

EPARGNE MORPHINIQUE PER OPERATOIRE

STRATEGIES ET OUTILS : INTERET DE LA KETAMINE ET DE LA LIDOCAINE

I. INTRODUCTION

L'analgésie vise à apporter le maximum de confort aux patients opérés et à éradiquer la douleur post opératoire (DPO). Cette analgésie est assurée par les morphiniques en per opératoire et la morphine demeure l'antalgique de référence pour traiter la DPO. Cependant les opiacés ont des effets secondaires dose dépendants pouvant être invalidants pour le patient, retarder la réhabilitation post opératoire, majorer la durée d'hospitalisation et contribuer à l'échec de l'ambulatoire. Tout ceci a un impact économique important.

Ces effets secondaires sont :

- les nausées et vomissement post opératoires (NVPO)
- le risque de sédation
- la confusion mentale chez le sujet âgé
- la dépression respiratoire
- la rétention d'urine
- le prurit
- l'allongement de l'iléus post opératoire
- l'efficacité moindre sur les douleurs au mouvement

Par ailleurs, les morphiniques:

- induisent une hyperalgésie dose dépendante, source de douleurs aiguës et chroniques post opératoires.
- favoriseraient la prolifération tumorale¹.
- entraîneraient une dépression immunitaire².

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

¹Boland JW et al. *Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review*; British Journal of Cancer 2014, 111: 866-873.

²Tedore T. *Regional anaesthesia and analgesia: relationship to cancer recurrence and survival*. British Journal of Anaesthesia 2015, 115 (S2) : ii34-ii45.

II. RAPPELS

L'acte chirurgical provoque un dommage tissulaire, entraîne une inflammation et des lésions nerveuses. Ce traumatisme tissulaire induit un état d'hypersensibilité à la douleur qui se traduit par :

- une hyperalgésie, c'est à dire une augmentation de la sensibilité à la douleur. Une stimulation peu douloureuse en pré opératoire devient très douloureuse en post opératoire³.
- une allodynie, c'est à dire une douleur en réponse à un stimulus non douloureux.⁴

La douleur post opératoire est une douleur aigüe prévisible et transitoire (2 à 4 jours) qui associe une composante nociceptive dont l'objet premier est de représenter un signal d'alarme et une composante hyperalgésique qui s'installe au bout de quelques minutes et qui participe à la majoration de la sensation douloureuse.

L'utilisation de fortes doses d'opioïdes en per opératoire engendre davantage d'hyperalgésies post opératoires. Cliniquement, on distingue des hyperalgésies périphériques et centrales. Les premières relatent une hyper excitabilité de la fibre nerveuse sensitive périphérique. Il s'agit de l'hyperalgésie dite primaire, localisée au niveau de la cicatrice. Les secondes sont les témoins d'une hyperexcitabilité des fibres nerveuses sensibles centrales. Il s'agit de l'hyperalgésie secondaire, reflet de la sensibilisation centrale. Elle participe à amplifier la DPO, notamment à la mobilisation, et serait un facteur de risque de douleurs chroniques post chirurgicales. Ces mécanismes sont de nature très semblable aux douleurs neuropathiques.⁵

III. HYPERALGESIE INDUITE PAR LES MORPHINIQUES

3.1. Mécanisme de l'hyperalgésie

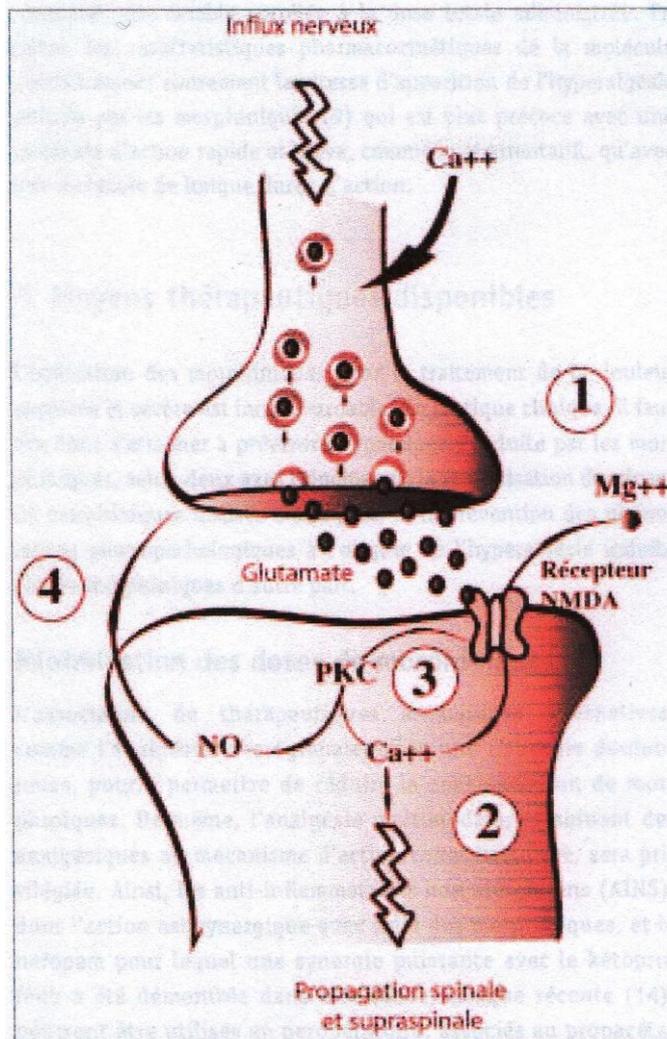
La propagation de l'influx nociceptif dans la corne postérieure de la moelle épinière entraîne l'ouverture des canaux sodiques à l'extrémité du neurone pré-synaptique, libérant un afflux de Calcium (Ca^{++}) et libérant les neurotransmetteurs (le glutamate notamment) qui vont être déversés dans la fente synaptique. Le glutamate va se fixer sur le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) post synaptique. Le NMDA est alors activé et provoque l'évacuation de l'ion Magnésium (Mg^{++}) qui obstruait le canal du récepteur NMDA. Le Calcium afflue en post synaptique, propageant le message nociceptif. Le Calcium post synaptique va également activer une enzyme appelée Protéine Kinase C (PKC). Celle ci va à son tour activer le récepteur NMDA favorisant l'afflux du Calcium et donc du message

