

LA DOULEUR CHRONIQUE EN OBSTÉTRIQUE

Par Louise Roy MD

Anesthésiologiste, spécialité en anesthésie obstétricale

Département d'anesthésiologie du CHUM

(DIAPO NO.5) :

La douleur chronique touche plus de 100 millions de personnes dans la population américaine selon un estimé de *l'Institute of Medicine* publié en 2011. Il existe des différences quant à la fréquence et l'intensité de la douleur chronique entre les femmes et les hommes, les premières présentant deux fois plus fréquemment ce problème. Dans la tranche d'âge correspondant en grande partie à leur période de fertilité, 25% des femmes sont affectées par un problème de douleur chronique. Aux États-Unis, 28% des grossesses seraient compliquées par ce problème. Une étude canadienne a fait état d'une prévalence de 38% de douleur chronique ou présente avant la grossesse chez 133 patientes ayant rempli un questionnaire sur la présence de douleur pendant la grossesse.

(DIAPO NO.6) :

La présence de symptômes douloureux est souvent associée à la prise d'analgésiques pendant la grossesse. La grande majorité des patientes concernées consommera au moins un analgésique, le plus fréquemment utilisé étant l'acétaminophène. Parallèlement à ce qui a été observé dans les dernières années dans la population générale, on a assisté à une augmentation importante de la consommation des opioïdes pendant la grossesse, soit comme analgésique pour gérer la douleur modérée à sévère ou par consommation illicite. Ainsi, jusqu'à 20-41% des patientes reçoivent une ordonnance d'opioïdes durant la grossesse aux États-Unis. Une augmentation de 34% de ces ordonnances pour des douleurs non-cancéreuses a été observée entre 1995 et 2009.

(DIAPO NO.7) :

La consommation chronique d'opioïdes est devenue un problème de santé publique majeure et n'épargne pas la femme enceinte. Bien que la situation ne soit pas aussi dramatique qu'aux États-Unis, les Canadiens se classent derrière eux pour la consommation per capita et c'est donc une considération à tenir en ligne de compte lors des suivis de grossesse en particulier chez les patientes à risque.

(DIAPO NO.8) :

Il y a de multiples enjeux lors du suivi de la femme enceinte avec un problème de douleur chronique. Les stigmates sociaux associés à cette condition, en particulier à ce qui a trait à la nécessité d'une modalité pharmacologique, exacerbent les problèmes liés à l'atteinte du niveau de fonctionnement physique et mental, et à la qualité de vie en général et ceci est d'autant plus vrai en ce qui a trait au suivi en grossesse. Les données de la littérature à ce sujet n'abondent pas laissant donc plusieurs interrogations sur les meilleures conduites à tenir. Les patientes peuvent démontrer une réticence à discuter de leur problème de douleur mais en contrepartie, les médecins traitants omettent aussi de faire des recommandations pour les aider, espérant une résolution du problème sans intervention médicamenteuse. Un certain nombre de patientes va d'emblée cesser la médication analgésique par crainte des répercussions sur le fœtus. Comme des études prospectives contrôlées sur l'utilisation de la plupart des médicaments en grossesse ne sont pas disponibles, ces derniers sont utilisés en se fiant aux données obtenues dans des études rétrospectives de cohortes, des études de cas (case reports) et des études animales. Il s'agit donc pour les médecins prenant en charge cette population de contrebalancer les bénéfices maternels du traitement aux effets de l'exposition maternelle et fœtale durant la grossesse.

(DIAPO NO.9) :

Pour beaucoup de médecins prenant en charge ces patientes pendant la grossesse, il y a un manque de familiarité avec certains des traitements et, du côté des spécialistes de la gestion de la douleur, un inconfort à concilier les besoins analgésiques aux répercussions sur la grossesse et le fœtus. Il faut par ailleurs se souvenir que le traitement insuffisant de la douleur chronique n'est pas sans conséquence (impact négatif sur la grossesse, absentéisme au travail, insomnie, ...) et est associé à certaines comorbidités (hypertension, anxiété, dépression); il est donc impératif d'avoir une approche adaptée pour le traitement de cette clientèle.

(DIAPO NO.10) :

Les médicaments utilisés pendant la grossesse peuvent être associés aux conséquences suivantes : anomalies congénitales et neurocomportementales, mort *in utero*, retard de croissance, prématurité, intoxication néonatale aigüe, syndrome d'abstinence néonatal. Une préoccupation constante sur le choix des médicaments est nécessaire tout au long de la grossesse et l'allaitement mais il ne faut pas oublier la période précédant la conception.

(DIAPO NO.11) :

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments sont altérés par des changements associés à la grossesse qui touchent plusieurs systèmes. Voici entre autres quelques-uns de ces changements pouvant avoir un impact : augmentation marquée du contenu total en eau et du volume plasmatique altérant le volume de distribution, diminution de l'albumine plasmatique qui va modifier la fraction libre de certains médicaments, augmentation du flot sanguin rénal et du taux de filtration glomérulaire ayant un impact sur l'élimination de certains médicaments, altération du système des cytochromes P450 secondaire aux changements hormonaux de la grossesse entraînant une modification de l'activité de certains enzymes impliqués dans le métabolisme des médicaments.

Le placenta est une barrière entre les circulations maternelle et fœtale permettant aux molécules liposolubles de traverser plus rapidement que celles hydrophiles. Une grande proportion des médicaments ont un poids moléculaire inférieur à 600-800 daltons leur permettant de passer aisément du côté fœtal. La plupart des médicaments traversent la barrière placentaire par diffusion passive et une molécule non-ionisée transitera plus rapidement que celle ionisée. Mais il faut se souvenir qu'éventuellement, la plupart des médicaments administrés traversera la barrière placentaire à des degrés variables et le passage au fœtus est donc généralement inévitable.

(DIAPO NO.12) :

Chez l'humain, l'organogénèse se fait principalement pendant le 1^{er} trimestre mais il faut se souvenir que le développement pour certains organes se poursuit au-delà de cette période et même après la naissance de l'enfant (par ex. SNC). Il convient donc de garder une préoccupation sur les risques potentiels tout au long de la grossesse.

(DIAPO NO.13) :

Pour aider les cliniciens dans le choix des médicaments pouvant être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement, la FDA a développé un système de classification de 5 lettres. Par la suite, une nouvelle classification donnant des informations plus complètes a été élaborée pour permettre au clinicien de faire des choix plus éclairés. Mais j'aimerais attirer votre attention sur le fait que la majorité des médicaments utilisés se retrouvent dans la catégorie C de l'ancienne classification, donc avec relativement peu de données sur l'utilisation en grossesse.

