

Année 2022

N° : MS 17 2022

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité
«Anesthésie Réanimation»

Intitulé

**L'EFFET DE LA KÉTAMINE EN PEROPÉRATEIRE
SUR L'INCIDENCE DE LA DOULEUR AIGUE
ET CHRONIQUE, APRÈS CHIRURGIE
CARCINOLOGIQUE DU SEIN**

Présenté par :

Docteur LEMSSIAH Adib

Sous la direction du :

Professeur GHANNAM Abdelilah

Plan

Introduction	1
Patients et méthodes	4
1-Type de travail.....	5
2-Critères d'inclusion : Être une femme	5
3-Critères d'exclusion :	5
4-Recrutement des patientes.....	6
5-Protocole d'Anesthésie.....	7
6-Recueil des données	10
7-Analyse statistiques.....	12
Résultats	13
Discussion	22
1-La douleur chronique post chirurgicale dans la chirurgie du sein	23
2-La Kétamine	24
3-Facteurs prédictifs de la DCPC et contrôle des groupes.....	24
4-Les effets de la Kétamine.....	25
5-Transition de la douleur aigue à la douleur chronique.....	26
6-Physiopathologie de La douleur chronique.....	26
7-Intérêt de la kétamine dans la douleur chronique	27
8-Synthèse de l'étude	28
9-Limite et perspective	28
Conclusion	30
Résumés	32
Références	36



Introduction



Le cancer du sein est la malignité la plus courante chez les femmes dans le monde. Selon le registre marocain des cancers du grand Casablanca, le cancer du sein est de loin le premier cancer de la femme au Maroc avec une incidence globale de 47,0 cas pour 100.000 femmes (tout âge confondu) et un pic d'incidence à 197 cas pour 100.000 femmes dans la tranche d'âge 50-54 ans ; il représente 36 % des cancers de la femme ¹.

Malheureusement, les deux tiers des femmes qui subissent une chirurgie du cancer du sein développent des douleurs chroniques au cours de la période postopératoire ². Le type de chirurgie, la radiothérapie et la douleur cliniquement aiguë sont les facteurs de risque les plus importants pour le développement d'une douleur chronique plus intense ³.

Par conséquent, différentes techniques d'anesthésie et/ou analgésie, ont été décrites pour essayer de prévenir la douleur chronique post chirurgicale dans la chirurgie carcinologique du sein.

Dans ce sens, la Kétamine est un agent anesthésique, ayant des propriétés anti-hyperalgésique. Cette molécule a été largement utilisé en periopératoire dans l'optique de prévenir la douleur. En effet, la kétamine est un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui sont impliqués dans les phénomènes de sensibilisation centrale. Utilisée en faible dose, la kétamine diminue la douleur, la consommation d'opioïdes et prévient sa chronicisation^{4 5}
⁶.

A notre connaissance peu d'études se sont intéressées à l'efficacité de la kétamine dans la prévention de la douleur aiguë et chronique après une chirurgie carcinologique majeure du sein.

L'hypothèse de cet essai est qu'une administration intraveineuse continue peropératoire de la kétamine offre une meilleure prévention contre la douleur aiguë et chronique post chirurgicale dans la chirurgie carcinologique du sein, avec un impact à 3 mois après une mastectomie radicale modifiée avec dissection axillaire des ganglions lymphatiques.

Dans cette étude, notre objectif principal est de comparer l'effet de la kétamine peropératoire contre un placebo, sur l'incidence de la douleur aiguë et chronique après chirurgie carcinologique du sein. Secondairement, nous évaluerons l'incidence des événements peri-opératoires liés à l'administration de la kétamine chez les femmes opérées d'un cancer du sein au Maroc.



Patients et méthodes



1-Type de travail :

Il s'agit d'une étude interventionnelle, prospective, non randomisée, mono centrée en simple aveugle, à l'Institut National d'Oncologie (INO) – Hôpital Mohamed Ben Abdellah de Rabat, CHU Ibn Sina.

Durée du travail : sur une durée de 6 mois, allant du 1^{ER} mars au 6 septembre 2021.

2-Critères d'inclusion : Être une femme

- Ayant un Age supérieur ou égale à 18 ans et inférieur à 70 ans
- Ayant donné un accord consigné par écrit pour la participation à l'étude et l'utilisation des données personnelles et médicales
- Ayant un statut physique de classe I ou II de l'American Society of Anesthesiologists (Annexe 1 : Score ASA)
- Devant subir une mastectomie totale modifiée unilatérale élective avec dissection des ganglions axillaires (intervention de Patey modifiée) à but curatif pour une pathologie carcinologique du sein, réalisée au bloc opératoire du Pôle gynéco-mammaire de l'INO, sans reconstruction mammaire.

3-Critères d'exclusion :

- Les patientes ayant exprimées leur refus de participer à l'étude
- Les patientes ne pouvant pas exprimer leur non opposition à la participation à l'étude
- Patientes de classe ASA > II
- L'allergie connue à la Kétamine ou à ses excipients

- L'obésité morbide (index de masse corporelle supérieur à 40 Kg/m²)
- La consommation chronique d'opioïdes
- L'incapacité d'utiliser le dispositif d'analgésie contrôlé par le patient
- L'existence d'une douleur préopératoire
- Antécédents de neuropathie ou de pathologie neurologique

4-Recrutement des patientes

A l'Institut National d'Oncologie, le circuit des patients chirurgicaux suit une procédure bien précise, définie par les étapes suivantes :

- Réunion de concertation pluridisciplinaire qui oriente vers la chirurgie
- Consultation chirurgicale qui valide l'indication et rédige une Proposition d'Intervention (PI) sur le système d'information hospitalier (SIH) à destination du médecin anesthésiste réanimateur (MAR)
- Convocation en consultation pré anesthésique (CPA) pour obtenir un accord définitif d'anesthésie et de chirurgie
- Planification de la chirurgie au sein de la cellule de programmation
- Hospitalisation et chirurgie programmée

Le processus de recrutement de l'étude était le suivant :

- Pré sélection
 - Afin de recruter les patientes de l'étude nous avons opté pour un processus de pré sélection basé sur l'étude des propositions d'interventions chirurgicale en identifiant les patientes prévues pour : « Mastectomie radicale modifiée avec curage axillaire » ;

- Avant que ces patientes ne se présentent en consultation pré anesthésique, leurs dossiers médicaux informatiques étaient étudiés afin d'éliminer les patientes qui présentaient des critères d'exclusion.
- Les patientes restant sur la liste étaient considérées pré sélectionnées.