³ Loeser J, Treede R: *The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology*. Pain 2008; 137: 473-477.

⁴ Idem.

⁵ Martinez V, Baudic S and Fletcher D "Les douleurs chroniques post chirurgicales" AFAR n°32 (juin 2013) : 422-35.

nociceptif. Elle va aussi induire la synthèse du monoxyde d'azote (NO) qui de façon rétrograde va à son tour favoriser la libération de glutamate dans le fente synaptique, entretenant l'afflux du Calcium, donc du message nociceptif. Il existe donc deux phénomènes d'auto-entretien du message nociceptif qui sont à l'origine de l'hyper algésie secondaire.

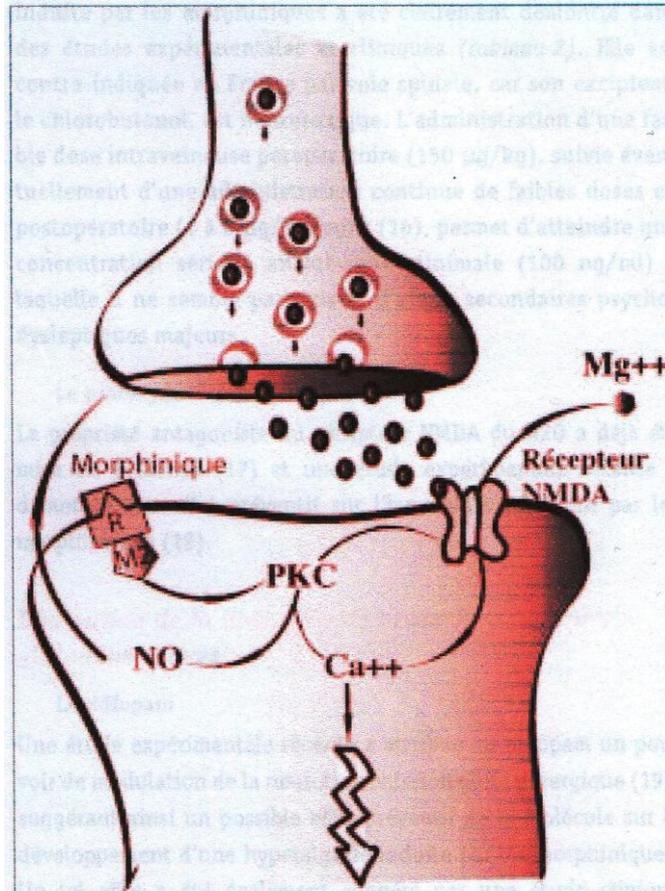


3.2. Mécanisme de l'hyperalgésie induite par les morphiniques

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

Mais le morphinique va activer aussi la PKC par l'intermédiaire du récepteur μ et entrainer une activation des récepteurs NMDA avec afflux massif de Calcium post synaptique et donc du message nociceptif. S'ensuit les mêmes mécanismes que ceux décrits précédemment. La morphine a donc aussi un effet pro nociceptif.

La morphine est donc une substance anti et pro nociceptive. C'est la conjonction des deux qui va générer l'analgésie. Cette analgésie s'épuisera quand le phénomène facilitateur prendra le dessus du phénomène inhibiteur, se traduisant par une diminution puis une disparition des effets antalgiques de la morphine.



3.3. Pratique clinique

L'hyperalgésie aux morphiniques a été mise en évidence avec l'utilisation du Remifentanyl, morphinomimétique dérivé du Fentanyl, d'élimination très rapide⁶. Joly et Al. ont montré que de fortes doses de Remifentanyl en per opératoire entraînaient une augmentation des phénomènes d'hyperalgésie aiguë à la douleur en post opératoire. Il a été montré depuis que cette hyperalgésie existe quelque soit le morphinique utilisé⁷. Cette hyperalgésie aux morphiniques est dose et durée dépendantes. La dose seuil de Remifentanyl en per opératoire capable d'augmenter cette hypersensibilisation en post opératoire est

⁶ Joly V, Richebé P et al. *Remifentanyl-induced post operative hyperalgesia and its prevention with small-dose Ketamine*. *Anesthesiology*. 2005 juil; 103(1): 147-155.