(DIAPO NO.14) :

Revoyons brièvement les données en grossesse pour les classes de médicaments fréquemment utilisés en douleur chronique.

(DIAPO NO.15) :

L'acétaminophène est le médicament le plus utilisé en grossesse. Des préoccupations concernant sa consommation durant la grossesse ont été soulevées à la suite d'études ayant trouvé une association avec le développement de troubles neurocomportementaux chez l'enfant mais la preuve d'un lien de causalité demeure faible. L'acétaminophène a démontré des bénéfices pour le traitement de la douleur et de la fièvre durant la grossesse et la SOGC a émis une directive en 2021 confirmant que l'acétaminophène demeure une option thérapeutique de première ligne en utilisation aux doses recommandées et pour la plus courte durée possible.

(DIAPO NO.16) :

Une étude a démontré qu'environ 5% des femmes utiliseraient des AINS pendant la grossesse. Des effets possibles sur l'ovulation sont rapportés alors qu'un effet sur le taux d'avortements spontanés n'a pas été clairement établi, les études invoquant cette possibilité ne faisant pas d'ajustement dans l'analyse de leurs données pour la pathologie traitée, les comorbidités ainsi que les autres médicaments utilisés. Il pourrait y avoir une légère augmentation de certaines anomalies congénitales bien que le niveau d'évidence soit faible. Des cas d'hypertension pulmonaire et de fermeture du canal artériel sont rapportés, l'indométhacine étant d'ailleurs parfois utilisée chez des nouveau-nés souffrant de circulation fœtale persistante. Par ailleurs, une diminution de liquide amniotique par effet sur la fonction rénale fœtale peut être observée avec l'utilisation d'AINS au 3^e trimestre. Conséquemment, il est recommandé de ne pas utiliser d'AINS après la 20^e semaine de grossesse. Dans certains cas, si une alternative n'est pas disponible, ils pourraient être utilisés jusqu'à la 28^e semaine en privilégiant la plus petite dose efficace sur la plus courte période possible avec un suivi fœtal échographique pour surveillance du volume de liquide amniotique. Il est à noter que les COX-2 ne sont généralement pas utilisés en raison du peu de littérature à leur sujet pendant la grossesse.

(DIAPO NO.17) :

Les données sur l'utilisation des tricycliques en grossesse sont généralement rassurantes, la majorité des études ne démontrant pas d'association avec des anomalies congénitales. En ce qui a trait aux ISRS, les études sur de grandes cohortes ne rapportent aucune augmentation ou une faible association, en particulier d'anomalies cardiaques et qui serait plus marquée avec la paroxétine. Un syndrome de sevrage peut survenir chez le nouveau-né et plus fréquemment avec la paroxétine. La littérature rapporte un taux plus élevé de prématurité et de RCIU bien que les données soient conflictuelles pour cette complication. Les données concernant la venlafaxine et la duloxétine sont limitées mais généralement rassurantes. On aurait noté toutefois un taux plus élevé de prématurité, de RCIU et de troubles hypertensifs de la grossesse. Comme avec les ISRS et les tricycliques, un syndrome de sevrage est possible chez le nouveau-né.

(DIAPO NO.18) :

Peu d'études documentent l'emploi de la prégabaline. Parmi une cohorte de 164 enfants, on a trouvé une augmentation de l'incidence d'anomalies, en particulier d'origine cardiaque alors qu'aucune association n'était trouvée dans un groupe de 477 enfants exposés *in utero*. En ce qui a trait au gabapentin, encore une fois, il y a peu de données disponibles bien qu'elles soient plus nombreuses que pour la prégabaline. Dans le cas du gabapentin, une augmentation de l'incidence de malformations n'a pas été mise en évidence. Il est aussi à noter que le gabapentin se retrouve en moins grandes quantités dans le lait maternel. Le topiramate a été associé à une incidence plus élevée d'anomalies orofaciales, à un RCIU et possiblement à un taux plus élevé de microcéphalie. Par ailleurs, en raison de l'activation du cytochrome P450-3A4, une diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme des contraceptifs oraux peut conduire à une

grossesse imprévue. Ces trois médicaments peuvent être associés à un retard de croissance intra-utérin.

(DIAPO NO.19)

Deux grandes études de cohortes et une méta-analyse plus récente n'ont pas mis en évidence un effet tératogène avec les tryptans. Le sumatriptan, qui traverse peu la barrière placentaire, est celui ayant fait l'objet de plus de publications. Les études animales n'ont pas mis en évidence d'anomalies congénitales aux doses cliniques (anomalies squelettiques et vasculaires à des doses supra-thérapeutiques). Son utilisation aux 2^e et 3^e trimestres serait associée à une augmentation de saignement postpartum par atonie utérine.

(DIAPO NO.20) :

Les corticostéroïdes sont utilisés en fin de grossesse pour accélérer la maturation pulmonaire en cas d'accouchement prématuré et diminuent de manière significative dans ce contexte les risques de syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né, d'entéocolite nécrosante et d'hémorragie intraventriculaire. Bien que des données antérieures aient suggéré une augmentation de l'incidence d'anomalie cardiaque, deux revues systématiques et méta-analyses publiée en 2020 et en 2023 n'ont pas démontré d'association. Un risque accru d'anomalies orofaciales et urogénitales n'est pas exclus et est à considérer si l'emploi est envisagé au premier trimestre. Une utilisation ponctuelle en infiltration demeure probablement sécuritaire.

(DIAPO NO.21) :

Il n'y a pas d'évidence convaincante d'une augmentation du risque d'anomalies congénitales avec les anesthésiques locaux. Par ailleurs, il semble y avoir une sensibilité plus grande à ces agents chez la femme enceinte en particulier lors de leur emploi pour une technique neuraxiale. Les hypothèses invoquées sont liées aux changements hormonaux et au remaniement du canal spinal (engorgement des plexus veineux épiduraux, effet de masse de l'utérus, augmentation de la pression intra-abdominale) provoquant des niveaux d'anesthésie/analgésie à des dermatomes plus élevés qu'attendus pour une dose donnée en particulier lors de l'administration en sous-arachnoïdien.

