extrapoler que la reproductibilité de 3 questions simples et intelligibles doit être bonne et ne pas dépendre du lieu géographique (USA versus Suisse) ni du groupe ethnique (prépondérance de patientes afro-américaines plus importante aux USA). Il n'y a donc pas lieu de douter de la reproductibilité des 3 questions et de la pertinence de son utilisation en Suisse. De plus, les conditions et le timing (délai avant l'opération) dans lesquels les questions ont été posées sont similaires dans l'étude MOTAP et dans celle de Pan et al.

Il est utile d'ajouter qu'il existe des recherches en psychologie pour estimer la fiabilité d'un test ou d'un questionnaire en lien aussi avec les items qui le composent<sup>56</sup>. L'analyse que les auteurs proposent vise à identifier et éventuellement éliminer d'un score un item peu ou pas contributif. Cela confirme bien évidemment ce que nous avons évoqué de façon intuitive à savoir qu'un item faiblement corrélé, voire non corrélé avec une issue ne peut a priori pas amener de valeur prédictive supplémentaire dans un score dont il est composé et s'intéressant à la même issue.

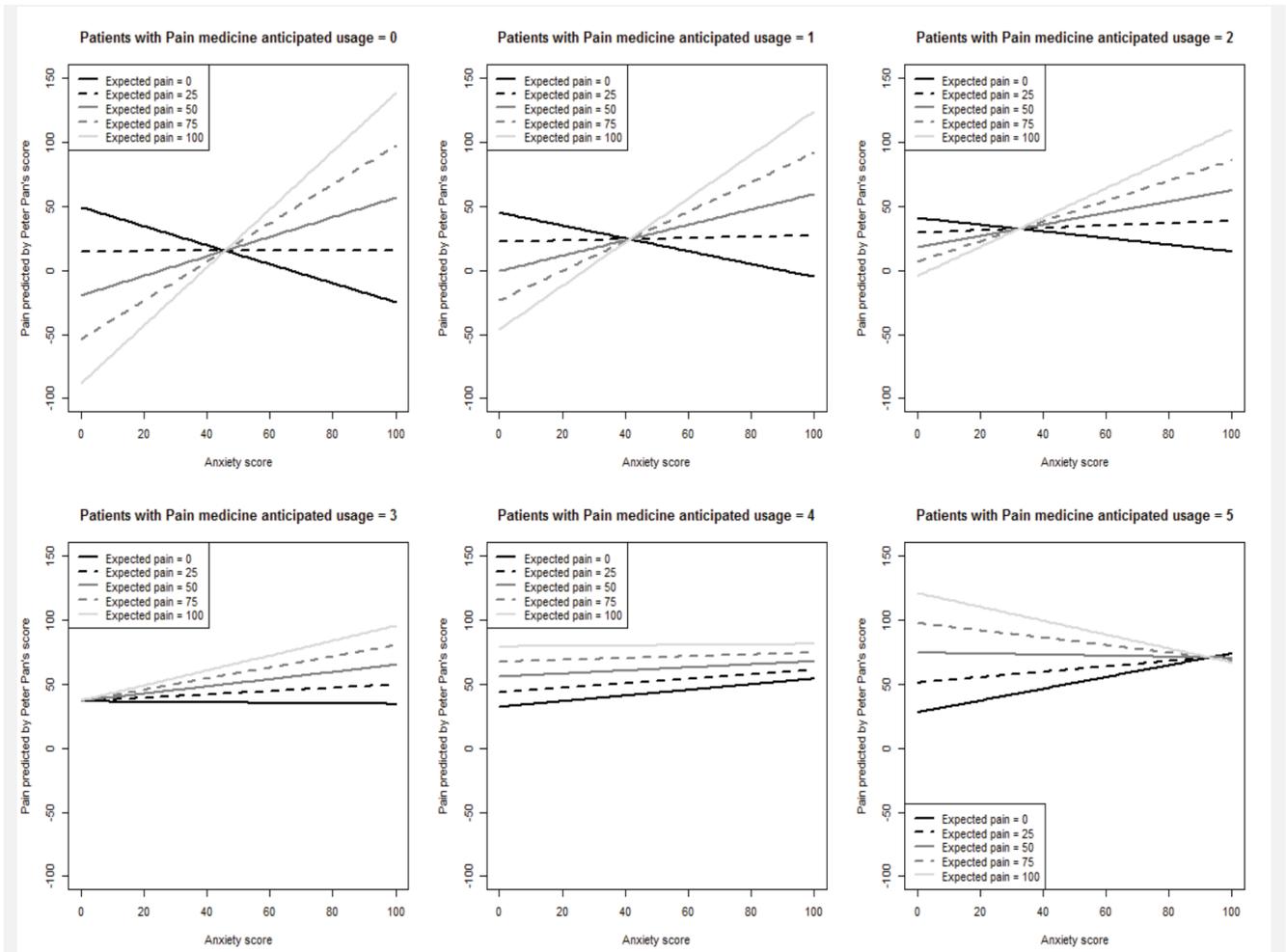
#### 4.1.6 Le modèle développé par Pan et al., bien que vérifié dans une cohorte de validation n'est pas véritablement valable et fonctionnel.

