



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 52

L'EFFET DE LA KETAMINE EN PEROPERATOIRE SUR L'INCIDENCE DE LA DOULEUR AIGUE ET CHRONIQUE APRES CHIRURGIE CARCINOLOGIQUE DU SEIN

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Oussama EL MAHI

Né le 21 Février 1997 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Kétamine ; Cancer du sein ; Douleur chronique postopératoire ;
Chirurgie carcinologique

Membres du Jury :

Monsieur Hafid HACHI

Professeur de Chirurgie Générale

Monsieur Zakaria Houssain BELKHADIR

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Monsieur Abdelilah GHANNAM

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Madame Rajae TACHINANTE

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Monsieur Brahim EL AHMADI

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Président

Rapporteur

Juge

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم﴾

البقرة، الآية 31

صَدِّقَ وَاللَّهُ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

**1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI**

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Étudiantes, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Rabat

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

****Enseignant militaire***

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek

Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

****Enseignant militaire***

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

****Enseignant militaire***

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUFI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*

****Enseignant militaire***

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie

Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat

****Enseignant militaire***

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. Spécialités](#)

Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-Chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthisiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie [*Doyen FP de l'UM6SS*](#)
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie

****Enseignant militaire***

Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

****Enseignant militaire***

Médecine interne
Pharmacologie ***Directrice du Méd. Phar.***
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la***

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation ***Dir. ERSSM***
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

****Enseignant militaire***

Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIE NE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
Pr. ATOUF OUFAFA
Pr. BAKALI Youness
Pr. BAMOUS Mehdi*

Chirurgie réparatrice et plastique
Oncologie Médicale
Immunologie
Chirurgie Générale
CCV

****Enseignant militaire***

Pr BELBACHIR Siham
Pr. BELKOUCH Ahmed*
Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
Pr. DOUMIRI Mouhssine
Pr. EDDERAI Meryem*
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
Pr. EL MAAROUFI Hicham*
Pr. EL OMRI Noual*
Pr. ELQATNI Mohamed*
Pr. FAHRY Aicha*
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Faciale
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHIBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Psychiatrie
Médecine des Urgences et des

Traumatologie-Orthopédie
Génétique
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Anatomie Pathologique
Hématologie Clinique
Médecine interne
Médecine interne
Pharmacie Galénique
Néphrologie
Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-ptisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*

Dédicaces

Mon cher papa :

Je considère mon père comme l'homme et le père exemplaire par excellence, et je tiens à lui exprimer toute ma gratitude.

Non seulement il a toujours été présent pour moi, mais il m'a aussi soutenu inconditionnellement et a toujours été un exemple pour moi. Ce travail que j'ai accompli n'est que le résultat de son aide, de son soutien et de ses sacrifices.

Je lui dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain, et je ferai de mon mieux pour être toujours sa fierté et ne jamais le décevoir.

Mon père, j'espère que tu es fier de moi, et je m'efforcerai toujours de répondre à tes attentes. Aucune dédicace ne pourrait exprimer suffisamment ma reconnaissance et mon respect envers toi.

Que Dieu te préserve, t'apporte bonheur et santé.

Ma chère maman

Je suis éternellement reconnaissant pour l'amour, l'affection et l'admiration que j'ai envers toi. Tu as toujours été là pour moi, que ce soit dans les moments de chagrin ou de joie. Ton amour et ton soutien m'ont toujours motivé à avancer. C'est avec une grande fierté que je te dédie ce travail. J'espère que tu seras fière de moi. Que Dieu vous préserve tous les deux et vous accorde santé, bonheur et longévité.

Je vous aime, Papa et Maman.

A mes très chères sœurs Fadoua et Jihane, a mon très cher frère Hamza.

Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours. Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma gratitude. Que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et des sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Puisse dieu vous procurer bonheur et prospérité.

A la mémoire de mes grands-parents et mon oncle :

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble
et de vous exprimer tout mon respect. Puisse dieu tout puissant
vous accorder sa clémence, sa miséricorde et vous accueillir
dans son saint paradis.*

Tous les membres de ma famille

*Vous qui m'avez soutenu et épaulé pendant mon parcours,
je tiens à vous dédier ce modeste travail en témoignage de
mon respect et de ma gratitude.*

Que Dieu vous bénisse et vous accorde santé et bonheur.

Tous mes amis

*Et enfin, je dédie ce travail à mes chers amis,
qui se reconnaîtront en lisant ce message. Aucune dédicace
ne saura exprimer mon amour profond et mes pensées, vous êtes
pour moi ma seconde famille. Vous étiez toujours présents pour moi,
dans les bons et mauvais moments. Merci pour votre soutien,
votre encouragement et surtout pour tous les moments agréables passés
à vos côtés. Je vous aime et je vous souhaite une vie pleine de
santé et de bonheur.*

Remerciements

*A Notre maître et Président de jury,
Monsieur le professeur HACHI Hafid
Professeur de chirurgie générale.*

*Je suis très honoré que vous ayez accepté
de présider le jury de ma thèse. Votre rigueur et votre sérieux
au travail sont pour moi une source d'inspiration
et j'espère pouvoir suivre votre exemple. Je tiens à vous exprimer,
Monsieur, ma plus grande considération.*

*A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur Zakaria BELKHADIR
Professeur Agrégé en Anesthésie Réanimation.*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité
avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Votre amabilité,
votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles nous
inspirent une admiration et un grand respect. Votre disponibilité et votre
compétence nous ont permis d'effectuer ce travail.*

Vous avez été pour nous une source de précieuses informations.

*Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous
avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le
témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.*

*A notre maître et Juge de thèse
Monsieur GHANNAM Abdel Ilah
Professeur Agrégé en Anesthésie Réanimation.*

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse. Votre rigueur et votre dévouement professionnel sans limites, sont pour source d'admiration et de profond respect, et un exemple dans l'exercice de la profession. Nous vous remercions pour votre accueil, votre attention et votre aide précieuse dans l'élaboration de ce travail. Veuillez accepter, cher maître, l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde estime.

*À Notre Maître et Juge De Thèse
Madame TACHINANTÉ Rajae Professeur
Agrégé en Anesthésie Réanimation.*

*Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour avoir accepté
de faire partie du jury de ma thèse. Votre présence et
votre contribution sont un honneur pour moi,
et je vous en suis très reconnaissant(e).
Merci infiniment d'avoir accepté de juger mon travail.*

*A notre maître et Juge de thèse
Monsieur Brahim EL AHMADI
Professeur Agrégé en Anesthésie Réanimation.*

*Je suis profondément touché(e) que vous ayez accepté de juger
ma thèse et je tiens à vous exprimer ma plus sincère gratitude.
Votre présence est un honneur pour moi et je suis très reconnaissant(e)
de votre contribution à l'évaluation de mon travail.
Merci de m'avoir honoré(e) par votre présence.*

Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ASA Score	: The American Society of Anesthesiology Score
BDNF	: Brain-derived Neuritrophic Factor
BPI	: Brief Pain Inventory
COX-2	: Cyclo-oxygénase 2
CPA	: Consultation pré anesthésique
DCPC	: Douleur chronique post chirurgicale
DCPO	: Douleur chronique postopératoire
EVA	: Echelle visuelle analogique
IASP	: International Association for Study of pain
ICD	: International Classification of Disease
IMC	: Indice de masse corporelle
INO:	: Institut National d'Oncologie
NMDA	: N-méthyl-D-aspartate
Nvpo	: Nausées et vomissements postopératoires
SDPM	: Syndromes douloureux post-mastectomie
SNC	: Système nerveux central
Sspi	: Salle de surveillance post-interventionnelle
trkB	: Tropomyosin receptor kinase B



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Différents types de douleurs postopératoires.....	13
Figure 2: Schéma de la chronicisation de la douleur	15
Figure 3: Les voies d'administration de la kétamine	23
Figure 4: Structure chimique de la kétamine	24
Figure 5: Flow chart de l'étude	37
Figure 6: EVA au repos des deux groupes sur les 48 H d'hospitalisation.....	50
Figure 7: EVA au mouvement des deux groupes sur les 48 H d'hospitalisation.....	50
Figure 8: Incidence des effets secondaires dans les deux groupes en période postopératoire	54
Figure 9: Variation du score EVA au repos dans les deux groupes en période postopératoire	66
Figure 10: Variation du score EVA mouvement dans les deux groupes en période postopératoire	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Médicaments non opioïdes pour réduire la douleur postopératoire.....	18
Tableau 2: Données démographiques et comorbidités des patientes.....	39
Tableau 3: Données Anesthésiques peropératoire (agents anesthésiques)	39
Tableau 4: Description de la douleur postopératoire aiguë	41
Tableau 5: Données chirurgicales péri opératoires	43
Tableau 6: Effets indésirables postopératoires (au réveil).....	44
Tableau 7: Brief Pain Inventory (BPI).....	45
Tableau 8: Evaluation postopératoire de l'hyperalgésie.....	46
Tableau 9: Comparaison des caractéristiques dermatographiques et comorbidités entre le groupe kétamine et le groupe contrôle.	48
Tableau 10: Comparaison de la douleur postopératoire aiguë entre le groupe kétamine et le groupe contrôle.....	49
Tableau 11: Comparaison des caractéristiques épidémiologique, algiques préopératoires et chirurgicales entre le groupe kétamine et le groupe contrôle.....	52
Tableau 12: Comparaison du réveil postopératoire entre le groupe kétamine et le groupe contrôle.....	54
Tableau 13: Comparaison d'évaluation postopératoire de l'hyperalgésie entre le groupe kétamine et le groupe contrôle	55
Tableau 14: Incidence des effets secondaires dans les deux groupes.....	67



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
RAPPEL THEORIQUES	4
I. LA DOULEUR POST-OPERATOIRE:	5
II. LA CHRONICISATION DE LA DOULEUR :	8
1) Les Facteurs De Risques :	11
A) Facteurs Préopératoires :	11
B) Facteurs Péri Opératoires :	12
C) Facteurs Postopératoires :	13
III. MOYENS DE PREVENTION:.....	16
MATERIELS ET METHODES	26
I. TYPE DE TRAVAIL:.....	27
II. CRITERES D'INCLUSION:.....	27
III. CRITERES D'EXCLUSION:	28
IV. PROTOCOLE DE RECHERCHE:	29
V. PROTOCOLE D'ANESTHESIE :	31
VI. RECUEIL DES DONNEES :	34
VII. ANALYSE STATISTIQUE :	35
RESULTATS	36
I. POPULATION ETUDIEE:.....	37
II. ETUDE DESCRIPTIVE:.....	38
III. ETUDE ANALYTIQUE:	47
1. Analyse Uni Variée :	47
DISCUSSION	56
I. LA DOULEUR CHRONIQUE POST-CHIRURGICALE DANS LA CHIRURGIE DU SEIN : 57	
II. FACTEURS PREDICTIFS DE CETTE DCPC :	60
□Facteurs Liés Au Patient :	60
□Facteurs Liés A La Chirurgie :	63

III. ROLE DE LA KETAMINE:.....	65
IV. FORCES ET LIMITES :.....	72
CONCLUSION	73
RESUMES	75
ANNEXES	75
BIBLIOGRAPHIE	87

Introduction

Le cancer du sein est une forme de cancer qui affecte principalement les femmes et qui est le plus fréquent parmi les cancers féminins. Selon les données du registre du cancer de Rabat, il y a environ 49,2 nouveaux cas de cancer du sein pour chaque 100 000 habitants chaque année. Malheureusement, cette maladie entraîne plus de 500 000 décès chaque année dans le monde entier¹.

La douleur postopératoire est l'une des expériences les plus indésirables qu'un patient peut subir lors d'une intervention chirurgicale². Si la douleur postopératoire se développe, elle doit être prise en charge de manière précoce, car une douleur intense non seulement retarde la sortie de l'hôpital et diminue la satisfaction du patient, mais peut également créer un état hyperalgique connu sous le nom de douleur postopératoire persistante².

Une prise en charge multimodale intégrant l'anesthésie locorégionale permet de contrôler la douleur aiguë, et au-delà, la douleur chronique.

Récemment, l'intérêt s'est porté sur l'utilisation des antagonistes des récepteurs de N-méthyl-D-aspartate (NMDA) pour la gestion de la douleur postopératoire. En particulier, la kétamine a été présentée à la fois comme drogue et comme adjuvant à d'autres analgésiques (par exemple, la morphine, le fentanyl et le tramadol)³. Ce faisant, la kétamine module le traitement sensoriel central de la douleur. Dans les études médicales, la kétamine s'est révélée être un puissant agent anti-hyperalgésique. Il peut neutraliser l'hyperalgésie induite par les opioïdes et prévenir le développement d'une tolérance à ces derniers⁴.

Jusqu'à présent, il y a peu d'études qui se sont penchées sur l'efficacité de la kétamine dans la prévention de la douleur aiguë et chronique après une chirurgie mammaire importante pour le traitement du cancer.

Dans le cadre de cet essai, l'hypothèse est que l'administration intraveineuse continue pendant l'opération de la kétamine peut offrir une meilleure prévention contre la douleur aiguë et chronique post chirurgical dans la chirurgie carcinologique du sein. L'impact de cette étude sera évalué 3 mois après une mastectomie radicale modifiée avec une dissection des ganglions lymphatiques axillaires.

L'objectif principal de cette étude est de comparer l'effet de l'administration de kétamine en peropératoire à celui d'un placebo sur l'incidence de la douleur aiguë et chronique après une chirurgie pour traiter le cancer du sein. En outre, nous évaluerons l'incidence des événements péri-opératoires liés à l'utilisation de la kétamine chez les femmes ayant subi une intervention chirurgicale pour le cancer du sein au Maroc.

Rappel théoriques

I. LA DOULEUR POST-OPERATOIRE :

Au sens étymologique du terme, la douleur est décrite comme « une souffrance, une détresse du corps ou de l'esprit ». Avec une vision plus scientifique, l'international Association for Study of pain (IASP) la définit comme « une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en ces termes ».

Ces diagnostics de la douleur ont été mis en œuvre dans la 11^e version de l'ICD qui a été publiée par l'OMS en juin 2018 et approuvée par l'Assemblée mondiale de la santé en mai 2019⁵. La ICD-11 entrera en vigueur le 1^{er} janvier 2022, et tiendra en compte les critères suivants :

- La douleur chronique post-chirurgicale (DCPC) est une douleur qui se développe ou s'intensifie après une intervention chirurgicale ou une lésion tissulaire.
- Elle persiste pendant au moins trois mois après l'événement déclencheur, même après la guérison de la blessure.
- Elle est localisée soit au niveau de la zone opératoire ou de la blessure, soit projetée sur la zone d'innervation du nerf dans cette zone ou référée à un dermatome.
- Pour diagnostiquer la DCPC, il faut exclure d'autres causes de douleur telles que des douleurs préexistantes, des infections ou des tumeurs malignes.
- La douleur chronique post-chirurgicale est souvent de nature neuropathique.

La douleur postopératoire est fréquente. Près de 20 % des patients ressentent une douleur sévère dans les 24 heures qui suivent l'intervention, un chiffre qui n'a pratiquement pas changé au cours des 30 dernières années⁶.

Janssen et al a développé et avancé une règle de prédiction clinique visant à évaluer le risque de douleur postopératoire grave chez les patients, et d'autres ont cherché à prédire l'intensité de la douleur postopératoire sur les caractéristiques du patient. Un âge plus jeune, le sexe féminin, le type de chirurgie, la taille de l'incision et la douleur préopératoire sont prédicteurs indépendants de la douleur postopératoire immédiate.

Effectivement, les syndromes douloureux post-mastectomie (SDPM) regroupent différents types de douleurs chroniques qui peuvent apparaître après une intervention chirurgicale du sein, telle qu'une mastectomie. Ces douleurs peuvent avoir une composante neuropathique, c'est-à-dire qu'elles sont liées à une atteinte des nerfs. Typiquement, ces douleurs sont décrites comme des décharges soudaines, des sensations de « coup de poignard » ou des brûlures irradiant du côté opéré et, parfois, augmentées lors d'un effort physique ou à la palpation⁷. Certaines patientes décrivent également des engourdissements, des démangeaisons et des picotements d'une intensité variable, allant de la simple gêne aux douleurs insupportables⁸.

Cette douleur apparaît après une détérioration des nerfs du sein ou de creux axillaire lors de l'ablation du sein. Du fait de la complexité de la structure anatomique du sein et de son prolongement axillaire, les interventions chirurgicales peuvent entraîner des lésions nerveuses. En effet, pendant l'opération, les nerfs peuvent être sanctionnés, comprimés, étirés, ou subir une ischémie, ce qui peut engendrer des douleurs chroniques post-opératoires, ayant souvent une composante neuropathique.

En post opératoire, lorsqu'il se forme un tissu cicatriciel sur ces nerfs après une chirurgie mammaire qui altère les structures neurales ou un névrome traumatique⁹. Les syndromes douloureux post-mastectomie peuvent apparaître immédiatement ou peu de temps après la chirurgie, avec un délai d'apparition qui peut varier de quelques jours à plusieurs mois en post opératoire⁹.

Une douleur postopératoire aiguë mal prise en charge peut prolonger le séjour à l'hôpital, augmenter le coût des soins, retarder la mobilisation, compromettre la satisfaction du patient, et causer de la souffrance¹⁰. La prise en charge de la douleur est une priorité stratégique qui fait partie de l'ensemble des soins peropératoires pour améliorer la qualité de vie.

Il est difficile d'expliquer aux gens ce qu'est un combat quotidien contre la douleur. La douleur n'est pas toujours apparente, mais elle est bien réelle pour ceux qui en souffrent. ”

II. LA CHRONICISATION DE LA DOULEUR :

La douleur est perçue par un système sensoriel qui a pour fonction spécifique la détection des stimuli nociceptifs, et qui est structuré selon une architecture précise. Ce système agit selon un mode de fonctionnement complexe, commun à tous les systèmes sensoriels, et implique notamment les voies de la nociception.