(DIAPO NO.22) :

Comme pour plusieurs autres médicaments, un certain degré d'incertitude sur le réel potentiel tératogène demeure compte tenu de la qualité des études publiées. Les opioïdes semblent associés à peu d'effets tératogènes bien qu'une association avec certains types de malformations aient été rapportées. Quant au tramadol, il semble associé à un certain effet tératogène mais peu de données sont disponibles. En raison de son taux de métabolisme variable selon le génotype, la codéine devrait être évitée en intra et en post partum : des décès néonataux ont été rapportés suite à son utilisation chez des mères allaitant (mère « métaboliseur » ultra-rapide combiné au métabolisme immature du nouveau-né).

(DIAPO NO.23) :

Il existe une littérature assez abondante de l'utilisation de la méthadone en grossesse en particulier dans le cadre d'un traitement de substitution. Il n'y a peu d'évidence d'effets tératogènes. Il est important de tenir compte chez la femme enceinte du métabolisme accéléré de la méthadone conjugué à une augmentation du volume de distribution et de la clairance rénale. Il en résulte fréquemment des taux plasmatiques plus bas associée à une demi-vie plus courte et il peut être nécessaire d'ajuster la dose de méthadone à la hausse et de fractionner la dose quotidienne. Par contre, comme toutes les patientes ne nécessiteront pas une augmentation de la dose, les ajustements doivent être bien entendu individualisés. L'incidence de syndrome d'abstinence néonatal dans ces cas est élevée.

(DIAPO NO.24) :

Compte tenu des données souvent incomplètes et parfois conflictuelles sur l'emploi des médicaments en grossesse, il convient d'avoir une approche la plus conservatrice sur le choix des ceux-ci et d'utiliser les agents ayant la plus longue feuille de route dans cette situation. Comme pour tous les patients avec un problème de douleur chronique mais en particulier pour la clientèle obstétricale, le recours aux modalités non-pharmacologiques doit être exploité. En ce qui a trait à la médication, celle-ci doit être révisée idéalement avant la grossesse pour éliminer toute médication présentant des bénéfices marginaux en termes de soulagement de la douleur ou qui comporte des risques, pour déterminer la dose minimale efficace et si possible, procéder au sevrage des opioïdes. Toujours tenir compte des bénéfices pour la mère versus les risques maternels et fœtaux.

(DIAPO NO.25) :

Voici des références utiles avec une mention particulière pour le centre IMAG du CHU Ste-Justine pour obtenir des informations à jour auprès de pharmaciens de cette institution. Malheureusement, la qualité des travaux publiés est très variable et les défis méthodologiques des études effectuées dans cette population sont nombreux. C'est pourquoi, je vous conseille d'avoir recours à de bonnes références lors de la rédaction de vos ordonnances chez des femmes susceptibles de devenir enceintes ou qui le sont déjà pour baser vos choix sur les données les plus à jour possible des données les plus récentes.

(DIAPO NO.26) :

Les problèmes de douleur chronique ou tableau douloureux récurrents que je vois les plus fréquemment en grossesse au CHUM sont : les céphalées, les douleurs lombaires et pelviennes, la fibromyalgie, l'anémie falciforme (le CHUM a une clientèle importante de ces patientes qui passent du CHU Ste-Justine au CHUM pour leur suivi une fois adulte) et les problèmes arthritiques. Nous parlerons des trois premières conditions dans les prochaines diapositives pour voir vous donner un aperçu de notre façon d'aborder ces problèmes.

(DIAPO NO.27) :

On reconnaît qu'en grossesse, certaines conditions vont s'améliorer alors que d'autres risquent de s'aggraver. Ainsi, on observe fréquemment une diminution des symptômes pour certaines pathologies ce qui pourrait être attribuable à l'activation d'un système d'opioïdes endogènes, d'effets hormonaux et d'un système immunitaire plus quiescent (arthrite) alors que des changements hormonaux et mécaniques de la grossesse aggravent d'autres conditions (lombalgies).

(DIAPO NO.28) :

Les syndromes migraineux surviennent fréquemment chez la femme en âge de procréer et, en grossesse, sont associés à des complications maternelles et néonatales (HTA, incidents cardiovasculaires, prééclampsie, prématurité, bébé de petit poids). La grossesse et le syndrome migraineux sont tous deux associés à une hypercoagulabilité (augmentation des facteurs pro-coagulants et diminution des facteurs anticoagulants et de la fibrinolyse) expliquant le risque accru d'événements thromboemboliques. Pendant la grossesse, une proportion importante des patientes va noter une diminution de symptômes. Ainsi, 50% présenteront une amélioration au 1^{er} trimestre et plus de 75% au cours des 2^e et 3^e trimestres. Même si 80% continueront d'avoir des symptômes, plusieurs pourront cesser leur médication prophylactique. Une augmentation du taux d'estradiol et conséquemment du seuil de la douleur, et l'absence de fluctuations hormonales expliqueraient cette amélioration. En postpartum, une chute rapide du taux d'estradiol (95% en 12 heures) survient et coïncide avec une accentuation des symptômes dès les premiers jours jusqu'au premier mois (50-60% dans le 1^{er} mois). La fatigue et le manque de sommeil contribuent aussi à la recrudescence des symptômes. Il est à noter que l'allaitement a un effet protecteur. La sécrétion régulière de prolactine peut prévenir les fluctuations des taux d'œstrogènes, et les taux

plus élevés de vasopressine et d'oxytocine qui sont aussi observés contribuent à cet effet protecteur en raison de leur qualité anti-nociceptive.

(DIAPO NO.29) :

De façon générale pour les céphalées, une combinaison de technique de relaxation, de biofeedback et de gestion du stress a démontré ses effets bénéfiques chez un groupe de patients issus de la population générale. L'acupuncture qui est considérée sécuritaire pour les femmes enceintes s'est avérée plus efficace que le placebo et contribuait aussi à réduire l'incidence des nausées et vomissements qui accompagnent fréquemment ce genre de céphalées. Pour les syndromes migraineux, dans plusieurs cas, il sera possible de cesser la médication prophylactique en grossesse. En cas de persistance de symptômes importants et d'autant plus s'ils sont associés à des nausées et vomissements, le traitement prophylactique peut être poursuivi. Les blocs nerveux demeurent une option thérapeutique avec une utilisation ponctuelle de corticostéroïdes. Par ailleurs, les bêta-bloqueurs qui peuvent faire partie de l'arsenal thérapeutique sont associés à un retard de croissance intra-utérin, de l'hypoglycémie et de la bradycardie chez le nouveau-né.