⁷ Chia YY, Liu K et al. *Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance*. *Can J Anaesth* 1999; 46:872-7.

supérieure à 0,2mcg/kg/min⁸. Il est rapporté également que ce phénomène d'hyperalgésie est d'autant plus présent que la durée d'administration est supérieure à 90 minutes.

L'hypersensibilité se traduit également par une tolérance aiguë à la morphine. Elle se définit comme une réduction progressive de l'efficacité de l'analgésie pour une même dose administrée, ce qui nécessite une augmentation des doses pour obtenir le même effet analgésique⁹. Les études cliniques ont montré que l'auto administration post opératoire par le patient (PCA) est d'autant plus importante lorsque le sujet reçoit préalablement de plus fortes doses durant l'acte chirurgical.¹⁰

3.4. Conséquences de l'hyperalgésie

- Majoration des douleurs post opératoires

Certaines études rapportent un score de douleur plus élevé pour les patients développant une hyperalgésie et une allodynie post opératoire¹¹.

- Majoration de la consommation d'opiacés ou d'antalgiques

La présence de phénomènes hyperalgésiques et allodyniques post opératoires se traduit par une surconsommation d'analgésique en post opératoires immédiat. Elle s'évalue notamment par la surveillance de la consommation de morphine reçue en titration et en PCA sur les 72 premières heures post opératoires¹². Il apparait aussi un phénomène de tolérance aiguë aux morphiniques en post opératoire immédiat. Ce n'est pas la morphine qui devient inefficace mais le patient qui devient hypersensible à la douleur. Cette surconsommation ne fait qu'augmenter les effets secondaires liés à la morphine.

- Majoration de douleurs chroniques

Une douleur que l'on n'arrive pas à soulager a le risque de se chroniciser. Par définition, une douleur est dite chronique lorsqu'elle est rebelle à tout traitement et /ou qu'elle

⁸ Guignard B, Bossard AE et al. *Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases post operative pain and morphine requirement*, Anesthesiology 2000 Aug; 93(2):409-17.

⁹ Chauvin M, Fletcher D et al. [*Quelle utilisation des antis hyperalgésiques?*] AFAR Janv 2009;28: 13-25.

¹⁰ Guignard B, Bossard AE et al. *Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases post operative pain and morphine requirement*, Anesthesiology 2000 Aug; 93(2):409-17.

¹¹ Chauvin M, Fletcher D et al. [*Quelle utilisation des antis hyperalgésiques?*] AFAR Janv 2009 ; 28 :13-25.

¹² Idem.

perdre jusqu'à 3 à 6 mois après cicatrisation. Ces douleurs sont souvent de type neuropathique¹³.

- Majoration du temps d'hospitalisation

En pratique, le patient reste douloureux malgré l'utilisation de la morphine. Plus la douleur s'installe, plus elle est difficile à soulager avec le risque de mémorisation de la douleur. Ce tableau clinique ne peut qu'augmenter le temps d'hospitalisation.

- Majoration du temps de réhabilitation

Cette hypersensibilité à la douleur ralentit la mobilisation et la récupération fonctionnelle post opératoire, ainsi elle augmente d'autant plus le temps de réhabilitation post opératoire.

IV. STRATEGIES ET OUTILS PERI OPERATOIRES

4.1. Chirurgie mini-invasive

Il semble logique de réduire le traumatisme tissulaire, limitant ainsi les conséquences inflammatoires de la chirurgie et le développement de l'hyperalgésie.

La pratique de la cœlioscopie et de la chirurgie robotique assistée va dans ce sens.

4.2. Gestion per opératoire des opiacés

L'utilisation des morphiniques dans le traitement de la douleur modérée et sévère est incontournable. En pratique clinique, il va falloir s'attacher à prévenir l'hyperalgésie induite par les morphiniques selon deux axes principaux :

- minimiser les doses de morphiniques en per opératoire
- prévenir les phénomènes physiopathologiques à l'origine de l'hyperalgésie induite par les morphiniques.

¹³ Kehlet H, Jensen TS et al. *Persistent post surgical pain: risk factors and prevention*. Lancet 2006; 367:1618-25.

4.3. Analgésie locorégionale

L'analgésie locorégionale (ALR), par le blocage des influx nociceptifs périphériques, permet d'atténuer la sensibilisation centrale en péri opératoire. Selon la chirurgie, différentes stratégies peuvent être proposées : infiltrations pariétales, des berges de l'incision, des orifices de trous de trocars, en instillation péritonéale, des blocs périphériques avec ou sans cathéters (KT), KT péri-dural, raché anesthésie ... Les techniques d'ALR permettent une épargne morphinique :

- de 100% si ALR seule
- de 60% à 70% si ALR + AG (MAPAR 2010)
- de 30% à 50% si infiltration.