La douleur est perçue de manière similaire, quel que soit le mode de stimulation, et résulte d'un stimulus nociceptif qui menace l'intégrité physique. Ce stimulus active alors des récepteurs sensoriels spécifiques appelés nocicepteurs. Ces nocicepteurs transmettent l'information au système nerveux central (SNC), où elle est intégrée et perçue comme de la douleur. Cette perception douloureuse peut provoquer des réponses réflexes et comportementales visant à limiter les conséquences du stimulus nociceptif et à en supprimer la douleur.

La douleur chronique résulte d'un processus physiologique mal adapté qui transforme un événement physiologique bénin en une pathologie sévèrement handicapante. Il existe différents types de douleur chronique : La douleur chronique neuropathique, la douleur chronique inflammatoire, la douleur chronique postopératoire (DCPO), la douleur chronique musculo-squelettique, et la douleur chronique liée au cancer¹¹.

En principe, toute douleur chronique a été aiguë. Pour décrire la transition aiguë/chronique d'un point de vue neurophysiologique, le modèle de la douleur postopératoire persistante (musculo-squelettique et abdominale) a été largement étudié.

La douleur chronique peut être en rapport avec plusieurs causes :

- **Douleurs par excès de nociception** (inflammation, sensibilisation des nocicepteurs, ...)
- **Douleurs neuropathiques** (neuropathies périphériques consécutives à une lésion de nerfs sensoriels périphériques, ou neuropathies centrales, lésions de structures relais des voies de la douleur dans le système nerveux central.)
- **Douleurs mixtes**, douleurs neuropathiques et douleurs par excès de nociception, par exemple dans le cas des douleurs cancéreuses.
- **Douleurs nociplastiques** (IASP 2018), répertoriées comme douleurs idiopathiques ou fonctionnelles, sans lésion ni cause objective qui résultent de la plasticité du système nerveux central susceptible de modifier des systèmes de contrôle de la douleur et d'engendrer ainsi des douleurs sans cause apparente (ex : la fibromyalgie)

Les lésions tissulaires causées par la chirurgie jouent un rôle fondamental dans le développement de la douleur chronique postopératoire, entraînant des changements majeurs dans les circuits somatosensoriels périphériques et centraux. Les changements biochimiques sous-jacents et les événements qui s'ensuivent seront brièvement décrits ci-dessous¹².

Les récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) sont activés après une libération intense et prolongée de glutamate dans la corne dorsale de la moelle épinière causée par des entrées afférentes périphériques, mais aussi après une décharge rapide de nerfs blessés lors d'une intervention chirurgicale. La forte perméabilité au calcium des récepteurs NMDA active plusieurs cascades métaboliques qui peuvent conduire à la plasticité synaptique et, dans des cas

plus graves, à la cytotoxicité et à l'apoptose neuronale. Le glutamate, les récepteurs NMDA et l'influx de calcium jouent un rôle important dans la chronicité de la douleur¹³.

Ces lésions tissulaires provoquent une activation immédiate des nocicepteurs et une inflammation locale. Cette inflammation est responsable de :

- Réduire le seuil d'activation des nocicepteurs
- Augmenter :
 - o Les stimuli supraliminaires
 - o Le délai de réponse spontanée
- Réveiller les nocicepteurs silencieux
- Responsable de l'hyperalgésie primaire

L'hypersensitivité inflammatoire peut être présente pendant des jours, voire des semaines, selon la sévérité de la lésion tissulaire. Si ces changements persistent après la phase de cicatrisation, ils deviennent contreproductifs. Ceci mène à une sensibilisation périphérique (avec une hyperalgésie primaire) puis à une sensibilisation centrale¹⁴. L'hyperalgésie secondaire est considérée comme le départ de la douleur postopératoire persistante¹⁵.

Les mécanismes de la chronicisation sont complexes et encore peu expliqués, notamment concernant la durée de transition qui reste imprécise¹⁶.

La chronicisation à la douleur reflète les mécanismes responsables de la transition d'une douleur aiguë à une douleur chronique. Au cours de ce processus, de nombreuses études soulignent l'importance des phénomènes de sensibilisation périphérique et centrale. De plus, le processus dans son ensemble n'est encore que partiellement expliqué¹⁷.

Cependant, un grand nombre d'études distingue des facteurs prédisposant parmi lesquels l'intensité de la postopératoire retrouve de grandes différences interindividuelles vis-à-vis de la sensibilisation à la douleur.

La durée de l'opération, les chirurgies itératives, les techniques invasives, les lésions nerveuses peropératoires sont des facteurs techniques importants. Les facteurs psychologiques les plus courants sont l'anxiété, le catastrophisme, la crainte d'une intervention chirurgicale, la dépression et la vulnérabilité psychologique. La douleur liée à un site (ou une autre région) en préopératoire semble prédisposer également au développement de douleur postopératoire persistante. Ainsi, le choix du type d'opération, de la méthode d'anesthésie et une antalgie postopératoire efficace peuvent diminuer le risque¹⁸.

Ces facteurs sont appelés « facteurs de risque de chronicisation » à la douleur¹¹.

1) Les facteurs de risques :

a) Facteurs préopératoires :

Il existe de nombreux facteurs de risques préopératoires capables d'influencer le développement de la douleur.

- Le **sexe** est un facteur de risque important puisque les femmes ont plus de risques de développer la DCPO que les hommes (Cepeda et al, 2003)¹⁹.
- Le facteur de risque augmente avec **l'âge** car il est notamment lié à l'histoire du patient.
- L'existence de **douleurs préexistantes**²⁰ fait aussi partie des facteurs de risques (Gerbershagen et al, 2010). De plus, cette douleur ne doit pas nécessairement se situer au niveau de la zone à opérer. Tout type de douleur doit être pris en considération.

- La présence de **désordres chroniques** influence aussi le risque de DCPO ; c'est le cas de la dépression, l'anxiété, l'addiction, le cancer... Le stress et la dépression peuvent potentialiser la composante émotionnelle de la douleur. Les patients rapportent des niveaux de douleurs très intenses, avec une tendance à la dramatisation émotionnelle, on parle alors de **catastrophisme** et de **neuroticisme** (Papaioannou et al, 2009)²¹.

• Les **facteurs génétiques**²² font que nous vivons tous différemment l'expérience douloureuse. Ces facteurs génétiques peuvent permettre d'expliquer, au moins en partie, pourquoi il existe tant de différences interindividuelles à l'égard de la douleur. Parmi ces facteurs, les chercheurs ont identifié des polymorphismes, plus particulièrement au niveau des gènes du système opioïdérique, qui semblent être responsables de la chronicisation de la douleur post chirurgicale (Kolesnikov et al, 2013).

b) Facteurs péri opératoires :

- Le **niveau d'attention du médecin** induit certainement un effet placebo chez le patient et peut donc avoir des vertus en péri opératoire²³. (Mercer et al, 2016)
- Au cours de l'opération, il faut tenir compte de plusieurs facteurs. **Le temps de l'opération, la méthode d'anesthésie, l'ampleur des dégâts tissulaires, le type de tissu lésé** et surtout le **type de chirurgie** réalisé sont déterminants dans la chronicisation de la DCPO (Katz et al, 2009)²⁴.

c) Facteurs postopératoires :

• **L'intensité de la douleur postopératoire** 24 heures après l'opération est un facteur prédictif de transition vers la DCPO (Joshi et al, 2005). En période postopératoire aussi, **les médicaments** qui sont prescrits (opioïdes, radiothérapies, chimiothérapies...) influencent aussi la pathophysiologie de la douleur.

Les différents types de douleurs postopératoires sont présentés dans la figure 1.

Different types of postoperative pain

Post-operative pain	Nociceptive	Neuropathic
Acute	<ul style="list-style-type: none">• Tissue lesion + <ul style="list-style-type: none">• Inflammation	<ul style="list-style-type: none">• Nerve lesion• Peripheral and central sensitization• Hyperalgesia
Chronic		<ul style="list-style-type: none">• Chronicization

Figure 1: Différents types de douleurs postopératoires

Concernant le mécanisme de la chronicisation, on distingue 2 parties :

- Plasticité neuronale

- Modification de l'expression de certains gènes
- Modification de la synthèse de médiateurs
- Substance P/BNDF (Brain-derived Neurotrophic Factor)
- Expression des récepteurs : trkB (Tropomyosin receptor kinase B)
- Ramification des fibres non nociceptives vers les couches superficielles de la corne dorsale (moelle épinière)

- Nerfs endommagés

- Activité ectopique (décharge spontanée des nerfs endommagés)
- Destruction des interneurons inhibiteurs.

En résumé, la douleur aiguë postopératoire de type nociceptif est généralement causée par des lésions tissulaires qui déclenchent une réaction inflammatoire. En absence d'une prise en charge adéquate, cette inflammation peut conduire à une douleur neuropathique. Les mécanismes les plus impliqués dans la chronicisation de la douleur postopératoire sont les lésions nerveuses, la sensibilisation périphérique et centrale, ainsi que l'hyperalgésie. (Figure 2)

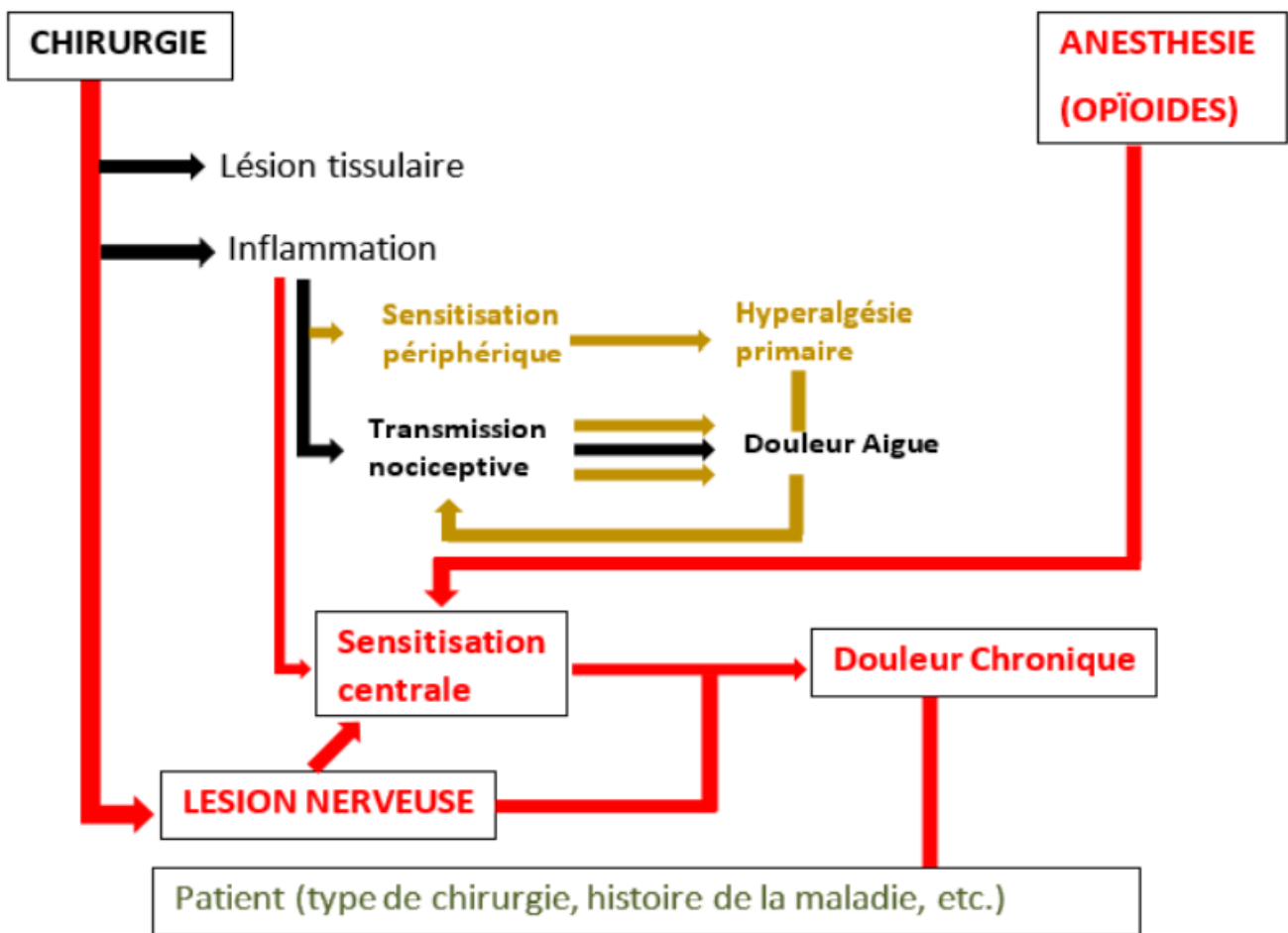


Figure 2: Schéma de la chronicisation de la douleur

III. MOYENS DE PREVENTION :

Une douleur postopératoire mal gérée peut entraîner des complications et une réadaptation prolongée²⁵.

La prise en charge de la douleur postopératoire est de la plus haute importance pour le traitement des patients qui doivent subir une intervention chirurgicale. C'est pourquoi la surveillance de la douleur en post-opératoire devient de plus en plus une mesure importante. En effet, la gestion adéquate de la douleur postopératoire peut accélérer la récupération du patient, réduire les complications et améliorer leur satisfaction.

L'objectif du traitement de la douleur postopératoire est de réduire ou d'éliminer la douleur et l'inconfort avec un minimum d'effets secondaires.

Il existe différents agents (opioïdes ou non), voies d'administration (orale, intraveineuse, régionale) et modes (contrôlés par le patient ou "au besoin") pour le traitement de la douleur postopératoire. Bien que l'analgésie postopératoire repose traditionnellement sur les opioïdes, il existe de plus en plus de preuves en faveur d'une approche multimodale visant à réduire les effets secondaires des opioïdes (tels que les nausées) et à améliorer les scores de douleur. Il est important de se familiariser avec l'efficacité des agents disponibles et les voies d'administration pour adapter le régime postopératoire aux besoins de chaque patient²⁶.

Les différents médicaments non opioïdes le plus souvent utilisés pour réduire la douleur sont décrits dans le tableau 1.

Étant donné que le traitement de la douleur chronique post-opératoire déjà établie est difficile, il a été suggéré que les tentatives de prévention sont cruciales. Il est probable que l'on doit obtenir une analgésie postopératoire précoce efficace et la poursuivre tant que l'entrée nociceptive se situe dans une plage pathologique (c'est-à-dire en provoquant une sensibilisation).

Les agents anti-inflammatoires pourraient être bénéfiques, car, comme indiqué précédemment, toutes les douleurs chronique post-opératoires ne sont pas de nature neuropathique et l'inflammation peut contribuer à leur génération et à leur maintien¹².

Tableau 1: Médicaments non opioïdes pour réduire la douleur postopératoire

Médicaments :	Commentaire :
Paracétamol	<ul style="list-style-type: none"> - Analgésique efficace pour la douleur aiguë - Incidence des effets indésirables comparable à celle du placebo - Réduit la consommation d'opioïdes - Disponible en IV
AINS non sélectif (ibuprofène, kétoprofène)	<ul style="list-style-type: none"> - Efficace dans le traitement de la douleur postopératoire aiguë - Réduit la consommation d'opioïdes et l'incidence des nausées, vomissements et de sédation - L'incidence de l'insuffisance rénale peropératoire est faible. - Les patients doivent être bien hydratés et ne présenter aucune maladie rénale significative - Ibuprofène est disponible en IV
Inhibiteurs de COX-2	<ul style="list-style-type: none"> - Efficace dans le traitement de la douleur postopératoire aiguë - Réduit la consommation d'opioïdes et augmente la satisfaction des patients - N'entraînent pas une diminution des effets secondaires liés aux opioïdes - N'altèrent pas la fonction plaquettaire
Aspirine	Augmente les saignements
Kétamine	<ul style="list-style-type: none"> - Agit principalement comme un antagoniste non compétitif du récepteur NMDA - Adjuvant efficace pour la douleur associée à la sensibilisation centrale (par exemple, la douleur aiguë sévère, la douleur neuropathique, douleur résistante aux opioïdes) - Réduit la douleur chronique post chirurgicale et la tolérance induite par les opioïdes - Épargne les opioïdes ; réduit l'incidence des nausées et des vomissements. - Analgésique sûr et efficace pour les procédures douloureuses en pédiatrie.
Infusion IV de lidocaïne	<ul style="list-style-type: none"> - Peut être un agent utile pour traiter la douleur neuropathique aiguë. - Économie d'opioïdes ; réduction des scores de douleur, des nausées, des vomissements
α_2-agoniste (clonidine/dexmedetomidine)	<ul style="list-style-type: none"> - Améliore l'analgésie opioïde per-opératoire. Diminue les besoins en opioïdes et ses effets secondaires - Effets secondaires : sédation, hypotension

La kétamine peut être utilisée comme anti-hyperalgésique dans la période péri opératoire.

Lorsque le stimulus douloureux est de haute intensité, le système nerveux central libère des neurotransmetteurs qui activent et augmentent l'activité des récepteurs NMDA situés dans la corne dorsale de la moelle épinière. Cette activation des récepteurs NMDA conduit à une intensification et à une amplification de la douleur dans le cerveau²⁷.

En chirurgie cancérologique du sein, l'utilisation de la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA, est efficace pour prévenir l'arrivée excessive de signaux de douleur, empêchant ainsi le développement de douleurs chroniques après une mastectomie²⁸.

Dans cette partie, on va se s'intéresser à la pharmacologie de la kétamine, ainsi que son efficacité dans la prévention de la douleur aiguë et chronique après une chirurgie carcinologique majeure du sein.

❖ **Historique de la kétamine :**

La kétamine a été synthétisée par Calvin Stevens en 1962 pour les laboratoires Parkes Davis. Elle a été utilisée pour les anesthésies brèves à partir de 1965. Le professeur Edward Domino l'a qualifié d'anesthésique dissociatif²⁹. Elle fut utilisée pour la première fois par les soldats américains durant la guerre du Vietnam³⁰, mais on en évita rapidement l'emploi en raison de ses effets secondaires : elle provoque des sentiments proches d'une mort imminente.