- Eligibilité :

- Elles étaient examinées lors de la CPA
- Le projet d'étude leur était expliqué et l'information relative à l'étude interventionnelle leur était entièrement délivrée
- Leur consentement était obtenu à ce moment
- Les patientes étaient considérées éligibles à l'inclusion

- Inclusion

- A l'hospitalisation, une visite pré anesthésique la veille de l'intervention confirmait l'éligibilité et le consentement éclairé de la patiente.
- Après réalisation de l'intervention la patiente était considérée incluse dans l'étude.

5-Protocole d'Anesthésie

L'anesthésie générale et la technique chirurgicale étaient les mêmes pour toutes les patientes. En salle d'opération, toutes les patientes étaient monitorées (moniteur Philips MX700) par l'électrocardiographie, la pression artérielle non invasive, la saturation pulsée en oxygène et la surveillance de l'indice bi-spectral (BIS) (module M-BIS du moniteur Datex-Ohmeda S / 5, Helsinki, Finlande). Un monitoring de la curarisation complétait le dispositif de surveillance (Module NMT-Philips).

L'infirmière anesthésiste plaçait une ligne intraveineuse de calibre 22 gauges et commençait une perfusion intraveineuse de sérum physiologique isotonique à un débit de 05 ml/kg/h. Après une pré-oxygénation via un masque facial pendant 3 min, les anesthésistes réalisaient une induction anesthésique avec du propofol intraveineux à 2,5 mg/kg, du fentanyl à 1 µg/kg et du bromure de rocuronium à 0,6 mg/kg. Lorsque le train de quatre à l'orbitaire trouvait 0 réponse, l'intubation endotrachéale était réalisée.

Toutes les patientes recevaient 4 mg d'Ondansétron par voie intraveineuse, 4 mg de Dexaméthasone et 100 mg de Kétoprofène en intraveineux pour les nausées et l'analgésie postopératoires.

Toutes les patientes recevaient du sévoflurane pour l'entretien de l'anesthésie à la dose de 1 concentration alvéolaire minimale (CAM) avec un mélange Oxygène/Air à 50% d'Oxygène dans un débit de gaz frais à 3litres/min. La CAM était adaptée pour atteindre une valeur du BIS comprise entre 40 et 60.

Le groupe kétamine recevait un bolus d'induction par de la kétamine (KETALAR ® 50mg/ml) à raison de 0.25mg/kg, suivi après 5min d'une perfusion d'entretien à la seringue auto pulsée à raison de 0.2mg /kg /h. Cette perfusion était arrêtée 30 min avant le réveil de la malade.

Le groupe contrôle recevait selon les mêmes modalités une perfusion de sérum salé isotonique.

Les anesthésistes administraient du fentanyl par voie intraveineuse à 0,5µg/kg si la fréquence cardiaque ou la pression artérielle des patientes augmentent de > 20 % par rapport aux mesures basales.

Les agents anesthésiques inhalés étaient arrêtés à la fin de la fermeture cutanée et étaient administrés par voie intraveineuse de l'Atropine à 0,1 mg/kg et de la Néostigmine à 0,5 mg/kg pour inverser le blocage neuromusculaire dès lors que le curaromètre montrait 4 réponses récupérées au train de quatre à l'adducteur du pouce.

Après une extubation réussie, toutes les patientes étaient transférées dans la salle de réveil postopératoire. Elles recevaient une supplémentation en oxygène de 2 L/min via une canule nasale pendant 20 min.

Au bout de 20 min, les patientes étaient suivies sans supplément d'oxygène pendant 10 min. Si la saturation périphérique en oxygène était ≥ 94 %, elles étaient envoyées dans leurs chambres dès que le score d'Aldrette était à 12/12.

L'analgésie postopératoire comportait dans les 2 groupes :

- Une perfusion de 1g paracétamol intraveineux, 30 min avant la fin de l'intervention.
- Du Kétoprofène 100 mg : 1 comprimé toutes les douze heures pendant 72 heures.
- Une perfusion intraveineuse de morphine en utilisant un dispositif PCA. Le dispositif PCA administrait à la demande du patient (pression du bouton poussoir) une dose de bolus de 1 mg avec un temps de verrouillage de 10 minutes, sans perfusion basale et une dose maximale horaire fixée à 6 mg pendant 48 heures (faisant office d'analgésie de secours). La pompe PCA recevait toutes les demandes, satisfaites et non satisfaites et les délais d'enclenchement.

Les patientes recevront lors de la VPA une éducation quant à l'utilisation :

- De l'échelle visuelle analogique
- Du score DN4
- De la pompe PCA

Les patientes étaient évaluées régulièrement pour l'existence et l'intensité de la douleur, les nausées-vomissements postopératoires, les effets indésirables des traitements pendant toute la période d'hospitalisation.

Les patientes étaient convoquées à 3 mois pour un examen clinique complet et d'évaluation de la douleur.

6-Recueil des données

- Cliniques : âge (années), poids (en kg), taille (en cm), index de masse corporel (en kg/m²).

- Antécédents : grossesse, douleur intense, tabagisme, chimiothérapie, hormonothérapie,

Radiothérapie, comorbidités.

- Les scores : le score ASA, le score OMS, score Apfel
- Péri opératoire : le type d'anesthésie (générale, ALR), type de chirurgie, voie d'abord, taille de la tumeur, curage ganglionnaire, durée opératoire.
- Postopératoires : EVA, DN4, consommation morphinique, hyperalgésie, douleur chronique à 3 mois, complications post opératoires, infection du site opératoire, reprise chirurgicale.

Critère de jugement et définition de l'évènement

- la douleur aiguë : évaluée par l'échelle visuelle analogique, coté entre 0 et 10, elle est dite intense au-delà de 5.

- la douleur chronique post chirurgicale à 3 mois définie selon l'association internationale de l'étude de la douleur (IASP) (32) :

- La douleur apparaît après la chirurgie
- Elle persiste plus de 3 mois après la chirurgie
- Sans lien avec douleur préopératoire
- Sans lien avec une autre cause (infection, récurrence...)

Après 3 mois de suivi, les patientes ont été testées par la version arabe du Brief Pain Inventory pour évaluer la survenue de douleur chronique post chirurgicale et ses caractéristiques.

Nous posons la question suivante :

« Tout au long de notre vie, la plupart ont eu des douleurs (comme des maux de tête, entorses et maux de dents). Avez-vous eu des douleurs autres que ces types de douleur, quotidiennement depuis votre chirurgie ? »

"لقد عانينا معظم حياتنا من الألم (مثل الصداع والالتواء وآلام الأسنان). هل عانيت من أي

ألم بخلاف أنواع هذه الألم, يوميا منذ الجراحة؟"

7-Analyse statistiques

Une étude descriptive des données recueillies a été réalisée en présentant l'ensemble des valeurs observées quantitatives ou qualitatives sous forme, respectivement, de paramètres de position et de dispersion (moyenne +/- écart type ou médiane [quartiles], ou d'effectif et fréquence).

