



Ketamine pour la gestion de la douleur post hystérectomie au CHU Professeur Zafisaona Gabriel Mahajanga, Madagascar.

Ketamine for the management of post-hysterectomy pain at the Professor Zafisaona Gabriel University Hospital, Mahajanga, Madagascar.

D V TOHAINA⁽¹⁾, L D E RAZAFINDRABEKOTO⁽²⁾, H H RANDRIANIRINA⁽³⁾, N G RASAMIMANANA^(3,4), A M RIEL⁽⁵⁾, R C N RAKOTOARISON⁽⁶⁾,
A T RAJAONERA⁽⁶⁾ N E RAVELOSON⁽⁶⁾

- (1) Service Accueil-Triage-Urgences, Centre Hospitalier Universitaire Mahavoky Atsimo, Mahajanga, Madagascar
- (2) Service Anesthésie-Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire Andrainjato, Fianarantsoa, Madagascar
- (3) Service de Réanimation Chirurgicale, Centre Hospitalier Universitaire PZaGa, Mahajanga, Madagascar
- (4) Faculté de Médecine de Mahajanga, Madagascar
- (5) Faculté de Médecine de Toitara, Madagascar
- (6) Faculté de Médecine d'Antananarivo, Madagascar

Soumis le 02 Décembre 2022
Accepté le 30 Décembre 2022

RESUME

Introduction : Une analgésie multimodale est incontournable pour la prise en charge de la douleur post opératoire. L'objectif de notre étude était de montrer l'intérêt de l'utilisation de la kétamine, avec son effet analgésique, parmi les différentes molécules disponibles. **Méthodes** : Il s'agit d'une étude prospective monocentrique en simple aveugle de 31 cas d'hystérectomie programmée sur une période de 6 mois (mai—octobre 2016) divisée en deux groupes soumis au même protocole anesthésique : un groupe recevant de la kétamine en bolus suivi d'une perfusion continue peropératoire et sur les premières 24 heures et un groupe contrôle sans kétamine. En période post opératoire les deux groupes bénéficient d'une analgésie multimodale. L'analyse statistique a été faite par le test de Student. **Résultats** : Les scores de douleur diffèrent peu en moyenne sur les 24 heures de surveillance, tandis qu'une épargne morphinique importante est notée dans le groupe kétamine de l'ordre de 50% avec une valeur de $p < 0,001$ fortement significative. A côté nous n'avons constaté aucun effet indésirable notable. **Conclusion** : L'adjonction de kétamine même de brève durée dans la prise en charge de la douleur post opératoire a permis de baisser considérablement la consommation morphinique.

Mots clés : Douleur postopératoire; Hyperalgésie; Kétamine; Morphine; Prévention.

ABSTRACT

Background : Multimodal analgesia is essential for the management of postoperative pain. The aim of our study was to show the interest of the use of ketamine, with its analgesic effect, among the different molecules available. **Methods** : This is a single center prospective single-blind study of 31 cases of hysterectomy scheduled over a 6-month period (may–october 2016) divided into two groups subjected to the same anesthetic protocol: a group receiving a bolus of ketamine followed by continuous infusion intraoperatively and over the first 24 hours and one control group without ketamine. In the postoperative period both groups benefit from multimodal analgesia. Statistical analysis was done by Student's test. **Results** : The pain scores differ little on average over the 24 hours of surveillance, while significant morphine savings are noted in the ketamine group in the order of 50% with a value of $p < 0.001$ highly significant. Besides, we did not notice any noticeable side effects. **Conclusion** : The addition of ketamine, even for a short time, in the management of postoperative pain has considerably reduced morphine consumption.

Keywords: Hyperalgnesia; Ketamine; Morphine; Prevention; postoperative pain.

INTRODUCTION

La gestion de la douleur postopératoire fait actuellement partie des objectifs pour une réhabilitation rapide après chirurgie. Sa suppression améliore le confort et réduit le stress péri-opératoire, la morbidité postopératoire, la durée de rééducation et d'hospitalisation ainsi que le coût de la prise en charge du patient [1,2]. Les dix dernières années du 20^{ème} siècle, de nouveaux concepts sur la prise en charge de la douleur postopératoire (DPO) sont apparus: analgésie multimodale et utilisation précoce de substances anti-hyperalgésiques [3,4]. Dans le but d'améliorer la prise en charge de la DPO, nous avons effectué une étude sur la gestion de la douleur postopératoire gynécologique par l'utilisation de la kétamine. C'est un agent anesthésique général et un antalgique peu puissant.