Les vingt dernières années ont révolutionné les connaissances en matière de pharmacologie de la kétamine. David Collingridge a découvert en 1980 que l'activation du récepteur NMDA (N-Méthyl-D-aspartate) du glutamate était

impliquée dans la plasticité synaptique. Son inhibition non compétitive par la kétamine³¹ observée pour la première fois par l'équipe de David Lodge au début des années 1980 a entraîné de grandes avancées dans la physiopathologie de l'hyperalgésie³². La compréhension du rôle des récepteurs NMDA a conduit à un changement de paradigme dans la prise en charge de la douleur peropératoire et de la douleur chronique et a un retour de la kétamine en tant que médicament qualifié d'anti-hyperalgésique.

- La kétamine interagit avec plusieurs récepteurs :
 - NMDA (blocage non compétitif) : Hippocampe et cortex pré-frontal et corne postérieure moëlle
 - Opiacés (kappa)
 - Muscarinique
 - Monoaminergique

La kétamine est souvent décrite comme une " drogue unique " car elle présente des propriétés hypnotiques (favorise le sommeil), analgésiques (soulage la douleur) et amnésiantes (perte de mémoire à court terme). Elle entraîne une anesthésie particulière, dite dissociative, par diminution de l'activité au niveau du néocortex et des structures sous-corticales (thalamus) et par augmentation de l'activité au niveau du système limbique et de la substance réticulée. Les mécanismes exacts sont complexes³³, mais cet état "cataleptique" comporte une hypertonie musculaire et la persistance d'activités motrices, un nystagmus typique, une mydriase, avec conservation des réflexes cornéen et photomoteur.

Cet état anesthésique est caractérisé par une analgésie prolongée et profonde, une sensation de perte de conscience qui se traduit plus par une déconnexion du patient que par un sommeil véritable, la conservation des

réflexes pharyngés et laryngés, le maintien ou une discrète augmentation du tonus musculaire, ainsi qu'une stimulation cardiovasculaire et respiratoire.

Aucun autre médicament utilisé en pratique clinique ne combine ces trois caractéristiques importantes en même temps.

La kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA. En bloquant l'ouverture des canaux calciques contrôlés par ces récepteurs, elle empêche les effets stimulants du glutamate et de l'aspartate. Sur le plan clinique, cet antagonisme réduit la douleur nociceptive. A noter que cet effet analgésique n'est pas affecté par l'administration de naloxone, un antagoniste des opioïdes.

La kétamine est soluble dans l'eau et dans les lipides, ce qui lui permet d'être administrée facilement par différentes voies tout en traversant rapidement la barrière hémato-encéphalique. La molécule est oxydée par le système du cytochrome P-450 en métabolites actifs, essentiellement la norkétamine (N-déméthylation), mais aussi la déhydronorkétamine et l'hydroxynorkétamine. La clairance d'élimination est élevée, égale au débit sanguin hépatique et dépend donc de ce débit et non de la clairance intrinsèque. On obtient ainsi une demi-vie d'élimination de deux à trois heures. Contrairement à la voie parentérale, les voies orale et rectale sont soumises à l'effet de premier passage du foie qui reflète une biodisponibilité de 10 à 20%.

❖ **Les voies d'administration de la kétamine :**

Cet agent a été administré par injection intramusculaire, goutte-à-goutte intraveineux et injection en bolus, solution intranasale, solution rectale et par voie oral.

1. Intraveineuse (IV) : la kétamine est injectée directement dans une veine. Cette voie d'administration est la plus couramment utilisée pour les anesthésies et les applications médicales urgentes.
2. Intramusculaire (IM) : la kétamine peut être injectée dans un muscle pour produire une anesthésie plus lente mais plus durable.
3. Endonasale : la kétamine peut être administrée par voie nasale en inhalant un spray. Cette voie d'administration est plus récente et utilisée pour les applications à court terme.
4. Orale : la kétamine peut être prise par voie orale sous forme de comprimé ou de liquide pour le traitement de la dépression et d'autres troubles mentaux.

Il est important de noter que la voie d'administration de la kétamine dépendra de l'objectif thérapeutique et de la condition à traiter. Il est important de suivre les instructions du médecin traitant et de respecter les doses recommandées pour une utilisation sûre et efficace de la kétamine.

La figure 3 décrit les voies d'administration de la kétamine.

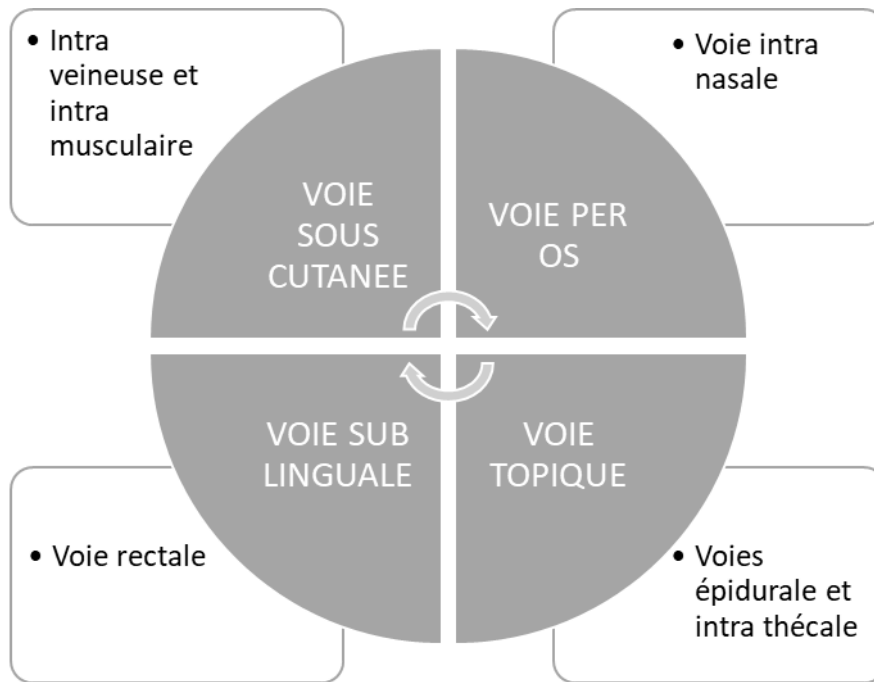


Figure 3: Les voies d'administration de la kétamine

La kétamine possède une structure chirale composée de deux isomères optiques, la S-cétamine et la R-ketamine, en raison d'un atome de carbone asymétrique en position C2. (Figure 4)

Pour l'usage humain, le racémate et la S-cétamine sont disponibles commercialement sous forme de sels HCl, tous deux solubles dans l'eau.

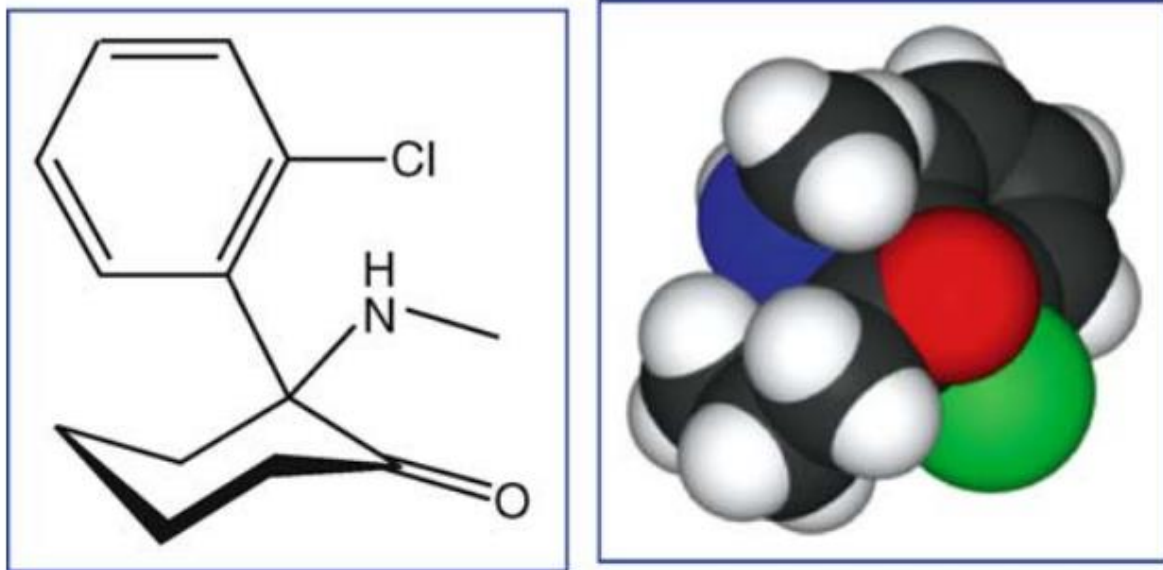


Figure 4: Structure chimique de la kétamine

❖ **Analgesie et prévention de l'hyperalgésie postopératoire :**

De nombreuses études cliniques ont été publiées qui suggèrent que la kétamine a propriétés analgésiques à court terme. La kétamine est également utile comme adjuvant dans la gestion multimodale de la douleur aiguë périopératoire pour améliorer le traitement de la douleur et elle réduit les effets secondaires des opioïdes.

Environ 10 à 50 % des patients souffrent de douleurs persistantes après une intervention chirurgicale. La douleur prolongée après des amputations, des thoracotomies et des mastectomies est habituellement causée par une lésion nerveuse iatrogène. Les lésions chirurgicales provoquent la dépolarisation des neurones de la corne postérieure et activent ainsi le récepteur NMDA, ce qui entraîne des phénomènes de plasticité synaptique et une sensibilisation centrale³⁴.

En raison de sa capacité à bloquer les récepteurs NMDA et à diminuer par la suite la sensibilisation centrale, l'utilisation de la kétamine périopératoire a gagné en popularité. L'utilisation de la kétamine périopératoire a suscité l'intérêt pour la prévention de la douleur chronique post-chirurgicale.

Matériels et méthodes

I. TYPE DE TRAVAIL :

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

Cette étude vise à déterminer l'effet de la kétamine en peropératoire sur l'incidence de la douleur aiguë et chronique, après chirurgie carcinologique du sein.

La durée du travail était de 6 mois, allant du 1er mars au 6 septembre 2021.

II. CRITERES D'INCLUSION :

- Être âgé de 18 ans ou plus et de moins de 70ans.
- Avoir donné par écrit un accord pour l'utilisation des données personnelles et médicales
- Avoir un statut physique de classe I ou II de l'American Society of Anesthesiologists (Score ASA)
- Ayant subi une mastectomie totale modifiée unilatérale élective avec dissection des ganglions lymphatiques axillaires (intervention de Patey modifiée) à but curatif pour une pathologie carcinologique mammaire, réalisée au bloc opératoire du Pôle gynéco mammaire de l'INO, sans reconstruction mammaire.

III. CRITERES D'EXCLUSION :

- Les patientes ayant exprimé leur refus de participer à l'étude.
- Les patientes incapables d'exprimer leur consentement à la participation à l'étude.
- Patientes de classe ASA supérieure à II.
- Les patientes souffrant d'allergies connues à la kétamine ou a ses excipients.
- Les patientes atteintes d'obésité morbide, c'est-à-dire ayant un indice de masse corporelle supérieur à 40 Kg/m².
- Les patientes consommant des opioïdes de manière chronique.
- Les patientes incapables d'utiliser le dispositif d'analgésie contrôlé par le patient.
- Les patientes souffrant de douleur préopératoire.
- Les patientes ayant des antécédents de neuropathie ou de pathologie neurologique.

IV. PROTOCOLE DE RECHERCHE :

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 se tient pour discuter de la pertinence d'une intervention chirurgicale.
- 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)
- Avant l'opération, le patient doit se rendre en consultation pré-anesthésique (CPA) pour obtenir l'accord définitif de l'équipe d'anesthésie et de chirurgie.
- Planification de la chirurgie au sein de la cellule de programmation .
- Le patient est ensuite hospitalisé et l'opération est effectuée selon le planning établi.

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

a. Pré sélection :

Pour recruter les participantes à notre étude, nous avons mis en place un processus de pré-sélection qui consiste à étudier les propositions d'interventions chirurgicales en identifiant les patientes prévues pour subir une : « **mastectomie radicale modifiée avec curage axillaire** ».

Avant la consultation pré-anesthésique, une étude des dossiers médicaux informatiques des patientes a été réalisée pour exclure celles qui présentaient des critères d'exclusion.

Les patientes qui ont été maintenues sur la liste ont été considérées comme pré-sélectionnées.

b. Éligibilité :

Lors de la consultation pré-anesthésique, ces patientes ont été examinées et informées sur le projet d'étude, ainsi que sur les informations relatives à l'étude interventionnelle. À ce moment-là, leur consentement a été obtenu ;

Ces patientes étaient considérées comme éligibles pour être incluses dans l'étude.

c. Inclusion :

La veille de l'intervention, lors de la visite pré-anesthésique, l'éligibilité et le consentement éclairé de la patiente ont été confirmés.

Une fois l'intervention réalisée, la patiente était considérée comme ayant été incluse dans l'étude.

V. PROTOCOLE D'ANESTHESIE :

Toutes les patientes ont bénéficié de la même méthode d'anesthésie générale et de technique chirurgicale lors de leur opération. Pendant l'intervention, un moniteur Philips MX700 a été utilisé pour surveiller les signes vitaux de chaque patiente, y compris l'électrocardiographie, la pression artérielle non invasive, la saturation pulsée en oxygène et l'indice bi-spectral (BIS) grâce au module M-BIS du moniteur Datex-Ohmeda S/5 basé à Helsinki, en Finlande. De plus, un monitoring de la curarisation a été ajouté à l'appareil de surveillance grâce au module NMT-Philips.

L'infirmière anesthésiste a inséré une ligne intraveineuse de calibre 22 gauges et a commencé une perfusion intraveineuse de sérum physiologique isotonique à un débit de 0,5 ml/kg/h. Après une période de pré-oxygénation à l'aide d'un masque facial pendant 3 minutes, les anesthésistes ont effectué une induction anesthésique en utilisant du propofol intraveineux à une dose de 2,5 mg/kg, du fentanyl à une dose de 1 µg/kg et du bromure de rocuronium à une dose de 0,6 mg/kg. L'intubation endotrachéale a été réalisée après la vérification de l'absence de réponse à la stimulation du nerf facial via la technique de train de quatre.

Chaque patiente recevait une dose de 4 mg d'ondansétron par voie intraveineuse, 4 mg de dexaméthasone et 100 mg de kétoprofène par voie intraveineuse pour soulager les nausées et assurer l'analgésie postopératoire.

Chaque patiente recevait du sévoflurane pour maintenir l'anesthésie, à une dose équivalente à une concentration alvéolaire minimale (CAM), en utilisant un mélange de 50% d'oxygène et d'air à un débit de gaz frais de 3 litres par minute. La dose de CAM était ajustée pour maintenir la valeur de l'indice bispectral (BIS) 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, suivie d'une perfusion continue d'entretien à l'aide d'une seringue auto-pulsée à une dose de 0,2 mg/kg/h, débutant après 5 minutes. La perfusion a été arrêtée 30 minutes avant le réveil de la patiente.

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

Les anesthésistes ont administré du fentanyl par voie intraveineuse à une dose de 0,5 µg/kg si la fréquence cardiaque ou la pression artérielle des patientes ont augmenté de plus de 20 % par rapport aux mesures de base.

À la fin de la fermeture cutanée, l'administration des agents anesthésiques inhalés était interrompue. De plus, une dose d'atropine de 0,1 mg/kg et de néostigmine de 0,5 mg/kg était administrée par voie intraveineuse pour inverser le blocage neuromusculaire, dès que le curamètre montrait 4 réponses récupérées au train de quatre à l'adducteur du pouce.

Une fois extubées avec succès, toutes les patientes étaient transférées dans la salle de réveil postopératoire, où elles recevaient une supplémentation en oxygène de 2 L/min par une canule nasale, pendant une durée de 20 minutes.

Après la période de supplémentation en oxygène de 20 minutes, les patientes étaient surveillées sans apport supplémentaire d'oxygène pendant 10 minutes. Si leur saturation périphérique en oxygène était supérieure ou égale à 94%, elles étaient autorisées à retourner dans leur chambre dès que leur score d'Aldrette atteignait 12/12.

L'analgésie postopératoire comportait dans les 2 groupes :

- Avant la fin de l'intervention, une perfusion intraveineuse de 1g de paracétamol était administrée.
- Pour une période de 72 heures, 100 mg de Kétoprofène étaient pris par voie orale sous forme d'un comprimé toutes les douze heures.
- Une perfusion intraveineuse de morphine était administrée à l'aide d'un dispositif PCA. Ce dispositif permettait au patient de recevoir une dose de bolus de 1 mg à la demande en appuyant sur un bouton, avec un temps de verrouillage de 10 minutes, sans perfusion basale, et avec une dose maximale horaire de 6 mg pendant une période de 48 heures. Ce dispositif PCA enregistrerait toutes les demandes, qu'elles aient été satisfaites ou non, ainsi que les temps d'enclenchement. Il était destiné à servir d'analgésie de secours.

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 faisaient l'objet d'une évaluation régulière pour détecter la présence et l'intensité de la douleur, les nausées et les vomissements postopératoires, ainsi que les effets indésirables des traitements tout au long de leur séjour à l'hôpital. Elles étaient également convoquées pour un examen clinique complet et une évaluation de la douleur trois mois après l'opération.

VI. RECUEIL DES DONNEES :

- **Cliniques** : âge (années), poids (en kg), taille (en cm), index de masse corporelle (en kg/m²).
- **Antécédents** : grossesse, douleur intense, tabagisme, chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie, comorbidités.
- **Les scores** : le score ASA, le score Apfel, score OMS
- **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, hyperalgésie, consommation morphinique, douleur chronique à 3 mois, complications post opératoires, infection du site opératoire, reprise chirurgicale.

a. 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) :
 - 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.

VII. ANALYSE STATISTIQUE :

L'étude des données recueillies a été descriptive. Les valeurs quantitatives ou qualitatives ont été présentées sous forme de paramètres de position et de dispersion, tels que la moyenne +/- écart-type ou la médiane [quartiles], ainsi que l'effectif et la fréquence.

