

LISTE DES ABREVIATIONS

AMPA	: Alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
ASA	: American society of anesthesiologists
AVC	: Accident vasculaire cérébral
CMRO2	: Consommation cérébrale en oxygène
DPO	: Douleur post opératoire
ECG	: Electrocardiogramme
EN	: Echelle numérique
FC	: Fréquence cardiaque
HALD	: Hôpital Aristide Le Dantec
IASP	: Association Internationale pour l'étude de la Douleur
IM	: Injection intramusculaire
IMC	: Indice de masse corporelle
IVD	: Injection intraveineuse directe
IVSE	: Injection intraveineuse à la seringue électrique
PANI	: Pression artérielle non invasive
PCA	: Analgésie contrôlée par le patient
PIC	: Pression intracrânienne
PPC	: Pression de perfusion cérébrale
NMDA	: N-méthyl-D-aspartate
NVPO	: Nausées et vomissement post opératoires
SFAR	: Société Française d'Anesthésie-Réanimation
SNC	: Système nerveux central
SpO2	: Saturation pulsée en oxygène
SSPI	: Salle de Soins Post-Interventionnelle
VVP	: Voie veineuse périphérique

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Voies de la douleur	7
Figure 2: Mécanismes de l'hyperalgésie secondaire.....	10
Figure 3: Mécanismes de l'hyperalgésie induite par les morphiniques	12
Figure 4: Répartition des patients selon le sexe	38
Figure 5: Répartition des patients selon la tranche d'âge.	39
Figure 6: Répartition des patients selon la classe ASA	41
Figure 7: Utilisation des morphiniques en per-opératoire.	41
Figure 8: Répartition des patients selon le délai d'apparition de la douleur	42

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Répartition des patients selon le terrain	39
Tableau II: Répartition des patients selon le type de la chirurgie	40
Tableau III: Répartition des patients selon la dose cumulée des morphiniques sur 24h	43

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE.....	4
1. Rappels	5
1.1. Mécanismes de la douleur post opératoire dans la chirurgie abdominale majeure	5
1.2. Hyperalgésie post-opératoire	8
1.2.1. Définition	8
1.2.2. Mécanismes de l'hyperalgésie.....	8
1.2.3. Mécanismes de l'hyperalgésie induite par les morphiniques	11
1.2.4. Pratique clinique	12
1.2.5. Conséquences de l'hyperalgésie	13
1.3. Pharmacologie de la kétamine	14
1.3.1. Propriétés pharmacologiques.....	14
1.3.1.1. Propriétés pharmacocinétiques	14
1.3.1.2. Propriétés pharmacodynamiques.....	15
1.3.2. Posologies	18
1.3.3. Effets indésirables.....	19
1.3.4. Indications.....	19
1.3.5. Contre-indications	22
1.4. Kétamine et analgésie post-opératoire :	22
1.5. Pharmacologie de la lidocaïne	23
1.5.1. Propriétés pharmacologiques.....	23
1.5.1.1. Propriétés pharmacocinétiques	23
1.5.1.2. Propriétés pharmacodynamiques.....	24
1.5.2. Posologie	24
1.5.3. Effets indésirables.....	25
1.5.4. Indications.....	25
1.5.5. Contre-indications	26
1.6. Lidocaïne et analgésie post opératoire	26

DEUXIEME PARTIE	28
1. Cadre de l'étude.....	29
1.1. Les salles d'opération	29
1.2. La salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI).....	29
1.3. Service de réanimation	30
1.4. Le personnel.....	30
2. Matériels et méthode.....	31
2.1. Type d'étude	31
2.2. Période d'étude	31
2.3. Population d'étude	31
2.3.1. Critères d'inclusion.....	31
2.3.2. Critères de non inclusion	32
2.3.3. Critères d'exclusion	32
2.4. Méthode d'étude	32
2.4.1. Pré-opératoire	32
2.4.2. Per-opératoire	33
2.4.3. Post-opératoire.....	34
2.5. Recueil des données.....	37
2.6. Paramètres étudiés	37
2.7. Exploitation des données	37
3. Résultats.....	38
3.1. Données épidémiologiques.....	38
3.3.1. Nombre des patients et fréquence.....	38
3.3.2. Le sexe	38
3.3.3. L'âge	38
3.3.4. Données Pré-opératoires.....	39
3.3.4.1. Terrains	39
3.3.4.2. Type de Chirurgie.....	40
3.3.4.3. Classification ASA	40
3.3.5. Données Per-opératoires :.....	41

3.3.5.1. Utilisation des morphiniques :	41
3.3.5.2. Durée de la chirurgie :	42
3.3.6. Post-opératoire	42
3.3.6.1. Qualité du réveil	42
3.3.6.2. Evaluation de la douleur postopératoire	42
3.3.6.3. La consommation des morphiniques en post-opératoire	43
3.3.6.4. Complications post-opératoire immédiates	43
DISCUSSION	44
1. Données épidémiologiques	45
1.1. Nombre des patients et fréquence	45
1.1.1. Sexe	45
1.1.2. Age	45
2. Données pré-opératoire	46
2.1. Terrains	46
2.2. Types de chirurgie	46
2.3. Classification ASA	47
3. Données per-opératoire :	47
3.1. Utilisation des morphiniques :	47
3.2. Durée de la chirurgie :	48
4. Période post-opératoire :	48
4.1. Qualité du réveil :	48
4.2. Évaluation de la douleur en postopératoire :	48
4.3. La consommation des morphiniques en post-opératoire :	49
4.4. Complications postopératoires	50
CONCLUSION	51
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	56

INTRODUCTION

L'Association Internationale pour l'étude de la Douleur (IASP), définit la douleur comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans les termes d'une telle lésion » [69], c'est une expérience globale et subjective.

La douleur post opératoire (DPO) est une douleur qui survient à la suite d'une intervention chirurgicale.

La section et le traumatisme des tissus, nécessaires à toute intervention chirurgicale, vont léser de multiples ramifications nerveuses sensibles. Elles libèrent également des substances qui, par effet local ou par répercussion sur le système nerveux central (SNC), engendrent de la douleur. Sa durée est très variable (de 24 heures à plusieurs jours), comme son intensité.

La chirurgie abdominale majeure est une chirurgie potentiellement douloureuse. Les douleurs aiguës post-opératoires sont une source d'inconfort pour le patient et d'augmentation de la morbidité. Elles constituent aussi un facteur de risque de douleurs chroniques post-opératoires.

L'analgésie vise à apporter le maximum de confort aux patients opérés et à éradiquer la douleur post opératoire (DPO). Cette analgésie est assurée par les morphiniques en per opératoire et la morphine demeure l'antalgique de référence pour traiter la DPO.

Cependant les opiacés ont des effets secondaires dose-dépendants pouvant être invalidants pour le patient. Ils peuvent induire aussi une hyperalgésie dose dépendante, source de douleurs aiguës et chroniques post opératoires. Ils peuvent en outre favoriser la prolifération tumorale [9] et la dépression immunitaire [66]. Tout ceci a un impact important et négatif sur le patient.

Ces raisons justifient de diminuer voire de s'affranchir de l'usage des opiacés tout en assurant l'absence de douleur post opératoire (DPO), le confort du patient opéré et une réhabilitation post-opératoire rapide.

La lidocaïne en intraveineuse et la kétamine ont des propriétés analgésiques, anti-hyperalgésiques et anti-inflammatoires [6].

Leur utilisation en association en per-opératoire permet une diminution de la douleur post-opératoire et de la consommation des morphiniques.

L'objectif de notre travail, était d'évaluer l'efficacité de l'association kétamine et lidocaine en période per-opératoire pour la diminution de la consommation de morphine per et postopératoire dans les chirurgies abdominales majeures.

Pour cela, nous adopterons le plan suivant :

- une première partie où nous effectuerons une revue de la littérature
- puis une seconde partie où nous rapporterons les résultats de notre travail que nous discuterons,
- et enfin, nous finirons par une conclusion avec des recommandations.

PREMIERE PARTIE

1. Rappels

1.1. Mécanismes de la douleur post opératoire dans la chirurgie abdominale majeure

La chirurgie abdominale majeure est considérée comme particulièrement douloureuse notamment lors des efforts de toux et de la mobilisation des patients [7].

En chirurgie abdominale, la douleur est initialement causée par un excès de nociception, en rapport avec la pathologie initiale et l'acte chirurgical.

Le traumatisme tissulaire provoqué par l'incision chirurgicale engendre la synthèse de médiateurs inflammatoires locaux et de substances algogènes endogènes. Il s'agit des prostaglandines, sérotonine, substance P, bradykinine, histamine, ions hydrogène, potassium....

Il en résulte un phénomène d'inflammation à l'origine d'une hyperalgésie primaire [28] qui se définit comme une sensation douloureuse exagérée au niveau même de la lésion (zone d'incision) [45]. Les prostaglandines ne sont pas directement à l'origine de la sensation douloureuse mais augmentent la sensibilité des nocicepteurs aux autres stimuli avec un rôle dans l'entretien de l'hyperalgésie primaire [59].

Le recrutement direct (stimulus via le canal sodique dépendant) ou indirect (substances algogènes) des nocicepteurs va générer des potentiels d'action (transduction), qui vont se propager le long des fibres sensibles de petit calibre C et A δ .

L'influx se propage ensuite vers la corne dorsale de la moelle mais aussi de façon antidromique (reflexe d'axone). Il se produit alors la libération de substance P, à l'origine de l'inflammation neurogène, en « tache d'huile » [44] c'est à dire qui diffuse aux tissus adjacents, responsable de l'apparition de la douleur diffuse.

Au niveau médullaire, les fibres convergent vers la corne dorsale, zone d'intégration des messages. A ce niveau, les acides aminés excitateurs

(glutamate, aspartate,...) et les neuropeptides (substance P, opioïdes endogènes, calcitonin gene related peptide ou CGRP, GABA, ...) vont moduler le message douloureux.

Ainsi la modulation de la douleur résulterait d'une balance entre l'activité des systèmes anti-nociceptifs et pro-nociceptifs [57].

Les récepteurs opioïdes μ jouent un rôle important dans la transmission du signal entre les fibres nerveuses venant de la périphérie et les neurones supra-spinaux.

Les agonistes naturels de ces récepteurs (enképhaline, endorphine, ..) inhibent spécifiquement la transmission des signaux douloureux (principalement substance P) au niveau de la moelle épinière.

Le glutamate participe à la transmission spinale du message nociceptif, et ses récepteurs sont repartis en deux groupes (NMDA et AMPA).

En réponse à des stimulations nociceptives périphériques soutenues, il existe un état d'hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure avec activation des récepteurs NMDA [43]; ce phénomène participe aux mécanismes centraux d'hyperalgésie. Il semble prédictif du risque de douleur chronique post opératoire et n'est que peu modulable en routine par les antalgiques utilisés pour soulager la douleur aigue [38].

Le niveau de sensibilisation du système nerveux central peut être évalué à travers la mesure de la surface d'hyperalgésie péri-cicatricielle par un filament de Von FREY [62]. Ainsi, il a été mis en évidence qu'il existait une zone d'hyperalgésie autour des cicatrices de laparotomies [37].

L'information est ensuite transmise de la moelle épinière vers les centres supérieurs via la voie spino-thalamique (composante sensorielle discriminative de la douleur) et la voie spino-réticulaire (composante émotionnelle de la douleur) (figure: 1).

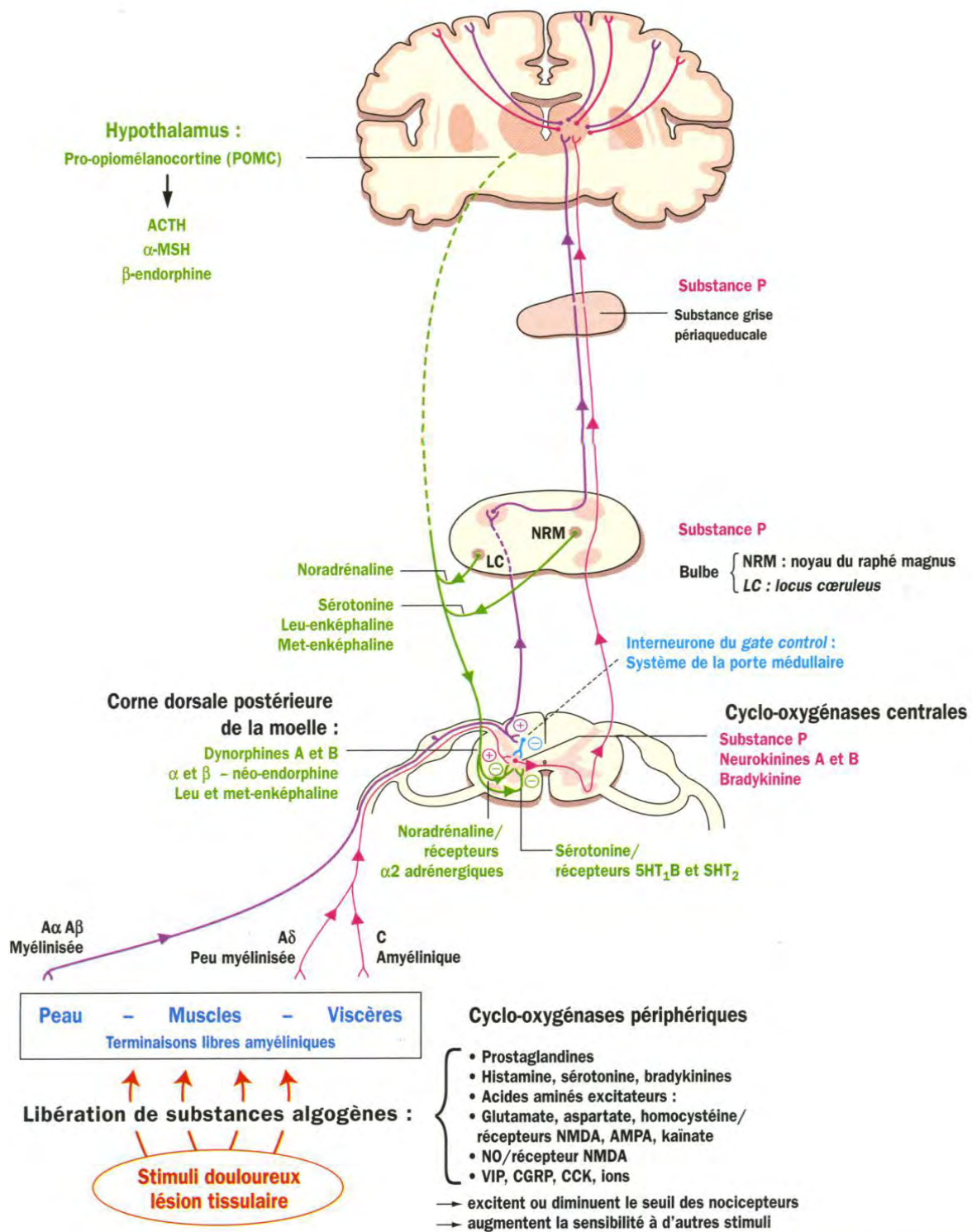


Figure 1: Voies de la douleur [78]