(DIAPO NO.30) :

Plus de 50% des patientes enceintes vont rapporter des douleurs lombo-pelviennes et 25% d'entre elles présenteront un tableau sévère. Le déplacement du centre de gravité vers l'avant entraîne un stress sur plusieurs structures de la ceinture pelvienne et de la région lombaire. L'augmentation de la lordose, le gain de poids, un mauvais contrôle musculaire et une laxité ligamentaire accrue sont invoquées comme contribuant à l'augmentation ou l'apparition des symptômes. L'IMC élevé, le tabagisme, une détresse sur le plan émotionnel et un travail physiquement demandant entre autres placent la femme enceinte plus à risque de développer des problèmes de lombalgie et de douleurs de la ceinture pelviennes. Les structures souvent impliquées pour ces dernières sont les articulations sacro-iliaques et la symphyse pubienne. Des facteurs liés à l'accouchement (Valsalva, position lors des poussées, poussées prolongées) pourraient exacerber le tableau douloureux dans les cas de lombalgie et douleur d'origine pelvienne en postpartum.

(DIAPO NO.31) :

Pour ces patientes, le plan de prise en charge inclut de s'assurer qu'elles bénéficient d'un bon soutien biopsychosocial, des informations nécessaires pour comprendre l'origine de leur douleur et les traitements proposés, et d'un programme d'exercices adaptées. L'acupuncture, le TENS et les infiltrations font partie des thérapies dont l'efficacité a été démontrée. Comme ses patientes peuvent être très appréhensives face aux douleurs de l'accouchement dans leur condition, il est essentiel de procéder à un bon counseling sur le soutien qu'elles recevront, sur le plan analgésique proposé ainsi que sur l'importance de l'hygiène posturale pendant l'accouchement en particulier si elles sont sous analgésie épidurale qui pourrait masquer les inconforts d'un positionnement inadéquat (surtout 2^e stade). En plus de l'implication d'un spécialiste en gestion de la douleur chez les patientes plus symptomatiques, une consultation en anesthésie obstétricale est suggérée.

(DIAPO NO.32) :

Même si le problème demeure rare en grossesse (1:10 000), compte tenu de l'implication possible de l'équipe en gestion de la douleur, le sujet de la hernie discale est abordé. Bien que peu fréquente, il s'agit de la pathologie impliquant le rachis la plus commune dans cette population et il est impératif d'identifier le problème comme un retard dans le diagnostic et le traitement peut résulter en des déficits neurologiques permanents. L'investigation par IRM n'est pas contre-indiquée en grossesse. Elle mettra en évidence une atteinte sévère dans moins de 2% des cas. Les informations de l'examen physique et de l'imagerie sont essentielles à l'élaboration du plan d'accouchement de ces patientes.

(DIAPO NO.33) :

Comme pour la population générale, le traitement initial est d'abord conservateur à moins d'une atteinte sévère (queue de cheval, symptômes moteurs). Le choix des analgésiques s'ils sont nécessaires se base sur les informations concernant leur innocuité en grossesse. Si on a recours à des AINS, il faut les éviter à partir de la 20^e ou à 26-28^e semaine de grossesse avec suivi du volume du liquide amniotique pour des cas particuliers. L'infiltration épidurale sans guidage fluoroscopique peut être nécessaire pour les cas réfractaires au traitement pharmacologique. En cas d'atteinte sévère, on doit recourir au traitement chirurgical et plusieurs cas sont rapportés chez des patientes enceintes dans la littérature (incluant technique minimalement invasive, endoscopique).

(DIAPO NO.34) :

La fibromyalgie est la cause de douleur chronique la plus fréquente chez les femmes en âge de procréer. On ne pose généralement pas un diagnostic de fibromyalgie en cours de grossesse comme certains des critères diagnostiques sont des symptômes normaux de la grossesse. Ainsi, jusqu'à 27% des femmes enceintes non-atteintes rencontreraient les critères diagnostiques. Une aggravation des symptômes en particulier au 3^e trimestre est possible et serait liée à des changements neuro-hormonaux qui impliqueraient le système GABA selon des travaux récents. Les grossesses de ces patientes pourraient se compliquer d'un retard de croissance intra-utérin et d'un accouchement prématuré. Une étude de cohorte récente a trouvé une augmentation du taux de césarienne chez ces patientes ainsi que des phénomènes thromboemboliques plus fréquents possiblement liés à une diminution de mobilité secondaire à la douleur chez des patientes déjà à risque en raison de l'hypercoagulabilité associée à la grossesse. Cela souligne l'importance d'optimiser le contrôle de la douleur pour assurer que ces patientes puissent maintenir une bonne mobilité.

(DIAPO NO.35) :

La fibromyalgie peut s'aggraver durant la grossesse et particulièrement à la lumière du fait que plusieurs patientes vont cesser ou réduire leur médication par crainte des effets pour leur enfant. Le traitement doit continuer à préconiser l'importance des habitudes de vie saines, incluant l'hygiène du sommeil qui peut être difficile à maintenir pendant la grossesse et en postpartum. Si nécessaire, la médication doit être gérée en soupesant les bénéfices maternels et les risques pour la mère et l'enfant.

(DIAPO NO.36) :

Un mot rapide en ce qui a trait aux infiltrations pour cette clientèle. Tel que déjà discuté, les anesthésiques locaux (AL) peuvent être utilisés en respectant bien les doses. Les changements physiologiques de la femme enceinte doivent être considérés lors de la réalisation des techniques. Ainsi, l'hémi-parésie du diaphragme lors de la réalisation d'un bloc inter-scalénique peut être difficile à tolérer pour la patiente enceinte dont le travail respiratoire est augmenté en raison d'une consommation plus élevée en oxygène. Il est nécessaire aussi d'assurer un déplacement latéral gauche de l'utérus lors du décubitus dorsal des patientes à partir de 20 semaines de grossesse pour éviter un syndrome de compression aorto-cave résultant en une diminution de la perfusion placentaire souvent associée à une hypotension maternelle. En cas d'injection intraveineuse accidentelle ou d'une dose excessive, la réanimation peut s'avérer difficile en raison du poids de l'utérus grévide qui dès la 20^e semaine peut diminuer de façon significative le retour veineux et, cet effet s'aggrave au fur et à mesure que la grossesse progresse. En cas d'arrêt cardiaque, en plus de procéder à la réanimation en effectuant un déplacement latéral manuel de l'utérus, l'équipe doit se préparer à procéder à une césarienne urgente dans les 5 minutes suivant l'arrêt dans le but d'améliorer le pronostic vital maternel.