Après avoir effectué une étude descriptive des données, une analyse univariée a été réalisée pour évaluer les facteurs de risque associés à la survenue d'une douleur chronique post-chirurgicale. L'analyse univariée a été effectuée en utilisant un test du chi-carré (ou un test exact de Fisher si l'effectif théorique d'une variable est inférieur à 5) pour les données qualitatives et en utilisant le test t de Student ou le test U de Mann Whitney en fonction des résultats de l'étude descriptive.

Une analyse multivariée a été réalisée par une régression multivariée.

Toutes les variables avec un p inférieur 0,2 ont été incluses dans l'analyse. Une valeur de p inférieure 0,05 a été considérée comme étant statistiquement significative. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Jamovi.



Résultats

I. POPULATION ETUDIEE :

Ce projet de recherche a démarré le recrutement des patients en 2021, afin de respecter le protocole d'étude décrit en haut, nous avons programmé une durée globale de 6 mois, allant du 1^{er} mars au 6 septembre 2021. Durant cette période, 179 patientes ont été opérées pour une chirurgie mammaire carcinologique à visée curative au bloc opératoire du pôle gynéco-mammaire de l'Institut Nationale d'Oncologie.

Au total, nous avons colligé 169 patientes, 10 d'entre elles ont été soit perdues de vue, soit non suivies.

Cette étude est répartie en 2 groupes :

- Groupe kétamine
- Groupe témoin

La figure 3 décrit le Flow chart de l'étude.

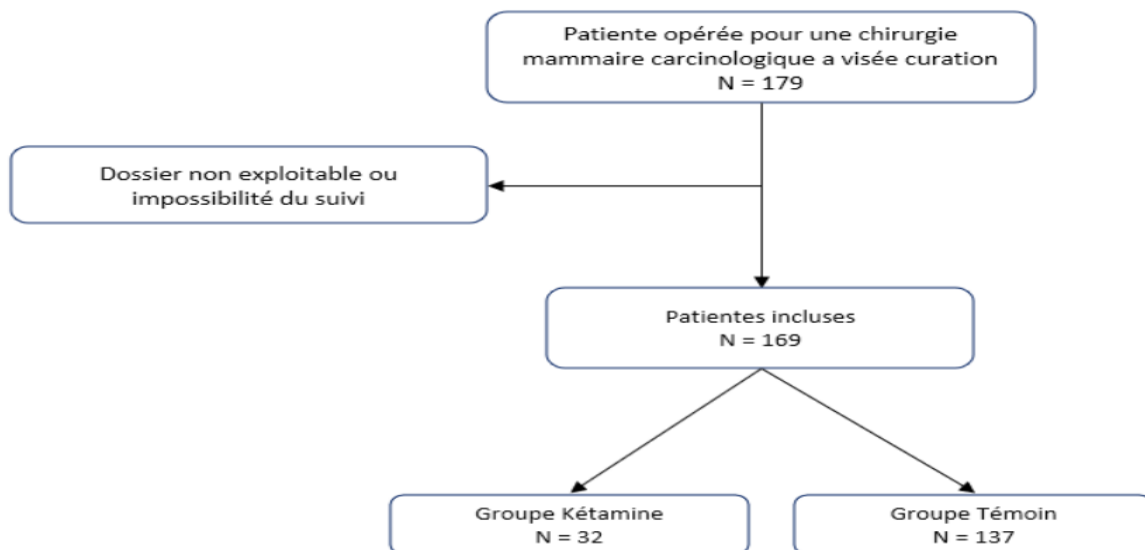


Figure 5: Flow chart de l'étude

II. ETUDE DESCRIPTIVE :

Ce tableau décrit les caractéristiques de 169 patientes. Toutes les patientes incluses dans l'étude étaient par définition de sexe féminin, d'âge médian de 49 ans avec des extrêmes d'âge de 41 à 60 ans. Elles étaient majoritairement en surpoids avec un IMC médian à 28,3 kg/m², avec une fourchette allant de 24 à 33,7 kg/m²), 2 patientes étaient enceintes.

La majorité des patientes étaient en bon état général (119 patientes, soit 70,4%, ont un score de 1 et 50 patientes, soit 29,6%, ont un score de 2). Elles ne présentaient pas d'habitudes toxiques. À noter que seulement 1,8% des patientes étaient fumeuses.

Le score Apfel est utilisé pour évaluer le risque de vomissements postopératoires et la plupart des patientes ont un score compris entre 0 et 2 (79 patientes, soit 53,7%, ont un score de 1 et 46 patientes, soit 31,3%, ont un score de 2).

Enfin, 23 patientes, soit 16,7% rapportaient des antécédents de douleur intense.

Les détails des données démographiques et comorbidités sont développés dans le tableau 2.

Tableau 2: Données démographiques et comorbidités des patientes

Caractéristiques	n (169)
Age (années)	49 [41 ; 60]
IMC (kg/m ²)	28,3 [24 ; 33,7]
Tabagisme	3 (1,8)
Grossesse	2 [0 ; 3]
Score ASA :	
1	119 (70,4)
2	50 (29,6)
Score Apfel :	
0	0 (0)
1	79 (53,7)
2	46 (31,3)
3	13 (8,8)
4	9 (6,1)
ATCD douleur intense	23 (16,7)

Données Exprimées en Effectif (%), sauf * : exprimées en Médiane [Quartiles]

Concernant les agents anesthésiques utilisés, l'hypnotique administré était le Fentanyl à dose de 100 µg.

L'hypnotique administré était le propofol à dose de 230 µg.

Les agents anesthésiques utilisés en peropérateur sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3: Données Anesthésiques peropérateur (agents anesthésiques)

Caractéristiques	Total
Dose opioïde peropérateur (Fentanyl en µg)	100 [50 ; 100]
Dose cumulée en propofol (mg)	230 [188 ; 272]

Données Exprimées en Effectif (%), sauf * : exprimées en Médiane [Quartiles]

En ce qui concerne l'évaluation postopératoire de la douleur aiguë, la médiane de la douleur signalée par les patientes au réveil en salle de surveillance post interventionnelle au repos était de 3 sur 10.

Au repos, la médiane de la douleur est constante à 2/10 durant les premières 18H puis commence à diminuer pour se stabiliser de H24 à H48 à 1/10.

Au mouvement, la médiane de la douleur a connu une ascension durant les premières 6H allant de 4/10 jusqu'à 6/10 puis un déclin de H12 à H24 avant de se stabiliser à 1/10 jusqu'à 48H.

La description de la douleur et ses sites durant les premières 24 h sont détaillés dans le tableau 4.

Tableau 4: Description de la douleur postopératoire aiguë

Caractéristiques	n (169)
Au réveil en SSPI au repos	3 [3, 4]
A h3 :	
Au repos	2 [1,3]
Au mouvement	4 [2,5]
A h6 :	
Au repos	2 [2,4]
Au mouvement	6 [3,4]
A h12 :	
Au repos	2 [1,4]
Au mouvement	4 [3,5]
A h18 :	
Au repos	2 [1,3]
Au mouvement	3 [2,5]
A h24 :	
Au repos	1 [1,2]
Au mouvement	2 [1,3]
A h36 :	
Au repos	1 [1,2]
Au mouvement	1 [1,1]
A h48 :	
Au repos	1 [0,1]
Au mouvement	1 [1,2]

Données Exprimées en Effectif (%), sauf * : exprimées en Médiane [Quartiles]

Ce tableau décrit les diverses caractéristiques d'une intervention chirurgicale, telles que la mastectomie et le curage ganglionnaire.

99.4% des patientes de notre étude ont bénéficié d'une mastectomie, la taille de la tumeur était >2 cm chez la majorité des patientes soit 80.9%, avec un côté gauche dominant chez 95 patientes soit 61,7%.

L'atteinte ganglionnaire était majoritairement étendue à l'étage 2 de Berg avec une moyenne de 72.7% tandis que l'étage 1 et 3 avait une moyenne respective de 12.9 % et 14.4 %.

Le nerf de Charles Bell était visualisé en peropératoire chez 15 patientes.

Sur 169 patientes, 159 n'ont pas eu de complications postopératoires soit 94.1%, tandis que 10 patientes en ont eu, notamment 3 cas d'hématome et 3 cas d'infection au site chirurgical. 2 patientes ont eu droit à une reprise chirurgicale.

137 patientes n'ont pas reçu de kétamine pendant la chirurgie, tandis que 32 l'ont reçu soit 18,9% des patientes.

Le type du geste chirurgical et leur détail sont développés dans le tableau 6.

Tableau 5: Données chirurgicales péri opératoires

Caractéristiques :	Valeur
Mastectomie :	169(99,4)
Curage :	169(100)
Taille de la tumeur :	
<2cm	29 (19,1)
>2cm	123 (80,9)
Cote :	
Droit	57(37)
Gauche	95(61,7)
Les deux	2(1,3)
Stade Berg :	
1	18 (12,9)
2	101 (72,7)
3	20 (14,4)
Visualisation peropératoire du nerf de Charles Bell :	15 (9,8)
Complication postop :	
Non	159 (94,1)
Oui	10 (5,9)
Hématome :	3 (1,8)
Infection site opératoire :	3 (1,8)
Reprise chirurgicale	2 (1,2)
Iso sup	2 (1,2)
Iso prof	3 (1,8)
Kétamine peropératoire :	
Non	137 (81,1)
Oui	32 (18,9)

Données Exprimées en Effectif (%), sauf * : exprimées en Médiane [Quartiles]

Au cours du réveil post-opératoire 24.9% des patientes ont eu au moins un épisode de nausée vomissement en salle de surveillance post opératoire, traités par des antagonistes de la sérotonine (sétrons) chez 88 patientes soit 55,7%.

17.2% des patientes étaient anxieuses tandis que 10.1 % avaient des hallucinations.

Une minorité de patientes soit 17.2% avaient besoin de morphine de secours au réveil avec une dose médiane à 4 mg avec une fourchette allant de 3mg à 6,5mg.

Les effets indésirables au réveil ainsi que les traitements reçus sont cités dans le tableau 6.

Tableau 6: Effets indésirables postopératoires (au réveil)

Caractéristiques	Valeur
NVPO en SSPI	42 (24,9)
Anxiété	29 (17,2)
Hallucination	17 (10,1)
Traitement anti émétiques en per-opératoire : (sétrons)	88 (55,7)
Morphine rescue	29 (17,2)
Dose de morphine total (mg)	4 [3 ; 6,5]

Données Exprimées en Effectif (%), sauf * : exprimées en Médiane [Quartiles]

La valeur médiane des douleurs signalées par les patientes durant les 24 dernières heures était de 3 sur 10, tandis que plus de 75% d'entre elles ont indiqué une douleur de 4 sur 10.

En ce qui concerne l'impact de la douleur sur leur qualité de vie, les réponses étaient généralement similaires, avec des valeurs médianes de 5 sur 10.

Les données concernant l'évaluation de la gravité de la douleur et son impact sur les activités quotidiennes des patientes sont détaillées dans le tableau 7.

Tableau 7: Brief Pain Inventory (BPI)

Caractéristiques :	n(169)
Q3 : douleur la plus intense ressentie pendant les dernières 24 heures	3 [2,4]
Q4 : douleur la plus faible ressentie pendant les dernières 24 heures	1 [0,2]
Q5 : douleur en général	2 [1,2]
Q6 : douleur en ce moment	3 [2,3]
Q8 : indiquer le pourcentage de soulagement obtenu	5 [4,8]
Q9 : comment, la semaine dernière, la douleur a gêné :	
9a : l'activité générale	4 [3,6]
9b : l'humeur	5 [3,6]
9c : la capacité à marcher	5 [4,6]
9d : le travail habituel	5 [4,6]
9e : les relations avec les autres	5 [4 ; 5,5]
9f : le sommeil	5 [4,6]
9g : le goût de vivre	5 [3,6]

Données Exprimées en Effectif (%), sauf * : exprimées en Médiane quartiles]

Les données montrent que 46 participants (27,2%) avaient un score DN4 positif, indiquant qu'ils souffraient de douleur neuropathique.

20 participantes (11,8%) ont signalé une hyperalgésie postopératoire précoce, c'est-à-dire une sensibilité accrue à la douleur.

56 participantes (33,1%) ont signalé une douleur aiguë sévère et 70 participantes (41,4%) ont signalé une douleur chronique 3 mois après la procédure.

Les données de l'hyperalgésie postopératoire sont développées dans le tableau 8.

Tableau 8: Evaluation postopératoire de l'hyperalgésie

Caractéristiques	Valeur
Score DN4 positif	46 (27,2)
Hyperalgésie post-opératoire précoce	20 (11,8)
Douleur aiguë sévère	56 (33,1)
Douleur chronique a 3 mois	70 (41,4)

Données Exprimées en Effectif (%), sauf * : exprimées en Médiane [Quartiles] ;
DN4 : test Douleur neuropathique 4

III. ETUDE ANALYTIQUE :

1. Analyse uni variée :

Ce travail porté sur une étude comparative de la douleur post opératoire chronique entre 2 groupes ; d'un côté, celui recevant de la kétamine en peropératoire et d'un autre, le groupe contrôle.

Le 1^{er} groupe était composé de 137 patientes tandis que le 2^{ème} groupe était constitué 32 malades (comme illustré dans la figure 5). Les caractéristiques démographiques, épidémiologiques, algiques et anesthésiques des deux groupes ont été comparées.

Toutes les patientes étaient de sexe féminin, pour le groupe kétamine, la moyenne d'âge était de 56 ans comparée à 47 ans pour le groupe contrôle. Elles étaient en surpoids corporel dans les 2 groupes avec un IMC moyen de 25.9 kg /m pour le groupe kétamine et 29.3 kg /m pour le groupe contrôle. Deux (2) patientes dans le groupe de Kétamine étaient tabagiques contre une patiente (1) dans le groupe contrôle.

L'évaluation de l'état de santé des patientes avait conclu à un score d'ASA compris entre 1 et 2 avec une moyenne respective de 56.2% et 43.8% pour le groupe kétamine et 73.7% et 26.3% pour le groupe contrôle.

En ce qui concerne l'évaluation du score d'APPFEL, la majorité des patientes ont obtenu un score de 1 avec une moyenne de 51.7% pour le groupe kétamine contre 54.2% pour le groupe contrôle, tandis que 41.4% avait un score de 2 pour le premier groupe contre 28.8% pour le second groupe et en fin 6.9% avait un score compris entre 3-4 pour le groupe kétamine contre 16.9% pour le groupe contrôle. Parmi ces patientes, environ 16% avaient des ATCDs de douleurs intenses pour les 2 groupes.

Les informations démographiques comparatives entre les deux groupes sont présentées dans le tableau 9.

Tableau 9: Comparaison des caractéristiques démographiques et comorbidités entre le groupe kétamine et le groupe contrôle.

Caractéristiques	Groupe kétamine	Groupe contrôle	P
Age	56 [44 ; 60]	47 [38,5 ; 60]	0,23
IMC	25,9 [23,2 ; 33,7]	29,3 [25,3 ; 33,7]	0,38
Tabagisme	1 (3,1)	2 (1,5)	0,47
Grossesse	2 [0 ; 3]	2 [0 ; 3]	0,94
Score ASA :			
-1	18 (56,2)	101 (73,7)	0,051
-2	14 (43,8)	36 (26,3)	
Score apfel :			
-1	15 (51,7)	64 (54,2)	0,31
-2	12 (41,4)	34 (28,8)	
-3	2 (6,9)	11 (9,3)	
-4	0 (0)	9 (7,6)	
ATCD douleur intense	4 (16,0)	19 (16,8)	0,92

Tableau 10: Comparaison de la douleur postopératoire aiguë
entre le groupe kétamine et le groupe contrôle

Caractéristiques	GRUPE CONTROLE	GRUPE KETAMINE	P
Au réveil en SSPI au repos	3 [3 ; 4]	3 [1 ; 3]	<0,001
A h3 :			
Au repos	2 [1 ; 3]	2 [1 ; 2]	0,20
Au mouvement	4 [3 ; 5]	4 [3 ; 4]	0,001
A h6 :			
Au repos	3 [2 ; 4]	2 [1 ; 2]	0,001
Au mouvement	4 [3 ; 4]	2 [2 ; 4]	0,008
A h12 :			
Au repos	2 [1 ; 4]	2 [1 ; 3]	0,28
Au mouvement	4 [3 ; 5]	4 [3 ; 4]	<0,001
A h18 :			
Au repos	2 [1 ; 3]	1 [1 ; 3]	0,26
Au mouvement	3 [2 ; 5]	4 [2,50 ; 5]	0,61
A h24 :			
Au repos	1 [1 ; 1]	1 [1 ; 1]	0,91
Au mouvement	2 [1,75 ; 3]	2 [1 ; 1,75]	0,31
A h36 :			
Au repos	1 [1 ; 1]	2 [1 ; 2]	0,62
Au mouvement	1 [1 ; 2]	1 [1 ; 1]	0,47
A h48 :			
Au repos	1 [1 ; 1]	1 [0 ; 1]	0,78
Au mouvement	1 [1 ; 2]	1 [1 ; 1]	0,86

Données Exprimées en Effectif (%), sauf * : exprimées en Médiane [Quartiles]