4.4. Analgésie multimodale

4.4.1. Principe

Le concept de l'analgésie multimodale ou balancée décrit par Kehlet et Dahl en 1990 repose sur la combinaison de plusieurs analgésiques de classes différentes et de sites d'action différents et complémentaires, afin d'obtenir une interaction additive voire synergique.

Exemples d'associations synergiques ou additives (SFAR 2010) :

Association additive		Tramadol + AINS	
Association synergique	Tramadol + Paracétamol	AINS + Paracétamol	Nefopam + AINS

Aujourd'hui, la stratégie analgésique balancée comporte de plus en plus l'association d'antalgiques avec des agents anti hyperalgésiques et des techniques d'analgésie locale ou locorégionale. L'objectif est de renforcer l'analgésie tout en diminuant les doses de morphiniques, limitant ainsi leurs effets secondaires, le risque de douleur chronique post chirurgicale (DCPO) et permettant une réhabilitation précoce¹⁴.

Morphine + AINS

Épargne morphinique 50%

Réduction NVPO, sédation, durée iléus post

¹⁴Comité douleur-anesthésie locorégionale et le comité des référentiels de la Sfar *Information professionnelle: RFE 2008 Prise en charge de la douleur post opératoire chez l'adulte et l'enfant AFAR 27 2008 1035-41.*

opérateur	
Morphine + Corticoïdes	Réduction NVPO et fatigue
Morphine + Kétamine	Synergie prolongée
Morphine + Tramadol	Non contre indiqué
Morphine + Gabapentine	Attention à la somnolence
Morphine + Lidocaïne	Epargne morphinique, diminution des scores de douleur, moins d'iléus post opératoire.

Il est recommandé d'associer au moins un antalgique non morphinique (ANM) lorsqu'il est utilisé de la morphine en post opératoire par voie systémique.¹⁵

4.4.2. Antalgiques non morphiniques

- Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) (Kétoprofène®)

Antalgiques de palier I selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il est recommandé de les associer à la morphine. Ils ont une réelle efficacité dans la prise en charge des 48 premières heures post opératoires. Dans une prise en charge multimodale post opératoire, ces antalgiques diminuent de 30% la consommation de morphine post opératoire¹⁶ et donc ses effets secondaires en diminuant de 30% les NVPO. Cependant ces molécules présentent des contre indications pouvant limiter leur utilisation :

- hypersensibilité/allergie au Ketoprofène
- hémorragie en évolution
- ulcère gastroduodéal
- insuffisance hépatique ou rénale sévère
- insuffisance cardiaque
- asthme associé à une rhinite¹⁷.

¹⁵ Idem.

¹⁶ Marret E et al., *Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials.* Anesthesiology 2005 ; 102 : 1249-60.

¹⁷ Maret E, Beloeil H Lejus C [*Quels bénéfices et risques liés à l'utilisation des analgésiques non morphiniques en association aux morphiniques?*] AFAR 2009 ; 28 : 135-51.

La complication la plus fréquente reste le saignement au niveau du site opératoire, majoré lorsque la dose et la durée d'administration sont élevées.¹⁸

- Nefopam (Acupan®)

Antalgique central non morphinique de palier II de l'OMS, il possède des propriétés anti hyperalgésiantes¹⁹. Son mécanisme d'action intervient au niveau pré synaptique en bloquant les canaux sodiques et calciques, limitant ainsi la présence de glutamate. L'utilisation du Nefopam a montré son intérêt en termes de réduction de la tolérance aiguë à la morphine²⁰. L'analyse de la littérature n'est pas assez abondante concernant la diminution des scores de douleur dans l'association Nefopam-Morphine²¹.

Le Nefopam présente un certain nombre d'effets secondaires : nausées, effets atropiniques... Son utilisation sera contre indiquée chez les patient ayant un glaucome à angle fermé ainsi que les patients ayant une rétention urinaire liée à des troubles utero prostatiques. Ses effets tachycardisants doivent être pris en compte chez les patients porteur d'une maladie cardiovasculaire. Enfin il est contre indiqué en cas de convulsion et d'épilepsie.

- Paracétamol

Antalgique utilisé aux doses recommandées de 3 à 4 gr/24h chez l'adulte, il peut être administré chez la majorité des patients du fait de ses contre indications peu nombreuses hormis l'insuffisance hépatique où dans ce cas il faudra diminuer la dose de moitié.²²

Cependant il n'est pas recommandé d'utiliser seul le paracétamol en association avec la morphine dans les chirurgies à douleur modérée à sévère. Son bénéfice reste modeste : deux études ont montré que le paracétamol diminuerait la consommation de morphine administrée en mode PCA d'environ 10 mg sans diminuer les effets secondaires des morphiniques²³.

- Tramadol

¹⁸ Strom BL, Berlin JA et al. *Parenteral Ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study.* JAMA 1996; 275: 376-82.

¹⁹ Laboueyras E et al. Long-term pain vulnerability after surgery in rats: prevention by Nefopam an analgesic with antihyperalgesic properties. *Anesth analg* 2009; 109 (2): 623-31.

²⁰ Tirault et al. *The effect of nefopam on morphine overconsumption induced by large-dose remifentanyl during propofol anesthesia for major abdominal surgery.* *Anesth analg* 2006; 102: 110-7.