L'utilisation de la fluoroscopie est à éviter et il faut plutôt recourir à l'écho guidage au besoin.

(DIAPO NO.37) :

Une portion importante de la clientèle féminine ayant des problèmes de douleur chronique et consommant des médicaments est dans la tranche d'âge où une grossesse est possible. Il a été observé que moins du quart de ces patientes utilisent une méthode contraceptive. Près de 70% des grossesses dans ce groupe ne sont pas planifiées. Il faut donc toujours considérer la possibilité d'une grossesse lors de la rédaction d'une ordonnance chez une femme en âge de procréer.

(DIAPO NO.38) :

Pour toute patiente suivie pour un problème de douleur chronique et en particulier s'il est nécessaire d'administrer une médication ou de procéder à des infiltrations, il faut toujours s'informer de l'utilisation ou non d'une méthode contraceptive ainsi que du désir d'une grossesse. Une discussion avec la patiente des enjeux des traitements pharmacologiques en termes d'impact sur une grossesse éventuelle ou actuelle et en termes d'effets maternels et fœtaux est essentielle. Comme pour tout patient suivi pour un problème de douleur chronique mais d'autant plus chez la femme enceinte, le recours aux modalités non-pharmacologiques doit être exploré. L'acide folique pour réduire le risque d'anomalies du tube neural est recommandé 4 semaines avant et pendant toute grossesse et cette directive est d'autant plus importante en cas de prise de médicaments pouvant augmenter les risques (par ex. anticonvulsivants).

(DIAPO NO.39) :

Pour la patiente enceinte sous traitement par opioïdes, plusieurs défis se présentent. Les phénomènes de sevrage, de tolérance et d'hyperalgésie peuvent être mal compris par les membres de l'équipe assurant les soins obstétricaux et ceci suscite de l'anxiété chez la patiente qui craint un soulagement inadéquat en plus de se sentir stigmatisée. En raison de la tolérance aux opioïdes qui a pu se développer et des phénomènes d'hyperalgésie, le soulagement de la douleur après l'accouchement vaginal et par césarienne est souvent plus difficile. Enfin, les effets de la médication sur le fœtus/nouveau-né sont une source d'inquiétude la patiente et le personnel soignant en raison des informations de la littérature souvent incomplètes.

(DIAPO NO.40) :

En cas de sevrage aigu pendant la grossesse, une libération importante de catécholamines est associée à une diminution du flot placentaire. Par ailleurs, un retard de maturation des villosités placentaires pourrait être observé en cas d'exposition chronique aux opioïdes. Ainsi, en présence d'épisodes de sevrage répétitifs causant une augmentation des catécholamines menant à une diminution du débit sanguin à un placenta déjà marginalisé, des complications telles le travail pré-terme, l'hypoxie fœtale et même la mort in utero peuvent survenir.

(DIAPO NO.41) :

Tout nouveau-né d'une mère consommant des opioïdes de façon chronique doit être surveillé pour l'apparition du syndrome d'abstinence néonatal dont l'incidence est en croissance et qui survient généralement dans les 72 heures suivant la naissance. Contrairement à la pratique passée, la cohabitation et l'allaitement sont fortement encouragés comme ils sont associés à une diminution des symptômes chez l'enfant. La présence d'une certaine concentration d'opioïde dans le lait maternel permet un sevrage plus doux. L'allaitement combinée à la cohabitation a permis de diminuer les durées d'hospitalisation, le recours au traitement pharmacologique et la durée du traitement médicamenteux. Une surveillance de 5 à 7 jours est recommandée pour les narcotiques de longue durée (méthadone et la buprénorphine).

(DIAPO NO.42) :

Le soutien d'un spécialiste en gestion de la douleur est important dans le suivi de ces patientes pour gérer ou assister le médecin traitant dans la gestion de la médication analgésique. Il travaille en équipe avec le reste du personnel médical impliqué pour participer à l'élaboration du plan de suivi de grossesse et de l'accouchement et aide à la gestion de l'analgésie dans la phase de transition après l'accouchement.

(DIAPO NO.43) :

Une approche multidisciplinaire est essentielle en particulier dans les cas plus complexes. Un plan de traitement pour la grossesse, l'accouchement et la phase de transition est élaboré. Les discussions doivent être faites en collaboration avec la patiente. Celle-ci doit être rassurée car il y a souvent une crainte que la douleur soit insuffisamment soulagée et que l'accès aux analgésiques soit limité par crainte d'utilisation inappropriée. Il est donc important que toutes les informations soient versées au dossier pour assurer que les équipes traitantes au moment de l'admission y aient accès et appliquent le plan tel qu'il a été planifié avec la patiente. Une sensibilisation de l'équipe traitante est essentielle pour éviter le traitement inadéquat de la douleur dans la crainte d'augmenter le problème de dépendance et pour reconnaître que la douleur aiguë est plus difficile à traiter. L'équipe médicale doit s'entendre sur un prescripteur unique pour les analgésiques en autant que possible.

(DIAPO NO.44) :

En ce qui a trait à la gestion du travail et de l'accouchement, les buts sont de contrôler de manière la plus efficace possible la douleur aiguë et chronique, de minimiser les risques de sevrage et les effets délétères pour le nouveau-né. Comme pour le suivi de la grossesse, les efforts concertés d'une équipe multidisciplinaire sont nécessaires.

(DIAPO NO.45) :

Comme pour toute patiente en travail, le recours aux méthodes non-pharmacologiques est encouragé. En plus de ne pas être associées aux effets secondaires des méthodes pharmacologiques, elles procurent aux patientes un sentiment d'autonomie et de contrôle sur la conduite de leur accouchement. La médication analgésique régulière doit être poursuivie pour éviter les symptômes de sevrage. En cas d'analgésie parentérale, la nalbuphine qui est parfois utilisée dans certains milieux doit être évitée chez la patiente avec prise chronique d'opioïdes. L'épidurale est sans aucun doute la méthode de choix pour l'analgésie pendant le travail. En postpartum, l'administration régulière d'acétaminophène et d'AINS est débutée dès que possible et la médication habituelle est maintenue.