Plusieurs facteurs influent sur la survenue d'hypersensibilité post-opératoire et expliquent les grandes variabilités inter-individuelles (génotype, âge, sexe, hyperalgésie pré-opératoire, consommation d'antalgiques au long cours, doses d'opioïdes per-opératoire...) [62].

1.2. Hyperalgésie post-opératoire

1.2.1. Définition

L'association Internationale pour l'étude de la douleur (IASP) définit l'hyperalgésie comme une réponse douloureuse plus intense en réponse à un stimulus nociceptif supraliminaire [67].

L'hyperalgésie post-opératoire correspond à tous les phénomènes d'hypersensibilité apparaissant après une intervention chirurgicale et représente l'expression clinique de phénomènes neurophysiologiques aboutissant à une sensibilisation du système de la nociception.

Sa physiopathologie est complexe avec des phénomènes de sensibilisation localisés au niveau du nocicepteur (sensibilisation périphérique), et au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière par activation des récepteurs NMDA (sensibilisation centrale). Ces deux phénomènes vont respectivement s'exprimer en périphérie sous la forme d'hyperalgésie primaire et secondaire [55].

L'hyperalgésie primaire siège au niveau de la lésion, en zone inflammatoire, et résulte des phénomènes de sensibilisation périphérique.

L'hyperalgésie secondaire se définit comme une sensation douloureuse exagérée située à distance de la lésion et ce phénomène, suggère des modifications fonctionnelles du système nerveux central [70,77], celles-ci sont consécutives à une modification structurale des neurones («neuroplasticité») [15].

1.2.2. Mécanismes de l'hyperalgésie

- Les médiateurs de l'inflammation, produits au niveau du site chirurgical, vont activer les nocicepteurs périphériques puis les sensibiliser via une phosphorylation des récepteurs ionotropiques et des canaux ioniques voltage-dépendants.

Dans une seconde phase, on assiste à la production de nouveaux canaux et récepteurs via la sensibilisation transcriptionnelle. La surexpression des canaux

sodiques voltage-dépendants est particulièrement nette en cas de processus inflammatoire.

Cette amplification de la réactivité du nocicepteur participe aux phénomènes cliniques d'hyperalgésie primaire.

- La propagation de l'influx nociceptif dans la corne postérieure de la moelle épinière entraîne l'ouverture des canaux sodiques à l'extrémité du neurone pré-synaptique, libérant un afflux de calcium (Ca^{++}) mais aussi des neurotransmetteurs (glutamate notamment), qui vont être déversés dans la fente synaptique.

Le glutamate va se fixer sur le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) post synaptique. Le NMDA est alors activé et provoque l'évacuation de l'ion magnésium (Mg^{++}) qui obstruait le canal du récepteur NMDA. Le calcium afflue en post-synaptique, propageant le message nociceptif.

Le calcium post-synaptique va également activer une enzyme appelée protéine kinase C (PKC). Celle-ci va à son tour activer le récepteur NMDA favorisant l'afflux du calcium et donc le message nociceptif. Il va aussi induire la synthèse du monoxyde d'azote (NO) qui de façon rétrograde va à son tour favoriser la libération de glutamate dans la fente synaptique, entretenant aussi l'afflux du calcium, donc le message nociceptif. Il existe ainsi deux phénomènes d'auto-entretien du message nociceptif qui sont à l'origine de l'hyperalgésie secondaire (figure: 2).

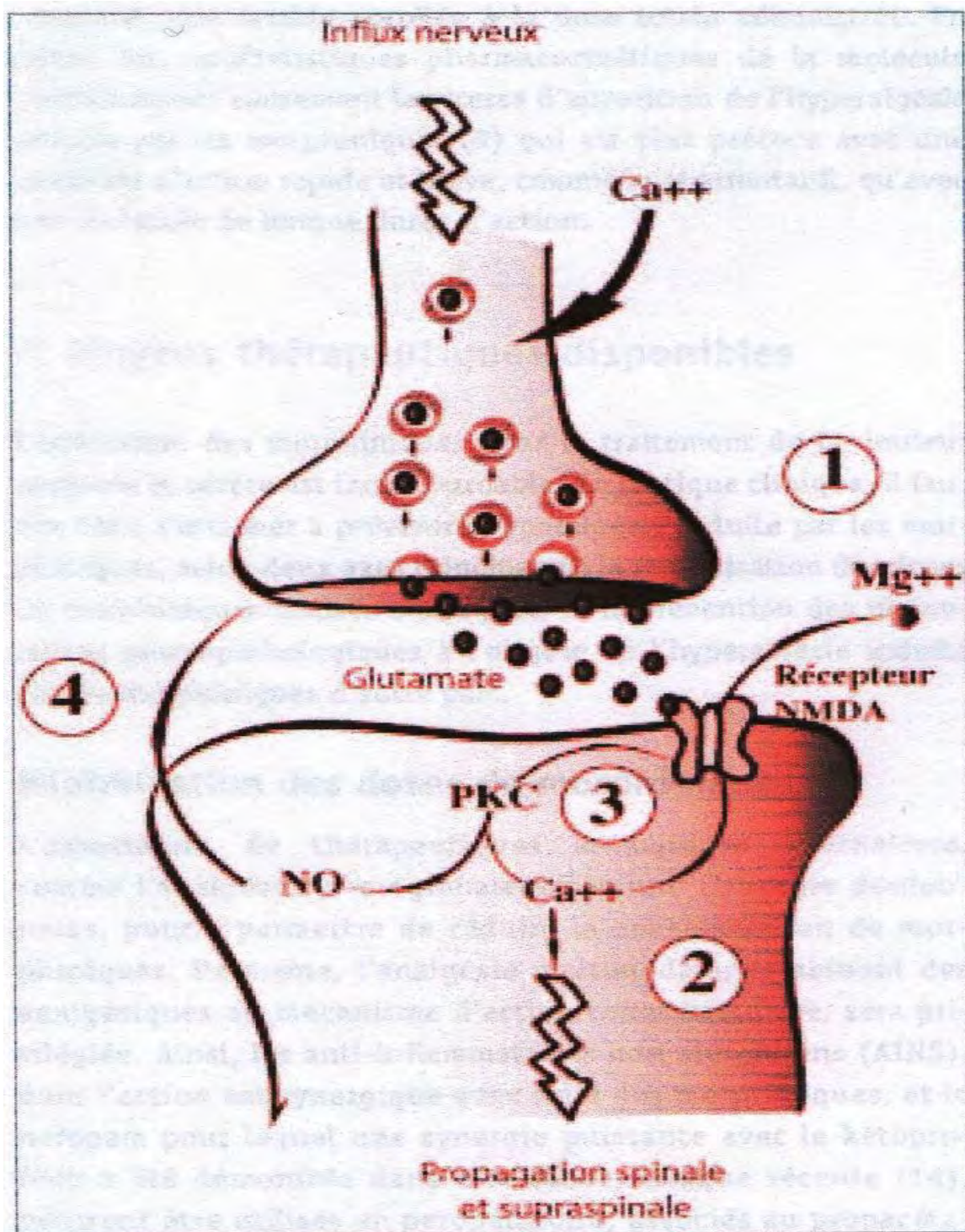


Figure 2: Mécanismes de l'hyperalgésie secondaire [79]

1.2.3. Mécanismes de l'hyperalgésie induite par les morphiniques

Lorsque le morphinique se fixe sur son récepteur post synaptique, les effets antalgiques de cette molécule vont entraîner l'activation des fibres inhibitrices du système nerveux central. Il n'y a donc pas de libération de calcium en pré-synaptique ni d'activation du neurotransmetteur (glutamate). Le récepteur NMDA est bloqué par l'ion magnésium, il n'y a pas d'afflux de calcium en post synaptique donc pas de transmission du message nociceptif. Le morphinique a donc un effet anti-nociceptif.

Mais le morphinique va activer aussi la PKC par l'intermédiaire du récepteur μ et entraîner une activation des récepteurs NMDA avec afflux massif de calcium post-synaptique et donc du message nociceptif. Le morphinique a donc aussi un effet pro-nociceptif (figure: 3).

La morphine est donc une substance anti et pro-nociceptive ; c'est la conjonction des deux effets qui va générer l'analgésie.

Cette analgésie s'épuisera quand le phénomène facilitateur prendra le dessus sur le phénomène inhibiteur, se traduisant par une diminution puis une disparition des effets antalgiques de la morphine.

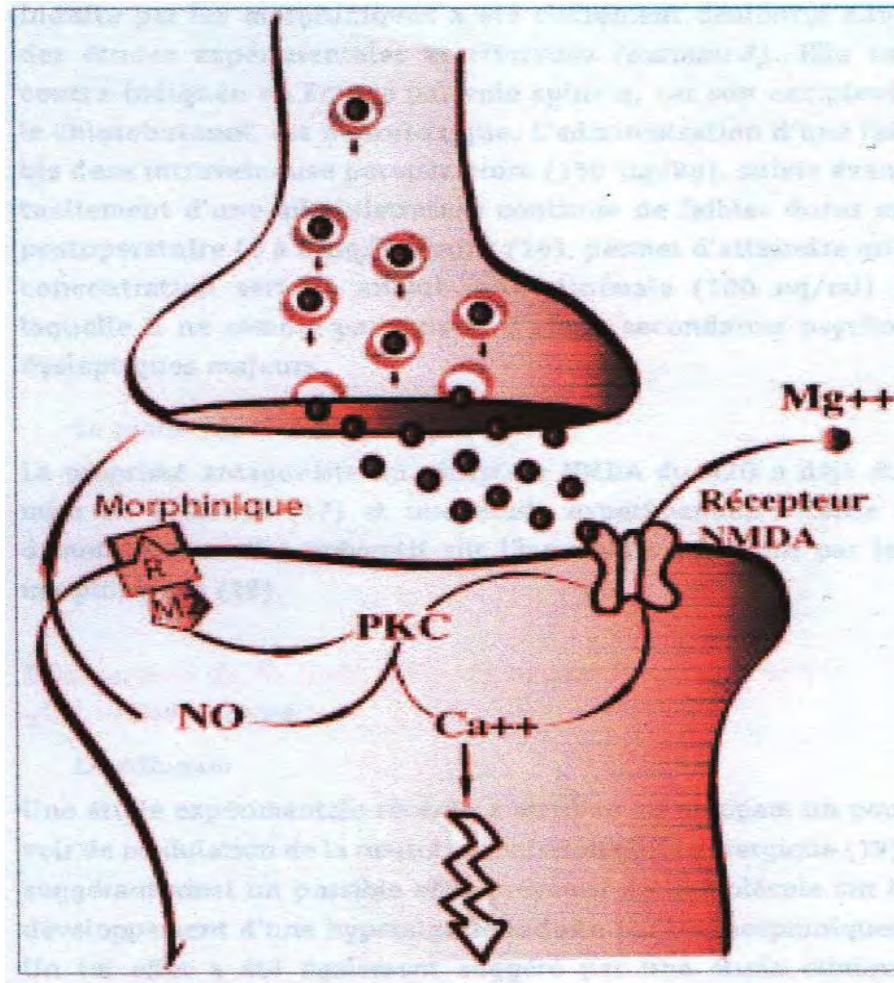


Figure 3: Mécanismes de l'hyperalgésie induite par les morphiniques [79]

1.2.4. Pratique clinique

L'hyperalgésie aux morphiniques a été mise en évidence avec l'utilisation du Remifentanyl, morphinomimétique dérivé du Fentanyl et d'élimination très rapide [33].