Après une étude descriptive des données, les facteurs de risque de survenue d'une douleur chronique post chirurgicale étaient évaluées par une analyse univariée. L'analyse uni variée était réalisée par un test Chi-square (ou test exact de Fisher si l'effectif théorique d'une variable est inférieure à 5) pour les données qualitatives et par test t de Student ou test U de Mann Whitney selon les résultats de l'étude descriptive.

Une analyse multivariée a été réalisée par une régression multivariée.

Toutes les variables avec un $p < 0,2$ étaient incluses. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

L'analyse statistique était réalisée par le logiciel SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows).



Résultats



Au cours des 6 mois de recrutement de l'étude clinique prospective, 179 patientes ont été incluses en vue d'une chirurgie carcinologique mammaire à visée curative.

Trente-deux patientes ont constitué le groupe kétamine.

Au total, nous avons colligé 169 patientes.

Dix patientes ont été exclus (**Flow charte de l'étude**).

Dans cette étude, les deux groupes étaient comparables sur le plan démographique et clinique.

Chirurgicalement, le curage ganglionnaire axillaire a été plus étendu dans le groupe témoin avec berg > 1 dans 90% des cas, contre 72 % dans le groupe kétamine. (**Tableau 1**)

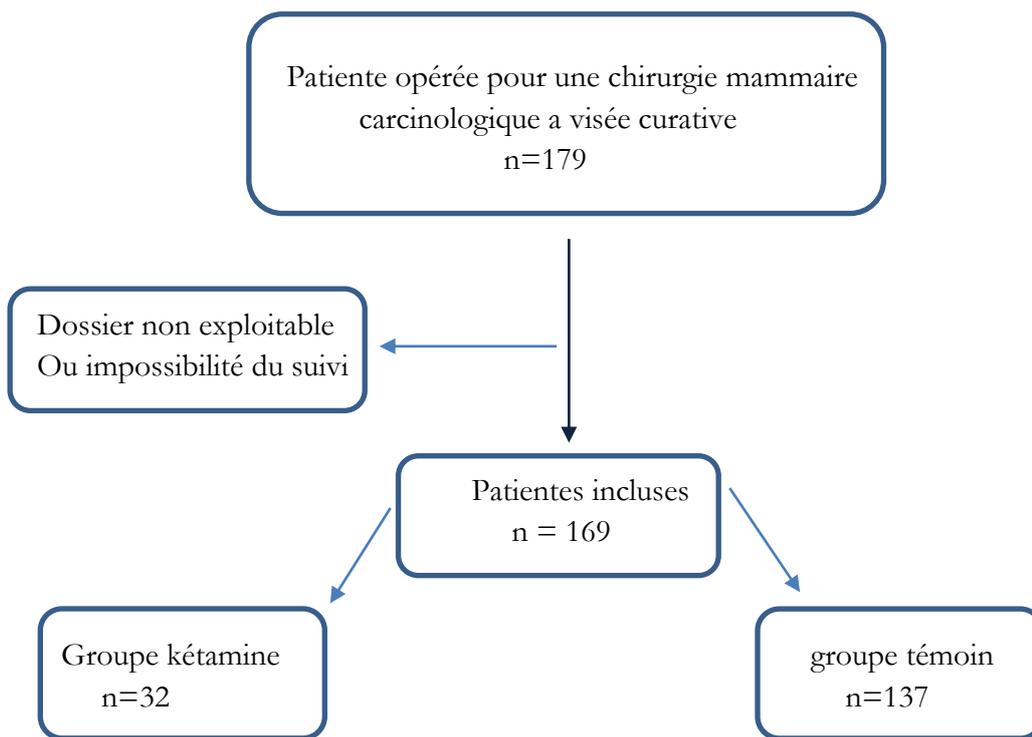


Figure 1 : Flow charte de l'étude

Tableau 1 : Données démographiques, épidémiologiques et chirurgicales

Caractéristiques	Valeurs			P
	Total (n = 169)	Groupe Contrôle (n = 137)	Groupe Kétamine (n = 32)	
Age en années *	49 [41 ; 60]	47 [38,5 ; 60]	56 [44 ; 60]	0,23
IMC (kg/m ²) *	28,3 [24 ; 33,7]	29,3 [25,3 ; 33,7]	25,9 [23,2 ; 33,7]	0,38
Tabagisme	3 (1,8)	2 (1,5)	1 (3,1)	0,47
ASA				
1	119 (70,4)	101 (73,7)	18 (56,2)	0,051
2	50 (29,6)	36 (26,3)	14 (43,8)	
Score Apfel				
1	79 (53,7)	64 (54,2)	15 (51,7)	0,31
2	46 (31,3)	34 (28,8)	12 (41,4)	
3	13 (8,8)	11 (9,3)	2 (6,9)	
4	9 (6,1)	9 (7,6)	0 (0)	
Atcd douleur intense	23 (16,7)	19 (16,8)	4 (16,0)	0,92
Grossesses	2 [0 ; 3]	2 [0 ; 3]	2 [0 ; 3]	0,94
Taille des tumeurs				
<2cm	29 (19,1)	24 (20,0)	5 (15,6)	0,31
>2cm	123 (80,9)	96 (80,0)	27 (20,0)	
Visualisation du Charles bell	15 (9,8)	10 (8,1)	5 (17,2)	0,14
Curage axillaire Berg > 1	121 (87,1)	103 (90,3)	18 (72,0)	0,038
Durée de chirurgie (min) *	100 [78,5 ; 121,5]	105 [80 ; 105]	90 [64 ; 100]	0,016
Complication postop	10 (5,9)	8 (5,8)	2 (6,2)	0,59
Reprise chirurgicale	2 (1,2)	1 (0,8)	1 (3,1)	0,35
Infection site opératoire	3 (1,8)	3 (2,2)	0 (0)	0,53

Exprimés en effectif (%) sauf * : médiane (quartiles]

L'anxiété post opératoire a été comparable dans les deux groupes.

L'hallucination post opératoire a été plus présente dans le groupe kétamine a raison de 15 % des cas, versus 8,8% dans le groupe témoin, mais sans signification statistique ($p = 0,2$).

Le même constat est applicable sur les NVPO (31% groupe kétamine VS 23 % groupe témoin, $p=0,35$) **Tableau 2.**

Tableau 2 : Effets indésirables postopératoires (au réveil)

Caractéristiques	Valeurs			p
	Total (n = 169)	Groupe Contrôle (n = 137)	Groupe Kétamine (n = 32)	
Anxiété	29 (17,2)	23 (16,8)	6 (18,8)	0,79
Hallucination	17 (10,1)	12 (8,8)	5 (15,6)	0,2
Nvpo	42 (24,9)	32 (23,4)	10 (31,2)	0,35
Usages sétrons	88 (55,7)	69 (54,8)	19 (59,4)	0,64

Exprimés en effectif (%) ; NVPO : Nausée vomissement postopératoire

L'incidence de la douleur aigue sévère a été nettement diminué dans le groupe kétamine (6,2% versus 39,4%).