(DIAPO NO.46) :

En cas de césarienne, la médication usuelle est administrée et si possible, une dose d'acétaminophène avant la procédure. L'anesthésie régionale est toujours favorisée chez la femme enceinte et représente aussi un excellent choix pour la patiente avec douleur chronique. Le plan d'analgésie multimodale comprend l'utilisation d'une dose de morphine neuraxiale (épidurale ou intrathécale), d'acétaminophène, un AINS sur une base régulière et des doses d'appoint d'opioïdes devraient être ajoutées (éviter codéine). Dans une étude rétrospective comparant les niveaux de douleur et d'utilisation d'analgésiques après une césarienne chez des patientes sous méthadone et un groupe contrôle, on observait une augmentation du besoin de doses d'appoint de 70% dans le groupe sous méthadone.

Il est particulièrement intéressant d'avoir recours à l'analgésie épidurale continue après la césarienne pour 24-48 h. Dans ces cas aussi, l'acétaminophène et un AINS doivent aussi être prescrits régulièrement en plus de prévoir des doses d'appoint d'opioïdes.

(DIAPO NO.47) :

Si la césarienne n'a pu se faire sous anesthésie régionale, soit en raison de l'urgence de la situation ou en cas de contre-indication, un TAP bloc ou un bloc du carré des lombes peut être administré. Il est aussi possible de procéder à l'infiltration de la plaie avec ou sans perfusion continue bloc de plan comme le TAP bloc peut être utilisé. Une ACP fait aussi partie des modalités pouvant être utilisées.

Un TAP bloc procure une analgésie comparable à la morphine neuraxiale sans ajouter un bénéfice supplémentaire si les deux modalités sont combinées dans la population générale des femmes enceintes. C'est ce bloc de paroi qui nous employons au CHUM et non le bloc du carré des lombes et nous obtenons une bonne qualité d'analgésie post césarienne chez nos patientes

Les infiltrations de la plaie sont décrites mais ajoutent peu dans le cadre d'une analgésie multimodale comprenant un opioïde administré par voie neuraxiale après une césarienne. L'emploi d'une technique continue avec un positionnement du cathéter sous le fascia serait la plus efficace. Personnellement, c'est une technique que je n'ai pas utilisée.

(DIAPO NO.48) :

L'utilisation de la dexmédétomidine est associée à une diminution des scores de douleur pendant l'accouchement et post césarienne (utilisation épidurale et intrathécale). Bien que déjà utilisée dans d'autres milieux par voie neuraxiale, l'approbation pour cet usage au CHUM a récemment été obtenue et cela va permettre l'élargissement de son utilisation. C'est un médicament qui en plus de ses propriétés analgésiques procure une sédation avec un profil sécuritaire pour le nouveau-né. Pour cette population où un certain degré d'anxiété cohabite souvent avec la douleur, son emploi peut s'avérer très utile, d'autant plus que son mode d'action diffère de celui des opioïdes. C'est un médicament que j'ai utilisé avec succès chez ces patientes.

La dexaméthasone est fréquemment utilisée en peropératoire pour diminuer les nausées et vomissements mais possède aussi des propriétés analgésiques.

L'administration de doses sous-anesthésiques de kétamine pendant la césarienne est associée à une amélioration des scores de douleur dans les premières 24 heures dans la population générale. La kétamine est habituellement utilisée à petites doses pendant une césarienne sous anesthésie régionale en cas d'inconfort qui n'est pas suffisant pour justifier d'endormir la patiente. C'est certainement un adjuvant intéressant à considérer. Par contre, comme peu de données sont disponibles, la kétamine n'est généralement pas utilisée en post partum chez la mère qui allaite.

(DIAPO NO. 49) :

La douleur persistant après l'accouchement suscite de l'intérêt depuis quelques années compte tenu du bassin important de la population concernée. La littérature rapporte des taux de 4-10% post accouchement et 6-18% post césarienne. Pour 10% de ces patientes, la douleur est qualifiée de sévère. Il est aussi intéressant de noter que l'incidence d'une douleur persistante de novo semble tout de même faible.

(DIAPO NO.50) :

Je voudrais brièvement attirer votre attention sur une notion intéressante. Il semble y avoir un effet protecteur de la grossesse sur la douleur et cet effet semble persister en post partum. Une partie de cet effet serait dû à l'oxytocine qui exercerait un effet anti-nociceptif. C'est un neuropeptide synthétisé par l'hypothalamus et mise en circulation par l'hypophyse postérieure. Elle joue un rôle important dans l'accouchement et l'allaitement ainsi que dans l'expression de certains comportements sociaux (empathie, comportements maternels, ...).

(DIAPO NO.51)

Dans cette étude qui cherchait à élucider le rôle protecteur de l'oxytocine sur le développement de la douleur post accouchement, on a créé un modèle de douleur neuropathique en procédant à une ligature des racines L5 et L6 chez des rats une semaine avant la fin de la fin de gestation pour une partie du groupe et dans les 24 h avant l'accouchement pour le reste du groupe. Les conclusions suivantes ont pu être tirées :

- 1) L'hypersensibilité diminue de manière marquée après l'accouchement et encore plus si le traumatisme survient plus près de la naissance.
- 2) La concentration d'oxytocine dans le LCR est liée à un effet anti-nociceptif.
- 3) L'effet anti-nociceptif de l'oxytocine a pu être inhibé par un antagoniste des récepteurs à l'oxytocine (atosiban).

Il semble donc exister un effet anti-nociceptif qui s'étend à la période après l'accouchement qui aiderait à expliquer le taux relativement faible de douleur persistante après l'accouchement.

(DIAPO NO.52) :

Quels sont les facteurs de risque de la douleur persistante post accouchement? Comme pour les autres interventions chirurgicales, l'accouchement vaginal ou par césarienne est associée à une incidence plus élevée de douleur persistante chez les patientes ayant déjà un problème de douleur chronique. L'intensité de la douleur au moment de l'accouchement, le niveau d'appréhension face à l'accouchement et la détresse émotionnelle sont aussi des facteurs favorisant une aggravation ou une apparition d'un tableau douloureux postpartum. Certains profils génétiques semblent aussi associés à ce problème.

(DIAPO NO.53) :

La douleur post accouchement vaginal est souvent difficile à caractériser. Elle se situe principalement à la région périnéale entraînant des symptômes dans les sphères génito-urinaires et digestives. Des douleurs abdominales profondes, pelviennes et à la région fessière sont rapportées.