Il a été montré qu'une forte dose de Remifentanyl en per-opératoire entraînait une augmentation des phénomènes d'hypersensibilité aiguë à la douleur en post opératoire. Cette hyperalgésie aux morphiniques est dose et durée dépendante. La dose seuil de Remifentanyl en per-opératoire capable d'augmenter cette hypersensibilisation en post opératoire est supérieure à 0,2 μ g/kg/min [19]. Il est

rapporté également que ce phénomène d'hyperalgésie est d'autant plus présent que la durée d'administration est supérieure à 90 minutes [19].

L'hypersensibilité se traduit également par une tolérance aiguë à la morphine. Celle-ci se définit comme une réduction progressive de l'efficacité de l'analgésie pour une même dose administrée, ce qui nécessite une augmentation des doses pour obtenir le même effet analgésique [17].

Les études cliniques ont montré que l'auto-administration post-opératoire de morphine par le patient (PCA) est d'autant plus importante (deux fois plus de morphine au cours des 24 premières heures post-opératoires) lorsque le sujet reçoit préalablement de plus fortes doses de morphine durant l'acte chirurgical [11].

1.2.5. Conséquences de l'hyperalgésie

L'hyperalgésie peut majorer les douleurs post opératoires ; on note un score de douleur plus élevé chez les patients développant une hyperalgésie post-opératoire [26], ainsi que la consommation accrue d'opiacés ou d'antalgiques. La présence de phénomènes hyperalgésiques post-opératoires se traduit par une surconsommation d'analgésique en post-opératoire immédiat. Elle s'évalue notamment par la surveillance de la consommation de morphine reçue en titration et en PCA sur les 72 premières heures post-opératoires [11].

Elle peut aussi, majorer les douleurs chroniques. Par définition, La douleur chronique ou syndrome douloureux chronique est un syndrome multidimensionnel, lorsque la douleur exprimée, quelles que soient sa topographie et son intensité, persiste au-delà de la disparition de l'influx nerveux qui est considéré comme agent causal, résiste au traitement habituel, ou entraîne une détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient.

En pratique, le patient reste sensible au stimulus malgré l'utilisation de la morphine. Plus la douleur s'installe, plus elle est difficile à soulager avec le risque de mémorisation de la douleur.

Cette hypersensibilité à la douleur ralentit la mobilisation et la récupération fonctionnelle post opératoire. Ce tableau clinique ne peut qu'augmenter le temps d'hospitalisation ainsi que le temps de réhabilitation post opératoire.

Par ailleurs, Il apparait aussi un phénomène de tolérance aiguë aux morphiniques en post opératoire immédiat. Ce n'est pas la morphine qui devient inefficace mais le patient qui devient hypersensible à la douleur. Cette surconsommation ne fait qu'augmenter les effets secondaires liés à la morphine.

1.3. Pharmacologie de la kétamine

1.3.1. Propriétés pharmacologiques

La kétamine est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Elle se présente sous la forme d'un mélange racémique: les formes S (+) kétamine et R (-) kétamine. La forme S (+) kétamine est la plus active [68].

1.3.1.1. Propriétés pharmacocinétiques

- Le pka est de 7,5.
- A pH physiologique, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 20 à 50 %.
- Le métabolisme passe par la voie des cytochromes P450. Par D-déméthylation, la kétamine est transformée en norkétamine dont la puissance d'action est d'environ 20 % celle de la molécule-mère.
- L'élimination est rénale.
- La kétamine fortement liposoluble est distribuée dans l'ensemble des tissus et passe rapidement à travers les barrières hémato-encéphalique et foeto-placentaire.

- La demi-vie de distribution, dont dépend l'effet anesthésique, est de quelques minutes.
- La demi-vie d'élimination, dont dépendent les effets indésirables du réveil, est de 2 à 3 heures.
- L'administration d'injections répétées ou l'administration en continu entraîne une accumulation dans l'organisme qui augmente la durée d'action et retarde le réveil. L'administration fréquente de kétamine aboutit à une tolérance.
- La kétamine est aussi un inducteur enzymatique.

1.3.1.2. Propriétés pharmacodynamiques

➤ Le système nerveux central :

La kétamine entraîne une anesthésie dite dissociative (dissociation cortex/sous cortical) : elle déprime certaines formations du système nerveux central (système cortico-thalamique) et en stimule d'autres (système limbique et substance réticulée).

• Sommeil superficiel :

Il n'y a pas obligatoirement une perte de conscience. Le sujet, qui garde les yeux ouverts et animés parfois d'un mouvement lent, est complètement indifférent à son environnement. Il présente une hypertonie musculaire s'accompagnant fréquemment de mouvements des membres, de la tête et du tronc sans rapport avec d'éventuels stimuli douloureux.

Une injection unique de kétamine (2 mg/kg) entraîne une anesthésie de 10 à 15 minutes. Et la récupération d'une bonne orientation temporo-spatiale se fait en 10 à 15 minutes. La durée de l'anesthésie est allongée par l'administration de plus fortes doses et l'association à d'autres drogues sédatives ou anesthésiques.

• Phénomènes d'émergence de la période de réveil :

Le réveil s'accompagne de troubles du comportement. Ces réactions sont plus ou moins importantes et ont des manifestations variables dont les plus habituelles sont les rêves, les illusions optiques et auditives (interprétation erronée de

sensations externes réelles), la confusion avec ou sans vocalisation, l'agitation, les hallucinations.

Ces phénomènes d'émergence se rencontrent chez 10 à 30 % des adultes recevant de la kétamine comme agent principal ou unique de leur anesthésie. Leur durée est d'une à plusieurs heures en fonction de la dose administrée.

Les facteurs favorisant ces réactions sont l'âge (plus faibles chez l'enfant et le vieillard), le sexe (plus fréquentes chez l'homme que chez la femme), les troubles de la personnalité, l'alcoolisme et les associations médicamenteuses. Trois mesures semblent prévenir ces réactions: l'explication de ces phénomènes au patient lors de la consultation d'anesthésie, l'administration préalable de benzodiazépines (midazolam, diazépam) et un environnement calme pendant la phase de réveil.

- **Analgsie :**

L'analgsie, qui prédomine sur les plans superficiels (peau et muscles), apparaît pour de faibles doses (0,2 à 0,5 mg/kg) avant la perte de conscience et persiste jusqu'à 60 minutes après l'anesthésie.

- **La respiration :**

La kétamine a peu d'effets respiratoires alors que les autres agents anesthésiques sont le plus souvent à l'origine d'une dépression respiratoire.

- **Ventilation spontanée :**

La kétamine déprime peu la ventilation. A la dose de 2 mg/kg par voie intraveineuse administrée en 60 secondes, une baisse transitoire (1 à 3 minutes) de la ventilation peut survenir, caractérisée par une diminution de la fréquence respiratoire et de l'amplitude respiratoire. Cependant, en cas de surdosage ou d'injection trop rapide et lors d'association à des drogues sédatives ou anesthésiques, la dépression respiratoire survient et peut aller jusqu'à l'arrêt respiratoire.

- **Réflexes de toux :**

Les réflexes de protection des voies aériennes supérieures sont moins déprimés avec la kétamine qu'avec les autres anesthésiques intraveineux.

Mais l'anesthésie à la kétamine ne protège pas contre les inhalations et ne dispense pas de l'intubation trachéale en cas d'estomac plein.

- **Action broncho-dilatatrice :**

Cette action broncho-dilatatrice a fait utiliser la kétamine pour l'anesthésie de patients asthmatiques.

- **Hypersalivation :**

L'hypersalivation peut être à l'origine de complications respiratoires, notamment chez l'enfant (bronchospasme ou obstruction respiratoire). Une prémédication à l'atropine est souhaitable pour l'atténuer.

- **Le système cardio-vasculaire :**

La kétamine entraîne globalement une stimulation du système cardio-vasculaire due à son effet sympathomimétique qui prédomine sur son action cardio-dépressive directe. Les autres agents anesthésiques sont le plus souvent à l'origine d'une cardio-dépression qui se traduit par une hypotension artérielle.

Il apparaît avec la kétamine une tachycardie et hypertension artérielle : cet effet est maximal en 2 à 4 minutes et s'estompe lentement en 10 à 20 minutes. La tachycardie et l'hypertension artérielle peuvent être minimisées par deux mesures : l'administration de benzodiazépines en prémédication mais aussi en peropératoire et l'utilisation d'une technique d'administration continue de la kétamine.

- **Le tonus musculaire**

La kétamine augmente souvent le tonus musculaire squelettique.

- **Action sur l'utérus :**

Les effets de la kétamine sur l'utérus dépendent de l'âge de la grossesse. Pendant le premier trimestre de la grossesse, la kétamine peut provoquer des contractions utérines alors qu'elle n'en provoque pas au cours des deux derniers trimestres.

En obstétrique, le passage transplacentaire, pour des doses inférieures à 1,5 mg/kg, ne provoque pas de dépression respiratoire et cardio-vasculaire chez le nouveau-né. Le score d'APGAR n'est pas modifié, elle ne modifie pas le tonus utérin.

➤ **Action sur les yeux :**

Elle entraîne un nystagmus et augmente la pression intra-oculaire. De ce fait, elle doit être évitée en cas d'augmentation de la PIO.

1.3.2. Posologies [24]

– **En prémédication :** en particulier chez l'enfant

3 à 6 mg/kg par voie orale

2 à 3 mg/kg par voie intramusculaire

5 à 10 mg/kg par voie intra-rectale

– **Anesthésie :**

• **Prémédication intraveineuse avant l'induction :**

L'atropine : 0,5 mg chez l'adulte et 0,01 mg/kg chez enfant

Le diazépam : 10 mg chez l'adulte et 0,3 mg/kg chez enfant

Ou midazolam : 0,05 à 0,1 mg/kg

• **Induction :** 1 à 3 mg/kg IVD

5 à 10 mg/kg IM

• **Entretien :** 0,08 mg/kg/min IVSE.

– **Sédation :** 0,25 à 0,5 mg/kg.

– **Anti-hyperalgésie :** selon des protocoles :

- 0,5 mg/kg à l'induction anesthésique puis 0,125 à 0,25 mg/kg/h ou bolus de 0,25 mg/kg toutes les heures pendant la durée de l'anesthésie. La perfusion ou les bolus seront arrêtés 30 min avant la fin de la chirurgie [6].
- Bolus de 0,15 mg/kg suivi d'une perfusion de 2 µg/kg/min arrêts 30 min avant la fin de la chirurgie [80].

- Bolus de 0,15 mg/kg à l'induction, suivi d'une perfusion de 0,1 mg/kg par heures pendant 24 heures [4]
- Bolus de 0,5 mg/kg après induction, puis 0,25 mg/kg/h en per-opératoire suivi de 0,1 mg/kg/h pendant les 24 premières heures en post-opératoire puis 0,05 mg/kg/h pendant les 24 heures qui suit [20].

1.3.3. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables de la kétamine sont:

- les effets psychodysléptiques pour des doses élevées ou lors d'administration IV trop rapide de faibles doses. Ces effets peuvent être contrés en associant systématiquement une benzodiazépine (diazépam ou midazolam) [50].
- une augmentation des sécrétions salivaires et bronchiques par effet vagolytique, prévenue par l'atropine
- la sédation
- le retard de réveil
- les myoclonies
- le nystagmus, la diplopie

1.3.4. Indications

- L'anesthésie en situation précaire :

Elle permet de conduire une anesthésie de courte durée en ventilation spontanée, en absence d'oxygène, de matériel d'intubation. Si la durée de l'anesthésie est supérieure à 1 heure ou si le patient n'est pas à jeûn, il est souhaitable d'associer une intubation pour protéger les voies aériennes.

- L'anesthésie du patient en état de choc :

L'une des principales indications de la kétamine est l'anesthésie au cours du choc hypovolémique (surtout hémorragique), en raison de ses effets cardiovasculaires stimulants. Toutefois, chez des patients en choc prolongé, les

effets sympathomimétiques indirects peuvent être insuffisants à contre-balancer les effets vasodilatateurs de la kétamine, et une baisse de la pression artérielle peut alors survenir [24].

Elle est également l'agent anesthésique de choix dans de nombreux états de choc, en particulier la tamponnade péricardique. Dans cette situation, elle est indiquée non seulement pour ses effets hémodynamiques mais aussi parce qu'elle préserve une ventilation spontanée, permettant d'éviter les conséquences délétères de la ventilation mécanique au cours de la tamponnade.

Dans le cadre de l'urgence, elle constitue une des solutions anesthésiques pour l'induction de l'estomac plein, en particulier chez le patient hypovolémique, âgé ou choqué.

La kétamine reste donc l'anesthésique intraveineux le plus utilisé dans des conditions défavorables d'exercice, comme la médecine de guerre, la médecine de catastrophe.

- Asthme aigu grave :

La kétamine a une action relaxante sur les muscles lisses bronchiques [50]. En cas d'asthme sévère nécessitant une ventilation artificielle, la kétamine est certainement indiquée pour l'intubation.

- Terrain allergique :

La kétamine n'est pas histamino-libératrice et les réactions allergiques sont exceptionnelles.

- Anesthésie pédiatrique :

La kétamine garde un champ d'application important en anesthésie pédiatrique en raison de ses propriétés (sédatives, analgésiques et anesthésiques), du maintien d'une ventilation spontanée et de la possibilité d'une administration orale, intramusculaire ou rectale.

Elle est particulièrement indiquée pour des procédures de courte durée comme l'imagerie médicale (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique), la radiothérapie, le cathétérisme cardiaque, l'endoscopie, les gestes mineurs en

ophtalmologie (cryothérapie chez les prématurés) et en chirurgie oto-rhino-laryngologique, ou comme prémédication chez des enfants peu coopérants [60]. Elle induit, par son action sur les résistances artérielles pulmonaires, une hypoxémie en cas de tétralogie de Fallot [29].