Dans le groupe kétamine, EVA au repos et au mouvement a été plus basse jusqu'à la dix-huitième heure (**Figure 2,3**)

La consommation des morphiniques a été comparable dans les deux groupes.

L'utilisation de la kétamine a permis de diminuer la survenue de la douleur chronique à 3 mois.

On note une incidence à 18 % dans le groupe kétamine, contre 46 % dans le groupe témoin. (**Tableau 3**)

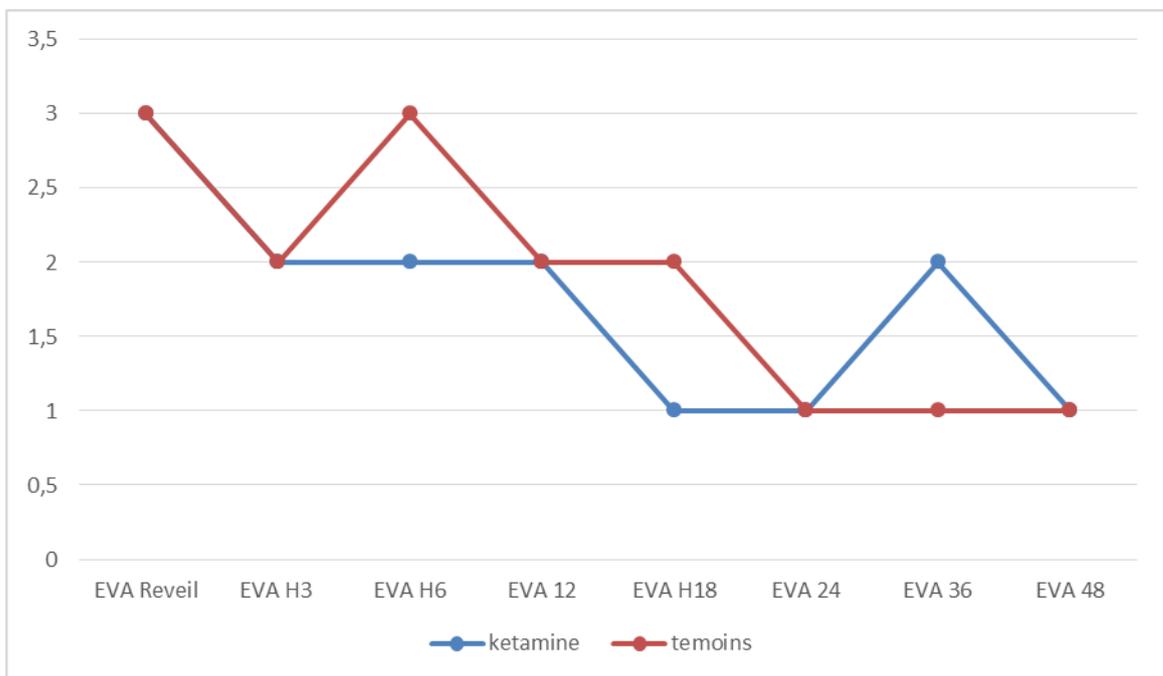


Figure 2 : EVA au repos des deux groupes sur les 48 H d'hospitalisation

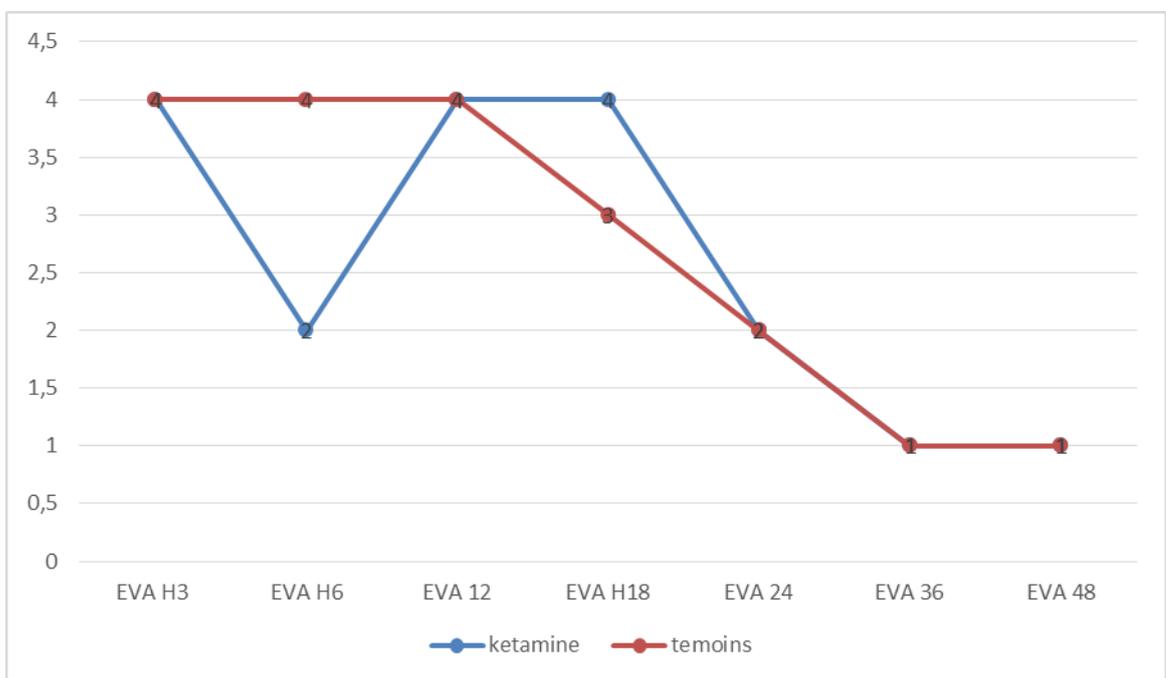


Figure3 : EVA au mouvement des deux groupes sur les 48 H d'hospitalisation

Tableau 3 : Douleur postopératoire aigue et douleur chronique

Caractéristiques	Valeurs			P
	Total (n = 169)	Groupe Contrôle (n = 137)	Groupe Kétamine (n = 32)	
Morphine rescue	29 (17,2)	25 (18,2)	4 (12,5)	0,44
Dose de morphine totale (mg)	4 [3 ;6,5]	4 [2,5 ; 7]	4 [3,25 ; 4,75]	0,69
Douleur aigue sévère	56 (33,1)	54 (39,4)	2 (6,2)	<0,001
DN4 positif	46 (27,2)	34 (24,8)	12 (37,5)	0,15
Hyperalgésie postopératoire	20 (11,8)	16 (11,7)	4 (12,5)	0,55
Douleur chronique à 3 mois	70 (41,4)	64 (46,7)	6 (18,8)	0,004