²¹ Maret E, Beloeil H Lejus C [*Quels bénéfices et risques liés à l'utilisation des analgésiques non morphiniques en association aux morphiniques?*] *AFAR* 2009 ; 28 : 135-51.

²² Idem.

²³ Remy C et al. *Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta analysis of randomized controlled trials.* *BJA* 2005; 94:505-13 .

Antalgique central non morphinique de palier II de l'OMS, agoniste mu, l'association paracétamol-tramadol montrerait une supériorité analgésique par rapport à chacun des médicaments utilisé seul, en particulier dans les douleurs dentaires, orthopédiques ou gynécologiques.

Les principaux effets secondaires du tramadol sont les sueurs et les nausées-vomissements très invalidants pour les patients.

En pratique : 30 min à 1 heure avant la fin de la chirurgie

-Paracétamol 1 gr IVL

-AINS 100mg IVL (50 mg si poids<50 kg)

-Nefopam 20 mg IVL

Si un antalgique est contre indiqué, le remplacer par du Tramadol 100 mg en IVL.

4.4.3. Glucocorticoïdes : Dexaméthasone

Elle a une place incontestable dans la prévention des NVPO (4mg à l'induction) et également un rôle important dans la prévention des douleurs post opératoires à la dose de 8mg chez l'adulte et 0,15mg/kg chez l'enfant.

Par ailleurs, la dose de 8mg de Dexaméthasone augmenterait la durée de l'analgésie des blocs périphériques.²⁴

La Dexaméthasone a un pic d'efficacité entre 1 et 2h avec une dose moyenne de 8 mg. Il est donc important d'administrer cette molécule avant l'incision, à l'induction.

En dehors d'une instabilité de la glycémie péri opératoire, surtout chez le diabétique insulino dépendant, la Dexaméthasone n'entraîne pas d'effet indésirable sévère tel qu'une augmentation du risque infectieux.

4.5. Médicaments anti hyperalgésiques

4.5.1. Gabapentine (Neurontin®) Pregabaline (Lyrica®)

²⁴ Waldron NH et al. *Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side effect: systematic review and metaanalysis* BJA 2013; 110: 191-200.

Leur utilisation permet de réduire l'intensité douloureuse des 24 premières heures post opératoires, la consommation de morphine et le risque de NVPO. La dose unique préconisée chez l'adulte pourrait être de 1200mg per os 2h avant la chirurgie. Mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces données qui ne sont que préliminaires.²⁵

Elles sont responsables d'une augmentation du risque de sédation, de vertiges et de troubles visuels.

Il n'y a aucun effet détectable sur la prévention de la DCPO. Si on considère la balance bénéfique/risque, particulièrement chez le sujet âgé et/ou insuffisant rénal, ces molécules n'ont pas leur place en utilisation systématique, ni en chirurgie ambulatoire. Il n'y a pas de preuve de l'intérêt de les associer à la Ketamine. L'anti hyperalgésique de choix est la Kétamine.

Les patients pour qui ces molécules sont bénéfiques en post opératoire sont ceux opérés de chirurgie lourdes pro nociceptives comme les arthroplasties, la chirurgie du rachis et les amputations.

4.5.2. Protoxyde d'azote (N₂O)

La propriété antagoniste du récepteur NMDA du N₂O a été mise en évidence²⁶ et une étude expérimentale a montré son effet préventif sur l'hyperalgésie induite par les morphiniques.²⁷

4.5.3. Kétamine

Rappels pharmacologiques

La Kétamine, synthétisée en 1962, est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Elle appartient à la famille des anesthésiques intraveineux et elle est dotée de propriétés analgésiques et anti hyperalgésiques.

Elle se présente sous la forme d'un mélange racémique: les formes S(+) et R (-) Kétamine. La forme S (+) Kétamine est la plus active.²⁸

²⁵ Van Elstraete AC et al. *Gabapentin prevents delayed and long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats*. Anesthesiology 2008 Mar; 108 (3): 484-94.

²⁶ Jevtovic Todorovic V et al. *Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin*. Nat med 1998;4 :460-3

²⁷ Richebé P et al. *Nitrous oxide revisited: evidence for potent antihyperalgesic properties*. Anesthesiology 2005; 103:845-54.

²⁸ Thiel H et al. *Pharmacologie et thérapeutique en anesthésie*. Flammarion 2006; 118-123.

La Kétamine est très liposoluble et passe la barrière fœto-placentaire.

* Le délai d'action est court: 15-60 sec en IV; 15 min en IM; 30 min per os.

* La durée d'action : 5 à 10 min en IV; 15 à 25 min en IM.

* La demi-vie d'élimination: 2 à 3 h chez l'adulte; 1h30 à 2 h chez l'enfant.

Elle est dégradée presque exclusivement au niveau hépatique.

Elle est administrée par voie intraveineuse. Les voies intramusculaires et intra rectales sont parfois utilisées chez l'enfant en cas d'administration unique à visée sédatrice.