- **Brûlés :**

L'utilisation de la kétamine chez les brûlés est intéressante car ces patients ont besoin d'une analgésie puissante et sont souvent hypovolémiques. Elle préserve aussi une ventilation spontanée et peut être administrée par voie intramusculaire [30]. Mais, alors qu'elle peut être recommandée à la phase initiale de la prise en charge d'un brûlé, notamment à la phase pré-hospitalière, son utilisation itérative pour les bains et les soins des brûlures est déconseillée, en raison de la tachyphylaxie et des effets secondaires au réveil.

- **Administration en peropératoire :**

La chirurgie induit une sensibilisation du système nerveux. Le concept d'analgésie préventive propose qu'un produit puisse exercer une action antalgique au-delà de l'effet pharmacologique.

La kétamine, avec son action antagoniste NMDA, est bien positionnée pour cet effet préventif, puisque le récepteur NMDA est au cœur des phénomènes de sensibilisation du système nerveux [14].

L'effet analgésique prolongé de doses uniques per-opératoires de kétamine intraveineuse a été observé en chirurgie orthopédique [74], viscérale [25, 2, 3, 22, 58], chirurgie ambulatoire [71] ou par voie péridurale [65, 12, 13].

Au total, l'administration de faibles doses de kétamine (0,5 mg/kg) en peropératoire n'induit aucun effet secondaire et permet une amélioration significative de l'analgésie post-opératoire. [8, 10, 16, 18, 41, 61]

- **Utilisation comme sédatif en soins intensifs :**

Parmi les produits utilisés en sédation en soins intensifs, la kétamine a l'avantage de maintenir une stabilité hémodynamique [75].

1.3.5. Contre-indications

- l'hypertension intra crânienne, l'AVC
- l'hypertension artérielle
- l'insuffisance cardiaque, coronarienne
- la thyrotoxicose
- la schizophrénie
- la neurotoxicité du conservateur qui contre indique l'administration de la Kétamine en péri-médullaire.

1.4. Kétamine et analgésie post-opératoire :

La kétamine, un agent longtemps utilisé comme un hypnotique, est reconnue depuis une décennie pour son effet anti-hyperalgésique et son effet antalgique.

A faibles doses, la kétamine est un adjuvant antalgique et anti-hyperalgésique qui diminue la consommation des morphiniques post-opératoires et peut améliorer l'analgésie.

C'est une molécule qui a fait ses preuves dans l'analgésie post-opératoire de la chirurgie viscérale et thoracique par différentes voies d'administration : infiltration et/ou perfusion continue au niveau de la paroi, perfusion continue peropératoire, bolus itératifs ... [37, 71, 58, 27]

L'analgésie induite par la kétamine est médiée par l'interaction avec de nombreux systèmes au niveau spinal, notamment les récepteurs NMDA. La kétamine, seule, produit une analgésie de faible intensité. Par contre, elle potentialise l'action analgésique des morphiniques. Combinée à la morphine pour une analgésie contrôlée par le patient (PCA), par exemple 1 mg de Kétamine par mg de morphine, elle permet de diminuer la consommation totale de morphine. Lors d'une titration en morphine, l'administration de 5 à 10 mg de kétamine permet de diminuer de moitié les besoins en morphine [31].

Administrée à faibles doses en péri opératoire, la kétamine permet la prévention de l'hyperalgésie post opératoire et de la chronicisation des douleurs

aigues. En bloquant l'activation des récepteurs NMDA, elle inhibe les mécanismes à l'origine des douleurs post opératoires à long terme.

Associée aux antalgiques de palier I et II dans le cadre d'une analgésie multimodale, la kétamine réduit la consommation de morphine tout en augmentant son efficacité et en réduisant ses effets secondaires [57].

1.5. Pharmacologie de la lidocaïne

1.5.1. Propriétés pharmacologiques

1.5.1.1. Propriétés pharmacocinétiques

- Après une dose intraveineuse de lidocaïne, les concentrations plasmatiques baissent rapidement avec une demi-vie initiale inférieure à 30 minutes et une demi-vie d'élimination de 1 à 2 heures.
- La fixation aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 66 %.
- Elle traverse le placenta par diffusion et atteint le fœtus en quelques minutes et elle est excrétée dans le lait maternel.
- Elle traverse barrière hémato-encéphalique.
- Poids moléculaire: 234 Da
- PKa : 7,8
- Liposoluble
- Le métabolisme est hépatique et l'élimination est rénale, environ 75 % sous forme de 4-hydroxy-2,6-diméthylaniline et 3 % sous forme inchangée.
- Par voie systémique, elle a des propriétés :
 - Analgésiques, elle réduit les décharges neuronales périphériques et augmente le seuil d'excitabilité des fibres A delta et C.
 - Anti-hyperalgésiques, elle inhibe les récepteurs NMDA et diminue les phénomènes d'hypersensibilité au niveau médullaire.
 - Anti-inflammatoires, elle inhibe les médiateurs de l'inflammation et diminue donc l'œdème régional.

1.5.1.2. Propriétés pharmacodynamiques

➤ système nerveux central :

La lidocaïne provoque une perte réversible des sensations en empêchant ou en diminuant la conduction des signaux nerveux sensoriels à proximité de leur site d'action, le premier site d'action étant la membrane cellulaire.

La lidocaïne bloque la conduction en réduisant ou en empêchant l'augmentation importante et transitoire de la perméabilité au sodium des membranes excitables, perméabilité normalement produite par une légère dépolarisation des membranes. Cette action est due à son interaction directe avec les canaux sodiques potentiel-dépendants, le principal mécanisme d'action impliquant probablement une interaction avec un ou plusieurs sites de liaison plus spécifiques à l'intérieur du canal sodique.

➤ Effets cardiaques : c'est un anti-arythmique de classe I de Vaughan Williams.

En intraveineuse, elle entraîne un ralentissement de la vitesse de dépolarisation, avec une diminution de la durée du potentiel d'action.

A faible dose, elle provoque une diminution de l'excitabilité ventriculaire et à forte dose un ralentissement de toute conduction.

➤ Effets vasculaires :

- A faible dose : effet vasoconstricteur
- A forte dose : effet vasodilatateur

1.5.2. Posologie [19]

Les doses recommandées de lidocaïne 1% par voie intraveineuse en per-opératoire :

- Bolus : 1 à 2 mg/kg après l'induction.
- Entretien : 1 à 2 mg/kg par heure.

La dose maximale totale : 8 mg/kg.

1.5.3. Effets indésirables

- Fréquents (entre 1 et 10 %) :
 - Troubles vasculaires : hypo ou hypertension artérielle.
 - Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements
 - Troubles du système nerveux : paresthésie, étourdissements
 - Troubles cardiaques : bradycardie
- Peu fréquents (entre 0,1 et 1%) :
 - Troubles du système nerveux : signes et symptômes de toxicité du SNC (convulsions, paresthésie péri-buccale, engourdissement de la langue, hyperacousie, troubles de la vision, tremblements, acouphène, dysarthrie, dépression du SNC)
- Rares (entre 0,01 et 0,1 %) :
 - Troubles cardiaques : arrêt cardiaque, arythmies cardiaques
 - Troubles immunitaires : réactions allergiques, réaction ou choc anaphylactique
 - Troubles respiratoires : dépression respiratoire
 - Troubles du système nerveux : neuropathie, lésion du nerf périphérique, arachnoïdite
 - Troubles oculaires : diplopie.

1.5.4. Indications

- **Analgésie :**

La lidocaïne est un anesthésique local habituellement utilisé en péri-nerveux ou péri-médullaire. Administrée par voie systémique, la lidocaïne intraveineuse présente des propriétés analgésiques, anti-hyperalgésiques et anti-inflammatoires.

- Cardiologie :

Par voie intraveineuse, la lidocaïne est utilisée en cardiologie et en réanimation comme anti-arythmique, dans la prévention de la survenue de fibrillation ventriculaire [54,74].

1.5.5. Contre-indications

- patient très instable hémodynamiquement,
- insuffisance cardiaque droite,
- patient insuffisant hépatique ou chirurgie nécessitant des clampages hépatiques.
- Prudence chez un patient sous traitement anti-arythmiques.

1.6. Lidocaine et analgésie post opératoire

La lidocaïne intraveineuse interagit avec plusieurs récepteurs potentiellement impliqués dans les voies de la douleur ou son contrôle : blocage de courants potassiques, de récepteurs cholinergiques muscariniques, dopaminergiques, N-méthyl-D-aspartate (NMDA), de canaux sodiques... [63].

Elle supprime les décharges ectopiques au sein des neurones sensitifs soumis à des stimuli nociceptifs par augmentation du seuil d'excitabilité des fibres A δ et C, sans avoir d'effet sur les fibres nerveuses motrices. Une inhibition s'exerce également au niveau des ganglions de la corne postérieure de la moelle et au niveau spinal.

En agissant au niveau des récepteurs NMDA et des récepteurs des neurokines, elle augmente le seuil de dépolarisation des neurones post-synaptiques et inhibe secondairement la transmission des stimulations thermo-algésiques d'origine cutanée.

La lidocaïne intraveineuse atténue en outre les phénomènes de wind-up (emballement, hypersensibilité) qui, au niveau spinal, sont responsables de l'hyperalgésie.

Enfin, elle inhibe les réponses électrophysiologiques spinales ainsi que les réflexes cardiovasculaires et viscéro-moteurs secondaires à des stimulations viscérales [25].

Au niveau spinal, elle inhibe plus intensément les neurones spinaux non sensibles à l'effet de contre-irritation. Cette caractéristique est exprimée par beaucoup de neurones viscérocepteurs [53]. La réduction des douleurs mesurées dans des conditions dynamiques rend compte de l'effet anti-hyperalgésique de ce traitement [52]. Les bénéfices de la lidocaïne sont surtout documentés au cours de chirurgies viscérales digestives, urologiques et gynécologiques [39].

DEUXIEME PARTIE

1. Cadre de l'étude

L'étude a été réalisée au service d'anesthésie-réanimation de l'Etablissement Public de la Santé (EPS), Hôpital Aristide Le Dantec de Dakar.

L'EPS Aristide Le Dantec est situé au Sud-Ouest de la presqu'île du Cap Vert.

Il a une triple vocation de soins, d'enseignement et de recherche médicale. C'est un hôpital de niveau III dans le système sanitaire du Sénégal et il constitue un centre de référence au niveau national et sous régional.

Le service d'anesthésie-réanimation se situe à proximité du bloc opératoire et du service des urgences chirurgicales

1.1. Les salles d'opération

On compte six salles d'intervention chirurgicales :

- Une salle réservée à la chirurgie plastique et à la chirurgie viscérale.
- Une salle réservée à la chirurgie carcinologique.
- Une salle réservée à la chirurgie orthopédique.
- Une salle réservée à la chirurgie pédiatrique et urologique.
- Une salle réservée aux urgences traumatologiques.
- Une salle réservée aux urgences de la chirurgie générale.

Toutes les salles opératoires du bloc central sont équipées chacune d'un moniteur multiparamétrique (ECG, PANI, SpO2), d'un respirateur d'anesthésie, des prises murales d'oxygène et d'air fonctionnelles, un dispositif d'aspiration électrique fonctionnel et une armoire pour les médicaments et consommables.

1.2. La salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI)

Elle comporte:

- cinq lits avec des moniteurs multiparamétriques, et sources d'oxygène.
- Appareil d'échographie,
- Chariot d'urgence et d'une armoire pour les médicaments,

1.3. Service de réanimation

Elle comporte:

- huit lits équipés chacun d'un moniteur multiparamétrique (ECG, PANI, SpO2), d'un respirateur de réanimation, des prises murales d'oxygène et d'air fonctionnelles, un dispositif d'aspiration électrique fonctionnel.
- 2 chariots d'urgence et d'une armoire pour les médicaments,
- Appareil d'échographie

1.4. Le personnel

Le personnel médical pour les activités anesthésiques au bloc opératoire de l'hôpital Aristide Le Dantec durant la période d'étude est constitué d'un professeur titulaire, d'un professeur assimilé et d'un maître de conférences titulaire.

Le personnel médical en cours de formation est constitué d'internes des hôpitaux et de médecins inscrits au Diplôme d'Etudes Spécialisés (D.E.S.) d'anesthésie réanimation.

Le personnel paramédical est constitué de quatre techniciens supérieurs en anesthésie, deux brancardiers et deux infirmières pour la surveillance dans la SSPI et des infirmières de réanimation.

Les activités anesthésiques comprennent les consultations pré-anesthésiques sur rendez-vous, les visites pré-anesthésiques, les interventions chirurgicales programmées au bloc opératoire central, les urgences, sédation et autres bloc opératoire (ophtalmologie, stomatologie et urologie).

Les activités en réanimation comprennent des hospitalisations des malades des urgences médico-chirurgicales, du bloc opératoire ou des autres services et hôpitaux.

2. Matériels et méthode

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective et descriptive.

2.2. Période d'étude

Elle s'est déroulée sur une période d'un an, allant du 1^{er} juillet 2018 au 30 juin 2019.