Les principaux paramètres étudiés étaient l'épargne morphinique, l'analgésie et la prévention de l'hyperalgésie post opératoire. Éventuellement étaient évalués les effets secondaires de cette thérapeutique. Au terme de cette étude nous démontrerons l'intérêt probable de la prévention de la douleur chronique par la kétamine.

Du Centre Hospitalier Universitaire Mahavoky Atsimo, Mahajanga, Madagascar

*Auteur correspondant :

Dr. Dolly Velonjara TOHAINA

Adresse : Service Accueil-Triage-Urgences
Centre Hospitalier Universitaire Mahavoky Atsimo
401 Mahajanga, Madagascar

Téléphone : +261 32 07 946 86

E-mail : drdollymail@gmail.com

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique en simple aveugle effectuée au Centre Hospitalier Universitaire Professeur ZAFISAONA Gabriel (PZaGa) Mahajanga. Nous avons recruté 31 patientes pour une chirurgie d'hystérectomie réglée ; allant du mois de Mai 2016 au mois d'octobre 2016, classées ASA (American Society of Anesthesiologists) I et ASA II. L'administration de la Kétamine dans un protocole préétabli a été discutée et notée dans le dossier anesthésique. Les patientes ASA III et IV, souffrant de douleur chronique et/ou recevant au long cours de la morphine ainsi que celles atteintes de troubles psychiatriques ont été exclues.

Le jour de l'intervention, les patientes ont toutes été prémédiquées avec de l'Hydroxyzine et de l'Omeprazole par voie orale à H-1. Les 31 patientes ont été réparties en deux groupes : groupe Kétamine (gpe keta) recevant en sus du traitement antalgique standard de la kétamine contre un groupe contrôle (gpe C). Deux seringues ont été préparées : une contenant de la kétamine à 10mg/ml pour le bolus initial et une autre de 50ml à concentration 4mg/ml destinée à la pousse seringue électrique (PSE), et la patiente a été choisie au hasard. Le protocole anesthésique comprenait à l'induction un bolus intraveineux (IV) de Sufentanil à la dose 0,15µg/kg ; du Propofol à 2,5mg/kg ; Atracurium à 0,4mg/kg. Tout de suite après cette induction une injection IV de Kétamine à la dose 0,5mg/kg a été faite, relayée par une administration en seringue électrique à la dose 2µg/kg/min durant toute l'intervention ainsi que les premières vingt quatre heures postopératoires. L'anesthésie a été entretenue par Sevoflurane, des boli de Sufentanil et si nécessaire des réinjections d'Atracurium. A la fin de l'intervention, une injection IV de Dripéridol 1,25mg a été faite pour prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO). Des antalgiques ont été administrés, du Paracétamol 15mg/kg perfusion IV; du Kétoprofène 100mg en IV lente et une dose unique de Nefopam 20mg en IV perfusion. En salle de réveil, au réveil, la douleur a été évaluée par l'échelle numérique (EN) subjective sur une échelle allant de 0 à 10. Toutes ont reçu une titration de morphine. En chambre d'hospitalisation, une thérapie antalgique (Paracétamol, Kétoprofène, Tramadol) aux doses habituelles a été effectuée. L'administration de Kétamine en PSE (s'il y en a eu) a été poursuivie durant les premières 24 heures. En sus, selon l'intensité douloureuse, de la Morphine à la dose 5mg en sous cutané toutes les 06 heures a été associée à ce protocole les premières 24heures.

Au deuxième jour, l'association Paracétamol-Kétoprofène-Tramadol a été maintenue. Au bout des premières 24heures, la consommation totale de morphine, indirectement l'épargne morphinique, ainsi que la douleur ont été évaluées. Les critères secondaires ont été les éventuels effets secondaires des médicaments administrés: les épisodes de nausées et vomissements post opératoires, les troubles neuropsychiques à

type d'hallucination et l'état de sédation. A un mois d'intervention, les patientes avaient été revues par le chirurgien lors de visite de contrôle postopératoire, et la douleur cicatricielle a été évaluée.