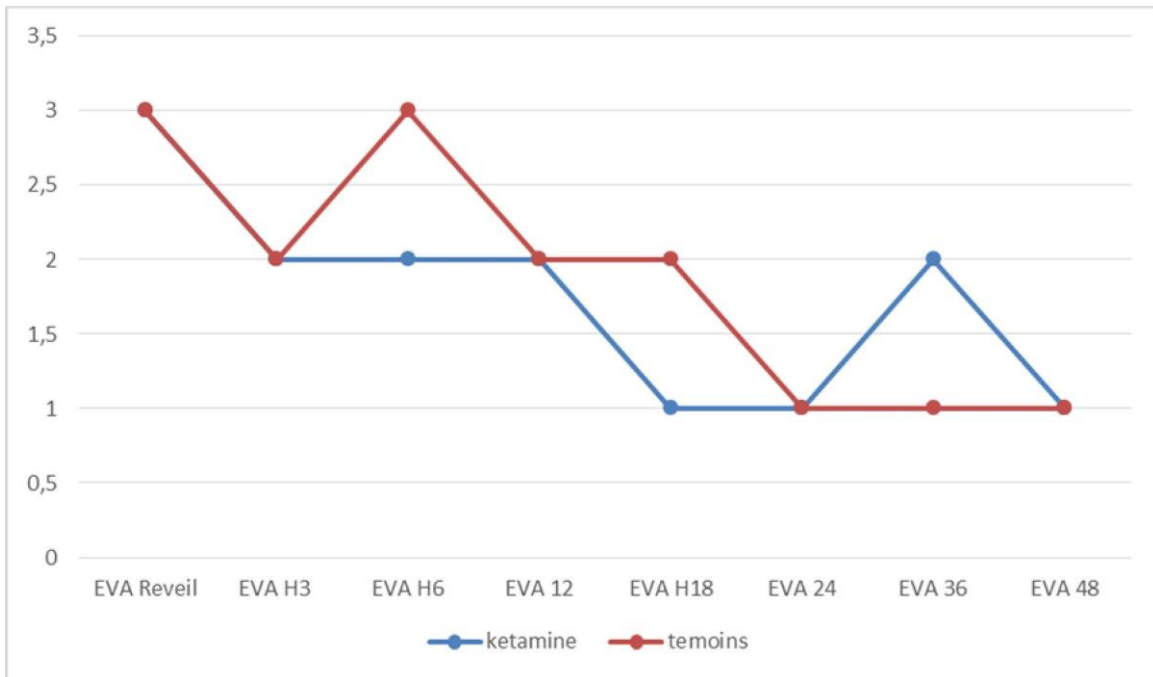


Figure 6: EVA au repos des deux groupes sur les 48 H d'hospitalisation

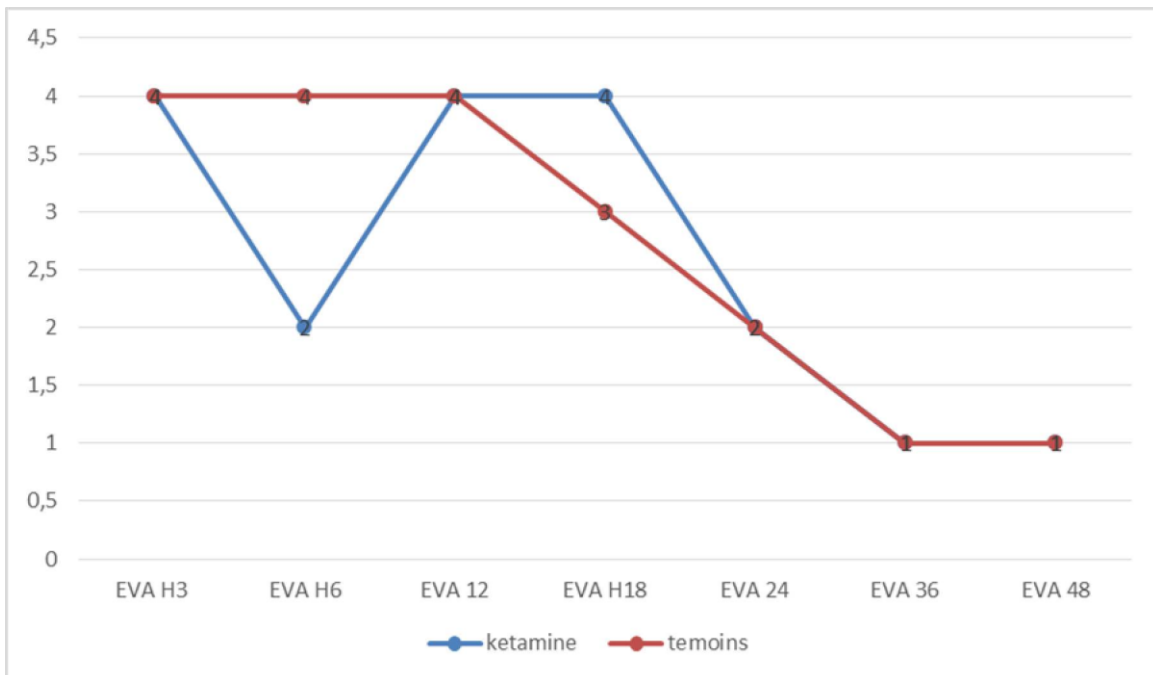


Figure 7: EVA au mouvement des deux groupes sur les 48 H d'hospitalisation

Toutes les patientes ont subi une mastectomie totale modifiée unilatérale élective avec dissection des ganglions axillaires (intervention de Patey modifiée).

En ce qui concerne le groupe kétamine, 20% avait une tumeur d'une taille supérieure à 2 cm. Le curage ganglionnaire s'était étendu à l'étage 2 et 3 de Berg chez 72% des patientes tandis que l'étage 1 avait une moyenne respective de 9,6%. Le nerf de Charles Bells a été visualisé chez 5% des patientes.

Seulement 2 patientes ont connu des complications post opératoire, dont un hématome chez une patiente nécessitant une reprise chirurgicale.

Pour le groupe contrôle, l'étude s'est étendue sur 137 patientes ayant toutes bénéficiées d'une mastectomie avec curage, 80% des patientes avaient une tumeur dépassant les 2 cm, avec une moyenne d'atteinte ganglionnaire arrivant à l'étage 2 de berg de 76,3% contre seulement 9,6% pour l'étage 1 et 14% pour l'étage 3.

Le nerf de Charles Bells a été aperçu en peropératoire chez 10 patientes soit (8,1%). 5,6% ont connu des complications post opératoire : 2 patientes présentaient un hématome et 3 patientes une infection du site opératoire (1%) dont une a nécessité d'une reprise chirurgicale.

Le détail de la comparaison entre les deux groupes en ce qui concerne les déterminants mentionnés ci-dessus est détaillé dans le tableau 11.

Tableau 11: Comparaison des caractéristiques épidémiologique, algiques préopératoires et chirurgicales entre le groupe kétamine et le groupe contrôle

Caractéristiques	Groupe kétamine	Groupe contrôle	P
Mastectomie :	32(100)	137(100)	0,1
Curage :	32(100)	137(100)	0,1
Taille de la tumeur :			
<2cm	5 (15,6)	24 (20,0)	0,31
>2cm	27 (20,0)	96 (80,0)	
Cote :			
Droit	12	45	
Gauche	12	83	
Les deux	2	0	
Stade BERG :			
1	7(28)	11(9,6)	0,16
2	14(56)	87(76,3)	0,038
3	4(16)	16(14)	
Durée de chirurgie (min)	90 [64 ; 100]	105 [80 ; 105]	0,016
Visualisation peropératoire du nerf de Charles	5 (17,2)	10 (8,1)	0,14
Bell :			
Complication postop :			
NON	30(93,8)	129(94,2)	
OUI	2(6,2)	8(5,8)	0,53
-Hématome :	1(3,1)	2(1,5)	0,53
-Infection site opératoire :	0(0)	3(2,2)	
Reprise chirurgicale	1(3,1)	1(0,8)	0,35

En ce qui concerne les effets indésirables au réveil postopératoire, le nombre de patientes qui se plaignait était plus élevé dans le groupe kétamine.

L'incidence de l'anxiété postopératoire était similaire dans les deux groupes.

Le taux d'hallucinations postopératoires était plus élevé dans le groupe kétamine (15 %) que dans le groupe témoin (8,8 %), mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,2$).

Les résultats sont similaires pour les NVPO, avec une prévalence de 31% dans le groupe kétamine et de 23% dans le groupe témoin, mais la différence n'est pas statistiquement significative ($p=0,35$).

La consommation de morphine de secours au réveil avec une dose médiane à 4 mg a été comparable dans les deux groupes.

La comparaison du réveil postopératoire entre les deux groupes est présentée dans le tableau 12 et la figure 8.

Tableau 12: Comparaison du réveil postopératoire entre le groupe kétamine et le groupe contrôle

Caractéristiques	Groupe contrôle	Groupe kétamine	P
NVPO en SSPI	32 (23,4)	10 (31,2)	0,35
Anxiété	23 (16,8)	6 (18,8)	0,79
Hallucination	12 (8,8)	5 (15,6)	0,2
Traitement anti émétiques en per-opératoire : (sétrons)	69 (54,8)	19 (59,4)	0,64
Morphine rescue	25 (18,2)	4 (12,5)	0,44
Dose de morphine totale (mg)	4 [2,5 ; 7]	4 [3,25 ; 4,75]	0,69

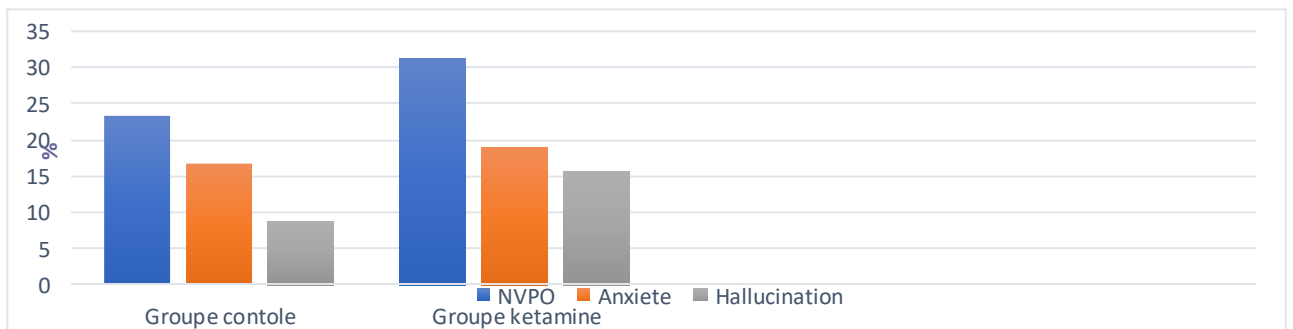


Figure 8: Incidence des effets secondaires dans les deux groupes en période postopératoire

Le groupe ayant reçu de la kétamine a montré une nette réduction de l'incidence de la douleur aiguë sévère par rapport au groupe témoin (6,2% contre 39,4%), avec une différence statistiquement significative ($p < 0,001$).

De plus, l'utilisation de la kétamine a permis de réduire l'incidence de la douleur chronique à 3 mois, avec une incidence de 18,8% dans le groupe kétamine contre 46,7% dans le groupe témoin, avec une différence également statistiquement significative ($p = 0,004$).

Tableau 13: Comparaison d'évaluation postopératoire de l'hyperalgésie entre le groupe kétamine et le groupe contrôle

Caractéristiques	Groupe contrôle	Groupe kétamine	P
DN4 positif	34 (24,8)	12 (37,5)	0,15
Hyperalgie postopératoire précoce	16 (11,7)	4 (12,5)	0,55
Douleur aiguë sévère	54 (39,4)	2 (6,2)	<0,001
Douleur chronique a 3 mois	64 (46,7)	6 (18,8)	0,004

Discussion

I. LA DOULEUR CHRONIQUE POST-CHIRURGICALE DANS LA CHIRURGIE DU SEIN :

La douleur chronique est une complication très connue de la chirurgie carcinologique du sein, elle présente des caractéristiques neuropathiques généralement attribuée à la lésion du nerf intercostobrachial (une branche cutanée de T1-T2) durant le curage ganglionnaire. Malgré la reconnaissance croissante de la douleur chronique et les efforts multidisciplinaires déployés pour prévenir cette complication, la fréquence des douleurs persistantes après une chirurgie mammaire reste élevée³⁵. La douleur chronique post chirurgicale du sein peut se manifester sous forme de douleur neuropathique caractérisée par des sensations de brûlure, de coup de couteau, d'étirement, une diminution de la sensibilité de la peau ou la perception d'un sein ou mamelon fantômes³⁶. La douleur chronique pouvant affecter gravement la vie quotidienne d'une patiente, elle est devenue un problème médical important.

Le syndrome douloureux post-mastectomie (PMPS) a récemment été étudié, avec un certain désaccord sur quels types de douleurs à inclure dans ce syndrome³⁷.

Les femmes qui subissent une chirurgie mammaire souffrent des douleurs à la paroi thoracique, au sein , ou au niveau de la plaie (de 11 à 57 %), des douleurs fantômes (de 13 à 24 %) et des douleur à l'épaule et au niveau du bras (de 12 à 51 %)³⁸.

Husted et al³⁸. ont documenté que sur 163 femmes ayant subi une mastectomie avec un curage ganglionnaire axillaire, 45% ont rapporté une douleur cicatricielle, 45% une douleur au niveau du bras, du cou ou de l'épaule, et seulement 21% étaient asymptomatique.

Dans une étude prospective, observationnelle, monocentrique réalisée dans un hôpital universitaire en Italie en 2021, l'incidence de douleur chronique dans une cohorte de 307 patientes subissant une chirurgie carcinologique du sein était de 28%.

Une étude prospective, randomisée, contrôlée contre placebo, a été menée sur une période de 16 mois dans le service d'anesthésie-réanimation du centre hospitalier universitaire Jean-Minjoz. L'incidence des douleurs chroniques postopératoires dans la chirurgie du sein est élevée, atteignant 45,3 %³⁹.

La prévalence du syndrome de la douleur post-mastectomie (PMPS) et ses caractéristiques cliniques ont été évaluées chez un groupe de patientes qui avaient subi une mastectomie pour un cancer du sein au Département de chirurgie de l'Hôpital universitaire du sud du Danemark à Odense, entre le 1er mai 2003 et le 30 avril 2004 sur un échantillon de 258 patientes. L'incidence de la douleur était de 23,9 %⁴⁰.

Dans une autre étude antérieure observationnelle, prospective, descriptive et analytique mono centrique, à l'Institut national d'oncologie (INO), a constaté une incidence élevée de douleurs chroniques post-chirurgie carcinologique du sein, atteignant 39,1%. Parmi ces patientes, 50,8% ont signalé des douleurs aiguës sévères au cours des 24 premières heures suivant l'opération, et 54,2% ont présenté une hyperalgésie postopératoire précoce nécessitant l'administration de morphine en complément. En outre, 49,5% de ces patientes avaient un score DN4 supérieur à 1 à 48 heures. Dans notre étude, la médiane du score DN4 chez nos patientes était de 3/10 à 48 heures.

Notre étude retrouve une incidence élevée des douleurs chroniques post chirurgie carcinologique du sein de 41,4% et conforme aux données de la littérature.

6,2% des participantes ont signalé des douleurs aiguës sévères au cours des premières 24 heures, tandis que 12,5% ont présenté une hyperalgésie postopératoire précoce nécessitant l'utilisation de morphine de secours. En outre, 37,5% des participants ont obtenu un score positif au test DN4.

Il existe différentes stratégies préventives pour la douleur chronique postopératoire, qui comprennent la modification de la technique chirurgicale, une bonne gestion de la douleur peropératoire et une intervention psychologique préopératoire ciblant les facteurs de risque psychosociaux et cognitifs.

L'implication de l'anesthésiste-réanimateur est essentielle dans cette démarche. Diverses méthodes d'anesthésie et/ou d'analgésie ont été proposées pour tenter de prévenir la douleur chronique après la chirurgie mammaire carcinologique. Notre étude s'inscrit dans cette approche préventive, où nous évaluons l'effet de l'utilisation de la kétamine per-opératoire dans cette indication, à travers une étude comparative prospective menée auprès de femmes marocaines ayant subi une intervention chirurgicale pour un cancer du sein.

II. FACTEURS PREDICTIFS DE CETTE DCPC :

Il existe de nombreux facteurs prédictifs de la chronicisation de la douleur post-opératoire après une chirurgie mammaire pour cancer. Dans la littérature on retrouve plusieurs études ont identifié divers facteurs de risque tels que : un jeune âge, une chirurgie trop invasive, la radiothérapie après la chirurgie, une douleur aiguë post-opératoire sévère et l'anxiété pré-opératoire.

Peu d'études prospectives ont permis d'identifier les facteurs de risque de la douleur chronique après une chirurgie carcinologique du sein.

- **Facteurs liés au patient :**

- **Facteurs démographiques :**

Le jeune âge est un facteur de risque régulièrement cité (Macdonald et al.⁴¹ 2005 ; Bruce et al.⁴², 2014 ; Mejdahl et al.⁴³, 2013) non seulement pour le PMPS dans la période post-chirurgicale immédiate, mais aussi jusqu'à 9 ans après le traitement (Macdonald et al., 2005). La raison pour laquelle le jeune âge prédit le PMPS n'est pas claire. Plusieurs mécanismes ont été proposés, notamment la probabilité accrue d'avoir une tumeur de grade histopathologique plus élevé, la nécessité d'une utilisation accrue de la chimiothérapie adjuvante chez les patients plus jeunes, les différences dans le statut des récepteurs d'œstrogènes et la sensibilité moindre des récepteurs de la douleur chez les patients plus âgés (Bruce et al., 2014 ; Kroman et al.⁴⁴, 2000 ; Meijuan et al.⁴⁵ 2013). Dans une analyse de l'intensité de la douleur chronique, une chirurgie plus invasive, une radiothérapie après la chirurgie et une douleur postopératoire aiguë cliniquement significative ont chacune prédit indépendamment une douleur chronique plus intense 3 mois après la chirurgie. Plusieurs études ont démontré que les agents

de chimiothérapie utilisés dans le traitement du cancer du sein, comme (les taxanes), peuvent avoir des effets neurotoxiques et sont fortement liés à la chronicisation de la douleur⁴⁶.

Cependant, Gartner et al., n'ont trouvé aucune association entre l'âge et la sévérité de la douleur⁴⁷.

▪ **Douleur pré opératoire :**

L'existence d'un état douloureux préopératoire est également un facteur de risque de DMPS. En effet, la présence d'une douleur préexistante est peut-être le facteur prédictif le plus constant du développement d'une douleur postopératoire persistante (Katz et Seltzer, 2009)⁴⁸. Il est intéressant de noter que ce phénomène semble s'appliquer à la douleur, quel qu'en soit le type ou la localisation : les femmes qui souffrent de douleurs préexistantes sans rapport avec leur diagnostic de cancer du sein (comme des maux de tête ou des lombalgies) sont significativement plus susceptibles de développer une douleur chronique liée à leur chirurgie (Gartner et al., 2009)⁴⁷. Bien que cette dernière étude se soit concentrée sur les maux de tête et les lombalgies, il est probable que la vulnérabilité s'étende à d'autres douleurs chroniques préexistantes, y compris des pathologies aussi courantes que la fibromyalgie et les troubles temporomandibulaires. Cela dit, le risque de PMPS est encore plus élevé lorsqu'il existe une douleur préopératoire dans la zone à opérer (Andersen et al.⁴⁹, 2015 ; Langford et al.⁵⁰, 2015 ; Meretoja et al., 2014⁵¹, 2017⁵²). Le mécanisme qui explique cette vulnérabilité accrue n'est pas clair.