2.3. Population d'étude

Il s'agit des patients opérés au bloc opératoire central d'une chirurgie abdominale majeure par laparotomie

2.3.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus les patients :

- Adultes (à partir de 18 ans)
- Opérés pour chirurgie abdominale majeure programmée par laparotomie :
 - Œsophagectomie,
 - Gastrectomie,
 - Hépatectomie,
 - Colectomie,
 - Amputation abdomino-périnéale (AAP),
 - Résection antérieure du rectum,
 - Double dérivation bilio-digestive (DDBD),
 - Duodénopancréatique céphalique (DPC),
 - Colpohystérectomie avec lymphadénectomie (CHL).

2.3.2. Critères de non inclusion

- Refus du patient
- Allergie ou intolérance connue à la kétamine ou à la lidocaïne
- Contre-indication à la kétamine ou à la lidocaïne.
- Clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft inférieure à 50 ml / min
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Antécédent d'épilepsie ou de crises convulsives.
- Chirurgie en urgence, reprise chirurgicale.
- Coeliochirurgie.
- Douleurs chroniques nécessitant la prise régulière d'antalgiques notamment opioïdes.
- Incapacité intellectuelle empêchant la bonne compréhension du protocole.
- Patient participant déjà à un autre protocole de recherche clinique.

2.3.3. Critères d'exclusion

- Toute survenue de complication chirurgicale ou mettant en jeu le pronostic vital.
- La survenue d'un effet indésirable grave ou inattendu lié à l'une des molécules utilisées lors du protocole imposait la sortie de l'étude.
- La nécessité d'une poursuite de l'intubation trachéale avec sédation en post-opératoire.

2.4. Méthode d'étude

2.4.1. Pré-opératoire

Tous les patients ont bénéficié d'une consultation pré-anesthésique comportant :

- Un interrogatoire minutieux s'intéressant aux antécédents médicaux et chirurgicaux, aux traitements habituels ; la recherche d'une allergie, en particulier à la kétamine ou la lidocaïne
- Un examen physique complet de tous les appareils.
- Recherche des critères prédictifs d'intubation trachéale difficile.
- Des examens complémentaires (biologie et imagerie) étaient demandés en fonction du terrain et des données de l'examen clinique.

Au terme de cette consultation les patients étaient repartis en 5 classes, selon la classification ASA (American Society of Anesthesiologists).

2.4.2. Per-opératoire

- Le monitoring standard utilisé pour tous les patients comprenait :
 - électrocardioscope avec fréquence et rythme cardiaque,
 - pression artérielle non invasive,
 - fréquence respiratoire,
 - saturation pulsée en oxygène,
 - température,
 - capnographie
- L'induction d'anesthésie était faite, après pré-oxygénation pendant 3 à 5 min avec Fio₂ à 100 %, par administration de :
 - Propofol à la dose 2 à 4 mg/kg associée soit :
 - à la Succinylcholine 1 mg/kg en cas d'estomac plein ou de présence de critères d'intubation difficile
 - au Vécuronium à la dose de 0,1 mg/kg,
 - Fentanyl à la dose de 3 µg/kg.

Ensuite on procédait à la préparation de deux seringues :

- Lidocaïne 1 % (10 mg/ml) non adrénalinée : injection d'un bolus de 1 mg/kg juste après l'intubation et avant l'incision puis entretien au PSE à raison de 1 mg/kg/h et arrêt à la fin de l'intervention,
- Kétamine (5 mg/ml) :
 - Injection d'un bolus de 0,5 mg/kg juste après l'intubation et avant l'incision
 - Puis, 0,25 mg/kg/h en continu ou des bolus de kétamine de 0,25 mg/kg/h toutes les heures,
 - Arrêt des réinjections de kétamine 30 min avant la fin de l'intervention.

En cours d'intervention, l'entretien de l'anesthésie était assuré par du Sévoflurane (MAC: 1,7 %) ou de l'Isoflurane (MAC: 1,1 %).

- Les patients étaient tous ventilés en mode contrôlé, en circuit fermé avec un mélange oxygène/air.
- Le fentanyl était administré en bolus intraveineux de 1 µg/ kg en cas de variation de la pression artérielle systolique et/ou de la fréquence cardiaque de plus de 20 % par rapport à la valeur de base. La dernière injection était faite au plus tard une demi-heure avant la fin de l'intervention.

L'analgésie post-opératoire était débutée 30 minutes avant la fin de l'intervention par l'administration d'1 g de paracétamol et 75 mg de diclofénac en perfusion intraveineuse en l'absence de contre-indication.

En fin d'intervention, les patients étaient réveillés et extubés au bloc sur table opératoire ou après le transfert en réanimation.

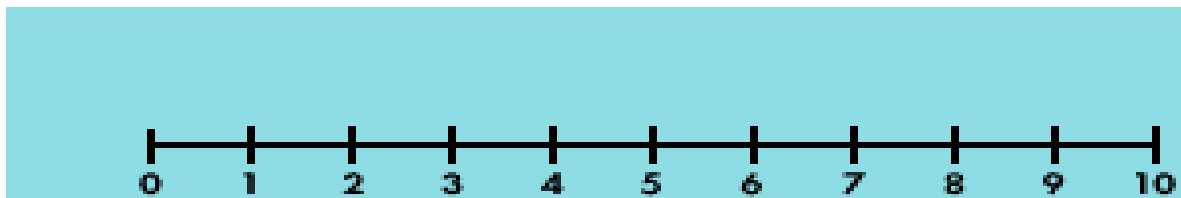
2.4.3. Post-opératoire

- Tous les patients avaient bénéficié d'une analgésie avec Paracétamol 1g toutes les 6 heures par voie intraveineuse associé au diclofénac 75 mg toutes les 12 heures pendant 48 heures en perfusion courte sur 10 min.

- Evaluation de la douleur post-pératoire
 - **Echelle numérique (EN)** : Peut être présentée sous forme écrite ou orale.

Dans sa forme orale, le soignant demande au patient de quantifier sa douleur sur une échelle virtuelle allant de 0 ("**Douleur absente**"), à 10 ("**Douleur maximale imaginable**").

Dans sa forme écrite, l'EN comprend 11 chiffres alignés verticalement ou horizontalement, compris entre 0 ("**Douleur absente**"), et 10 ("**Douleur maximale imaginable**"). Elle est présentée au patient, qui entoure ou désigne le chiffre correspondant à l'intensité de sa douleur.



- En cas d'une douleur postopératoire avec EN entre 2 et 3 : le Néfopam à la dose de 20 mg était associé en perfusion toutes les 6 heures.
- Si $EN > 3$: une titration de morphine était réalisée avec un bolus de 3 mg IVD puis 2 mg toutes les 5 min si poids < 60 kg et 3 mg toutes les 5 min si poids > 60 kg jusqu'à sédation de la douleur ($EN \leq 3$).
- Le relais était ensuite assuré par l'administration sous cutanée de la dose efficace de la morphine toute les 6 heures, pendant 48h.

Les critères de surveillance [55] :

- **Evaluation de la sédation** par une échelle de sédation (score de Ramsay ou score de sédation simplifié) :
 - score de Ramsay
 - R1 = patient anxieux, agité
 - R2 = patient coopérant, orienté, tranquille
 - R3 = réponse seulement à la commande

R4 = vive réponse à la stimulation de la glabelle

R5 = faible réponse à la stimulation de la glabelle

R6 = aucune réponse à la stimulation de la glabelle

Arrêt de la titration lorsque le patient est > R2

- score de sédation simplifié

S0 = éveillé

S1 = somnolent par intermittence, facilement réveillable

S2 = somnolent la plupart du temps, réveillable par stimulation verbale

S3 = somnolent la plupart du temps, réveillable par stimulation tactile

Arrêt de la titration lorsque le patient est > S1.

○ **Surveillance hémodynamique**

La surveillance de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque est obligatoire pendant la titration de morphine.

○ **Surveillance respiratoire**

Si FR < 10/min ou SpO2 < 95 % : arrêt de la titration de morphine

Si FR < 8/min :

- Arrêt de la morphine,
- Stimuler le patient et le mettre sous O2.
- Titration par bolus de 0,04 mg de Naloxone ; si l'amélioration clinique est jugée insuffisante, administrer 0,04 mg (1-2 µg/kg) toutes les 3 min jusqu'à obtention d'un niveau de sédation (S2) et ventilation (R1) satisfaisants.
- Entretien :
 - Soit 2 mg (5 ampoules de 1 ml) de Naloxone, en perfusion dans 500 ml de Glucosé à 5% pendant 24h.
 - Soit 0,4 mg (1 ampoule de 1 ml) dans 9 ml de NaCl à 9‰, débit 5 ml/h, à la seringue électrique.

2.5. Recueil des données

Les données ont été recueillies à partir des fiches d'anesthésie, des fiches de surveillance post-opératoire des patients et les dossiers de réanimation.

2.6. Paramètres étudiés

- Données épidémiologiques :
 - le nombre des patients et la fréquence;
 - le sexe
 - l'âge;
- Données pré-opératoires :
 - Terrains
 - Types de chirurgie
 - Classe ASA
- Données per-opératoires
 - réinjections des morphiniques
 - Durée de la chirurgie
- Données post-opératoire :
 - Qualité du réveil des patients : calme ou agité
 - Evaluation de la douleur post-opératoire selon l'EN à H2, H4, H6, H12, et H24.
 - La consommation des morphiniques en post-opératoire immédiat.

2.7. Exploitation des données

La saisie et l'analyse des données ont été effectuées grâce au logiciel EPI INFO version 7.2.2.16.

Les figures ont été établies avec le logiciel Office Excel 2010.

3. Résultats

3.1. Données épidémiologiques

3.3.1. Nombre des patients et fréquence

Durant la période d'étude 488 patients ont été opérés au bloc opératoire central, dont 219 pour une chirurgie abdominale.

Dans 37 cas, les patients ont bénéficié d'une chirurgie abdominale majeure soit une fréquence de 16,9 % des chirurgies abdominales.

Parmi eux, 34 patients (15,5 %) ont fait l'objet de l'étude et 03 patients ont été exclus (extubés après H6).

3.3.2. Le sexe

Dans 19 cas (56 %), il s'agit des femmes. Le sex-ratio est de 0,78.

La répartition des patients selon le sexe est illustrée sur la figure 4.

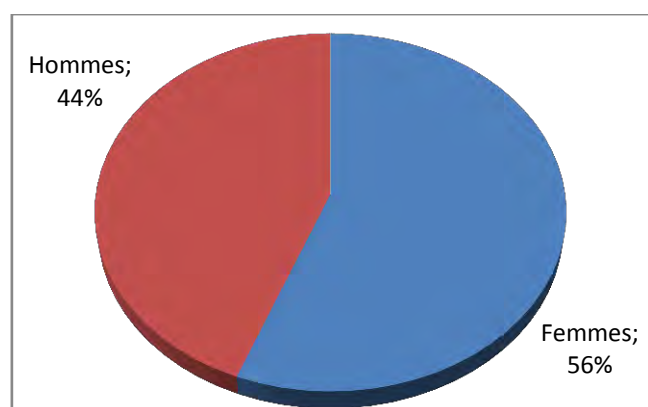


Figure 4: Répartition des patients selon le sexe

3.3.3. L'âge

L'âge moyen des patients est de 54 ans (extrêmes: 23 et 74 ans).

La répartition des patients par tranches d'âge est illustrée sur la figure 5.

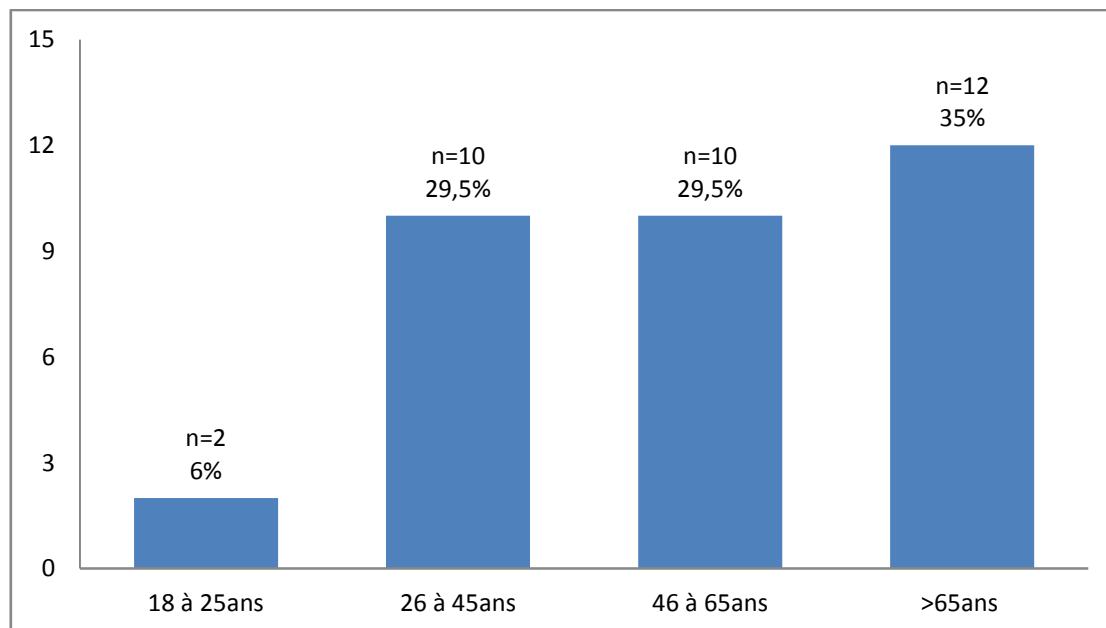


Figure 5: Répartition des patients selon la tranche d'âge.