Nous avons utilisé le test de Student pour les analyses statistiques, en considérant une valeur de $p < 0,05$ significative. Les valeurs sont exprimées en médiane (écart type) ou en nombre (proportion, pourcentage).

RESULTATS

Sur les 31 patientes incluses dans l'étude pour la période d'étude, dans le groupe Kétamine, nous avons dénombré 6 patientes ASA I et 10 patientes ASA II sur 16 contre 7 patientes ASA I et 8 patientes ASA II sur 15 dans le groupe contrôle. Selon l'âge, nous avons constaté des moyennes d'âge similaires (54,88 +/- 11,2 ans pour le groupe kétamine contre 53,33 +/- 12,31 ans pour le groupe contrôle) et il n'y avait pas de grande différence de poids dans les deux groupes (59,31 +/- 4,94kg pour le groupe kétamine contre 60,40 +/- 6,25kg pour le groupe contrôle). A côté, la durée de l'intervention (89,50 +/- 4,60 min pour le groupe kétamine contre 89,47 +/- 4,47 min pour le groupe contrôle) et la durée anesthésique (127,38 +/- 9,86 min pour le groupe kétamine contre 130,67 +/- 7,21 min pour le groupe contrôle) étaient similaires entre les deux groupes. Suivant la technique opératoire, l'hystérectomie était faite en majorité par laparotomie versus abord vaginal.

L'évaluation de la douleur a retrouvé des valeurs similaires entre les deux groupes. En fait il y avait très peu de différence en termes de douleur entre les deux groupes durant les premières 24heures avec un $p > 0,05$ non significatif (Figure 1).

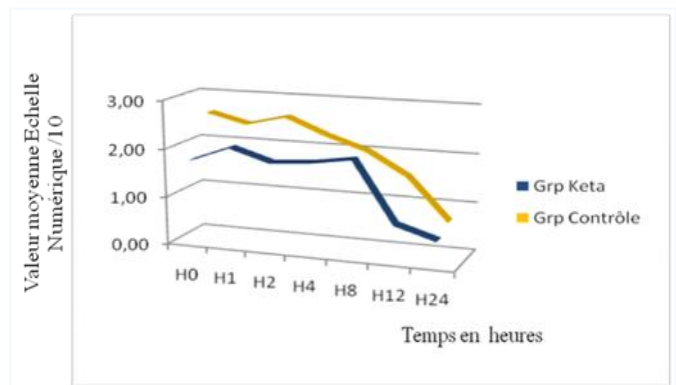


Figure 1 : Courbe de variation de la moyenne de douleur en postopératoire

Quant à la consommation de morphine, il y avait une grande différence de plus de 50% entre les deux groupes en terme d'épargne morphinique avec une valeur de $p < 0,001$ fortement significative (tableau I). Durant la période d'administration de la kétamine, aucune patiente ne s'est plainte de NVPO, il en est de même dans le groupe sans kétamine. Ni le groupe kétamine ni le groupe contrôle n'a rapporté d'épisode d'hallucination au bout de 24heures de surveillance. Et

aucune sédation n'a été constatée dans les deux groupes. Enfin, à un mois de l'intervention : peu de patientes (3/16) ressentait de la douleur faible EN 3/10 au niveau de la cicatrice dans le groupe Kétamine par rapport au groupe contrôle (6/15).

Tableau I : Dose totale de morphine administré pendant 24 heures

	Morphine (mg) Kétamine	Morphine (mg) Contrôle
Moyenne	9,06	18,87
Ecart—type	5,37	3,70
Minimum	23	24
Maximum	4	12

$p < 0,001$

DISCUSSION

L'analgésie multimodale consiste à associer des médicaments analgésiques et des techniques ayant des sites d'action différents et complémentaires, à l'origine d'interactions additives voire synergiques [3]. L'administration de Kétamine visait à améliorer la prise en charge de la douleur post opératoire. Les deux groupes d'étude sont comparables du point de vue démographique, anthropométrique, durée d'anesthésie et durée d'intervention. Dans le groupe Kétamine la cotation de la douleur est légèrement inférieure à celle du groupe Contrôle, toutefois la différence n'étant pas significative, on ne peut confirmer la valeur antalgique de la kétamine en période postopératoire immédiate (figure 1). En effet la kétamine administrée en perfusion continue associée à d'autres antalgiques apporte une analgésie postopératoire immédiate [4]. La kétamine est connue pour avoir un effet analgésique dès les faibles doses de 0,1 à 0,5 mg/kg [5]. L'action de la kétamine sur la douleur peut persister 24 à 48 heures au-delà de son action pharmacologique, traduisant l'effet préventif sur la sensibilisation du système nerveux. Par ailleurs, du Paracétamol, du Kétoprofène, du Néfopam furent administrés en parallèle avec la Kétamine en postopératoire immédiat. En effet, la stratégie d'analgésie multimodale adoptée, permet à la fois de gérer la douleur postopératoire immédiate, et de prévenir la survenue de douleur chronique postopératoire [3].