▪ Facteurs psychologiques :

Les facteurs de risque psychologiques sont fortement associés au PMPS. Une étude de cohorte transversale, menée avec un suivi moyen de 3 ans, a montré que l'anxiété, le catastrophisme (une réponse cognitive-affective négative à la douleur ; Quartana et al.⁵³, 2009), les troubles du sommeil et la somatisation étaient chacun indépendamment associés à la présence de PMPS, définie comme une intensité de la douleur > 3/10 (Belfer et al.⁵⁴, 2013). Plusieurs études prospectives ont examiné si l'anxiété était un facteur de risque causal ou, au contraire, un effet du PMPS, et ont trouvé des arguments en faveur de la première hypothèse. L'une d'entre elles a montré que l'anxiété prédisait à la fois la douleur aiguë et la douleur chronique après une chirurgie du cancer du sein (Katz et al.⁵⁵, 2005). Dans une autre étude, l'anxiété préopératoire (présente avant l'apparition de la douleur) prédisait à nouveau le PMPS (Meretoja et al.⁵¹, 2014). Une autre encore a constaté que l'anxiété affectait la sensibilité à la douleur en préopératoire et contribuait à la douleur postopératoire par ce mécanisme (Kaunisto et al.⁵⁶, 2013). Ces résultats, qui suggèrent que l'anxiété est un facteur de risque de douleur post-mastectomie, sont cohérents avec une littérature plus large impliquant d'autres types de chirurgie qui montre une association entre l'anxiété et la douleur chronique postopératoire (par exemple, Masselin- Dubois et al.⁵⁷, 2013). Bien que la dépression soit un peu moins étudiée que l'anxiété, des recherches ont montré qu'elle pouvait également être un facteur de risque de DSPP, un diagnostic de dépression après un traitement réussi du cancer du sein prédisait une douleur continue lors du suivi de 4 ans (Rief et al.⁵⁸, 2011). Par rapport au profil psychologique, Katz et al. ont prouvé que certains traits émotionnels, tels que l'anxiété et la dépression, étaient associés avec la douleur aiguë et que seule l'anxiété a maintenu cette position après une analyse multivariée⁵⁵.

Le catastrophisme est un facteur de risque bien documenté pour une mauvaise adaptation à la douleur chronique : les patients souffrant de douleur chronique qui présentent des niveaux élevés de catastrophisme sont plus susceptibles de présenter une dépression, une anxiété, une sensibilité à la douleur, une mauvaise réponse aux opioïdes et un handicap (Arnow et al.⁵⁹, 2011 ; Edwards et al.⁶⁰, 2011 ; George et al.⁶¹, 2008). Ce dernier être un prédicteur particulièrement fort du développement de la douleur chronique post-chirurgicale. En effet, il a été démontré que la catastrophisation de la douleur permet de prédire la douleur chronique après une chirurgie mammaire (Schreiber et al.⁶², 2013) et d'autres types de chirurgie (Pavlin et al.⁶³, 2005). De plus, il est prouvé qu'elle contribue, au-delà des effets de l'anxiété et de la dépression, à une mauvaise adaptation post-chirurgicale (Arnow et al.⁵⁹, 2011 ; Theunissen et al.⁶⁴, 2012). Cette dernière étude, une méta-analyse, a examiné la relation entre l'anxiété et le catastrophisme préopératoires par rapport au développement ultérieur de la douleur chronique. Alors que l'anxiété et le catastrophisme étaient toutes deux associées au développement de la douleur chronique, ce dernier prédisait de manière plus cohérente la chronicité de la douleur que l'anxiété.

- **Facteurs liés à la chirurgie :**

- **La nature de la chirurgie :**

La nature de la chirurgie joue un rôle important dans la prévalence de la douleur chronique post opératoire, La DCPC peut se rencontrer dans tous les types de chirurgie, cependant certaines sont plus à risque que d'autres tel est le cas dans la chirurgie mammaire avec une incidence allant de 24% à 84%.

La technique opératoire influence également l'apparition de cette douleur post opératoire. Grâce aux avancés récentes de la chirurgie mammaire, l'exérèse d'un ganglion sentinelle limitant le curage axillaire joue un rôle dans la

réduction de l'incidence de la DCPC. Par ailleurs, l'implant mammaire est plus exposé aux CCPC que la chirurgie de réduction.

La durée de la chirurgie ainsi que les reprises chirurgicales augmentent le risque d'apparition de la douleur.

▪ **Lésions nerveuses :**

Foley et ses collègues (Granek et al., 1984 ; Foley, 1987) ont décrit un syndrome distinct de douleur et d'anomalies sensorielles après une mastectomie qu'ils ont appelé syndrome douloureux post-mastectomie (SPPM). Dans ce syndrome, la douleur est généralement localisée au niveau de l'aisselle, de la partie médiane du bras et/ou de la paroi thoracique antérieure du côté affecté (Stevens et al.⁶⁵, 1995). L'atteinte du nerf intercostobrachial, qui peut survenir lors d'un curage ganglionnaire axillaire, a été considérée comme la cause la plus fréquente de PMPS. Par exemple, dans une série de 38 patientes qui avaient subi une mastectomie avec dissection des ganglions axillaires, une lésion du nerf intercostobrachial a été considérée comme la cause de la douleur chez sept des huit patientes présentant une douleur persistante à l'examen neurologique (Vecht⁶⁶, 1990).

Une autre preuve que le nerf intercostobrachial joue un rôle important dans la douleur post-mastectomie est fournie par une étude qui a comparé les résultats postopératoires de trois approches chirurgicales différentes du nerf intercostobrachial pendant une mastectomie radicale modifiée (Paredes et al.⁶⁷, 1990). Une sensation anormale était plus fréquente chez les patients dont le nerf intercostobrachial était sectionné à son origine sur la paroi thoracique que lorsque seules les branches axillaires étaient sectionnées (le tronc restant intact) ; la sensation était la plus normale chez les patients dont le nerf intercostobrachial était préservé.

III. ROLE DE LA KETAMINE :

La kétamine est un puissant médicament anesthésique et analgésique. Lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse pendant l'anesthésie chez l'adulte, la kétamine diminue l'intensité de la douleur postopératoire jusqu'à 48 heures, réduit la consommation cumulée de morphine sur 24 heures et retarde le délai avant la première demande d'analgésique de secours⁶⁸.

La kétamine est également utilisée comme adjuvant aux opioïdes dans le traitement de la douleur réfractaire chez les patients cancéreux⁶⁹, dans le traitement de la douleur neuropathique⁷⁰ et dans le traitement de la douleur postopératoire aiguë⁷¹.

Plusieurs études ont été réalisées dans ce sens pour évaluer l'effet de la kétamine dans la gestion de la douleur aiguë et chronique en postopératoire.

Une étude prospective a été réalisée à l'Institut du cancer du sud de l'Égypte ; Assiut University, a objective que l'utilisation périopératoire de la kétamine chez les patientes subissant une mastectomie radicale, a réduit la douleur postopératoire aiguë, la consommation de morphine et le développement de la douleur chronique post-chirurgicale, sans effets secondaires graves⁷².

Les patients ont été répartis en deux groupes de 20 patients chacun :

Groupe 1 (G1) : Groupe témoin dans lequel les patientes recevaient une perfusion I.V. de solution saline avant l'incision cutanée et pendant 24 heures après l'opération.

Groupe 2 (G2) : Dans lequel les patientes ont reçu un bolus I.V. préventif de 0,5 mg / kg de kétamine avant l'incision de la peau, suivi d'une perfusion continue (postopératoire immédiat) de 0,25 mg / kg par heure pendant 24 heures.

Cette étude a objective une réduction significative de l'EVA-R et de l'EVA-M ($p<0,05$), de la consommation totale de morphine ($p<0,01$) avec un retard significatif de la 1ère demande d'analgésique ($p<0,001$) à tous les points de temps dans le groupe kétamine.

Les variations du score EVA sont décrites dans la figure 9 et 10.

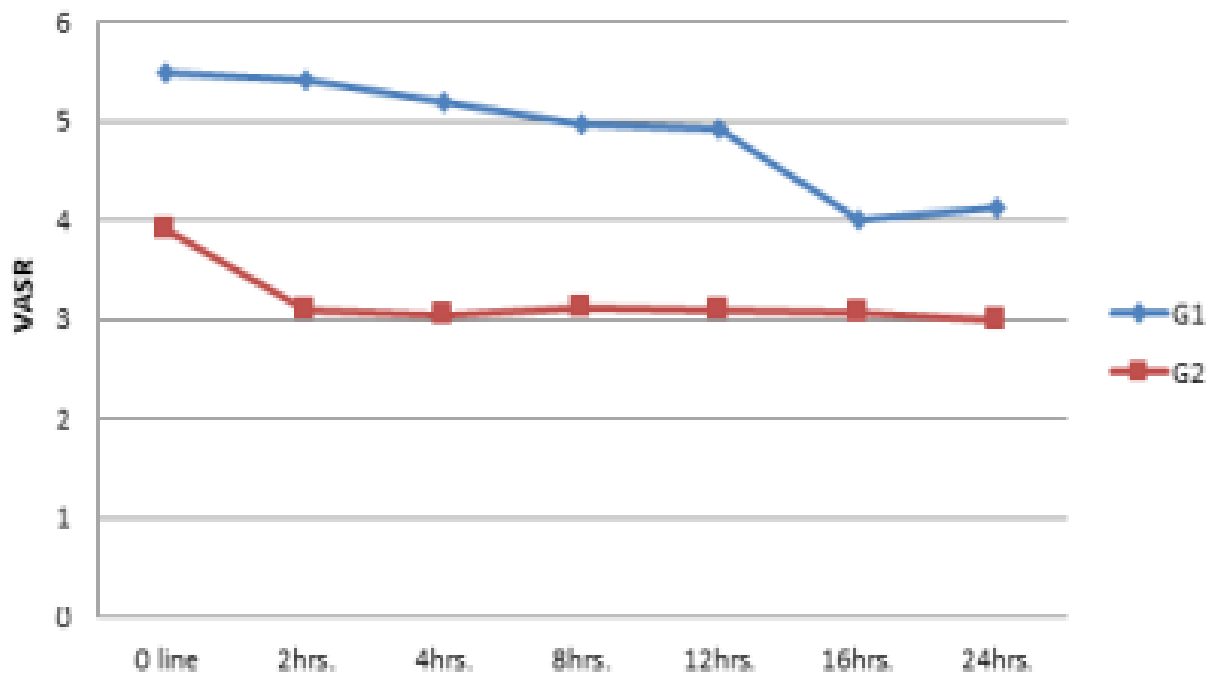


Figure 9: Variation du score EVA au repos dans les deux groupes en période postopératoire

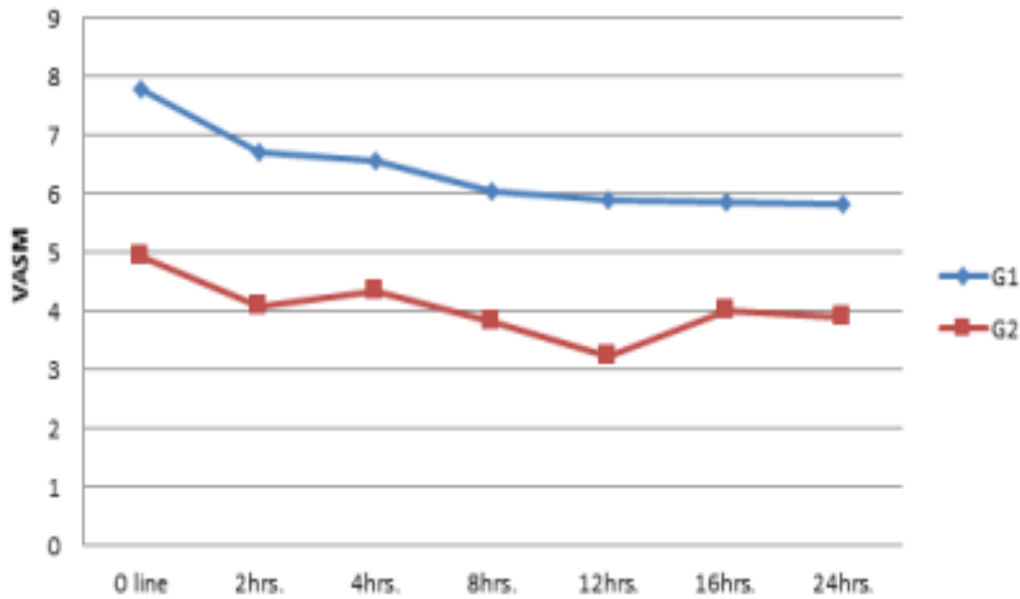


Figure 10: Variation du score EVA mouvement dans les deux groupes en période postopératoire

En ce qui concerne le réveil postopératoire, 6 patientes dans cette étude se plaignaient de nausées soit (30%) dans G1, contre 3 patientes soit (15%) dans G2

Les vomissements sont survenus chez 5 patientes (25%) dans G1 et 2 patientes (10%) dans G2.

Tableau 14: Incidence des effets secondaires dans les deux groupes

	G1	G2	P
Nausées	6 (30%)	3 (15%)	<0.02
Vomissements	5 (25%)	2 (2%)	<0.01

Contrairement à notre étude, l'incidence des nausées et vomissements post-opératoires était plus élevée dans le groupe kétamine, à raison de 31 % des cas, comparativement à 23 % dans le groupe témoin, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,35$).

Certaines études ont montré que les NVPO ont été réduits par la kétamine.

Kararmaz A et al, 2003⁷³ ont noté une réduction significative de l'incidence des nausées à l'ajout de la kétamine alors que d'autres n'ont pas trouvé de différence significative.

Un autre essai a rapporté une diminution significative des nausées dans le groupe kétamine par rapport au placebo⁷⁴.

La réduction observée des NVPO dans les études mentionnées ici pourrait être causée par un effet d'épargne de morphine ou à d'autres facteurs indéterminés.

Dans cette étude, aucune patiente ne souffrait d'anxiété ou d'hallucinations contrairement à notre étude, Dans le groupe kétamine, l'incidence d'hallucinations post-opératoires était plus élevée, à raison de 15 % des cas, comparativement à 8,8 % dans le groupe témoin, mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,2$). L'anxiété post opératoire a été presque pareil dans les deux groupes.

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

Des études ont montré une réduction importante de la consommation de morphine et une réduction de l'intensité de la douleur chez les patients grâce à l'utilisation de la kétamine, qui a un effet bénéfique.

En post opératoire chez les patients n'ayant obtenue qu'une réponse partielle à la morphine (douleur intense avec une échelle EVA de 6/10 malgré l'administration intraveineuse de la morphine à raison de 0,1 mg/kg), la kétamine à faible dose (0,25 mg/kg, jusqu'à trois fois) à rapidement amélioré le soulagement de la douleur.

Une autre étude a rapporté une diminution de la douleur résiduelle ainsi qu'une diminution du besoin de médicaments chroniques à 2 semaines, 1 et 6 mois et 1 an. La même étude rapporte une diminution de l'hyperalgésie de la plaie ainsi que la douleur résiduelle chronique. La diminution observée des NVPO dans les études mentionnées ici peut être dû à l'épargne morphinique (l'analgésie multimodale) ou à d'autres facteurs encore indéterminés.

Ces observations appuient le rôle du récepteur NMDA dans le cadre de la douleur aiguë.

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 dans notre étude.

Une étude prospective menée à l'hôpital universitaire de Wenzhou en Chine a été réalisée sur une période s'étalant de juin 2015 à mai 2016, avec la participation de 66 patientes opérées pour un cancer du sein⁷⁵.

Les patients du groupe K ont été perfusés avec 0,5 mg/kg de kétamine mélangée à 250 ml de sérum physiologique à 0,9 % en 1 h par jour pendant 7 jours. Les patients du groupe C ont été perfusés avec la même dose de solution saline normale à 0,9 %.

Il y avait une différence statistique entre les deux groupes. L'incidence de la douleur chronique post opératoire dans le groupe K a 3 mois et a 6 mois après la chirurgie était significativement plus faible (25% et 22%) que dans le groupe C (52% et 45%).

Dans notre essai, l'utilisation de la kétamine a été bien tolérée. Bien que les hallucinations aient été légèrement plus fréquentes dans le groupe kétamine que dans le groupe témoin, cette différence n'a pas atteint de signification statistique ou clinique. Ces effets psychodysléptiques peuvent être prévenus en utilisant des benzodiazépines. Nous avons également observé une épargne morphinique péri-opératoire et post-opératoire dans notre étude, mais cela n'a pas réduit l'incidence des NVPO.

Plusieurs méta-analyses ont également confirmé cette observation. D'autres études ont également rapporté une réduction des nausées et vomissements postopératoires par le biais d'une épargne morphinique, sans affecter la rétention urinaire ou la sédation associées aux opioïdes. L'utilisation de la kétamine en péri-opératoire a permis de réduire la consommation moyenne de morphine de 15 mg à la 24ème heure, toutes chirurgies confondues. Ce résultat est encore plus marqué dans les chirurgies associées à des douleurs postopératoires sévères (évaluées à plus de 7/10 sur l'échelle EVA). Cependant, l'épargne morphinique est moindre dans les chirurgies peu douloureuses (évaluées à moins de 4/10 sur l'échelle EVA), telles que la chirurgie céphalique et mammaire. En postopératoire, l'utilisation de la kétamine a entraîné une diminution significative de l'intensité de la douleur, qui a duré jusqu'à 18 heures dans notre étude et jusqu'à 24 heures dans d'autres essais.