Au vu de nos résultats, il est nécessaire de se poser la question de la pertinence et de la validité externe du score de Pan.

D'une manière générale, les interactions entre 2 variables continues dans un modèle de régression linéaire sont difficiles à interpréter. Dans son modèle, Pan met non seulement les interactions entre les items mais aussi une double interaction (PA x AS x PM), soit la multiplication du score des 3 items (PA = douleur attendue, AS = niveau d'anxiété et PM = consommation attendue de médicaments antalgiques), ce qui rend le modèle difficilement « lisible ».

La figure 9 ci-après représente les scores prédits de douleur pour différents patterns de patientes (en faisant varier le score d'anxiété pour des valeurs fixées artificiellement de douleur anticipées et de besoin anticipé de médicaments antalgique en post-opératoires).

**Figure 9 :** Représentation graphique des valeurs prédites de douleur lorsque le score d'anxiété varie de 0 à 100. Pour être conforme à l'étude de Peter Pan nous avons utilisé son échelle s'agissant de l'utilisation attendue de médicaments antalgiques (de 0 à 5) et non la nôtre (1 à 5).



Les résultats sont assez curieux, et probablement que la construction statistique du score est déconnectée du sens clinique principalement à cause des interactions entre les variables. Nous voulons mettre en évidence ici l'absence de lien intelligible entre le comportement du score lorsque l'on fait artificiellement varier les données avec ce que l'on peut normalement observer en clinique dans la plupart des cas. En effet à l'exception du tableau concernant la consommation attendue de médicament antalgique à 3/5 qui se comporte comme on imagine qu'il doit, les autres ont des évolutions pour le moins inattendues voire farfelues. Par exemple, Pour les 3 premières valeurs (consommation de médicaments antalgiques 0, 1 et 2) si la douleur attendue est de 0, plus l'anxiété est élevée et plus le score de Peter Pan baisse. Enfin dans les deux premiers tableaux le score de Peter Pan est possiblement négatif ce qui est difficilement interprétable s'agissant de la prédiction de la survenue de douleur.

Notre interprétation est que le score de Peter Pan a une construction curieuse et permet des résultats qui sont parfois dénués de correspondance logique et clinique. Cela n'explique pas pourquoi ce test fonctionne de façon acceptable dans la cohorte de validation de l'étude de Pan et al. et pas dans la nôtre mais nous pouvons tout de même affirmer que le modèle prédictif a un problème.

## 4.2 Objectifs secondaires

### 4.2.1 Capacité de prédiction du score pour une issue cumulée entre douleur au repos > 30 (0-100) ou douleur aux mouvements > 50 (0-100) à 24 h postopératoires.

Dans ce premier objectif secondaire nous avons changé l'issue étudiée en la rendant moins sélective mais en en gardant l'esprit prédictif du score. En élargissant la palette des résultats potentiellement positifs par l'adjonction de la douleur au repos à 24 heures nous voulions voir si la relation entre les items, le score et la nouvelle issue était meilleure et la prédiction plus précise. Nous avons choisi les deux limites du score VAS auxquelles les cliniciens habituellement se réfèrent pour agir en administrant un traitement supplémentaire (un palier de l'OMS par exemple).

La cohorte de patientes est partagée en deux parties égales entre celles qui présentent au moins 1 des critères de douleur et les autres (n = 86 et 89 respectivement). Cette issue est donc positive dans une proportion bien plus importante de patientes.