Une réaction inflammatoire prolongée et un long processus cicatriciel des tissus traumatisés (lacérations vaginales, périnéales) pourraient expliquer cette évolution.

L'hypothèse d'une composante neuropathique prédominante pour la césarienne est supportée par l'association entre la présence fréquente d'anomalies sensitives (hypo et hyperesthésie) et la présence et l'intensité de la douleur persistante.

Il est notable que le degré de traumatisme tissulaire (vaginal versus césarienne) n'est pas lié au développement d'une douleur chronique mais est plutôt prédictif d'une douleur aiguë plus sévère en postpartum. Par contre, on a aussi trouvé que la sévérité de la douleur en postpartum immédiat était prédictive d'un taux plus élevé de douleur chronique.

(DIAPO NO.54) :

En ce qui a trait à la persistance de douleur après une césarienne, les étiologies suivantes sont retrouvées : cicatrice douloureuse, adhérences pelviennes, trauma ou séquestration d'une structure nerveuse.

(DIAPO NO.55) :

La douleur cicatricielle résulte de l'inflammation mais l'importance d'une composante neuropathique est de plus en plus reconnue. Le type d'incision le plus communément utilisé pour les césariennes est la Pfannestiel qui peut résulter en une lésion traumatique ou à une séquestration du nerf ilio-inguinal ou ilio-hypogastrique. Elle survient par extension latérale trop

prononcée de l'incision. C'est une complication qu'il est important de rechercher pour permettre son traitement approprié.

(DIAPO NO.56) :

Sur cette illustration, il est facile de comprendre le mécanisme par lequel cette atteinte survient lorsque l'incision s'étend trop latéralement au-delà des rebords de la gaine des grands droits.

(DIAPO NO.57) :

Dans le tableau suivant, les différentes causes de douleur après une césarienne sont détaillées et on note une prépondérance de douleur de type neuropathique. Dans cette série, une atteinte nerveuse a été identifiée dans 53%. Donc, il faut rechercher cette cause en cas de douleur persistante après la césarienne pour proposer le traitement approprié (infiltrations, traitement chirurgical).

(DIAPO NO.58) :

Les conséquences de la douleur persistante après l'accouchement sont multiples et comprennent une diminution de la qualité de vie, de la fatigue, des répercussions psychologiques, une interférence avec les AVQ et les soins à l'enfant. Il a aussi été démontré qu'elle était associée à une incidence plus élevée de dépression postpartum, en particulier si la patiente a présenté des douleurs d'intensité sévère en postpartum immédiat.

(DIAPO NO.59) :

Comme professionnel de la santé impliqué dans les soins de ces patientes, il est important de reconnaître cette association. Dans les rapports triennaux sur la mortalité maternelle publiés au Royaume-Uni, les décès par suicide sont une cause importante de mortalité dans la première année postpartum dont l'importance est souvent sous-estimée. Il importe donc que nous soyons à l'affût de ce problème qui doit nous servir d'incitatif supplémentaire pour optimiser le traitement de la douleur de ces patientes tout au long de la grossesse et après la naissance.

(DIAPO NO.60 ET 61) :

Points à retenir:

- Assurer la prise en charge optimale des patientes enceintes avec un problème de douleur chronique.
- Rôle important du spécialiste en gestion de la douleur pour assister l'équipe obstétricale pour les soins de ces patientes
- Préconiser une approche multimodale en favorisant les méthodes non-pharmacologiques.
- Importance du planning pré-conception.
- Toujours penser à la possibilité d'une grossesse dans les soins aux femmes en âge de procréer.
- En cas de grossesse, réviser la médication (simplifier, dose minimale efficace, élimination des Rx peu efficaces).
- Opioïdes : sevrage avant la grossesse si possible et éviter les symptômes de sevrage pendant la grossesse.
- Discussion du plan de prise en charge et des risques possibles des Rx avec la patiente (implication de la patiente dans le processus).
- Baser les choix thérapeutiques sur leur efficacité pour la patiente et mettre en contexte avec les risques fœtaux/néonataux.

RÉFÉRENCES

1. Ray-Griffith et al. "Chronic Pain Prevalence and Exposure during Pregnancy," *Pain Research Management*, <https://doi.org/10.1155/2019/69851644>.
2. Gintzler et al. "Importance of Sex to Pain and its Amelioration; Relevance of Spinal Estrogens and its Membrane Receptors," *Front Neuroendocrinol*, 2017;33:412-24.
3. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. *Health, Unites State*: <https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/hus16.pdf>; 2017.
4. Munro et al. "Prevalence and Predictors of Chronic Pain in Pregnancy and Postpartum," *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(9):734-41.
5. Epstein et al, "Increasing Pregnancy-Related Use of Prescribed Opioid Analgesics," *Ann Epidemiol* 2013;23(8):498-503.
6. Desai et al, "Increase in Prescription Opioid Use during Pregnancy among Medicaid-Enrolled Women," *Obstet Gynecol* 2014;123(5):997-1002.
7. Bateman et al, "Patterns of Opioid Prescription and Use after Cesarean Delivery," *Obstet Gynecol* 2017;130:29-35.
8. Coluzzi et al. "Chronic Pain Management in Pregnancy and Lactation," *Minerva Anesthesiol* 2014;80:211-24.
9. Ray-Griffith et al. "Chronic Pain during Pregnancy: A Review of the Literature," *International J of Women's Health* 2018;10:153-64.
10. Weiner et al. "Drugs for Pregnant and Lactating Women," Third Edition, Ed. Elsevier Inc, 2019.
11. Stergiakouli et al. "Acetaminophen Use during Pregnancy with Behavioral Problems during Childhood: Evidence against confounding," *JAMA Pediatr* 2016;170(10):964-70.
12. Sheryl L et al. "Associations of prenatal or infant exposure to acetaminophen or ibuprofen with mid-childhood executive function and behavior," *Paediatr Perinat Epidemiol* 2020;34:287-98.
13. Sznadje K et al. "Maternal Use of Acetaminophen during Pregnancy and Neurobehavioral Problems in Offspring at 3 years: A prospective cohort Study," *PloS One* 2022;17:e0272593.
14. Hutson JR et al. "Déclaration sur la prise d'acétaminophène pour l'analgésie et la fièvre pendant la grossesse, » https://www.sogc.org/common/Uploaded%20files/Latest%20News/FR_Statement-Acetaminophen_16Nov2021.pdf.
15. Velby et al. "Fetal Growth Restriction and Birth Defects with newer and older Antiepileptic Drugs during Pregnancy," *J Neurol* 2014;261:579-88.
16. Alxan et al. "Maternal Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn," *CI Pharmacology & Therapeutics* 2016;doi:1002/cpt.376.
17. Molgaard-Nielsen et al. "Newer-Generation Antiepileptic Drugs and the Risk of Major Birth Defects," *JAMA* 2011;305:1996-2002.
18. Boggild Schmidt A et al. "Oral corticosteroids during pregnancy and offspring risk of congenital heart defects: a nationwide cohort study," *Int J Epidemiol* 2020;49:638-47.
19. Wei J et al "The risk of congenital heart defects associated with corticosteroids use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis," *Euro J Clin Pharm* 2023;79:1-11.
20. Kallen et al. "Ongoing Pharmacological Management of Chronic Pain in Pregnancy," *Drugs* 206;76:915-24.
21. Soens et al. "Anesthesia Considerations and Post-Operative Pain Management in Pregnant Women with Chronic Opioid Use," *Seminars Perinatology* 2019;43:1449-61.
22. Siu A et al. "Neonatal Abstinence Syndrome: Essentials for the Practitioner," *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19:147-55.
23. Rosen et al. "T-cell Mediation of Pregnancy Analgesia affecting Chronic Pain in Mice," *J Neurosci* 2017;37(41):9819-27.
24. Draisci et al. "Pregnancy-induced Analgesia: A combined Psychophysical and Neurophysiological Study," *Eur J Pain* 2012;16:1389-97.