Exprimés en effectif (%) ; DN4 : test Douleur neuropathique 4



Discussion



1-La douleur chronique post chirurgicale dans la chirurgie du sein

La douleur chronique après chirurgie carcinologique du sein est une situation fréquente, elle est associée à un taux de complications et une morbidité significative ⁷. Son intensité varie de légère à modérée et peut durer jusqu'à des années. Elle peut se présenter sous la forme d'une douleur neuropathique typique, faite de brûlures, de coups de couteaux, d'un étirement, d'une hypoesthésie cutanée ou d'un sein/mamelon fantômes ⁸. Par conséquent, la pérennisation de cette douleur affecte le sommeil, le travail, les activités de la vie quotidienne, les relations des patientes et risque ainsi de compromettre l'état de santé et la qualité de vie des survivantes du cancer du sein ^{9 10}.

Plusieurs travaux se sont intéressés à ce sujet afin de définir les facteurs de risques ou protecteur de la chronicisation de la douleur, le retentissement à court et à moyen terme, ainsi que de proposer des modalités thérapeutiques efficace dans la prévention de cette complication. Les stratégies préventives comprennent la modification de la technique chirurgicale, un bon contrôle de la douleur tout au long de la période périopératoire et une intervention psychologique préopératoire axée sur les facteurs de risque psychosociaux et cognitifs.

L'Anesthésiste-réanimateur joue un rôle capital dans cette approche. Différentes techniques d'anesthésie et/ou analgésie, ont été décrites pour essayer de prévenir la douleur chronique après la chirurgie carcinologique du sein. Notre travail s'inscrit dans ce cadre préventif où nous analysons l'impact de la kétamine per opératoire dans cette indication à travers une étude comparative prospective chez des femmes marocaines opérées du cancer du sein.

2-La Kétamine

La kétamine est un agent anesthésique, ayant des propriétés anti-hyperalgésiques et peut exposer aux effets psychodysléptiques. Nous avons opté pour un protocole à faible dose sans perfusion post opératoire afin de limiter ces effets secondaires. La dose médiane utilisée dans les essais est de 0,4 mg/kg (0,1-1,6)¹¹, des doses supérieures à 0,5 mg/kg n'apportent pas plus d'analgésie, quant à l'administration avant ou après l'incision, elle ne semble pas changer l'effet anti-hyperalgésique de la kétamine¹².

Les preuves pour la perfusion post opératoire de la kétamine chez tous les patients restent insuffisantes et parfois contradictoire¹³. Comparativement à d'autres anti-hyperalgésiques, en l'occurrence, le magnésium et les gabapentinoïdes, la kétamine reste la molécule de choix. En effet, la kétamine accorde le meilleur rapport bénéfice-tolérance, elle est mieux adaptée pour la chirurgie ambulatoire, elle présente moins de sédation et de vertige en post opératoire que les gabapentinoïdes, son effet analgésique se prolonge sur le long terme.¹⁴

3-Facteurs prédictifs de la DCPC et contrôle des groupes

Les facteurs prédictifs de la chronicisation de la douleur post opératoire après chirurgie mammaire carcinologique sont multiples. Dans la littérature on trouve les facteurs suivants : le bas âge, la chirurgie trop invasive, la radiothérapie post chirurgicale, la sévérité de la douleur aigue post opératoire¹⁵ et l'anxiété pré opératoire¹⁶.

Dans notre étude, les deux groupes ont été globalement comparable, sauf au niveau curage ganglionnaire qui a été plus étendu dans le groupe témoin.

Cette variable a été retrouvée comme un facteur de chronicisation de la douleur dans une seule étude¹⁷. Dans notre étude observationnelle, ne ressort pas comme facteur de risque, ni le curage ganglionnaire, ni son niveau (stade de berg). Ce constat est corroboré par plusieurs données de la littératures (15)(16).

4-Les effets de la Kétamine

L'utilisation de La kétamine dans notre essai a été bien tolérée. Les hallucinations sont légèrement plus présentes dans le groupe kétamine par rapport au groupe témoin sans signification statistique ou clinique. Ces effets psychodysléptiques peuvent être prévenus par les benzodiazépines (4).

L'épargne morphinique per et post-opératoires a été retrouvée dans notre travail, sans réduction de l'incidence des NVPO. Ce constat est partagé dans plusieurs méta-analyse¹⁸. D'autres travaux confirment une réduction des NVPO par le biais d'une épargne morphinique mais sans diminution ni de la rétention urinaire ou la sédation liées aux morphiniques (12).

La kétamine en péri-opératoire diminue la consommation moyenne de morphine de 15 mg à la 24ème heure toutes chirurgies confondues, Cela semble encore plus vrai dans les chirurgies associées à des douleurs postopératoires sévères (> 7/10 sur l'échelle EVA). A l'inverse, l'épargne morphinique est moindre dans les chirurgies peu douloureuses (< 4/10 à l'EVA) comme la chirurgie céphalique et mammaire (12).

En post opératoire, la diminution de l'intensité de la douleur est significative dans le groupe kétamine, elle couvre jusqu'à 18 heures dans notre étude et peut atteindre les 24 h dans d'autres essais ^{19 20} .

5-Transition de la douleur aiguë à la douleur chronique

Étant un facteur prédictif de chronicisation de la douleur, la diminution de la douleur aiguë post opératoire pourrait baisser l'incidence de la douleur chronique post opératoire et rompre ainsi cette continuité. Cela semble être vrai dans notre travail ainsi que d'autres essais dans la littérature où la diminution de l'incidence de la douleur aiguë sévère par de la kétamine, est accompagnée d'une réduction de la douleur chronique à 3 mois d'une façon significative.

Cette relation n'a pas pu être établie dans la méta- analyse de McNicol où la réduction de la douleur aiguë ne s'est pas traduite par la même diminution de son versant chronique dans la chirurgie mammaire, thoracique et autre ²¹.

Dans ce même sens, une étude coréenne n'a pas trouvé de différence dans la prévention de la douleur aiguë et l'épargne morphinique après utilisation de la kétamine chez des femmes ayant subi une mastectomie ²², cela a été expliqué par le fait que leurs patientes ont été toutes sous pregabaline, ce qui peut masquer le bénéfice de la kétamine. Quant à l'épargne morphinique, la kétamine n'est efficace que sur les patients naïfs aux opioïdes²³.