La capacité prédictive du score de Pan est meilleure et atteint le seuil de signification ( $p=0.024$ ). Cependant avec un score moyen de 50,3 ( $\pm 13.2$ ) pour les patientes n'ayant pas de douleur correspondantes et un score moyen de 55.0 ( $\pm 14.3$ ) pour les patientes décrivant des douleurs plus importantes, il est impossible de fixer un point bascule pertinent et utilisable en pratique. Les écarts types se chevauchent largement ce qui nous amène à considérer ce test comme non valable bien qu'il ait atteint le seuil de signification. La courbe ROC (figure 7) confirme le caractère peu informatif du test.

On peut se questionner également sur l'utilité d'un score qui sépare une population de fait assez hétérogène (si l'on se réfère à la distribution des patientes à la figure 3) en deux parties égales. La majorité des patientes se situant dans la zone moyenne, elles seront réparties entre les deux côtés tout en se côtoyant. Ceci nous donne un élément supplémentaire qui nous permet de douter de l'utilité du test dans la pratique clinique.

#### 4.2.2 Capacité de prédiction du score pour l'occurrence d'une douleur persistante (chronique) à trois mois

Nous avons également étudié si le score de Pan pouvait être utile pour prédire la survenue de douleur chronique dans notre collectif. Le tableau 17 présente les résultats obtenus dans notre collectif et nous mettons en évidence que le critère de douleur chronique n'est positif que pour 9 patientes et négatif pour 137. Il est à noter qu'il existe une proportion importante de données manquantes rendant l'analyse impossible pour 36 patientes. L'explication est assez simple et en lien avec le suivi téléphonique à 3 mois qui est assez difficile et parfois non réalisable malgré plusieurs appels. Il est normal que la qualité des données recueillies diminue avec le temps.

Les résultats dans la figure 8 nous démontrent que la capacité de prédiction du score de Peter Pan pour cet item avoisine celle du hasard.

Deux éléments peuvent expliquer cette absence de performance du test. Le premier est que le score de Pan peine à avoir une valeur prédictive fiable en termes de douleur aiguë dans notre cohorte (nous l'avons vu précédemment). Le deuxième élément est que bien qu'il existe un lien entre douleur aiguë et survenue de douleur chronique<sup>6,8,9,10,60</sup>, ce dernier n'est pas suffisamment puissant pour identifier la majorité des patientes qui vont développer des douleurs persistantes. La présence de douleur aiguë importante n'est et de loin pas le seul facteur de risque de développer des douleurs chroniques. Donc même si le test était très performant pour la douleur aiguë, il n'est pas certain que cette capacité se retrouverait également dans l'identification des patientes présentant des douleurs chroniques. Enfin nous ne retrouvons pas dans la littérature d'étude démontrant un lien direct entre des questions simples posées en préopératoire concernant la douleur aiguës et la survenue de douleur chronique.

#### 4.3 Objectif secondaire bis : Evaluer la performance des autres facteurs prédicteurs saisis dans l'étude MOTAP.

Dans l'étude MOTAP princeps nous avons mesuré d'autres facteurs objectifs ou subjectifs en lien avec la douleur ou les nausées. Certains de ces facteurs sont associés à la survenue de douleur aiguë dans la littérature. Dans le tableau 18 nous avons calculé le lien statistique entre les items (pris de façon binaires (oui/non) et la survenue de l'issue primaire (douleur aux mouvements à 24h postopératoire). Hormis la douleur chronique préopératoire au niveau du site chirurgical aucun des items ne montre de différence significative en lien avec l'issue primaire. De plus si l'on s'attarde sur l'item douleur chronique préopératoire au niveau du site chirurgical, nous observons que seules deux patientes ont répondu par l'affirmative à la question. Ce faible nombre de patientes était attendu en regard des caractéristiques démographiques des patientes enrôlées dans l'étude, cependant il limite la pertinence du résultat du fait de la faible prévalence de cette prédisposition et surtout par la faible puissance statistique que représente un sous-groupe constitué uniquement de 2 cas. Dans l'hypothèse qu'avec un plus grand nombre de patientes nous retrouvions le même taux de signification, cette prédisposition étant rare (environ 1 %) elle ne nous permettrait d'être plus précis que chez un faible nombre de patiente. Toutefois il serait alors judicieux d'en tenir compte lorsque cet élément est retrouvé.