3.3.4. Données Pré-opératoires

3.3.4.1. Terrains

Dans notre étude, 14 patients (41,17 %) présentent un terrain, il s'agissait essentiellement d'hypertension artérielle et de diabète.

Le tableau I représente la répartition des patients selon le terrain.

Tableau I: Répartition des patients selon le terrain

Terrain	Effectif	Pourcentage (%)
Pas de terrain	20	58,9
HTA	7	20,5
Diabète	6	17,6
Asthme	1	2,9
total	34	100

3.3.4.2. Type de Chirurgie

Il s'agissait de la chirurgie digestive dans 22 cas (64,7 %) soit 10 cas (29,2%) de la chirurgie gastrique, 8 cas (23,5%) de la chirurgie colique et 4 cas (11,8%) de chirurgie œsophagienne.

La chirurgie gynécologique dans 5 cas (14,7 %), de la chirurgie hépatique (hépatectomie droite) dans 4 cas (11,8 %), et de la chirurgie pancréatique dans 3 cas (8,8 %).

La répartition des patients selon le type de la chirurgie est illustrée sur le tableau II.

Tableau II: Répartition des patients selon le type de la chirurgie

Chirurgie	Effectif	Pourcentage (%)
Digestive	22	64,7
Gynécologique	5	14,7
Hépatique	4	11,8
Pancréatique	3	8,8
Total	34	100

3.3.4.3. Classification ASA

Dans 22 cas (64,7 %), les patients ont été classés ASA III et dans 12 cas, les patients (35,3 %) étaient classés ASA II.

La répartition des patients selon la classe ASA est illustrée sur la figure 6.

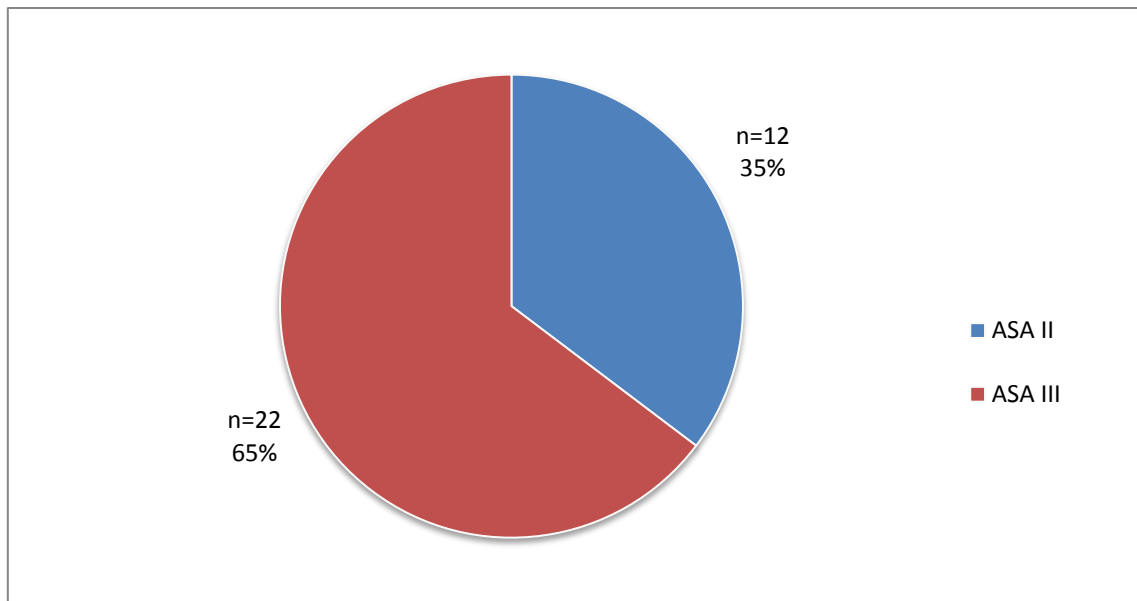


Figure 6: Répartition des patients selon la classe ASA

3.3.5. Données Per-opératoires

3.3.5.1. Utilisation des morphiniques

Dans 4 cas (12 %), les patients ont bénéficié de réinjection de fentanyl en per-opératoire.

La répartition des patients selon l'utilisation des morphiniques en per-opératoire est illustrée sur la figure 7.

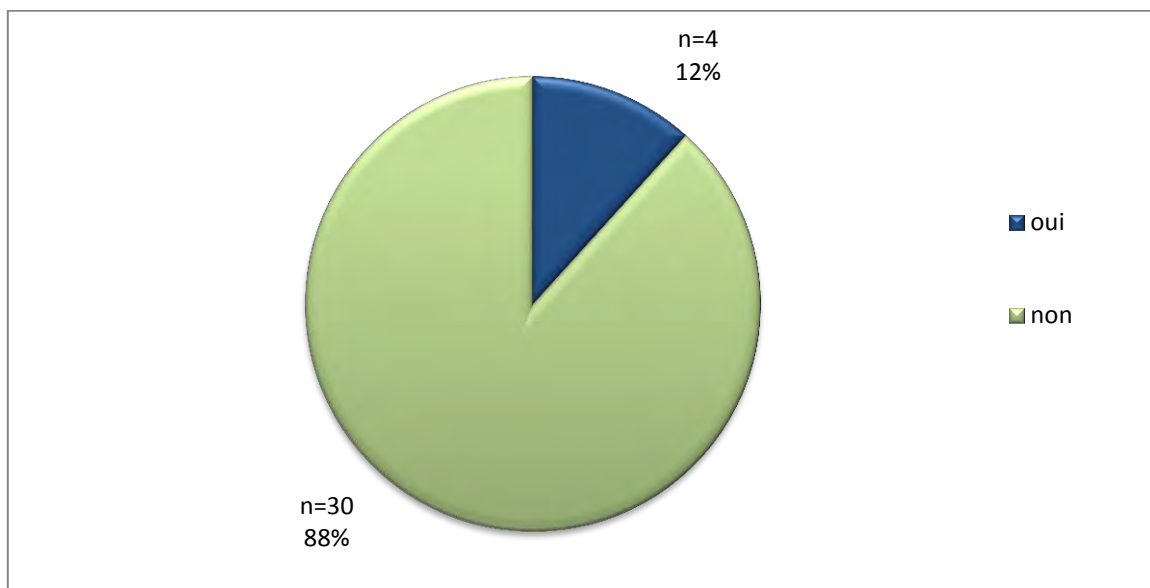


Figure 7: Utilisation des morphiniques en per-opératoire.

3.3.5.2. Durée de la chirurgie :

La durée moyenne de la chirurgie était de 160 min (extrêmes : 60 min et 260 min).

3.3.6. Post-opératoire

3.3.6.1. Qualité du réveil

En fin d'intervention, les patients ont été extubés sur tables opératoires.

Tous les patients avaient un réveil calme.

3.3.6.2. Evaluation de la douleur postopératoire

Les patients ont présenté une douleur (EN > 3) avant 24h, dans 17 cas (50 %), et après 24h dans 17 cas (50 %).

La répartition des patients selon le délai d'apparition de la douleur est illustrée sur la figure 8.

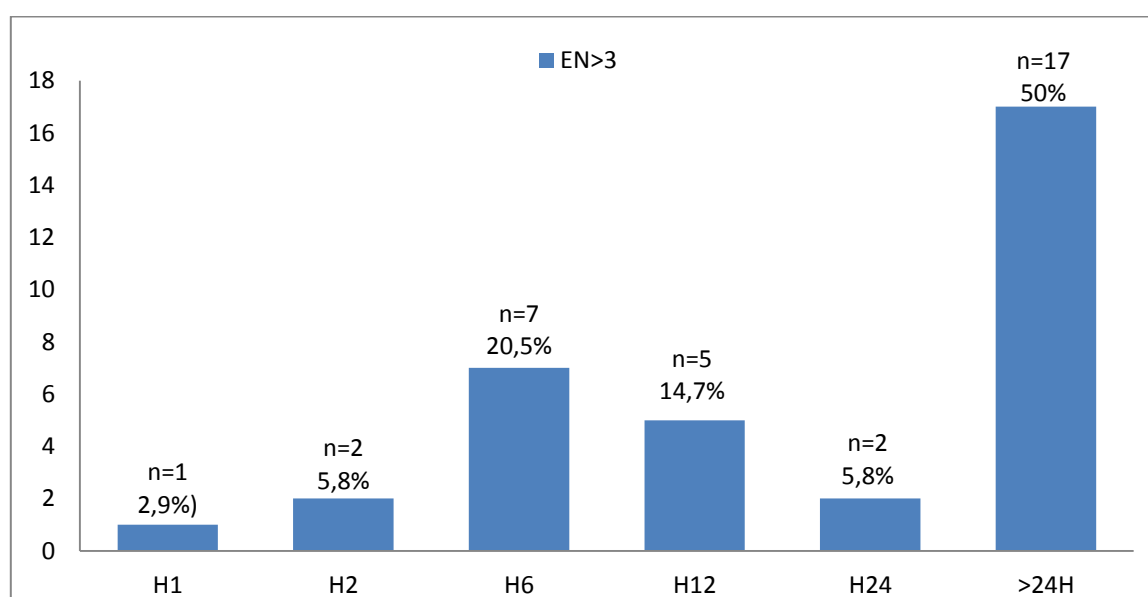


Figure 8: Répartition des patients selon le délai d'apparition de la douleur

3.3.6.3. La consommation des morphiniques en post-opératoire

En post-opératoire, dans 18 cas (53 %), les patients n'ont pas bénéficié d'une analgésie morphinique et 16 patients (47%) ont bénéficié d'une analgésie morphinique.

Dans 2 cas (6 %), les patients ont reçu une dose cumulée des morphiniques de 1 à 5 mg, 3 patients (8,8 %) ont reçu une dose de 6 à 10 mg, 4 patients (11,7 %) ont reçu une dose de 11 à 15 mg, 7 patients (20,5 %) ont reçu une dose de 16 à 20 mg. Une dose moyenne cumulée de 27 mg +/- 4.

Le tableau III représente la répartition des patients selon la dose cumulée de morphine sur 24h.

Tableau III: Répartition des patients selon la dose cumulée de morphine sur 24h

Dose cumulée de la morphine sur 24h	Nombre des patients	Pourcentage (%)
0 mg	18	53
[1 à 5 mg]	2	6
[6 à 10 mg]	3	8,8
[11 à 15 mg]	4	11,7
[16 à 20 mg]	7	20,5
Total	34	100

3.3.6.4. Complications post-opératoire immédiates

En post-opératoire immédiat, aucune complication liée à notre protocole, à l'anesthésie ou à la chirurgie n'a été notée.

DISCUSSION

1. Données épidémiologiques

1.1. Nombre des patients et fréquence

Dans notre étude, un taux global de chirurgie abdominale majeure de 16,9 % a été noté.

Dans la série de **Florence** menée en Suisse, un taux de 31 % était retrouvé sur l'année 2011 [20].

En France, un taux de 51,3 % était retrouvé dans l'étude d'**Amandine** [5].

Le taux bas dans notre étude peut être expliqué par les difficultés socio-économiques des patients, le retard du diagnostic et une prise en charge chirurgicale plutôt palliative que curative, ainsi que le mauvais suivi des malades.

1.1.1. Sexe

Dans notre étude, une légère prédominance des femmes étaient représentés : 56 % des femmes et 44 % des hommes, soit un sexe ratio de 0,78.

Cette prédominance des femmes est retrouvée par **Ali** en Arabie saoudite avec 61 % des femmes [4]. Par contre, **Forence** avait retrouvait une très nette prédominance masculine avec 42 hommes et 2 femmes (sex-ratio : 21) dans la chirurgie abdominale [20].

Cette légère prédominance féminine dans notre étude peut être expliquée par la présence de 5 cas (14,7 %) de chirurgie gynécologique.

1.1.2. Age

L'âge moyen des patients était de 54 ans. La tranche d'âge de plus de 65 ans était plus représentée avec 35,3 %.

L'étude d'**Ali** retrouvait un âge moyen de 52,6 ans [4]. Et **Leah** retrouvait un âge moyen de 51 ans [42].

L'anesthésie-réanimation en chirurgie abdominale s'adresse bien souvent à des patients âgés, en mauvais état général et devant bénéficier d'une chirurgie majeure [23].

Des progrès ont été réalisés ces dernières années, tant au niveau des protocoles chirurgicaux que des techniques anesthésiques, contribuant de ce fait à l'amélioration de la qualité des suites opératoires, et à la diminution de l'incidence des complications.

2. Données pré-opératoire

2.1. Terrains

Dans notre étude, 41,17 % des patients avaient présenté un terrain pathologique. Il s'agissait essentiellement de l'hypertension (20,5 %), du diabète (17,6 %) et l'asthme (2,9 %).

Dans la série de **Wolfgang**, hypertension artérielle était plus présente chez 47 % des patients et 22 % était diabétiques [73].

Dans l'étude d'**Amandine** 21 % des patients avaient une hypertension artérielle et 1,44 % étaient diabétiques [5].

La prédominance des pathologies hypertensives et diabétiques dans notre étude démontre encore une fois que l'hypertension artérielle et le diabète restaient un des problèmes majeurs de santé publique, et constitue un facteur de risque de survenue de complications en péri-opératoire.