6-Physiopathologie de La douleur chronique

La physiopathologie de la douleur chronique post opératoire après chirurgie mammaire est complexe et pas complètement élucidée ²⁴. Cette chronicisation est la conséquence de plusieurs mécanismes : les lésions nerveuses, l'inflammation post opératoire, les phénomènes de sensibilisation central et périphérique²⁵. Ces mécanismes semblent être accentués après la chirurgie mammaire et particulièrement plus prononcés chez les femmes par rapport aux hommes. Cette différence s'explique par les caractéristiques hormonales

féminines, ainsi que la réponse immunitaire et au stress chirurgicales plus prononcés chez le sexe féminin ²⁶.

La chirurgie carcinologique mammaire est associée à une grande sévérité et une incidence plus élevée des lésions nerveuses par rapport aux autres procédures chirurgicales (25). En raison de la complexité de la structure anatomique du sein et son prolongement axillaire, elle expose en peropératoire à la section, la compression, l'ischémie, l'étirement et la rétraction nerveuse. En post opératoire la formation d'un névrome traumatique ou d'un tissu cicatriciel altère les structures neuronales ²⁷.

7-Intérêt de la kétamine dans la douleur chronique

Ces concepts physiopathologiques ont donné lieux à plusieurs approches multimodales dont l'objectif est de limiter la transition de la douleur aigue vers une douleur chronique. A titre d'exemples, les anti-inflammatoire préviennent l'hyperalgésie primaire, anesthésie loco-régionale et la kétamine agissent sur l'hyperalgésie secondaire (25).

Au niveau du système nerveux central, une haute intensité du stimulus douloureux libère des neurotransmetteurs, activant et régulant à la hausse l'activité des récepteurs NMDA dans la corne dorsale spinale, conduisant à l'intensification et à l'amplification de la douleur dans le cerveau ²⁸.

La kétamine, en tant qu'antagoniste des récepteurs NMDA est efficace pour empêcher un apport excessif de signaux de douleur et empêche ainsi le développement de la douleur chronique post mastectomie²⁹.

8-Synthèse de l'étude

La douleur chronique après chirurgie carcinologique du sein est une complication fréquente, malgré les efforts multidisciplinaires de prévention son incidence reste élevée. Elle varie de 25 % à 60 %^{30 31}, dans notre étude elle est de 41%. Cette variabilité d'incidences s'explique par l'absence d'une définition consensuelle. Récemment, l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) a proposé la définition suivante :

C'est une douleur qui se développe ou s'aggrave après une procédure chirurgicale dans la région mammaire et persiste au 3 -ème mois après la chirurgie³². Notre étude a utilisé cette définition pour valider la survenue de la douleur chronique post opératoire, une étude similaire a opté pour la même définition et a trouvé une incidence à 28 % (17).

Notre étude a confirmé l'efficacité de la kétamine dans la prévention de la douleur chronique après chirurgie du sein à 3 mois. Cet effet protecteur contre la chronicisation de la douleur à 3 mois a été rapporté dans plusieurs études (figure 3). Au-delà, à 6 mois la protection par de la kétamine n'est pas statistiquement significative^{33 34 35 36 37}.cette perte de protection à 6 mois pourrait être expliquer par la mise en place des protocoles thérapeutiques notamment, l'hormonothérapie et la radio-chimiothérapie adjuvante^{38 39}.

9-Limite et perspective :

Notre étude a présenté quelques limites :

D'abord, c'est une étude monocentrique non randomisé en simple aveugle. Ensuite l'effectif de groupe kétamine a été faible et hétérogène par rapport au groupe de contrôle, notamment concernant quelques caractéristiques opératoires (curage axillaire et durée de la chirurgie). Enfin, notre travail n'a pas évalué

l'efficacité de la kétamine au-delà de 3 mois. Cependant, notre étude à démontrée l'efficacité de la kétamine dans la prévention de la douleur chronique post opératoire dans la chirurgie carcinologique du sein. Par ailleurs, nous avons adopté un Protocole utilisant une faible dose de kétamine sans relais post opératoire, l'efficacité était statistiquement significative, sans majoration des effets secondaires. Ce travail a permis d'implémenter et protocoliser un outil de prévention de la douleur chronique. D'autres travaux sont nécessaires pour étudier l'efficacité à long terme et extrapoler ces résultats sur d'autres terrain et chirurgie.

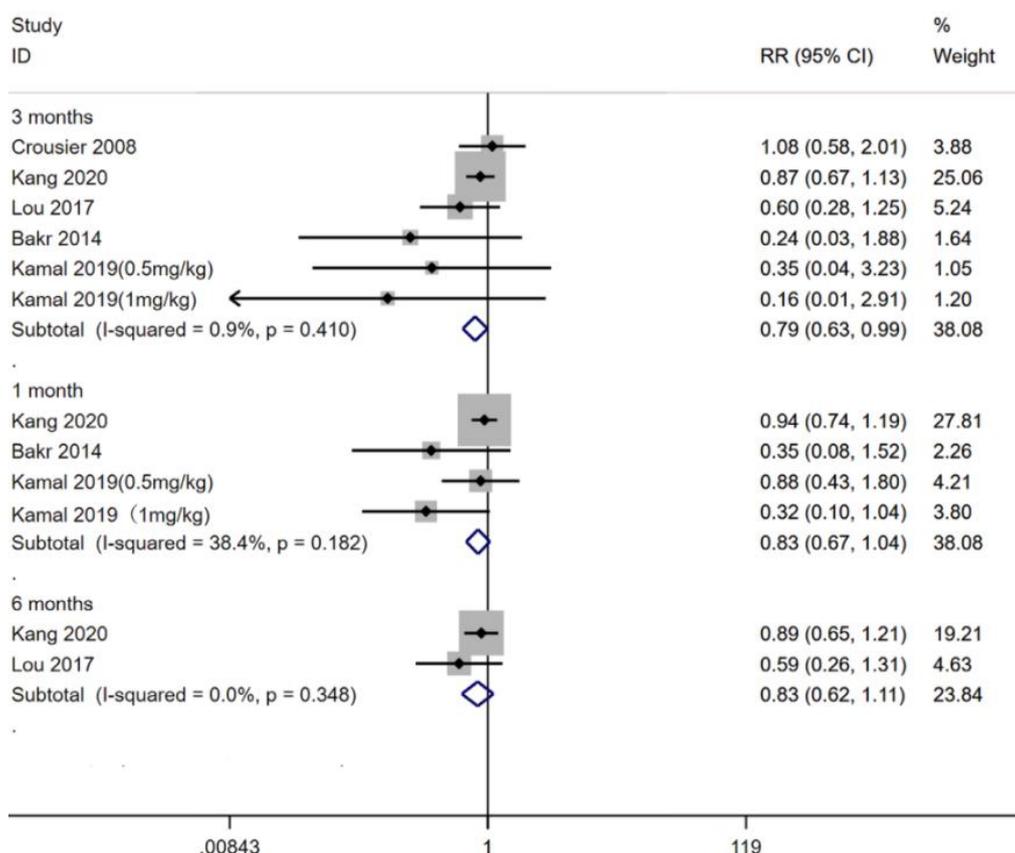


Figure 3 : graphique en forêt des études sur la douleur chronique et la kétamine dans la chirurgie du sein ⁴⁰