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables de la Kétamine sont:

- les effets psychodysléptiques pour des doses élevées ou lors d'administration IV trop rapide de faibles doses. Ces effets peuvent être contrés en associant systématiquement une benzodiazépine (Midazolam®)²⁹.
- une augmentation des sécrétions salivaires et bronchiques par effet vagolytique, prévenues par l'atropine
- la sédation
- le retard de réveil
- les myoclonies
- le nystagmus/ la diplopie

Contre indications

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

²⁹ Morse Z et al. *Effect of midazolam-ketamine admixture in human volunteers*; Anesth Prog, 2004; 51:76-9.

Utilisation clinique

α En anesthésie:

En raison de ses effets cardiovasculaires stimulants, de ses propriétés bronchodilatatrices, de l'absence de dépression respiratoire et du maintien du contrôle des voies aériennes supérieures, la Kétamine reste un agent de référence pour l'anesthésie:

- du patient en état de choc
- du patient asthmatique
- en médecine de guerre, de catastrophe ou des pays en voie de développement
- de procédures douloureuses de courte durée telles que les pansements de grand brûlé...
- en prémédication (per os, intra nasale), en sédation (intra rectale) chez l'enfant

α En analgésie post opératoire:

L'analgésie induite par la Kétamine est médiée par l'interaction avec de nombreux systèmes au niveau spinal, notamment les récepteurs NMDA. La Kétamine, seule, produit une analgésie de faible intensité. Par contre, elle potentialise l'action analgésique des morphiniques. Combinée à la morphine pour une analgésie contrôlée par le patient (PCA), par exemple 1 mg de Kétamine par Mg de morphine, elle permet de diminuer la consommation totale de morphine. Lors d'une titration en morphine, l'administration de 5 à 10 mg de Kétamine permet de diminuer de moitié les besoins en morphine.³⁰

α Effet anti hyperalgésique / Prévention de la chronicisation des douleurs aiguës / Traitement des douleurs chroniques:

Administrée à faibles doses en péri opératoire, la Kétamine permet la prévention de l'hyperalgésie post opératoire et de la chronicisation des douleurs aiguës. En bloquant l'activation des récepteurs NMDA, elle inhibe les mécanismes à l'origine des douleurs post opératoires à long terme.

Associée aux antalgiques de palier I et II dans le cadre d'une analgésie multimodale, elle réduit la consommation de morphine tout en augmentant son efficacité et en réduisant ses effets secondaires (sédation notamment).³¹

³⁰ Richebé P et al. [Kétamine à faible dose: anti hyperalgésique non algésique.] AFAR 2005; 24:1349-59.

³¹ Subramaniam K et al. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. Anesth Analg 2004 ;99: 482-95.

Dans les douleurs chroniques (neuropathiques en particulier), l'association de faibles doses de kétamine aux antalgiques non morphiniques constitue une alternative de choix³².

Dans toutes ces indications, la Kétamine, utilisée à doses sub-anesthésiques est rarement responsable d'effets secondaires notables.

Kissin et al proposent une classification intéressante des doses de kétamine pouvant être administrées:

0,5 mg/kg : effet analgésique vis à vis de la douleur aiguë post opératoire aux doses sub-anesthésiques

0,25 mg/kg : effet anti-allodynique sur la douleur subaiguë ou chronique aux doses sub-anesthésiques

0,07 à 0,15 mg/kg : effet anti hyperalgésique et diminution de la tolérance aux morphiniques (doses faibles auxquelles elle n'a aucun effet analgésique direct)

Nouvelles recommandations de la SFAR 2016 pour l'utilisation de la Kétamine péri opératoire

La Kétamine peut être utilisée en per opératoire quel que soit le type de chirurgie:

- pour les chirurgies très douloureuses: 0,5mg/kg à l'induction anesthésique (pour éviter les effets psychodysléptiques) puis 0,125 à 0,25mg/kg/h ou bolus de 0,25mg/kg toutes les heures pendant la durée de l'anesthésie et si la chirurgie est supérieure à 2 heures. La perfusion ou les bolus seront arrêtés 30min avant la fin de la chirurgie.

- pour les chirurgies modérément douloureuses: 0,25mg/kg à l'induction anesthésique puis 0,25mg/kg/h ou bolus de 0,15mg/kg toutes les heures si la chirurgie est supérieure à 2 heures. Arrêter la perfusion ou les bolus 30min avant la fin de la chirurgie.

La poursuite de l'administration de la kétamine en post opératoire en PSE accroît le risque d'hallucinations et ne majore pas de façon importante l'effet analgésique.

Il n'est pas recommandé d'utiliser l'association morphine et kétamine dans la PCA.

L'administration de la kétamine en péri-médullaire est contre-indiquée en raison de la neurotoxicité de son conservateur.

³² Richebé P et al. [Kétamine à faible dose: anti hyperalgésique non algésique.] AFAR 2005; 24:1349-59.