25. Erwin Wells et al. "Managing Migraine during Pregnancy and Lactation," *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:440.
26. Allais et al. "Migraine during Pregnancy and in the Puerperium," *Neurol Sci* 2019;40(Supp 1:S81-S91.
27. Penzien et al. "Well-Established and Empirically Supported Behavioral Treatments for Migraine," *Curr Pain Headache Rep* 2015;19:34.
28. Bishop et al. "Acupuncture in Obstetrics and Gynecology," *Obstet Gynecol Surv* 2019;74(4):241-51.
29. Loder E. "Safety of Sumatriptan in Pregnancy: A Review of the Data so far," *Drugs* 2003;17:1-7.
30. Gutke et al. "Pelvic Girdle Pain and Lumbar Pain in Pregnancy: a Cohort Study of the Consequences in terms of Health and Functioning," *Spine* 2006;31:E149-55.
31. Wu et al. "Pregnancy-related Pelvic Girdle Pain (PPP): Terminology, Clinical Presentation, and Prevalence," *Eur Spine J* 2004;13:575-89.
32. Liddle et al. "Interventions for Preventing and Treating Low-back and Pelvic Pain during Pregnancy," *Cochrane Database Syst Rev* 2015;30(9):CD001139.doi: 10.1002/14651858.CD001139.pub4.
33. Di Martino et al. "How to treat Lumbar Disc Herniation in Pregnancy? A Systematic Review on Current Standards," *Eur Spine J* 2017;26:S4496-S504.
34. Hayakawa et al. "Surgical Management of the Pregnant Patient with Lumbar Disc Herniation in the Latter Stage of the Second Trimester," *Spine* 2017;42:E186-E189.
35. Magtanong et al. "Maternal and Neonatal Outcomes among Pregnant Women with Fibromyalgia: A Population-based Study of 12 Million Births," *J Mater Fetal & Neonat Med* 2019;32:doi.org/10.1080/14767058.2017.1381684.
36. Mucci V et al. "Fibromyalgia in Pregnancy: Neuro-Endocrine Fluctuations Provide Insight into Pathophysiology and Neuromodulation Treatment," *Biomedecines* 2023;11, 615; <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020615>.
37. Ray-Griffith et al. "Claims for Contraceptive Services among Young Women filling Chronic Opioid Prescriptions," *Contraception* 2019;99:296-9.
38. Finer et al, "Unintended Pregnancy in the United States: Incidence and Disparities, 2006," *Contraception* 2011;84:478-85.
39. Sutton et al. "Optimal Pain Management after Cesarean Delivery," *Anesthesiology* 2007;107:107-24.
40. Meyer et al. "Intrapartum and Postpartum Analgesia for Women Maintained on Methadone during Pregnancy," *Obstet Gynecol* 2007;110:261-6.
41. Champaneria et al. "Clinical Effectiveness of Transversus Abdominis Plane (TAP) Blocks for Pain Relief after Cesarean Section: A Meta-analysis," *IJOA* 2016;28:45-60.
42. Rackelboom et al. "Improving Continuous Wound Infusion Effectiveness for Postoperative Analgesia after Cesarean Delivery," *Obs Gynaecol* 2010;116:893-900.
43. Behdad et al. "Analgesic Effects of Intravenous Ketamine during Spinal Anesthesia in Pregnant Women undergoes Caesarean Section: A Randomized Clinical Trial," *Anesthesiol Pain Med* 2013;3:230-33.
44. Lavand'homme et al. "En Evaluation of the Postoperative Antihyperalgesic and Analgesic Effects of Intrathecal Clonidine Administered during Elective Cesarean Section," *Anesth Analg* 2008;107:9448-55.
45. Cardoso et al. "Effect of Dexamethasone on Prevention of Postoperative Nausea, Vomiting and Pain after Caesarean Section: A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Trial," *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:102-5.
46. Lavand'homme et al. "Chronic Pain after Childbirth," *Curr Opin Anesthesiol* 2013;26:273-77.
47. Eisenach et al. "Resolution of Pain after Childbirth," *Anesthesiology* 2013;118:143-51.
48. Weibel et al. "Incidence and Severity of Chronic Pain after Caesarean Section," *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:853-65.
49. Eisenach et al. "Severity of Acute Pain after Childbirth, but not the Type of Delivery, Predicts Persistent Pain and Postpartum Depression," *Pain* 2008;140:87-94.
50. Landau et al. "Chronic Pain after Childbirth," *IJOA* 2013;22:133-445.

51. Loos et al. "The Pfannenstiel Incision as a Source of Chronic Pain," *Obstet Gynecol* 2008;111:839-46.
52. Guttierrez et al. "Reversal of Peripheral Injury-induced Hypersensitivity in the Postpartum Period," *Anesthesiology* 2013;118:152-9.