Dans le tableau 19 nous avons choisi d'analyser si les items précédemment étudiés pouvaient être prédictifs de la survenue d'une douleur qualifiée comme importante (VAS  $\geq$  70/100) à

24h postopératoires. Les items sont pris de façon binaire (oui/non) et l'issue également (oui/non). On constate ainsi qu'aucun item n'arrive à différencier les patientes qui ont ressenti le plus de douleurs des autres. La présence de douleur chronique au niveau du site opératoire n'est pas non plus d'une grande utilité contrairement à ce que laissait supposer les premiers résultats. La raison est simple, le nombre de patientes ayant eu des douleurs importantes en postopératoire mais n'ayant pas de douleur chronique au niveau du site chirurgical en préopératoire est largement plus grand (n=55) que le nombre de femme ayant décrit ce type de symptôme (n=2).

En résumé aucun item n'est utile afin d'établir une discrimination préopératoire entre les femmes qui auront des douleurs importantes aux mouvements à 24h et celles qui n'en auront pas.

## 5 Conclusion et recommandations

Le score développé par Pan et al. n'est donc pas valide dans notre cohorte genevoise. Les liens faibles mais existant que l'auteur a trouvé entre trois questions simples posées en préopératoire et la survenue de douleurs importantes dans la phase post-opératoire, ne se sont pas vérifiés dans l'échantillon de l'étude MOTAP issue de la population genevoise.

Nous n'avons pas trouvé de rapport évident entre les trois items pris séparément et l'issue primaire, hormis l'anxiété ressentie en préopératoire. Dès lors, le score de Peter Pan ne peut logiquement pas arriver à être plus précis que les items qui le composent si ces derniers ont une correspondance aléatoire avec l'issue. Peter Pan dit lui-même de son modèle qu'il a une capacité modeste dans la prédiction et la détermination des patientes ayant le plus de douleur (définie comme le 20<sup>ème</sup> percentile).

Nous pouvons tout de même être relativement sceptiques quant à la construction du modèle lorsque l'on analyse son comportement en faisant varier artificiellement les items. Toutefois, cette construction bien que peu logique en termes cliniques, ne peut expliquer à elle seule l'échec de validation dans notre cohorte.

Nous avons essayé d'élargir la définition de la douleur postopératoire importante et cliniquement relevante en cumulant la douleur aux mouvements et la douleur au repos à 24h. Environ la moitié de notre cohorte entre alors dans le groupe avec douleur et le modèle devient meilleur dans la prédiction mais il est inutilisable car les score moyens sont très proches et les déviations standard se chevauchent.

Nous avons testé notre cohorte avec d'autres items potentiels, reconnus dans la littérature, comme facteurs de risque de survenue de douleur postopératoire et avons également échoué à les confirmer comme ayant une valeur prédictive. Nous ne pouvons donc pas proposer d'affiner le modèle de Pan afin de le rendre plus précis dans notre cohorte.

En conclusion, nous ne recommandons pas l'utilisation de ce score ni ne proposons d'amélioration potentielle.

Nous avons cependant pu identifier un lien faible mais existant entre l'anxiété préopératoire et la survenue de douleur importantes dans la phase postopératoire. Nous pouvons donc travailler sur cet item et notamment agir préventivement chez les patientes présentant un score d'anxiété élevé. On peut toutefois s'interroger sur la pertinence de prévenir les douleurs

postopératoires de façon plus musclées chez ces patientes plutôt que de travailler sur l'anxiété même. Le dépistage précoce des patientes anxieuses semble une piste à développer. Nous sommes d'avis qu'un bon travail d'information (individuel ou en groupe de préparation à la naissance), un bon encadrement par des équipes de sages-femmes formées à la détection et au traitement de l'anxiété des parturientes, et l'utilisation de techniques douces à l'instar de l'hypnose, la sophrologie ou d'autres techniques de méditation apportera de bien meilleurs résultats y compris sur l'antalgie post-opératoire que la focalisation des efforts sur les traitements préventifs ou curatifs de la douleur après césarienne.

Nous avons également montré un lien évident entre la présence préalable de douleur chronique au niveau du site chirurgical et la survenue de douleur importante après l'intervention. Cela ne concernait cependant que deux patientes dans notre cohorte. La prévalence de cette pathologie étant faible chez les femmes jeunes, cela restera dans un domaine marginal. Il est toutefois recommandé de porter une attention particulière à ce type de patientes lorsqu'on les identifie en étant plus agressifs dans le suivi et le traitement des douleurs post-opératoires. Une approche pluri professionnelle semblerait une option à creuser dans ce genre de pathologie.