Cas particuliers

Les sujets âgés\ les enfants:

Pour l'utilisation de la kétamine en péri opératoire, on a moins de données chez l'enfant et le sujet âgé (>75ans)

Chez l'enfant, une étude d'Abback et al. montre que la posologie de 1mg/kg de kétamine ne présente pas d'effet d'épargne morphinique chez les enfants bénéficiant d'une amygdalectomie. La kétamine a également été utilisé chez l'enfant en infiltration sur le site chirurgical de l'amygdalectomie. Elle semble montrer un bénéfice en terme de douleur post opératoire et de besoin d'antalgiques.³³ Son efficacité en infiltration locale a également été démontré dans la chirurgie de la fente palatine chez l'enfant où la kétamine est supérieure à l'anesthésie locale à la bupivacaïne³⁴. Une autre étude de Khademi et al. en 2011 a montré que l'efficacité de la kétamine serait plus importante en infiltration locale des loges amygdaliennes comparée à l'injection d'un bolus IV de 1mg/kg.

Les toxicomanes:

La kétamine est recommandée chez les toxicomanes en per opératoire car ils ont un risque accru de douleur post opératoire et de risque de chronicisation de la douleur.

En post opératoire si l'EVA est supérieure à 4 malgré la mise en place d'une analgésie multimodale et de morphiniques post opératoires, elle peut être administrée à la dose de 0,1 à 0,5mg/kg en IVL (60sec) associée à du midazolam 0,03mg/kg titré pour éviter les manifestations psychodysléptiques (RFE 2016).

Les douleurs réfractaires cancéreuses:

La Kétamine peut être prescrite per os avec un protocole établi, elle est délivrée uniquement par une pharmacie hospitalière. La prise régulière de kétamine comporte certains risques : toxicité urologique, hépatique, cognitive, addiction.³⁵

4.5.4. Lidocaïne

RFE SFAR 2016

accord fort G2+ : il est probablement recommandé d'administrer de la lidocaïne en IV et en continu à la dose de 1-2mg/kg en bolus puis de 1-2mg/kg/h chez le patient adulte opéré

³³ Tekelioglu UY et al. *Comparison of topical tramadol and ketamine in pain treatment after tonsillectomy*. Paediatr Anaesth 2013; 23: 496-501.

³⁴ Jha AK et al. *A randomized study of surgical site infiltration with bupivacaine or ketamine for pain relief in children following cleft palate repair*. Paediatr Anaesth 2013; 23: 401-6.

³⁵ Bell RF et al. *Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain*. Cochrane database syst rev 2012; 14 ; CD003351. doi: 10.1002/14651858.CD003351.pub2.

d'une chirurgie majeure (abdomino-pelvienne, rachidienne) et ne bénéficiant pas d'une analgésie péri-nerveuse ou péridurale concomitante dans le but de diminuer la douleur post opératoire et améliorer la réhabilitation.

Son efficacité est moindre que l'anesthésie par cathéter péridural, mais l'analgésie par péridurale étant plus indiquée dans les laparotomies, le combo Xylocaïne-Kétamine est plus indiqué sur les laparoscopies.³⁶

Propriétés

Injectée dans les tissus, à proximité d'un nerf, elle inhibe la propagation de l'influx nerveux par blocage des canaux sodiques, empêchant leur dépolarisation. Par voie systémique, elle a des propriétés :

*Analgésiques, elle réduit les décharges neuronales périphériques et augmente le seuil d'excitabilité des fibres A delta et C.

*Anti-hyperalgésiques, elle inhibe les récepteurs NMDA et diminue les phénomènes d'hypersensibilité au niveau médullaire.

*Anti-inflammatoires, elle inhibe les médiateurs de l'inflammation et diminue donc l'œdème régional.

Etudes

En bolus, elle diminue la MAC per opératoire de 0,23%³⁷ ou la cible de l'hypnotique IV en cas de double AIVOC³⁸.

En bolus, puis IVSE pendant les 24 premières heures (vs placebo), elle diminue la consommation d'halogénés et de morphiniques pendant la chirurgie et dans les 24h qui suivent³⁹ en chirurgie viscérale (Colectomie sous cœlioscopie).

Commencée avant une chirurgie abdominale majeure et continuée pendant 24h (bolus IV 30 min avant incision puis IVSE une heure après chirurgie), Koppert et al. ont démontré qu'elle permet une économie de 75% de morphinique vs un groupe placebo, et qu'elle diminue la douleur en condition dynamique⁴⁰.

³⁶ RFE Prise en charge de la douleur post opératoire SFAR 2008.

³⁷ Hamp T et al. *The effect of a bolus dose of intravenous lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial.* Anesth Analg 2013;117:323-8.

³⁸ Sloan TB et al. *Lidocaine infusion adjunct to total intravenous anesthesia reduces the total dose of propofol during intraoperative neurophysiological monitoring.* J Clin Monit Comput 2014; 28:139-47.

³⁹ Kaba A et al. *Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy.* Anesthesiology 2007; 106 :11-8.

⁴⁰ Koppert W et al. *Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery.* Anesth Analg 2004; 98: 1050-5.

Elle permet une levée de l'iléus post opératoire plus précoce et ainsi un retour à l'aptitude à la rue plus rapide⁴¹ pour la chirurgie colorectale⁴², la néphrectomie par lombotomie⁴³ et la cholécystectomie par coeliochirurgie.

Elle permet également un effort de toux plus précoce, un lever plus rapide et une diminution de la consommation de morphine.

Son intérêt est donc confirmé en coeliochirurgie^{44 45}, en chirurgie gynécologique⁴⁶, sur les prostatectomies⁴⁷ et sur les néphrectomies⁴⁸.