2.2. Types de chirurgie

Dans notre série, la chirurgie digestive constituait 64,7 % des malades opérés, suivie par la chirurgie gynécologie 14,7 %, chirurgie hépatique 11,8 %, et la chirurgie pancréatique 8,8 %.

En Allemagne, **Wolfgang** avait également retrouvé dans son étude 58,1 % de chirurgie digestive et 21,7 % de chirurgie rénale [73].

En Suisse en 2011, **Florence** avait retrouvé 27,3 % de chirurgie abdominale [20].

En France en 2017, **Leah** avait retrouvé dans son étude 75,71 % de chirurgie gastrique [42].

Dans la littérature, les maladies de l'appareil digestif et du foie représentent la première cause d'hospitalisation (12,2 % des séjours) nécessitant une prise en charge chirurgicale dans 66,3 % [56].

Ceci explique cette prédominance de la chirurgie digestive dans notre étude.

2.3. Classification ASA

Seules les classes ASA II et III étaient présentes, la classe ASA III était prédominante dans notre étude avec 64,7 %. Contrairement à l'étude faite par **Florence** [20] et **Wolfgang** [73] la Classe ASA II était prédominante.

Cette prédominance de la classe ASA III dans notre étude, peut être expliquée par le retard de la prise en charge et donc l'aggravation du tableau clinique.

3. Données per-opératoire

3.1. Utilisation des morphiniques

Dans notre étude 11,75 % des patients avaient bénéficié de réinjection de fentanyl en per-opératoire.

L'utilisation de Lidocaïne et kétamine en péri-opératoire selon notre protocole a permis une réduction significative chez 88,25 % des patients de la consommation de morphinique en peropératoire.

Ces données sont proches de celles observées dans l'étude de **Florence**, qui retrouvait une diminution de 80 % de la consommation en morphiniques en per-opératoire [20].

L'étude de **Kock** retrouvait ainsi une diminution significative de 72 % de la consommation opioïde en péri-opératoire lors des colectomies par laparotomie [37].

Ali quant à lui, avait noté une diminution de 45 % de la consommation de morphine en peropératoire dans la chirurgie abdominale [4].

La Méta-analyse de **Leah** avait noté une baisse de 30 % de la consommation de morphine [42].

Aujourd'hui, la stratégie analgésique balancée comporte de plus en plus l'association d'antalgiques per-opératoire avec des agents anti hyperalgésiques tels que la lidocaine et la kétamine.

L'objectif de cette association est de renforcer l'analgésie tout en diminuant les doses de morphiniques, cela permet de limiter ainsi leurs effets secondaires, le risque de douleur chronique post chirurgicale (DCPO) et également une réhabilitation post-opératoire précoce [1].

3.2. Durée de la chirurgie

Dans notre étude, la chirurgie a duré en moyenne 160 min. **Florence** [20] avait retrouvé une durée moyenne plus courte de 90 minutes.

La durée prolongée de la chirurgie augmente le risque d'hypothermie, d'hémorragie, d'infection, d'iléus post-opératoire, des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) [24] et la consommation des morphiniques en per-opératoire (risque d'hyperalgésie post-opératoire).

4. Période post-opératoire

4.1. Qualité du réveil

Tous les patients avaient eu un réveil calme.

Ceci est dû à une meilleur prise en charge de la douleur en per-opératoire.

4.2. Évaluation de la douleur en postopératoire :

Dans notre série, une diminution du niveau de la douleur post-opératoire avec un $EN < 3$ pendant les 24 première heures était observée chez 50 % des patients.

Ces résultats sont comparables à ceux de **Koppert** [39], **Florence** [20] qui ont mis en évidence une diminution significative de la douleur post-opératoire 56 % et 47 % consécutive à l'administration continue de Lidocaïne et kétamine en chirurgie digestive.

Ali avait noté une diminution de 50 % de la douleur post-opératoire [4].

Ces effets antalgiques ont été retrouvés avec **Kaba** en chirurgie colique [34].

L'association de la kétamine et de la lidocaïne en perfusion intraveineuse occupe une place grandissante dans les stratégies d'analgésie postopératoire [5].

Leurs mécanismes d'action sont multiples, périphériques et centraux, et font intervenir divers récepteurs notamment les récepteurs NMDA,

Ils réduisent de façon significative le niveau de la douleur en post-opératoire.

4.3. La consommation des morphiniques en post-opératoire :

L'ensemble des patients ont bénéficié d'une analgésie à base de paracétamol et diclofenac et/ou néfopam en post-opératoire immédiat.

Dans notre étude, 53 % des patients n'avaient pas bénéficié d'une analgésie morphinique dans les 24 heures.

Une réduction significative des doses des morphiniques chez les autres avec une dose cumulée de 27 mg +/- 4.

Nos résultats sont comparables à ceux des études faites en Suisse par **Florence**, en chirurgie abdominale par laparotomie, qui montrait que le recours à la morphine est moins fréquent en post-opératoire avec des doses faibles et une baisse de 61 % de la dose cumulée [20].

Dominique avait noté une baisse de 35 % de la dose cumulée durant les 24 premières heures [17].

Ali, avait noté une réduction de 47% des doses des morphiniques en chirurgie abdominale [4].

Amandine quant à lui, avait noté une diminution significative au niveau de la douleur post-opératoire ainsi qu'une réduction des doses des morphiniques [5].

La méta-analyse de **Laskowski** portant sur 70 études et 4701 patients mettait en évidence une épargne morphinique d'autant plus importante en chirurgie abdominale majeure, thoracique et orthopédique de 41% [41].

Toutes les méta-analyses retrouvées dans la littérature confirment ces résultats [5, 17, 19, 34, 36, 39, 47, 51].

Les recommandations de la SFAR (2016) sur la douleur post-opératoire, ont permis de confirmer que l'utilisation de kétamine à faible dose et de lidocaïne en perfusion intraveineuse en per-opératoire permet de réduire l'intensité de la douleur post-opératoire pendant 24 heures et la consommation de morphine en moyenne de 15 mg sur 24 heures [6].

4.4. Complications postopératoires

Dans notre série, nous n'avons noté aucun cas de complication post-opératoire liée à notre protocole.

Nos résultats étaient semblables à ceux de **Florence** [20] et **Ali** [4].

L'incidence des effets psychodysléptiques et des altérations cognitives est négligeable lors de l'utilisation de la kétamine à faible dose ; son association avec le lidocaïne permet l'épargne morphinique et donc, la réduction des effets secondaires liés à la morphine.

CONCLUSION

La chirurgie abdominale majeure est une chirurgie douloureuse. Les douleurs aiguës post-opératoires (PO) sont une source d'inconfort pour le patient et d'augmentation de la morbidité. Aussi, elles constituent un facteur de risque de douleurs chroniques post-opératoires.

La lidocaine intraveineuse et la kétamine ont des propriétés analgésiques, anti-hyperalgésiques et anti-inflammatoires.

Leur utilisation en association en per-opératoire permet une diminution de la douleur post-opératoire et de la consommation des morphiniques en per et post-opératoire.

Le but de ce travail est de préciser l'intérêt d'utilisation de la lidocaine et de la kétamine dans l'analgésie, et l'épargne morphinique.

Il s'agit d'une étude prospective et descriptive s'étendant sur une période d'un an, allant du 1er juillet 2018 au 30 juin 2019, réalisée au bloc opératoire central de l'Etablissement Public de la Santé (EPS), Aristide Le Dantec de Dakar.

Les patients proposés pour une chirurgie abdominale majeure et ne présentant pas de contre-indications, avaient bénéficié de ce protocole en per-opératoire.

Après installation du malade, prise d'une VVP, le monitoring standard comprenait: l'électrocardioscope avec la fréquence et le rythme cardiaque, la pression artérielle non invasive, la fréquence respiratoire, la saturation pulsée en oxygène, la température et le capnographie.

L'induction était faite, après pré-oxygénation pendant 3 à 5 min avec Fio₂ à 100%, par administration de :

- Propofol à la dose 2 à 4 mg/kg
- associée soit à :
 - de la Succinylcholine 1 mg/kg si estomac plein ou présence de critères d'intubation trachéale difficile.
 - du Vécuronium à la dose de 0,1 mg/kg .
- et du fentanyl à la dose de 3 µg/kg.

Ensuite on procédait à la préparation de deux seringues :

- Une seringue de lidocaïne 1 % (soit 10 mg/ml) non adrénalinée : injection d'un bolus de 1 mg/kg juste après l'intubation et avant l'incision puis entretien au PSE à raison de 1 mg/kg/h et arrêt à la fin de l'intervention,
- Une seringue de kétamine (5 mg/ml) :
 - Injection d'un bolus de 0,5 mg/kg juste après l'intubation et avant l'incision
 - Puis, des bolus de 0,25 mg/kg de kétamine toutes les heures,
 - Arrêt des réinjections de la kétamine 30 min avant la fin de l'intervention.
- au cours d'intervention, l'entretien de la narcose était assuré par du Sévoflurane ou de l'Isoflurane.
- Les patients étaient tous ventilés en mode contrôlé en circuit fermé avec un mélange oxygène/air.
- Le Fentanyl était administré en bolus intraveineux de 1 à 3 µg/ kg en cas de variation de plus de 20 % par rapport à la valeur de base de la pression artérielle systolique et/ou de la fréquence cardiaque. La dernière injection était faite au plus tard une demi-heure avant la fin de l'intervention.

Le principal critère de l'étude a porté sur l'analgésie post-opératoire. Les autres critères étudiés, étaient : nombre des patients et fréquence, l'âge, le sexe, terrains, la classe ASA, le type de chirurgie, réinjection des morphiniques en per-opératoire, la qualité du réveil, la dose cumulée des morphiniques consommées sur 24h, et la survenue de complications post-opératoire liées à notre protocole.

Au total, 34 patients ont bénéficié d'une chirurgie abdominale majeure par laparotomie.

La majorité des patients était de sexe féminin (sex-ratio : 0,78), d'âge moyen 54 ans (extrêmes 23 et 74 ans).

Dans 14 cas, les patients présentaient un terrain pathologique avec essentiellement l'hypertension artérielle (20,5 %) et le diabète (17,6 %).

La chirurgie digestive avait représenté la majorité des cas (64,7 %), suivie par la chirurgie gynécologique, la chirurgie hépatique, puis celle pancréatique.

La classe ASA III était la plus représentée dans notre échantillon avec 64,7 % des patients.

En per-opératoire, l'utilisation de la lidoaine et de la kétamine avait permis une réduction significative de 88,25% de la consommation en morphinique.

Tous les patients avaient eu un réveil calme.

En post-opératoire, une diminution du niveau de la douleur a été observée chez 50 % des patients avec un EN<3 pendant les 24 premières heures. Ces patients n'avaient pas bénéficié d'une analgésie morphinique pendant premières 24 heures. De même une réduction significative des doses des morphiniques était notée chez les autres patients avec une dose cumulée de 27 mg +/- 4.

Nous n'avions pas noté d'effets secondaires systémiques ou de complications liés à notre protocole.

Avec un résultat similaire aux données de la littérature, notre étude a montré que l'utilisation de la lidocaine en perfusion intraveineuse et la kétamine en per-opératoire présente beaucoup d'avantages ; elle permet :

- une réduction de la consommation des morphiniques en per et post-opératoire
- un réveil calme des patients,
- une diminution du niveau de la douleur en post-opératoire pendant les premières 24 heures.

Ainsi pour contribuer à l'amélioration de l'utilisation de ce protocole, nous formulons les recommandations suivantes :

- Formations des médecins sur la physiologie de la douleur et sa prise en charge.
- Formations des médecins sur l'évaluation systématique de la douleur.
- Mise à disposition et utilisation de moyens d'évaluation de la douleur notamment post-opératoire.

- Etablir des protocoles d'analgésie opérationnels issus des recommandations de bonne pratique et adaptés au type d'activité, à la pathologie donnée, aux types de patients ainsi qu'à la douleur post-opératoire.
- Information pré-opératoire des patients sur les méthodes d'évaluation de la douleur post-opératoire.
- Recommander le respect strict des conditions de réalisation du protocole kétamine / lidocaïne.

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Adam F, Aubrun F, Aya G, Beaussier M, Belbachir A, Beloeil H, Chauvin M, Dadure C, Delaunay L.

Comité douleur-anesthésie locorégionale et le comité des référentiels de la SFAR Information professionnelle: RFE 2008 Prise en charge de la douleur post opératoire chez l'adulte et l'enfant.

Ann fr Anesth. 2008; 1035-41

2. Adam F, Libier M, Oszustowicz T, Lefebvre D, Beal J, Meynadier J.

Preoperative small dose of ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy.

Anesth Analg 1999; 89: 444-447

3. Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K.

Preemptive analgesia by intravenous low dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double blind study.

Anesthesiology 2000; 92: 1624-1630

4. Ali J, Imed B, Abderrazak B, Mehdi T, Salma G, Mohamed C, Mohamed H.

A comparison between intravenous lidocaine and ketamine on acute and chronic pain after open nephrectomy: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study.

Saudi J Anaesth: Apr-Jun 2017; 11(2): 177-184.

5. Amandine A.

Intérêt de la Lidocaine et de la Kétamine en péri-opératoire de chirurgie colique laparoscopique.

Thèse:<https://pepite-depot.univlille2.fr/nuxeo/site/esupversions/a48e8054-e9ec-41cd-9579-b1262ba864fc>

6. Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, Cuvillon P, Dadure C, Lebuffe G, Marret E, Martinez V, Olivier M, Sabourdin N, Zetlaoui P.

Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR)

Doi : 10.1016/j.douler.2017.01.007

7. Beaussier M.

Fréquence, intensité, évolution et retentissements de la douleur postopératoire en fonction du type de chirurgie.

Ann fr Anesth Rea. 1998. p. 471-493.

8. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E.

Peri-operative ketamine for acute post-operative pain.

Cochrane Database Syst. Rev 2006(1):CD004603.

9. Boland JW, McWilliams K, Ahmedzai SH, Pockley AG.

Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review.

British Journal of Cancer 2014; 111(5): 866-873.

10. Carstensen M, Moller A.

Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials.

Br J Anaesth 2010; 104 (4): 401-6.

11. Chauvin M, Fletcher D.

Quelle utilisation des anti-hyperalgésiques

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2009 : 28: 13-25.

12. Chia YY, Liu K, Liu YC, Chang HC, Wong CS.

Adding ketamine in a multimodal patient controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption.

Anesth Analg 1998; 86: 1245-1249.

13. Choe H, Choi YS, Kim YH, Ko SH, Choi HG, Han YJ.

Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from pre-incisional versus post-incisional administration.

Anesth Analg 1997; 84: 560-563.

14. Corssen G, Oget S.

Dissociative anesthesia for the severely burned child.

Anesth Analg 1971; 50: 95-102

15. Dahl JB, Erichsen CJ, Fuglsang-Frederiksen A, Kehlet H.

Pain sensation and nociceptive reflex excitability in surgical patients and human volunteers.

Br J Anaesth, 1992, vol. 69, no 2, p. 117-121.

16. Dahmani S, Michelet D, Abback PS.

Ketamine for peri-operative pain management in children: a meta-analysis of published studies.

Paediatr Anaesth 2011; 21(6): 636-52.

17. Dominique F, Christophe F, Alain M, Philippe A.

A patient based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges: pain and regional anesthesia committee of the French Anesthesia and Intensive Care Society (SFAR).

Pain 2008 Jul 15; 137 (2): 441-51

18. Elia N, Tramer MR.

Ketamine and postoperative pain a quantitative systematic review of randomised trials.

Pain 2005; 113 (1-2): 61-70.

19. Emmanuel M, Yacine Y, Felix T, Mihai O.

Place de la lidocaïne par voie intraveineuse dans la prise en charge de la douleur postopératoire.

World Journal of Surgery. 2015; 39(9): 2220.

20. Florence J.

Efficacité analgésique de la perfusion intraveineuse de lidocaïne, de kétamine ou d'une combinaison après laparotomie dans un groupe contrôlé par placebo, randomisé, étude prospective en double aveugle.

Université de LAUSANNE : thèse 2011. BMTE: 3632

21. Francis K.

Le mal au ventre en Afrique : pathologie et imaginaire Bull.

Acad Natle Méd. 2008, 192, no 6, 1215-1220, séance du 24 juin 2008

22. Fu ES, Miguel R, Scharf JE.

Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery.

Anesth Analg 1997 ; 84 : 1086-1090

23. Goubaux B, Pérus O, Raucoules AM.

Aspects spécifiques de l'anesthésie en chirurgie abdominale par laparotomie de l'adulte.

In EMC : [36-560-B-10] - Doi : 10.1016/S0246-0289(05)38444-1

24. Georges M.

Kétamine.

In :EMC :Anesthésie-Réanimation[36-305-B-30]-Doi:10.1016/S0246-0289(12)57406-2.

25. Graf BM, Vicenzi MN, Martin E, Bosnjak ZJ, Stowe DF.

Ketamine has stereospecific effects in the isolated perfused guinea pig heart.
Anesthesiology 1995, 82: 1426-1437

26. Guignard B, Bossard AE.

Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanil increases post-operative pain and morphine requirement.
Anesthesiology 2000 Aug; 93(2):409-17.

27. Guillou N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Campion JP, Mallédant Y.

The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery.
Anesth Analg 2003;97:843-7.

28. Guirimand F, Le Bars D.

Physiologie de la nociception. Ann Fr Anesth Rea 1996: 1048-1079.

29. Gutstein HB, Johnson KL, Heard MB, Gregory GA.

Oral ketamine preanesthetic medication in children.
Anesthesiology 1992; 76: 28-33.

30. Hickey PR, Hansen DD, Cramolini GM, Vincent RN, Lang P.

Pulmonary and systemic hemodynamic responses to ketamine in infants with normal and elevated pulmonary vascular resistance.
Anesthesiology 1985 ; 62 : 287-293

31. Hollmann MW, Durieux ME.

Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication.
Anesthesiology 2000, 93(3): 858-875

32. Hollmann MW, Strumper D, Durieux ME.

The poor man's epidural: systemic local anesthetics for improving postoperative outcomes.
Med Hypotheses 2004, 63(3):386-389.

33. Joly V, Richebè P.

Remifentanil-induced post-operative hyperalgesia and its prevention with small-dose Ketamine.
Anesthesiology 2005 juil; 103(1): 147-155.

- 34. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML.**
Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy.
Anesthesiology 2007, vol. 106, no 1, p. 11-18.
- 35. Kehlet H, Jensen TS.**
Persistent post surgical pain: risk factors and prevention.
Lancet 2006; 367:1618-25.
- 36. Kevin L, Alena S, William P. McKay, Hyun J.**
Systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia.
Can J Anaesth. 2011; 58(10): 911-23.
- 37. Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H.**
Balanced analgesia in the perioperative period: is there a place for ketamine.
Pain 2001, vol. 92, no 3, p. 373-380.
- 38. Kock M.**
Expanding our horizons: transition of acute postoperative pain to persistent pain and establishment of chronic postsurgical pain services.
Anesthesiology 2009; vol. 111, no 3, p. 461-463.
- 39. Koppert W, Dern SK, Sittl R, Albrecht S, Schuttler J, Schmelz M.**
A new model of electrically evoked pain and hyperalgesia in human skin: the effects of intravenous alfentanil, S(+) ketamine, and lidocaine.
Anesthesiology 2001; 95(2):395-402.
- 40. Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M.**
Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery.
Anesthesia & Analgesia 2004; vol. 98, no 4, p. 1050-1055.
- 41. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ.**
A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia.
Can J Anaesth 2011; 58 (10): 911-23.
- 42. Leah G.**
Emploi de la lidocaine et de la kétamine par voie intraveineuse pour l'analgésie postopératoire.
Université de Versailles St-Quentin, APHP, Hôpital Raymond Poincaré, Service d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale, 104 boulevard Raymond Poincaré 92380 Garches.
E-mail : valeria.martinez@aphp.fr

43. Levine JD, Fields HL, Basbaum AI.

Peptides and the primary afferent nociceptor.

The Journal of neuroscience, 1993, vol. 13, no 6, p. 2273-2286.

44. Lewin GR, Mendell LM.

Nerve growth factor and nociception.

Trends in neurosciences, 1993, vol. 16, no 9, p. 353-359.

45. Lewis T.

Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic nerves.

Clin Science. 1935; 373423.

46. Longnecker D, Sturgill B.

Influence of anesthetic agent on survival following hemorrhage.

Anesthesiology 1976 ; 45 : 516-52.

47. Marret E, Rolin E, Beaussier M.

Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery Br J Surg.

2008 Nov; 95 (11):1331-8.

48. Mbaye M N, Niang K, Sarr A, Mbaye A, Diedhiou D, Ndao M D, Kane A D, Pessinaba S, Diack B, Kane M, Cissé M K, Diao M, Diop S N, Kane A.

Aspects épidémiologiques du diabète au Sénégal : résultats d'une enquête sur les facteurs de risque cardiovasculaire dans la ville de Saint-Louis Décembre 2011.

Médecine des Maladies Métaboliques 5(6):659–664

DOI: 10.1016/S1957-2557(11)70343-1

49. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirmand F, Chauvin M.

The benefits of intraoperative small dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair.

Anesth Analg 2000 ; 90 : 129-135

50. Morse Z.

Effect of midazolam-ketamine admixture in human volunteers.

Anesth Prog, 2004; 51:76-9.

51. Nadia Elia , Martin R.

Ketamine and postoperative pain a quantitative systematic review of randomised trials 2005 Jan; 113 (1-2): 61-70.

doi: 10.1016/j.pain.2004.09.036.

52. Ness TJ, Randich A.

Which spinal cutaneous nociceptive neurons are inhibited by intravenous lidocaine in the rat.

Reg Anesth Pain Med 2006; 31(3): 248-253.

53. Ness TJ:

Intravenous lidocaine inhibits visceral nociceptive reflexes and spinal neurons in the rat.

Anesthesiology 2000; 92(6):1685-1691.

54. Nichol G, McAlister F, Pham B, Laupacis A, Shea B, Green M, Tang A, Wells G.

Meta-analysis of randomised controlled trials of the effectiveness of antiarrhythmic agents at promoting sinus rhythm in patients with atrial fibrillation

Affiliations expand PMID: 12010934 PMCID: PMC1767130.

55. Panel JP, Hasan H, Jean P, Ali b, Jean FP, Claude J.

Hyperalgésie postopératoire: Description clinique, mécanismes et prévention
10.1016/S1624-5687(06)71102-7

56. Reinaud F.

Le Livre Blanc de l'Hépatogastroentérologie © SNFGE, 2001

https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Rubrique_Professionnels/livre_blanc_HGE/chapitre2.pdf

57. Richebé P, Rivat C, Rivalan B.

Kétamine à faibles doses: antihyperalgésique, non analgésique. Low doses ketamine: antihyperalgesic drug, non-analgesic.

In : Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2005. p.1349-1359.

58. Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greemberg L, Fisher A.

Postoperative pain: the effect of low dose ketamine in addition to general anesthesia.

Anesth Analg 1993; 77: 1161-5.

59. Salmon JA, Higgs GA.

Prostaglandins and leukotrienes as inflammatory mediators.

British medical bulletin, 1987, vol. 43, no 2, p. 285-296.

60. Sato T, Matsuki A, Zsigmond EK, Rabito SF.

Ketamine relaxes airway smooth muscle contracted by endothelins.

Anesth Analg 1997; 84: 900-906.

61. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A.

Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists.

Reg Anesth Pain Med 2018; 43 (5): 456-466.

62. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A.

Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery.

Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 1997, vol. 41, no 9, p. 1124-1132.

63. Subramaniam K, Balachundhar S, Richard AS.

Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review.

Anesth Analg 2004; 99: 482-95.

64. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ.

Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Diseases of the Colon & Rectum, 2012, vol. 55, no 11, p. 1183-1194.

65. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CI.

Small dose ketamine enhances morphine induced analgesia after outpatient surgery.

Anesth Analg 1999; 89 : 98-103.

66. Tedore T.

Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival.

British Journal of Anaesthesia 2015, 115(S2): ii34-45.

67. the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy

Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms.

Pain Suppl 1986;3:S1–226

68. Thiel H

Pharmacologie et thérapeutique en anesthésie.

Flammarion 2006; 118 123.

69. Treede RA, Winfried B, Antonia B, Aziz Q, Bennett M , Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, Michael B, Maria A.

Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11).

PAIN: January 2019 - Volume 160 - Issue 1 - p 19-27

70. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN.

Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia.

Progress in neurobiology, 1992, vol. 38, no4, p. 397-421.

71. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL Jr, Kissin I.

Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia.

Anesth Analg 1994; 78: 205-209

72. Vigneault L, Turgeon AF, Cote D, Lauzier F, Zarychanski R, Moore L, McIntyre LA, Nicole PC, Fergusson DA.

Perioperative intravenous lidocaine infusion for postoperative pain control: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Can J Anaesth. 2011 Jan; 58(1): 22-37. Doi: 10.1007/s12630-010-9407-0.

73. Wolfgang K, Marc W, Frank N, Reinhard S, Martin S, Werner H.

Perioperative Intravenous Lidocaine Has Preventive Effects on Postoperative Pain and Morphine Consumption After Major Abdominal Surgery.

Anesth Analg. 2004 Apr; 98 (4): 1050-5.

74. Woolf CJ, Thompson SW.

The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D- aspartic acid receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states.

Pain 1991; 44: 293-299.

75. Wu CT, Yeh CC, Yu JC, Lee MM, Tao PL, Ho ST.

Pre-incisional epidural ketamine, morphine and bupivacaine combined with epidural and general anaesthesia provides pre-emptive analgesia for upper abdominal surgery.

Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 63-68

76. Wyse D, Waldo A, DiMarco J, Domanski M, Rosenberg Y, Schron E, Kellen J, Greene H, Mickel M, Dalquist J, Corley S.

A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators.

N Engl J Med. 2002 Dec 5; 347(23):1825-33. doi: 10.1056/NEJMoa021328.

77. Zahn PK, Pogatzki EM, Brennan TJ.

Mechanisms for pain caused by incisions.

Regional anesthesia and pain medicine. 2002. vol. 27, no 5, p. 514-516.

78. Giniès P.

Atlas de la Douleur, de la douleur imagée à la prescription commentée.

Houdé LEN Médical; 1999.

79. Van Elstraete A. Philippe S. Myriam T.

L'hyperalgésie induite par les morphiniques a-t-elle des conséquences pratiques en période péri-opératoire

Le Praticien en Anesthésie Réanimation 2007; DOI: 10.1016/S1279-7960(07)78630-8.

80. Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, Simonnet G, Chauvin M.

Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with low-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements.

Anesth Analg 2002 ; 95 : 103-8.