Au vu des résultats de notre étude, il nous semble raisonnable, en dehors des deux items cités ci-dessus, d'abandonner l'option de vouloir identifier à l'aide d'un score préopératoire les patientes qui souffriront le plus après l'intervention. Nous ne pouvons qu'admettre qu'en se basant sur des données simples et faciles à recueillir, c'est-à-dire n'incluant pas les tests physiques de résistances à la douleur, nous sommes incapables de prédire cette issue de manière performante. En revanche cela n'enlève pas la nécessité de continuer à travailler sur l'amélioration de la prise en charge antalgique des patientes subissant une césarienne, car la problématique développée en introduction reste pleine et entière.

## 6 Bibliographie

1. Halioua B. La médecine au temps des pharaons. Éditions Liana Levi. 2002, p. 88-90
2. Pline l' Ancien. Histoire Naturelle, Livre VII, chapitre IX.
3. Francis Pottice-Sperry, « "L'hysterotomotokie ou enfentement caesarien" de François Rousset (Paris, 1581). Le livre d'un imposteur ou celui d'un précurseur ? », *Histoire des Sciences médicales*, vol. 30, n° 2, 1996, p. 259-268
4. Mistry K, Fingar KR, Elixhauser A. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Feb-. 2016 Sep.
5. Déclaration de l'OMS sur les taux de césarienne. WHO RHR 15.02. Organisation mondiale de la santé 2014
6. Eisenach JC, Pan PH, Smiley R, Lavand'homme P, Landau R, Houle TT. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression. *Pain* 2008; **140**(1):87-94
7. Marcus H, Gerbershagen HJ, Peelen LM, Aduckathil S, Kappen TH, Kalkman CJ, Meissner W, Stamer UM. Quality of pain treatment after caesarean section: Results of a multicentre cohort study. *Eur J Pain* 2015; **19**(7): 929-39
8. Vermelis JM, Wassen MM, Fiddelers AA, Nijhuis JG, Marcus MA. Prevalence and predictors of chronic pain after labor and delivery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; **23**(3):295-9.
9. Niklasson B, Georgsson OS, Segerdahl M, Black A. Risk factors for persistent pain and its influence on maternal wellbeing after cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; **94**(6):622-8
10. Daly B, Young S, Marla R, Riddell L, Junkin R, and al. Persistent pain after caesarean section and its association with maternal anxiety and socioeconomic background. *Int J Obstet Anesth* 2017. **29**:57-63
11. Evans S, Keenan TR, Shipton EA. Psychosocial adjustment and physical health of children living with maternal chronic pain. *J Paediatr Child Health* 2007; **43**(4):262-70
12. Grace SL, Evindar A, Stewart DE. The effect of postpartum depression on child cognitive development and behavior: A review and critical analysis of the literature. *Arch Womens Ment Health* 2003; **6**(4):263-74
13. Hawkins JL, Konin ML, Palmer S, Gibbs CP. Anesthesia-related Deaths during Obstetric Delivery in the United States, 1979-1990. *Anesthesiology* 1997. **86**(2):277-84
14. Hawkins JL, Gibbs CP, Orleans M, Martin-Salvaj G, Beaty B. Obstetric Anesthesia Work Force Survey, 1981 versus 1992. *Anesthesiology* 1997; **87**(1):135-43