Par ailleurs une épargne morphinique évidente a été observée dans le groupe Kétamine par rapport au groupe contrôle (Tableau I). Les données de la littérature rapportent que la kétamine, à objectif non anesthésique, s'avère plus efficace si elle est administrée en bolus peropératoire (0,1 à 0,5 mg/kg), suivie d'une

administration continue à la seringue électrique et durant les 48 à 72 heures suivant l'intervention (1 à 2 µg/kg par minute) [6]. À ces doses, la kétamine améliore la prise en charge de la douleur postopératoire. Elle limite à la fois l'hyperalgésie postopératoire consécutive au traumatisme chirurgical et celle due à l'utilisation pendant l'opération de fortes doses d'opiacés. Dans tous les cas, les analgésiques non morphiniques constituent le traitement de base et le traitement morphinique le traitement d'appoint, l'objectif étant d'utiliser l'association de médicaments non morphiniques la plus efficace pour réduire au maximum le recours aux morphiniques [5,7]. La kétamine diminue la consommation postopératoire de morphinique jusqu'à 50 %, prolonge et améliore la qualité de l'analgésie. Aucune coelioscopie n'a été recensée dans notre étude où 22 patientes sur 31 ont été opérées sous laparotomie, soit 70,96% contre un abord vaginal dans 29,03% des cas. La douleur de l'hystérectomie est une douleur modérée à sévère en rapport direct avec l'agression chirurgicale et s'étale sur 48heures. La coelioscopie est néanmoins une technique chirurgicale qui a montré sa supériorité par rapport à la chirurgie par laparotomie lors de l'hystérectomie en limitant la réponse inflammatoire et la douleur post opératoire [8,9].

Il n'a pas été noté davantage de nausées ou vomissements postopératoires (NVPO) dans l'un ou l'autre des groupes d'étude. Une prévention a d'ailleurs été faite avec du Droperidol en fin d'intervention. Les nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) sont fréquents et incommodant pour les patients. Qualifiés d'effet indésirable de l'anesthésie, les NVPO ont plusieurs facteurs de risque, la majorité liée au patient [10]. Outre la technique anesthésique, les moyens de prévention peuvent être pharmacologiques [10,11]. Quant à d'autres effets adverses éventuels, ni hallucination ni sédation n'a été rapportée.

L'utilisation de la kétamine à des doses subanesthésiques n'a révélé aucun effet indésirable, en particulier en terme de trouble cognitif : hallucinations et agitation [6,12].

Enfin seulement 12,5% (groupe kétamine) contre 46,6% (groupe contrôle) des patientes se plaignent de douleur à type de picotement ou piqûre au niveau de la cicatrice à un mois de l'intervention. Ce qui laisse à penser qu'il y a un effet certain de la kétamine contre la douleur chronique post opératoire. Plusieurs auteurs sont d'accord pour reconnaître l'effet antihyperalgésique de la kétamine. A faible dose, elle permet de réduire l'allodynie péricicatricielle et l'hyperalgésie postopératoire [6,12]. Elle peut prévenir les douleurs six mois après une chirurgie digestive par laparotomie [13].

A côté de tous ces résultats nous avons constaté chez deux patientes du groupe kétamine une particularité telle qu'il a fallu presque les mêmes doses de morphine que dans le groupe contrôle pour les soulager, dans un contexte de multi-opération (plus de trois interventions chirurgicales sous anesthésie générale). Il a

été établi que la morphine, au-delà de ses propriétés analgésiques, est capable d'induire chez le patient non algique et d'amplifier chez le patient algique les processus de sensibilisation à la douleur [14,15]. Une prémédication avec de la Gabapentine aurait certainement amélioré la prise en charge de la douleur post opératoire chez ces deux patientes. La gabapentine (GBP ou Neurontin®) a été initialement introduite comme antiépileptique, puis ces indications ont été élargies au traitement des douleurs neuropathiques puis plus largement à toutes les douleurs d'origine neurogène [5,15]. La GBP s'est avérée efficace dans la prévention de la douleur postopératoire et/ou la réduction de la consommation morphinique postopératoire [16].