Chaparro et al. ont étudiée l'efficacité de différents médicaments systémiques pour la prévention de douleur chronique pendant 3 mois après la chirurgie chez les adultes.

Sur 14 essais contrôlés randomisés sur la kétamine par voie intraveineuse, leur méta-analyse a suggéré une réduction statistiquement significative de l'incidence de douleur chronique après une intervention chirurgicale après utilisation de la kétamine, mais pas à la gabapentine ou à la prégabaline⁷⁶.

IV. FORCES ET LIMITES :

Notre étude a confirmé que la kétamine était efficace dans la prévention de la douleur chronique après une chirurgie du sein jusqu'à trois mois. Ce résultat est cohérent avec plusieurs autres études qui ont également rapporté un effet protecteur de la kétamine contre la chronicisation de la douleur jusqu'à trois mois. Cependant, au-delà de six mois, l'effet protecteur de la kétamine n'est pas statistiquement significatif, ce qui pourrait s'expliquer par la mise en place d'autres protocoles thérapeutiques tels que l'hormonothérapie et la radiochimiothérapie adjuvante.

Parmi les limites que nous avons rencontrées dans cette étude :

- Premièrement, il est important de noter que cette étude était monocentrique et non randomisée, et qu'elle a été menée en simple aveugle. De plus, le nombre de participants dans le groupe kétamine était faible et hétérogène par rapport au groupe témoin, en particulier en ce qui concerne certaines caractéristiques opératoires telles que le curage axillaire et la durée de la chirurgie.

La taille de l'échantillon est nécessaire pour confirmer nos résultats

Bien que notre étude ait démontré l'efficacité de la kétamine dans la prévention de la douleur chronique postopératoire chez les patients atteints de cancer du sein, il convient de noter que nous n'avons pas évalué son efficacité au-delà de trois mois. Nous avons utilisé un protocole novateur qui implique l'utilisation d'une faible dose de kétamine sans relais postopératoire, et avons constaté que cette méthode était statistiquement significative sans augmentation des effets secondaires. Cette approche a permis de mettre en place un outil précieux pour la prévention de la douleur chronique. Cependant, d'autres recherches seront nécessaires pour évaluer l'efficacité à long terme de la kétamine dans d'autres contextes chirurgicaux.

Conclusion

Pour conclure la douleur chronique postopératoire est une pathologie répandue et difficile à prévenir par la multiplicité des facteurs en cause. Elle peut être détectée, anticipée et traitée si une bonne coordination est réalisée entre chirurgiens et anesthésistes. Ceci devrait permettre de diminuer la sévérité et l'incidence des douleurs postopératoires chroniques.

La kétamine, seul antagoniste puissant du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) disponible dans l'arsenal thérapeutique, représente l'anti-hyperalgésique de choix ayant la meilleure balance bénéfice/tolérance.

Les résultats de nombreux essais cliniques indiquent que la kétamine peut jouer un rôle important dans la gestion de la douleur aiguë et chronique en postopératoire lors de la chirurgie carcinologique du sein. La kétamine a été associée à une réduction significative de la consommation de morphine et à une réduction de l'intensité de la douleur chez les patients.

De futures études devront évaluer et explorer de manière descriptive et analytique l'intérêt de ces protocoles dont l'anesthésie locorégionale.

Résumés

RESUME

Titre : L'effet de La kétamine en peropérateur sur l'incidence de la douleur aiguë et chronique, après chirurgie carcinologique du sein

Auteur : EL MAHI Oussama

Mots clés : kétamine, cancer du sein, douleur chronique postopératoire, chirurgie carcinologique

Objectif : Notre étude vise à déterminer l'effet de la kétamine en peropérateur sur l'incidence de la douleur après chirurgie carcinologique du sein à l'Institut National d'Oncologie (INO) – Hôpital Mohamed Ben Abdellah de Rabat, CHU Ibn Sina.

Matériels et méthodes : Notre étude est une étude interventionnelle, prospective, non randomisée, mono centrée en simple aveugle, à l'Institut National d'Oncologie (INO) sur une période de 6 mois, allant du 1er mars au 6 septembre 2021. L'étude a inclus 169 patientes d'âge ≥ 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, ayant donné leurs accords consignés par écrit pour l'utilisation des données. Les patientes ont été réparties en deux groupes comparables : groupe kétamine ayant reçu de la kétamine, groupe contrôle ayant reçu une solution saline. Le but est déterminé l'incidence de la douleur chronique dans les deux groupes.

Résultats : L'incidence de la douleur aiguë sévère a été nettement diminuée dans le groupe kétamine (6,2% versus 39,4%) avec un $p < 0,001$. L'utilisation de la kétamine a permis de diminuer la survenue de la douleur chronique à 3 mois, avec une incidence à 18,8 % dans le groupe kétamine, contre 46,7 % dans le groupe témoin avec un $p=0,004$.

ABSTRACT

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

Author: EL MAHI Oussama

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

Mots clés : kétamine, cancer du sein, douleur chronique postopératoire, chirurgie carcinologique

Goal: The objective of our work is to determine ketamine's intraoperatively effects on the incidence of acute and chronic pain following cancer breast surgery at the the National Institute of Oncology (INO) –Mohamed Ben Abdellah hospital in Rabat, CHU Ibn Sina.

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 1st March to September 6, 2021). This study includes 169 patients, with an age greater than or equal to 18 years old 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 with a signed consentment to use their data. The patients were divided into two comparable groups: one having received ketamine, the other a saline solution. The objective was to determine the incidence of chronic pain within the two groups.

Results:

The incidence of severe acute pain was significantly lower in the ketamine group (6.2% vs 39.4%) with a p value at $P < 0.001$. The use of ketamine reduced the occurrence of chronic pain in 3 months with an incidence of 18.8% in the ketamine group versus 46.7% in the control group with a $p = 0.004$.

ملخص

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

المؤلف: الماحي أسامة

الكلمات الأساسية: الكيتامين، سرطان الثدي، ألم مزمن بعد الجراحة، جراحة السرطان

مقدمة: تهدف دراستنا إلى تحديد تأثير الكيتامين أثناء الجراحة على حدوث الألم بعد مستشفى محمد بن عبد الله في - (INO) جراحة الثدي السرطانية في المعهد الوطني للأورام ابن سينا CHU، الرباط

المواد وطريقة: دراستنا عبارة عن دراسة تدخلية، مستقبلية، غير عشوائية، أحادية على مدى 6 أشهر، من 1 مارس (INO) العمی أحادية التركيز في المعهد الوطني لعلم الأورام إلى 6 سبتمبر 2021. تضمنت الدراسة 169 مريضًا تبلغ أعمارهم 18 عامًا وأقل من 70 عامًا، وتتطلب استئصال الثدي الكامل مع إزالة ASA مع حالة فيزيائية من الدرجة الأولى أو الثانية لـ العقد الليمفاوية العلاجية لأمراض الثدي السرطانية، بعد أن أعطوا اتفاقياتهم المكتوبة لاستخدام البيانات. تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين متماثلتين: **مجموعة** الكيتامين التي تتلقى الكيتامين، ومجموعة التحكم التي تتلقى الملح. الهدف هو تحديد حدوث الألم المزمن في كلتا المجموعتين

نتائج

انخفض معدل حدوث الألم الحاد بشكل كبير في مجموعة الكيتامين (6.2% مقابل 39.4%) مع $P < 0.001$ ، أدى استخدام الكيتامين إلى انخفاض بداية الألم المزمن عند 3 أشهر، مع حدوث 18.8% في مجموعة الكيتامين، مقارنة بـ 46.7% في المجموعة الضابطة مع $p = 0.004$.



Annexes

Annexe A : Arabic version of Brief Pain Inventory

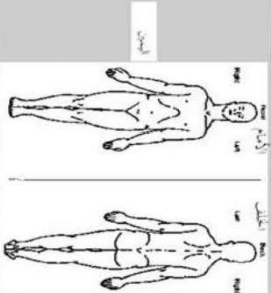
Arabic Version of Brief Pain Inventory

Arabic Version of Brief Pain Inventory

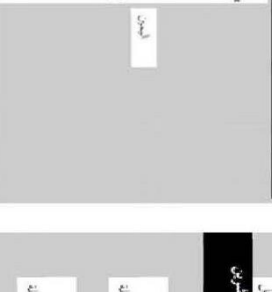
١) خلال حياتك، يمانى معظمنا من بعض الأيام من حين وآخر (كالتصاعح البسيط أو الهواء عطلته أو أمر الإنسان) هل عانيت خلال الأسبوع الماضي من أي اختلاف من هذه الأوجاع من الأيام العادية؟

لا (٢) نعم (١)

٢) في العظة التالي، قلنا مواقع الألم الذي تشعر به. ضع علامة X في الوضع الأيمن إذا:



اليمين



اليسار

٣) من فضلك، ضع دائرة حول الرقم الذي يصف لك في أسفله خلال الأسبوعين الماضيين ساعة الألم:

١٠	٩	٨	٧	٦	٥	٤	٣	٢	١	٠
لا يوجد ألم	أسوأ ما يمكن تصوره من الألم									

٤) من فضلك، ضع دائرة حول الرقم الذي يصف لك في أسفله حالته خلال الأسبوعين الماضيين ساعة الألم:

١٠	٩	٨	٧	٦	٥	٤	٣	٢	١	٠
لا يوجد ألم	أسوأ ما يمكن تصوره من الألم									

٥) من فضلك، ضع دائرة حول الرقم الذي يصف لك في أسفله الأوقات في الأسبوعين الماضيين ساعة الألم:

١٠	٩	٨	٧	٦	٥	٤	٣	٢	١	٠
لا يوجد ألم	أسوأ ما يمكن تصوره من الألم									

٦) من فضلك، حدد درجة أنك بوضع دائرة حول الرقم الذي يصف مسوى أنك الآن:

١٠	٩	٨	٧	٦	٥	٤	٣	٢	١	٠
لا يوجد ألم	أسوأ ما يمكن تصوره من الألم									

٧) ما هي مواقع الألم أو الأوجاع التي تتسببها عن الأوجاع:

٨) خلال الأسبوعين الماضيين ساعة الألم، ما مدى الأوجاع الذي استغفنه من العلاج أو الأدوية التي أعطيت لك؟ من فضلك، ضع دائرة حول النسبة المئوية التي توضح مدى الأوجاع الذي استغفنه.

١٠٠	٩٠	٨٠	٧٠	٦٠	٥٠	٤٠	٣٠	٢٠	١٠	٠
١٠٠٪	٩٠٪	٨٠٪	٧٠٪	٦٠٪	٥٠٪	٤٠٪	٣٠٪	٢٠٪	١٠٪	٠٪

٩) ضع دائرة حول الرقم الذي يصف مدى الإفادة أو المدة التي تسببها لك خلال الأسبوعين الماضيين ساعة الألم في البراهين التالية:

أ) المتغيرات الملموسة

١٠	٩	٨	٧	٦	٥	٤	٣	٢	١	٠
لا يعرف	لا يوجد ألم									

ب) الأوجاع

١٠	٩	٨	٧	٦	٥	٤	٣	٢	١	٠
لا يعرف	لا يوجد ألم									

ج) القدرة على المشي

١٠	٩	٨	٧	٦	٥	٤	٣	٢	١	٠
لا يعرف	لا يوجد ألم									

د) العمل المنزلي (يشمل ذلك العمل خارج المنزل الأول والعمل الدولي)

١٠	٩	٨	٧	٦	٥	٤	٣	٢	١	٠
لا يعرف	لا يوجد ألم									

هـ) العلاقات مع الناس الآخرين

١٠	٩	٨	٧	٦	٥	٤	٣	٢	١	٠
لا يعرف	لا يوجد ألم									

و) النوم

١٠	٩	٨	٧	٦	٥	٤	٣	٢	١	٠
لا يعرف	لا يوجد ألم									

ز) الاستمتاع بالراحة

١٠	٩	٨	٧	٦	٥	٤	٣	٢	١	٠
لا يعرف	لا يوجد ألم									

Copyright 1991 Charles S. Cleeland, Ph.D.
 Pain Research Group
 1515 Holcombe, Box 221
 Houston, Texas 77030
 All rights reserved

Annexe B : Le score ASA (American Society of Anesthesiologists).

Score	État de santé du patient
1	Patient sain, en bonne santé, c'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique.
2	Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction, par exemple : légère hypertension, anémie, bronchite chronique légère.
3	Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité, par exemple : angine de poitrine modérée, diabète, hypertension grave, décompensation cardiaque débutante.
4	Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital, par exemple : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque...)
5	Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 heures, sans intervention chirurgicale. (« Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention » : source SFAR)
6	Patient en état de mort cérébrale, candidat potentiel au don d'organes (selon critères spécifiques)

Annexe C : L'échelle de performance et de l'état général de l'OMS.

indice	description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
1	Symptomatique (géné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
2	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
3	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).
5	Mort.

Annexe D : Questionnaire DN4 version française.

Questionnaire DN4

Répondez aux 4 questions ci-dessous en cochant une seule case pour chaque item.

INTERROGATOIRE DU PATIENT

Question 1: La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes?

- 1 - Brûlure
- 2 - Sensation de froid douloureux
- 3 - Décharges électriques

oui	non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 2: La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants?

- 4 - Fourmillements
- 5 - Picotements
- 6 - Engourdissement
- 7 - Démangeaisons

oui	non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EXAMEN DU PATIENT

Question 3: La douleur est-elle localisée dans un territoire ou l'examen met en évidence?

- 8 - Hypoesthésie au tact
- 9 - Hypoesthésie à la piqûre

oui	non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Question 4: La douleur est-elle provoquée ou augmentée par:

- 10 - Le frottement

oui	non
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

B Moroccan Arabic Dialect Version of « DN4 Questionnaire »

استمارة DN4

بأش تعرف واش فيك صداع (حريق) العصب جابب على هاد الأسئلة الأربعة بنعم أو لا:

استجواب المريض:

السؤال 1: واش هاد الصداع (الحريق) بحال شي علامة (خاصية) أو أكثر من بين هاد العلامات؟

لا	نعم	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. عافية
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2. (احساس ببرد مؤلم) بحال تلج
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3. ضربيب الضو

السؤال 2: واش هاد الصداع معاه في نفس الموضوع (البلاصة) واحد العلامة أو أكثر من بين هاد العلامات؟

لا	نعم	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4. تعمال
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5. لفريص أو دكأن بليباري
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6. كيركذ عليك هاد الموضوع
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7. الحكمة

Harifi, G., Ouilki, I., El Bouchti, I., Ait Ouazar, M., Belkhou, A., Younsi, R., Amine, M., Tazi, I., Abouqal, R., Niamane, R. and El Hassani, S. (2011), Validity and Reliability of the Arabic Adapted Version of the DN4 Questionnaire (*Douleur Neuropathique 4 Questions*) for Differential Diagnosis of Pain Syndromes with a Neuropathic or Somatic Component. *Pain Practice*, 11: 139-147. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2010.00399.x>

Annexe E : Questionnaire PCS de l'anglais Pain Catastrophizing Scale.

الكثير من الأشخاص يعانون من آلام مختلفة في لحظات حياتهم، كالآلام الصداع، آلام الأسنان، آلام المفاصل والعضلات. لذلك، نحن مهتمون بمعرفة الأفكار والمشاعر التي ترواها عندما تكون في حالة الألم، في مقياس الألم التالي، يوجد 13 عبارة تصف جوانب مختلفة من الأفكار والمشاعر التي قد تتصاحب مع الألم. يرجى تحديد مدى انطباق هذه العبارات عليك حسب المقياس التالي:

(PCS):					مقياس الألم، من فضلك، ضع علامة (✓) في المكان المناسب:	
4 = نعم في كل الأوقات	3 = نعم إلى حد كبير	2 = نعم إلى حد متوسط	1 = نعم إلى حد بسيط	0 = لا على الإطلاق	العبارة	العدد
					أنا قلق طوال الوقت حول ما إذا كان الألم سينتهي أم لا	1
					أشعر أنني لا أستطيع الاستمرار فيما أشعر فيه من الألم	2
					الألم فظيع، وأعتقد أنه لا يمكن أن يتحسن	3
					الألم مروع، وأشعر أنه ينقل كاهلي و يعني	4
					أشعر أنه لا يمكنني التحمل أكثر بعد الآن	5
					أشعر بالخوف من أن الألم سيصبح أسوأ	6
					أفكر دائماً بأحداث مؤلمة أخرى	7
					أريد زوال الألم بلهفة بالغة	8
					لا أستطيع أن أتسى الألم	9
					أظن أفكر دائماً في شدة الألم	10
					أظن أفكر باستياء عن كيفية إيقاف الألم	11
					ليس يوسعي فعل أي شيء لتقليل من حدة الألم	12
					أنا أتساءل عما إذا كان سيحدث شيء خطير لي	13

From: Sullivan MJL, Bishop S, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. Psychol Assess, 1995, 7: 524-532

Annexe F : Questionnaire HADS de l'anglais Hospital Anxiety and Depression Scale.

هذا الاستبيان يساعد الطبيب لمعرفة مشاعرك وقراءة احساسك ، لذا يرجى إحاطة الرقم الموازي لأفضل اختيار يصف حالتك خلال الأسبوع الماضي. ليس من المطلوب الاستغراق في التفكير لإختيار الإجابة، وإنما تفضل الإجابات العفوية التلقائية.