Conclusion



La douleur chronique suite à une chirurgie carcinologique du sein demeure une complication fréquente et invalidante pour les femmes. Le choix de la kétamine s'est révélée être bien tolérée, et efficace contre la chronicisation de la douleur à 3 mois. D'autres travaux sont nécessaires afin : de confirmer cette protection au-delà de 3 mois, d'étudier son efficacité dans les groupes à haut risques de chronicisation, d'analyser la possibilité d'application chez les malades habituellement exclus de cette étude (ASA III), ainsi que de comparer une dose bolus avec une dose bolus-entretien.



Résumés



Résumé

Titre : L'effet de la kétamine en peropératoire sur l'incidence de la douleur aigue et chronique, après chirurgie carcinologique du sein.

Auteur : Dr adib lemssiah

Dirigé par Pr Abdelilah ghannam.

Mots clés : kétamine, cancer du sein, douleur post opératoire, douleur chronique, chirurgie carcinologique, hyperalgésie.

Introduction : Le cancer du sein est le premier cancer de la femme au Maroc. La douleur chronique après chirurgie carcinologique du sein demeure une complication fréquente et invalidante pour les femmes. L'utilisation de la kétamine dans cette indication s'est relevée bien tolérée et efficace contre la chronicisation de la douleur.

L'objectif de notre travail est d'évaluer, l'effet de l'utilisation de la kétamine en peropératoire sur

L'incidence de la douleur aigue et chronique, après chirurgie carcinologique du sein.

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude interventionnelle, prospective, non randomisée, mono centrique en simple aveugle, ayant eu lieu à l'Institut National d'Oncologie (INO) de Rabat, s'étendant sur une période de 6 mois (du premier mars au 6 septembre 2021). Cette étude porte sur des femmes ayant un âge supérieur ou égale à 18 ans et inférieur à 70 ans, un statut physique de classe I ou II de ASA et devant subir une mastectomie totale avec curage ganglionnaire à but curatif pour une pathologie carcinologique du sein. Les patientes ont été réparties en deux groupes comparables : l'un ayant reçu de la kétamine, l'autre une solution saline. Après recueil des données nous avons analysée l'incidence de la douleur chronique dans les deux groupes.

Résultats :

Au total, 169 patients ont été inclus dans l'étude, dont 32 malades ont formé le groupe kétamine.

L'incidence de la douleur aigue sévère, a été significativement plus basse dans le groupe kétamine (6.2% dans le groupe kétamine vs 39.4 dans le groupe de contrôle, $P=0,001$). A 3 mois la douleur chronique a été retrouvé chez seulement 6 % des malades du groupe kétamine, contre 64 % dans le groupe de contrôle, $P=0,004$.)

Abstract

Title: The effect of intraoperative ketamine on the incidence of acute and chronic pain, following oncological breast surgery.

Authors: Dr adib lemssiah

Directed by: Prof. Abdelilah Ghannam.

Key words: ketamine, breast cancer, postoperative pain, chronic pain, cancer surgery, hyperalgesia.

Introduction: Breast cancer is the first cancer of women in Morocco. Chronic pain following oncological breast surgery remains a frequent and debilitating complication for women. The use of ketamine in this indication was safe and effective in preventing chronic pain.

Goal:

The objective of our work is to evaluate the effect of ketamine intraoperatively on the incidence of acute and chronic pain following cancer breast surgery.

Material and method:

This is an interventional, prospective, non-randomized, single-center, single-blind study, which took place at the National Institute of Oncology (INO) in Rabat, over a period of 6 months (from the first March to September 6, 2021). This study concerns women with an age greater than or equal to 18 years and less than 70 years, a physical status of class I or II of ASA and scheduled for curative mastectomy with lymph node dissection in order to treat a breast cancer. The patients were divided into two comparable groups: one having received ketamine, the other a saline solution. After data collection, we analyzed the incidence of chronic pain in the two groups.

Results:

A total of 169 patients were included in the study, of which 32 patients formed the ketamine group.

The incidence of severe acute pain was significantly lower in the ketamine group (6.2% in the ketamine group vs 39.4 in the control group, $P=0.001$). At 3 months chronic pain was found in only 6% of patients in the ketamine group, against 64% in the control group, $P=0.004$.)

ملخص

العنوان: تأثير الكيتامين أثناء العملية على حدوث الآلام الحادة والمزمنة بعد جراحة أورام الثدي.

المؤلف: اديب المسيح

المشرف: الأستاذ عبد الإله غنام

الكلمات الأساسية: الكيتامين ، سرطان الثدي ، آلام ما بعد الجراحة ، الآلام المزمنة ، جراحة السرطان ، فرط التألم.

مقدمة: سرطان الثدي هو أول سرطان يصيب النساء في المغرب. يظل الألم المزمن بعد جراحة الأورام بالثدي من المضاعفات المتكررة والمنهكة للمرأة. كان استخدام الكيتامين في هذا المؤشر جيد التحمل وفعال ضد تأزم الألم. الهدف من عملنا هو تقييم تأثير استخدام الكيتامين أثناء الجراحة على الإصابة بالآلام الحادة والمزمنة بعد جراحة سرطان الثدي

المواد وطريقة :

هذه دراسة تدخلية ، مستقبالية ، غير عشوائية ، أحادية المركز ، أحادية التعمية ، أجريت في المعهد الوطني للأورام بالرباط، وتمتد على مدى 6 أشهر ، من أول مارس إلى 6 سبتمبر تتعلق هذه الدراسة بالنساء اللواتي يبلغن من العمر أكبر من أو يساوي 18 عامًا وأقل من 70 عامًا) ويتعين عليها الخضوع لاستئصال الثدي بالكامل مع تشريح العقدة الليمفاوية لغرض علاج السرطان الثدي. تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين متشابهتين: واحدة تلقت الكيتامين ، والأخرى تلقت محلول ملحي بعد جمع البيانات ، قمنا بتحليل معدل حدوث الألم المزمن في المجموعتين.