15. Chestnut DH. Anesthesia and Maternal Mortality. *Anesthesiology* 1997; **86**(2):273-76
16. Wilwerth, M, JL Majcher, Van der Linden P. Spinal fentanyl vs sufentanil for post-operative analgesia after C-section: a double-blinded randomised trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; **60**(9):1306-13
17. Carvalho B, Butwick AJ. Postcesarean delivery analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2017;**31**(1):69-79
18. Weigl W, Bieryło A, Wielgus M, Krzemień-Wiczyńska Ś, Kołacz M, Dąbrowski. Perioperative analgesia after intrathecal fentanyl and morphine or morphine alone for cesarean section: A randomized controlled study. *Medicine (Baltimore)* 2017;**96**(48)
19. Milner AR, Bogod DG, Harwood RJ. Intrathecal administration of morphine for elective Caesarean section. A comparison between 0.1 mg and 0.2 mg. *Anaesthesia* 1996; **51**(9): 871-3.
20. Dahl JB, Jeppesen IS, Jorgensen H, Wetterslev J, Moiniche S. Intraoperative and postoperative analgesic efficacy and adverse effects of intrathecal opioids in patients undergoing cesarean section with spinal anesthesia: a qualitative and quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 1999; **91**(6): 1919-27.
21. Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology* 2000; **92**(3): 739-53.
22. Pan PH. Post cesarean delivery pain management: multimodal approach. *Int J Obstet Anesth* 2006; **15**(3): 185-8.
23. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F: Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: A qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2009; **111**(3):657–77
24. Werner MU, Mjöbo HN, Nielsen PR, Rudin A: Prediction of postoperative pain. A systematic review of predictive experimental pain studies. *Anesthesiology* 2010; **112**(6):1494–502
25. Gramke HF, de Rijke JM, van Kleef M, Kessels AG, Peters ML, Sommer M, Marcus MA. Predictive factors of postoperative pain after day-case surgery. *Clin J Pain* 2009; **25**(6):455–60
26. Hollins M, Harper D, Gallagher S, Owings EW, Lim PF, Miller V, Siddiqi MQ, Maixner W. Perceived intensity and unpleasantness of cutaneous and auditory stimuli: An evaluation of the generalized hypervigilance hypothesis. *Pain* 2009; **141**:215–21
27. Lautenbacher S, Huber C, Kunz M, Parthum A, Weber PG, Griessinger N, Sittl R. Hypervigilance as predictor of postoperative acute pain: Its predictive potency compared with experimental pain sensitivity, cortisol reactivity, and affective state. *Clin J Pain* 2009; **25**:92–100
28. Pan PH, Coghill R, Houle TT, Seid MH, Lindel WM, Parker RL, Washburn SA, Harris L, Eisenach JC. Multifactorial preoperative predictors for postcesarean section pain and analgesic requirement. *Anesthesiology* 2006; **104**:417–25
29. Granot M, Lowenstein L, Yarnitsky D, Tamir A, Zimmer EZ: Postcesarean section pain prediction by preoperative experimental pain assessment. *Anesthesiology* 2003; **98**:1422–6

30. Nielsen PR, Nørgaard L, Rasmussen LS, Kehlet H. Prediction of post-operative pain by an electrical pain stimulus. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; **51**:582–6
31. Buhagiar L, Cassar OA, Brincat MP, Buttigieg GG, Inglott AS, Adami MZ, Azzopardi LM. Predictors of post-caesarean section pain and analgesic consumption. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011; **27**:185–91
32. Keogh E, Hughes S, Ellery D, Daniel C, Holdcroft A. Psychosocial influences on women's experience of planned elective cesarean section. *Psychosom Med* 2006; **68**:167–74
33. Persson A. KM., Pettersson F.D., Dyrehag L-E., Adeson J. Prediction of postoperative pain from assessment of pain induced by venous cannulation and propofol infusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016; **60**:166-76
34. Pan PH, Tonidandel AM, Aschenbrenner CA, Houle TT, Harris LC, Eisenach JC. Predicting Acute Pain after Cesarean Delivery Using Three Simple Questions. *Anesthesiology* 2013; **118**:1170-9
35. Dereu D, Savoldelli GL, Mercier Y, Combescure C, Mathivon S, Rehberg B. The impact of a transversus abdominis plane block including clonidine vs. intrathecal morphine on nausea and vomiting after caesarean section: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2019; **36**(8):575-82
36. Kanazi GE, Aouad MT, Abdallah FW, et al. The analgesic efficacy of subarachnoid morphine in comparison with ultrasound-guided transversus abdominis plane block after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2010; **111**(2): 475-81
37. McMorro RC, Ni Mhuircheartaigh RJ, Ahmed KA, et al. Comparison of transversus abdominis plane block vs spinal morphine for pain relief after Caesarean section. *Br J Anaesth* 2011; **106**(5): 706-12.
38. Loane H, Preston R, Douglas MJ, Massey S, Papsdorf M, Tyler J. A randomized controlled trial comparing intrathecal morphine with transversus abdominis plane block for post-caesarean delivery analgesia. *Int J Obstet Anesth* 2012; **21**(2): 112-8.
39. Abdallah FW, Halpern SH, Margarido CB. Transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after Caesarean delivery performed under spinal anaesthesia? A systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2012; **109**(5): 679-87.
40. Mishriky BM, George RB, Habib AS. Transversus abdominis plane block for analgesia after Cesarean delivery: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth* 2012; **59**(8): 766-78.
41. Champaneria R, Shah L, Wilson MJ, Daniels JP. Clinical effectiveness of transversus abdominis plane (TAP) blocks for pain relief after caesarean section: a meta-analysis. *Int J Obstet Anesth* 2016; **28**:45-60.
42. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation Study of Number Events per Variable in Logistic Regression Analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; **49**: 1373-1379
43. Wong TC, Lau CQ, Tan EL, Kanagalingam D. Decision-to-delivery intervals and total duration of surgery for Caesarean sections in a tertiary general hospital. *Singapore Med J.* 2017; **58**(6):332-337
44. Smrtka MP, Gunatilake RP, Harris B, Yu M, Lan L, Brancazio LR, Valea FA, Grotegut CA, Brown HL. Increase in Cesarean Operative Time Following Institution of the 80-Hour Workweek. *J Brad med Educ.* 2015; **7**(3): 369-375