CONCLUSION

La kétamine est un agent anesthésique général, dont les propriétés pharmacologiques sont à la fois originales et complexes et qui reste l'agent anesthésique de référence dans certaines circonstances cliniques. L'association avec la morphine en prise en charge multimodale de la douleur postopératoire présente beaucoup d'avantages à commencer par l'épargne morphinique qui n'est plus à prouver. Malgré le fait que notre étude n'ait pas montré de différence notable en termes de douleur, la synergie entre la kétamine et les opioïdes a été démontrée. Et la kétamine reste le produit anesthésique le plus accessible dans les pays en voie de développement. Son nouvel essor en tant qu'antalgique donne de l'espoir pour une meilleure prise en charge péri-opératoire. Une étude s'étalant sur 48 heures avec un échantillon plus large ainsi qu'un protocole différent apporterait des résultats plus probants encore. Certains produits anesthésiques utilisés (sufentanil et atracurium) pour cette étude, ne sont pas encore disponibles à Madagascar, et proviennent d'une mission humanitaire, limitant ainsi notre échantillon d'étude.

REFERENCES

1. Haute Autorité de Santé (HAS). Programmes de récupération améliorée après chirurgie (RAAC) : état des lieux et perspectives. Url : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1763416/fr/programmes-de-recuperation-ameliore-apres-chirurgie-raac. Consulté le 28 Mars 2022.
2. Moller C, Kehlet H, Friland SG, Schouenborg LO, Lund C, Ottesen B. Fast track hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98: 18—22.
3. Harkouk H, Fletcher D. Analgésie multimodale, que dit la médecine factuelle ? SFAR - Le Congrès Conférence d'actualisation. 2019.
4. Beloeil H. Les associations médicamenteuses antalgiques. 53e congrès national d'anesthésie et de réanimation. Évaluation et traitement de la douleur. SFAR - Le Congrès Conférence d'actualisation. 2010.
5. F. Aubrun. Approche multimodale de l'analgésie. Le Congrès Médecins. Les Essentiels. SFAR 2013.
6. Chauvin M. La kétamine dans la douleur aiguë : de la pharmacologie à la clinique. *Réanimation* 2005; 14(8): 686—691.
7. Richebé P, Rivat C, Rivalan P, Maurette P, Simonnet G. Kétamine à faibles doses : antihyperalgésique, non analgésique. *Ann Fr Anest Réanim* 2005; 24: 1349—1359.
8. Bruneau L, Randet M, Evrard S, Damon A, Laurent F-X. Prise en charge ambulatoire de l'hystérectomie laparoscopique : évaluation de la faisabilité et de la satisfaction des patientes. *J Gynecol Obstét Biol Reprod* 2015; 44(9): 870—876.
9. Garry R, Fountain J, Mason S, et al. The eVALuate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *Br Med J* 2004; 328: 129.
10. Pierre S, Corno G. Nausées et vomissements postopératoires de l'adulte. *Ann Fr Anest Réanim* 2003; 22(2): 119—129.
11. Pierre S. Nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte et l'enfant: gestion en 2014. Le Congrès Médecins. Conférence d'essentiel. SFAR 2014.
12. Micallef J, Tardieu S, Gentile S, et al. Évaluation psychocomportementale de l'administration de faible dose de kétamine chez le sujet sain. *Neurophysiol Clin* 2003; 33(3): 138—147.
13. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. "Balanced analgesia" in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001; 92(3): 373—380.
14. Mion G. Kétamine: hypnotique, analgésique et antihyperalgésique . Le Congrès Médecins. Conférence d'Essentiel. SFAR 2015.
15. Chauvin M. Hyperalgésie : Quelle est la prévention, et quel est son impact clinique ? Le Congrès Évaluation et traitement de la douleur. SFAR 2013.
16. Mamie C. Prévention de l'hyperalgésie en postopératoire. *Ann Fr Anest Réanim* 2012; 31: e39—e42.