Hospital Anxiety Depression Scale (HADS):		من فضلك، لم إختيار الإجابة المناسبة وضع دائرة عليها:	
A	أشعر بالوتر الشديد: <ul style="list-style-type: none"> • أكثر الوقت 3 • عدة مرات 2 • أحياناً 1 • لا أشعر بذلك مطلقاً 0 	D	أحس بانني هامد (فاقده للطاقة) : <ul style="list-style-type: none"> • تقريباً في كل وقت 3 • في كثير من الأحيان 2 • في بعض الأوقات 1 • لا أشعر بذلك مطلقاً 0
D	أنا لازلت أتبع بالأشياء التي اعتدت أن أستمتع بها: <ul style="list-style-type: none"> • بالتأكيد، كما كنت 0 • ليس تماماً 1 • قليلاً 2 • بالكاد، على الإطلاق 3 	A	يتناهي شعور بالحوف: <ul style="list-style-type: none"> • لا، على الإطلاق 0 • أحياناً 1 • كثيراً 2 • في أغلب الأوقات 3
A	أشعر بنوع من الحوف، وكان شينا مروعا على وشك الحدوث: <ul style="list-style-type: none"> • بالتأكيد، وبشكل مزعج 3 • نعم، ولكن أقل سوءاً 2 • قليلاً، لكنه لا يقلقني 1 • لا أشعر بذلك على الإطلاق 0 	D	لقد فقدت الإهتمام بمظهري: <ul style="list-style-type: none"> • بالتأكيد فقدت كل الاهتمام 3 • أنا لا أهتم بمظهري كما يجب أن أهتم 2 • قد لا أعني بمظهري كما يجب 1 • أعني بمظهري بشكل جيد كما كنت سابقاً 0
D	أستطيع الضحك و رؤية الحواشي الممتعة في الأشياء: <ul style="list-style-type: none"> • كما كنت سابقاً 0 • أقل مما كنت سابقاً 1 • بالتأكيد، ليس كثيراً الآن 2 • لا أشعر بذلك على الإطلاق 3 	A	الإحساس بضيق الصدر دون مجهود جسدي: <ul style="list-style-type: none"> • في الواقع، كثيراً جداً 3 • كثيراً، لابس به 2 • أشعر بذلك قليلاً 1 • لا أشعر بذلك على الإطلاق 0
A	تأتيني دائما افكار مقلقة: <ul style="list-style-type: none"> • أغلب الأوقات 3 • معظم الأوقات 2 • من وقت لآخر، ولكن ليس كثيراً 1 • أحياناً 0 	D	أنا أتطلع للأشياء من حولي باستمتاع: <ul style="list-style-type: none"> • بقدر ما يمكنني فعله 0 • نوعاً ما أقل مما اعتدت على فعله 1 • بالتأكيد أقل مما اعتدت على فعله 2 • لا، على الإطلاق 3
D	أشعر بالبهجة: <ul style="list-style-type: none"> • لا، على الإطلاق 3 • ليس كثيراً 2 • في بعض الأحيان 1 • في أغلب الأوقات 0 	A	يتناهي إحساس مفاجئ بالغث: <ul style="list-style-type: none"> • في الواقع، في كثير من الأحيان 3 • غالباً 2 • ليس كثيراً 1 • لا أشعر بذلك على الإطلاق 0
A	يمكنني الجلوس براحة و الشعور بالاسترخاء: <ul style="list-style-type: none"> • بكل التأكيد 0 • عادة ما 1 • ليس كثيراً 2 • لا يمكنني ذلك على الإطلاق 3 	D	يمكنني الإستمتاع بقراءة كتاب جيد أو مشاهدة البرامج التلفزيونية أو الإستماع إلى الإذاعة: <ul style="list-style-type: none"> • غالباً 0 • في بعض الأحيان 1 • ليس كثيراً 2 • نادراً جداً 3

Bibliographie

- [1] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-2917. doi:10.1002/ijc.25516
- [2] Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of Ketamine in Acute Postoperative Pain Management: A Narrative Review. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1-10. doi:10.1155/2015/749837
- [3] Suzuki M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(5):618-622. doi:10.1097/ACO.0b013e32832e7af6
- [4] Himmelseher S. Ketamine for Perioperative Pain Management. 2005;102(1).
- [5] Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain. *Pain*. 2019;160(1):45-52. doi:10.1097/j.pain.0000000000001413
- [6] Small C, Laycock H. Acute postoperative pain management. *Br J Surg*. 2020;107(2):e70-e80. doi:10.1002/bjs.11477
- [7] Laurent Labrèze, Florence Dixmerias, Dominique Monnin, Milène Isambert, Fabrice Lakdja. Un nouveau score de suivi de l'intensité des syndromes douloureux post-mastectomie (SDPM) Post-mastectomy pain syndrome (PMPS): A new intensity work flow scoring. doi:doi.org/10.1016/j.douler.2010.04.005
- [8] GEORGE, B. et DELFIEU, D. Les principaux syndromes douloureux liés au cancer. *Oncol 2008 Vol 10 No 10 P 591-597*.

- [9] Sarhadi NS, Dunn JS, Lee FD, Soutar DS. An anatomical study of the nerve supply of the breast, including the nipple and areola. *Br J Plast Surg*. 1996;49(3):156-164. doi:10.1016/S0007-1226(96)90218-0
- [10] Gan TJ. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *J Pain Res*. 2017;Volume 10:2287-2298. doi:10.2147/JPR.S144066
- [11] Tassou A. Mécanismes de chronicisation de la douleur post-opératoire.
- [12] Lopes A, Seligman Menezes M, Antonio Moreira de Barros G. Chronic postoperative pain: ubiquitous and scarcely appraised: narrative review. *Braz J Anesthesiol Engl Ed*. 2021;71(6):649-655. doi:10.1016/j.bjane.2020.10.014
- [13] Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. *The Lancet*. 2019;393(10180):1537-1546. doi:10.1016/S0140-6736(19)30352-6
- [14] Acapo S, Seyrès P, Savignat E. Définition et évaluation de la douleur. *Kinésithérapie Rev*. 2017;17(186):44-55. doi:10.1016/j.kine.2017.02.132
- [15] Shipton EA. The Transition from Acute to Chronic Post Surgical Pain. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(5):824-836. doi:10.1177/0310057X1103900506
- [16] Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth*. 2010;105:i69-i85. doi:10.1093/bja/aeq323
- [17] Meissner W, Coluzzi F, Fletcher D, et al. Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(11):2131-2143. doi:10.1185/03007995.2015.1092122

- [18] SessiAcapo,Philippe Seyrès,EricSavignat. Définition et évaluation de la douleur. doi:doi.org/10.1016/j.kine.2017.02.132
- [19] Cepeda MS, Carr DB. Women Experience More Pain and Require More Morphine Than Men to Achieve a Similar Degree of Analgesia: *Anesth Analg*. Published online November 2003:1464-1468. doi:10.1213/01.ANE.0000080153.36643.83
- [20] Gerbershagen HJ, Dagtekin O, Isenberg J, et al. Chronic Pain and Disability After Pelvic and Acetabular Fractures—Assessment With the Mainz Pain Staging System. *J Trauma Inj Infect Crit Care*. 2010;69(1):128-136. doi:10.1097/TA.0b013e3181bbd703
- [21] Papaioannou M, Skapinakis P, Damigos D, Mavreas V, Broumas G, Palgimesi A. The Role of Catastrophizing in the Prediction of Postoperative Pain. *Pain Med*. 2009;10(8):1452-1459. doi:10.1111/j.1526-4637.2009.00730.x
- [22] Kolesnikov Y, Gabovits B, Levin A, et al. Chronic Pain after Lower Abdominal Surgery: Do *Catechol-O-Methyl Transferase/Opioid Receptor $\mu-1$* Polymorphisms Contribute? *Mol Pain*. 2013;9:1744-8069-9-19. doi:10.1186/1744-8069-9-19
- [23] Mercer SW, Fitzpatrick B, Guthrie B, et al. The CARE Plus study – a whole-system intervention to improve quality of life of primary care patients with multimorbidity in areas of high socioeconomic deprivation: exploratory cluster randomised controlled trial and cost-utility analysis. *BMC Med*. 2016;14(1):88. doi:10.1186/s12916-016-0634-2

- [24] Sng BL, Sia ATH, Quek K, Woo D, Lim Y. Incidence and Risk Factors for Chronic Pain after Caesarean Section under Spinal Anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37(5):748-752. doi:10.1177/0310057X0903700513
- [25] Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth*. 2001;87(1):62-72. doi:10.1093/bja/87.1.62
- [26] Garimella V, Cellini C. Postoperative Pain Control. *Clin Colon Rectal Surg*. 2013;26(03):191-196. doi:10.1055/s-0033-1351138
- [27] Woolf CJ. Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3):S2-S15. doi:10.1016/j.pain.2010.09.030
- [28] Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The Role of N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptors in Pain: A Review: *Anesth Analg*. Published online October 2003:1108-1116. doi:10.1213/01.ANE.0000081061.12235.55
- [29] Mion G. Histoire de la kétamine et du psychédélisme. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2017;175(7):661-664. doi:10.1016/j.amp.2017.07.002
- [30] Dundee JW. Twenty-five years of ketamine A report of an international meeting. *Anaesthesia*. 1990;45(2):159-160. doi:10.1111/j.1365-2044.1990.tb14287.x
- [31] Davies SN, Alford ST, Coan EJ, Lester RAJ, Collingridge GL. Ketamine blocks an NMDA receptor-mediated component of synaptic transmission in rat hippocampus in a voltage-dependent manner. *Neurosci Lett*. 1988;92(2):213-217. doi:10.1016/0304-3940(88)90063-8

- [32] Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth*. 1996;76(6):829-834. doi:10.1093/bja/76.6.829
- [33] Icaza EE. Psychedelics and Anesthetics.
- [34] Mion G. Kétamine : hypnotique, analgésique et anti-hyperalgésique. Published online 2015.
- [35] Villa G, Mandarano R, Scirè-Calabrisotto C, et al. Chronic pain after breast surgery: incidence, associated factors, and impact on quality of life, an observational prospective study. *Perioper Med*. 2021;10(1):6. doi:10.1186/s13741-021-00176-6
- [36] 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. doi:10.1023/A:1024435101619
- [37] Caviggioli F, Maione L, Forcellini D, Klinger F, Klinger M. Autologous Fat Graft in Postmastectomy Pain Syndrome: *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(2):349-352. doi:10.1097/PRS.0b013e31821e70e7
- [38] Perkins FM, Kehlet H. Chronic Pain as an Outcome of Surgery. *Anesthesiology*. 2000;93(4):1123-1133. doi:10.1097/00000542-200010000-00038
- [39] Baudry G, Steghens A, Laplaza D, et al. Infiltration de ropivacaïne en chirurgie carcinologique du sein : effet sur la douleur postopératoire aiguë et chronique. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2008;27(12):979-986. doi:10.1016/j.annfar.2008.10.006

- [40] Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. The postmastectomy pain syndrome: an epidemiological study on the prevalence of chronic pain after surgery for breast cancer. *Br J Cancer*. 2008;99(4):604-610. doi:10.1038/sj.bjc.6604534
- [41] 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):225-230. doi:10.1038/sj.bjc.6602304
- [42] Bruce J, Thornton AJ, Powell R, et al. Psychological, surgical, and sociodemographic predictors of pain outcomes after breast cancer surgery: A population-based cohort study. *Pain*. 2014;155(2):232-243. doi:10.1016/j.pain.2013.09.028
- [43] Mejdahl MK, Andersen KG, Gartner R, Kroman N, Kehlet H. Persistent pain and sensory disturbances after treatment for breast cancer: six year nationwide follow-up study. *BMJ*. 2013;346(apr11 1):f1865-f1865. doi:10.1136/bmj.f1865
- [44] Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. 2000;320.
- [45] Meijuan Y, Zhiyou P, Yuwen T, Ying F, Xinzhong C. A Retrospective Study of Postmastectomy Pain Syndrome: Incidence, Characteristics, Risk Factors, and Influence on Quality of Life. *Sci World J*. 2013;2013:1-6. doi:10.1155/2013/159732

- [46] Jung BF, Herrmann D, Griggs J, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain associated with non-surgical treatment of breast cancer. *Pain*. 2005;118(1):10-14. doi:10.1016/j.pain.2005.09.014
- [47] Prevalence of and Factors Associated With Persistent Pain Following Breast Cancer Surgery. Published online 2012.
- [48] Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(5):723-744. doi:10.1586/ern.09.20
- [49] Andersen KG, Durlaud HM, Jensen HE, Kroman N, Kehlet H. Predictive factors for the development of persistent pain after breast cancer surgery. *Pain*. 2015;156(12):2413-2422. doi:10.1097/j.pain.0000000000000298
- [50] Langford DJ, Schmidt B, Levine JD, et al. Preoperative Breast Pain Predicts Persistent Breast Pain and Disability After Breast Cancer Surgery. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(6):981-994. doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.11.292
- [51] Pain at 12 Months After Surgery for Breast Cancer. Published online 2014.
- [52] Meretoja TJ, Andersen KG, Bruce J, et al. Clinical Prediction Model and Tool for Assessing Risk of Persistent Pain After Breast Cancer Surgery. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):1660-1667. doi:10.1200/JCO.2016.70.3413
- [53] Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(5):745-758. doi:10.1586/ern.09.34

- [54] Belfer I, Schreiber KL, Shaffer JR, et al. Persistent Postmastectomy Pain in Breast Cancer Survivors: Analysis of Clinical, Demographic, and Psychosocial Factors. *J Pain*. 2013;14(10):1185-1195. doi:10.1016/j.jpain.2013.05.002
- [55] Katz J, Poleshuck EL, Andrus CH, et al. Risk factors for acute pain and its persistence following breast cancer surgery. *Pain*. 2005;119(1-3):16-25. doi:10.1016/j.pain.2005.09.008
- [56] Kaunisto MA, Jokela R, Tallgren M, et al. Pain in 1,000 Women Treated for Breast Cancer. *Anesthesiology*. 2013;119(6):1410-1421. doi:10.1097/ALN.0000000000000012
- [57] Masselin-Dubois A, Attal N, Fletcher D, et al. Are Psychological Predictors of Chronic Postsurgical Pain Dependent on the Surgical Model? A Comparison of Total Knee Arthroplasty and Breast Surgery for Cancer. *J Pain*. 2013;14(8):854-864. doi:10.1016/j.jpain.2013.02.013
- [58] Rief W, Bardwell WA, Dimsdale JE, Natarajan L, Flatt SW, Pierce JP. Long-term course of pain in breast cancer survivors: a 4-year longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130(2):579-586. doi:10.1007/s10549-011-1614-z
- [59] Arnow BA, Blasey CM, Constantino MJ, et al. Catastrophizing, depression and pain-related disability. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(2):150-156. doi:10.1016/j.genhosppsy.2010.12.008
- [60] Edwards RR, Cahalan C, Mensing G, Smith M, Haythornthwaite JA. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(4):216-224. doi:10.1038/nrrheum.2011.2

- [61] George SZ, Wallace MR, Wright TW, et al. Evidence for a biopsychosocial influence on shoulder pain: Pain catastrophizing and catechol- O -methyltransferase (COMT) diplotype predict clinical pain ratings. *Pain*. 2008;136(1):53-61. doi:10.1016/j.pain.2007.06.019
- [62] Schreiber KL, Martel MO, Shnol H, et al. Persistent pain in postmastectomy patients: Comparison of psychophysical, medical, surgical, and psychosocial characteristics between patients with and without pain. *Pain*. 2013;154(5):660-668. doi:10.1016/j.pain.2012.11.015
- [63] Pavlin DJ, Sullivan MJL, Freund PR, Roesen K. Catastrophizing: A Risk Factor For Postsurgical Pain: *Clin J Pain*. 2005;21(1):83-90. doi:10.1097/00002508-200501000-00010
- [64] Theunissen M, Peters ML, Bruce J, Gramke HF, Marcus MA. Preoperative Anxiety and Catastrophizing: A Systematic Review and Meta-analysis of the Association With Chronic Postsurgical Pain. *Clin J Pain*. 2012;28(9):819-841. doi:10.1097/AJP.0b013e31824549d6
- [65] Stevens PE, Dibble SL, Miaskowski C. Prevalence, characteristics, and impact of postmastectomy pain syndrome: an investigation of women's experiences. *Pain*. 1995;61(1):61-68. doi:10.1016/0304-3959(94)00162-

8

- [66] Vecht CJ. Arm pain in the patient with breast cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1990;5(2):109-117. doi:10.1016/S0885-3924(05)80024-7
- [67] Paredes JP, Puente JL, Potel J. Variations in sensitivity after sectioning the intercostobrachial nerve. *Am J Surg.* 1990;160(5):525-528. doi:10.1016/S0002-9610(05)81020-7
- [68] Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain – a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain.* 2005;113(1):61-70. doi:10.1016/j.pain.2004.09.036
- [69] Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2019(9). doi:10.1002/14651858.CD003351.pub3
- [70] Fisher K, Coderre TJ, Hagen NA. Targeting the N-Methyl-D-Aspartate Receptor for Chronic Pain Management: Preclinical Animal Studies, Recent Clinical Experience and Future Research Directions. 2000;20(5).
- [71] Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain.* 1999;82(2):111-125. doi:10.1016/S0304-3959(99)00044-5
- [72] Bakr M. The Effect of Ketamine Infusion on Post Mastectomy Pain Syndrome: A Randomized Controlled Study. *SECI Oncol.* 2014;2014. doi:10.18056/seci2014.4

- [73] Kararmaz A, Kaya S, Karaman H, Turhanoglu S, Ozyilmaz MA. Intraoperative Intravenous Ketamine in Combination with Epidural Analgesia: Postoperative Analgesia After Renal Surgery: *Anesth Analg*. Published online October 2003:1092-1096. doi:10.1213/01.ANE.0000080205.24285.36
- [74] Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth*. 1999;83(3):393-396. doi:10.1093/bja/83.3.393
- [75] 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. *Egypt J Anaesth*. 2019;35(1):33-41. doi:10.1080/11101849.2019.1589715
- [76] Aldington D, Eccleston C. Evidence-Based Pain Management: Building on the Foundations of Cochrane Systematic Reviews. *Am J Public Health*. 2019;109(1):46-49. doi:10.2105/AJPH.2018.304745



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 52

سنة : 2023

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

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيد أسامة الماحي
المزاد في 21 فبراير 1997 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الكيتامين؛ سرطان الثدي؛ ألم مزمن بعد الجراحة؛
جراحة السرطان

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد حفيظ حاشي أستاذ في الجراحة العامة
مشرف	السيد زكرياء حسين بلخدير أستاذ في الإنعاش والتخدير
عضو	السيد عبد الإله غنام أستاذ في الإنعاش والتخدير
عضوة	السيدة رجاء تاشنانت أستاذة في الإنعاش والتخدير
عضو	السيد أبراهيم الأحمد أستاذ في الإنعاش والتخدير