45. Clement S. Psychological aspects of caesarean section. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;**15**(1):109-26
46. Hepp P, Hagenbeck C, Burghardt B, Jaeger B, Wolf OT, Fehm T, Schaal NK, MAGIC Group. Measuring the course of anxiety in women giving birth by caesarean section: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;**16**:113
47. Janssen KJ, Kalkman CJ, Grobbee DE, Bonsel GJ, Moons KG, Vergouwe Y: The risk of severe postoperative pain: Modification and validation of a clinical prediction rule. *Anesth Analg* 2008; **107**:1330–9
48. Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain*. 2003; **105**(3): 415-323
49. Okun A, Stein RE, Bauman LJ, Silver EJ. Content validity of the Psychiatric Symptom Index, CES-depression Scale, and State-Trait Anxiety Inventory from the perspective of DSM-IV. *Psychol Rep* 1996; **79**: 1059-1069
50. McDowell I. Measuring Health: a Guide to Rating Scales and Questionnaires. *Oxford University Press, New York* 2006.
51. Novy DM, Nelson DV, Goodwin J, Rowzee RD. Psychometric comparability of the State-Trait Anxiety Inventory for different ethnic subpopulations. *Psychol Assess* 1993; **5**: 343-349
52. Ruschewey R., Marziniak M, Stumpfenhorst F, Reinholz J, Knecht S. Pain sensitivity can be assessed by self-rating: Development and validation of the Pain Sensitivity Questionnaire. *Pain* 2009; **146**(1-2): 65-74
53. Ruschewey R, Verneuer B, Dany K, Marziniak M, Wolowski A, Colak-Ekici R, Schulte TL, Bullmann V, Grewe S, Gralow I, Evers S, Knecht S. Validation of the Pain Sensitivity Questionnaire in chronic pain patients. *Pain* 2012; **153**(6): 1210-1218
54. Dualé C, Bauer U, Storme B, Eljezi V, Ruscheweyh R, Eschalier S, Dubray C, Guiguet-Auclair C. Transcultural adaptation and French validation of the Pain Sensitivity Questionnaire. *Can J Anesth* 2019; **66**(10): 1202-1212
55. Bell BA, Ruscheweyh R, Kelley BJ, Ness TJ, Vetter TR, Sellers AB. Ethnic Differences Identified by Pain Sensitivity Questionnaire Correlate With Clinical Pain Responses. *Reg Anesth Pain Med* 2018; **43**(2): 200-204
56. Zijlmans EAO, Andries van der Ark L, Tijmestra J, Sijtsma K. Methods for estimating Item-Score Reliability. *Appl Psychol Meas* 2018; **42**(7): 553-570
57. Guessous I, Durieux-Paillard S. Validation des scores cliniques: notions pratiques et théoriques de bases. *Rev Med Suisse* 2010; **6**: 1798-802
58. Cypress B.S. Rigor or Reliability and Validity in Qualitative Research: Perspectives, Strategies, Reconceptualization, and Recommendations. *Dimens Crit Care Nurs* 2017; **36**(4): 253-63
59. Spielberger CD. Anxiety: state-trait-process. In: Spielberger CD, Sarason IG, editors. *Stress and anxiety*, vol. I. Washington, DC: Hemisphere Publishers, 1975: 115-14
60. Blichfeldt-Eckhardt MER. From acute to chronic postsurgical pain: the significance of the acute pain response. *Dan Med J* 2018; **65**(3): 1-18