نتائج:

تم تضمين ما مجموعه 169 مريضا في الدراسة ، من بينهم 32 مريضا شكلوا مجموعة الكيتامين. كانت نسبة حدوث الألم الحاد الوخيم أقل بشكل ملحوظ في مجموعة الكيتامين (6.2) % في مجموعة الكيتامين مقابل 39.4% في المجموعة الضابطة. في 3 أشهر ، تم العثور على ألم مزمن في 6 % فقط من المرضى في مجموعة الكيتامين ، مقابل 64% في المجموعة الضابطة.



Références



- 1 Registre des cancers de la région du Grand Casablanca 2008-2012, édition 2016. Site internet de la Fondation Lalla Salma Prévention et Traitement des Cancers. https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf
- 2 Macdonald L, Bruce J, Scott NW, Smith WCS, Chambers WA. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *Br J Cancer* 2005;92(2):225–30
- 3 Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J Pain* 2006;7(9):626–34.
- 4 Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(1):CD004603.
- 5 Carstensen M, Moller AM. 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.
- 6 Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain—a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005;113(1-2):61-70.
- 7 Odle TG. Adverse effects of breast cancer treatment. *Radiol Technol.* 2014;85(3): 297–319.

- 8 Caffo O, Amichetti M, Ferro A, Lucenti A, Valduga F, Galligioni E. Pain and quality of life after surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;80(1):39–48
- 9 Belfer I, Schreiber KL, Shaffer JR, Shnol H, Blaney K, Morando A, et al. Persistent postmastectomy pain in breast cancer survivors: analysis of clinical,
- 10 Miaskowski C, Cooper B, Paul SM, West C, Langford D, Levine JD, et al. Identification of patient subgroups and risk factors for persistent breast pain following breast cancer surgery. *J Pain.* Elsevier Ltd. 2012;13(12):1172–87.
- 11 Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain—a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005;113(1-2):61-70.
- 12 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.
- 13 Chaparro, L.E., et al., Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;7:CD008307
- 14 Mishriky, B.M., N.H. Waldron, and A.S. Habib, Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2015;114(1):10-31.

- 15 Poleshuck, Ellen L et al. "Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study." *The journal of pain* vol. 7,9 (2006): 626-34. doi:10.1016/j.jpain.2006.02.007
- 16 Katz J, Poleshuck EL, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, Dworkin RH. Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain*. 2005 Dec 15;119(1-3):16-25. doi: 10.1016/j.pain.2005.09.008. Epub 2005 Nov 17. PMID: 16298063.
- 17 Villa et al. *Perioperative Medicine* (2021) 10:6
<https://doi.org/10.1186/s13741-021-00176-6>
- 18 *Acta Anaesthesiol Scand* 2014; 58: 1199–1213 Printed in Singapore.
All rights reserved
- 19 Bakr M. The effect of ketamine infusion on postmastectomy pain syndrome: a randomized controlled study. *SECI Oncol*. 2014;2014:25–34.
- 20 Aderinto DA. Effect of intraoperative low dose ketamine infusion on postoperative pain management following mastectomy. Faculty of Anaesthesia, National Postgraduate Medical College of Nigeria (NPMCN). 2014.

- 21 E. D. McNicol ; A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain, *ACTA ANAESTHESIOLOGICA SCANDINAVICA* ,2014,doi: 10.1111/aas.12377 .
- 22 Christine Kang MD1, Effects of Intraoperative Low-Dose Ketamine on Persistent Postsurgical Pain after Breast Cancer Surgery: A Prospective, Randomized, Controlled, Double-Blind Study, *Pain Physician* 2020; 23:37-47 • ISSN 1533-3159.
- 23 Boenigk K, Echevarria GC, Nisimov E, et al. Low-dose ketamine infusion reduces postoperative hydromorphone requirements in opioid-tolerant patients following spinal fusion: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2019; 36:8-15.
- 24 Lavand'homme P. Transition from acute to chronic pain after surgery. *Pain*. 2017; 158(4):S50–4.
- 25 Urits I, Lavin C, Patel M, Maganty N, Jacobson X, Ngo AL, et al. Chronic pain following cosmetic breast surgery: a comprehensive review. *Pain Ther. Springer Healthcare*. 2020;9(1):71 –82. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00150-y> .
- 26 Deumens R, Steyaert A, Forget P, Schubert M, Lavand'homme P, Hermans E, et al. Prevention of chronic postoperative pain: cellular, molecular, and clinical insights for mechanism-based treatment approaches. *Prog Neurobiol. England*. 2013;104:1–37

- 27 Sarhadi NS, Shaw Dunn J, Lee FD, Soutar DS. An anatomical study of the nerve supply of the breast, including the nipple and areola. *Br J Plast Surg. England.* 1996;49(3):156–64
- 28 Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152(suppl):S2–S15.
- 29 Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg.* 2003;97:1108–1116.
- 30 Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. [erratum appears in *JAMA.* 2012 Nov 21;308(19):1973]. *JAMA.* 2009;302(18): 1985–92.
- 31 Wang L, Hong BY, Kennedy SA, Chang Y, Hong CJ, Craigie S, et al. Predictors of unemployment after breast cancer surgery: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *J Clin Oncol.* 2018;36(18):1868–79
- 32 Schug SA, Lavand’Homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain.* 2019;160(1):45–52.

- 33 Bakr M. The effect of ketamine infusion on post mastectomy pain syndrome: a randomized controlled study. *SECI Oncol.* 2014;2014:25–34.
- 34 Kamal SM, Ahmed BM, Refaat A. Effect of ketamine– bupivacaine combination in multilevel ultrasound- assisted thoracic paravertebral block on acute and chronic post- mastectomy pain. *Egyptian J Anaesthesia.* 2019;35:33–41.
- 35 Lou QB, Nan K, Xiang FF, et al. Effect of perioperative multi-day low dose ketamine infusion on prevention of postmastectomy pain syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2017;97:3636–3641.
- 36 Kang C, Cho AR, Kim KH, et al. Effects of intraoperative low-dose ketamine on persistent postsurgical pain after breast cancer surgery: a prospective, randomized, controlled. Double-blind study. *Pain Physician.* 2020;23:37–47.
- 37 Crousier M, Cognet V, Khaled M, Gueugniaud PY, Piriou V. Effect of ketamine on prevention of postmastectomy chronic pain. A pilot study. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008;27:987–993.
- 38 Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 2009; 302:1985-1992.

- 39 Leysen L, Beckwee D, Nijs J, et al. Risk factors of pain in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2017; 25:3607-3643.
- 40 Bi Y, Ye Y, Zhu Y, Ma J, Zhang X, Liu B. The Effect of Ketamine on Acute and Chronic Wound Pain in Patients Undergoing Breast Surgery: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Pain Pract.* 2021 Mar;21(3):316-332. doi: 10.1111/papr.12961. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33150677.