Les résultats sont encourageants sur la chirurgie bariatrique⁴⁹ et en chirurgie ambulatoire⁵⁰.

Contre indications

- patient très instable hémodynamiquement,
- patient cardiopathe droit,
- patient hypovolémique (concentration plasmatique),
- patient insuffisant hépatique (élimination hépatique) ou chirurgie nécessitant des clampages hépatiques.

Prudence chez un patient sous anti-arythmiques.

⁴¹ Herroeder S et al. *Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial.* Ann Surg 2007; 246: 192-200.

⁴² Jendoubi A et al. *Apport de la kétamine et de la lidocaïne intraveineuse dans l'analgésie et la réhabilitation postopératoires après néphrectomie par lombotomie : étude prospective randomisée en double insu* AFAR 2013; 32: A9-10.

⁴³ Benali M et al. *Place de la lidocaïne intraveineuse dans la réhabilitation postopératoire après cholécystectomie laparoscopique* AFAR 2013; 32 : A9.

⁴⁴ Kaba A et al. *Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy.* Anesthesiology 2007; 106 :11-8.

⁴⁵ Kim KT et al. *Intraoperative systemic infusion of lidocaine reduces postoperative pain after lumbar surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial.* Spine J 2014; 14: 1559-66

⁴⁶ Grady P et al. *Effect of intraoperative intravenous lidocaine on postoperative pain and return of bowel function after laparoscopic abdominal gynecologic procedures.* AANA 2012; 80: 282-8.

⁴⁷ Lauwick S et al *Functional walking capacity as an outcome measure of laparoscopic prostatectomy: the effect of lidocaine infusion.* BJA 2009; 103: 213-9.

⁴⁸ Tazuin-Fin P et al *Benefits of intravenous lidocaine on post-operative pain and acute rehabilitation after laparoscopic nephrectomy.* J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2014; 30: 366-72.

⁴⁹ De Oliveira GS Jr et al *Systematic lidocaine to improve quality of recovery after laparoscopic bariatric surgery: a randomized double-blinded placebo-controlled trial* Obes Surg 2014; 24: 212-8.

⁵⁰ De Oliveira GS Jr et al *Systematic lidocaine to improve postoperative quality of recovery after ambulatory laparoscopic surgery,* Anesth Analg 2012; 115: 262-7.

Généralités

AMM : seul le Xylocard® a l'AMM pour l'injection IV, il s'agit de lidocaïne dosée à 5%.

Posologie : à l'induction : 1,5 mg/kg – en per opératoire : 2 mg/kg/h – en post opératoire pendant 24h : 1,5 mg/kg/h.

Il faut veiller au bon étiquetage du produit, à la bonne concentration, à connaître les procédures en cas d'intoxication (comme pour tout usage des anesthésiques locaux) et disposer des antidotes (idem).

Surveillance : hémodynamique et neurologique, comme tout anesthésique local.

Exemple d'un protocole analgésique pour une Sleeve à Béclère :

Induction > Lido 1,5-2 mg/kg (poids idéal), Sufentanyl 0,3 µg/kg, Dexaméthasone 8 mg.

Entretien > Lido 1,5-2 mg/kg PI, Kétamine 0,15 mg/kg, limiter la réinjection de morphinique, Infiltration des trous de trocart à la Ropivacaine 0,5% 10 ml, Paracétamol+Nefopam, pas d'AINS (refus du chirurgien).

Post opératoire > Paracétamol, Nefopam IVSE, PCA de morphine

Ce protocole permet une consommation moyenne de morphine de 26,5 mg sur 48 h [1-79mg] sur 126 sleeves.

V. PERSPECTIVES D'AVENIR

5.1. Monitoring de la nociception

- Pupillométrie

C'est un monitoring de la nociception non invasif à partir du réflexe de dilatation pupillaire. La douleur induit un réflexe de dilatation pupillaire chez le patient éveillé, qui persiste chez le patient anesthésié.

L'index varie de 1 à 10: les valeurs de 1 à 2 indiquent une analgésie excessive, de 3 à 6 l'analgésie est suffisante, de 7 à 10 l'analgésie est insuffisante. Les limites sont les lésions oculaires et l'accès à la tête.

- Analgesia Nociception Index (ANI)

C'est un monitoring de la nociception non invasif à partir de l'ECG sur la variation de la fréquence cardiaque pour apprécier la balance analgésie/Nociception (BAN). L'index varie de 0 à 100:

chez le patient anesthésié les valeurs cibles sont entre 50 et 70 (50= analgésie insuffisante; 70= analgésie trop importante); chez le patient éveillé, les valeurs cible sont entre 50 et 100 (plus on se rapproche de 100 plus le confort du patient est optimal).

Les limites sont: les arythmies, les cardiotropes, les vasopresseurs, les bêtabloquants et l'apnée.

- Surgical Plethismographic Index (SPI)

C'est un monitoring de la nociception non invasif à partir de la variation de l'onde de pouls chez le patient sous anesthésie générale.

Les limites sont : les artefacts, l'interface patient-capteur, l'hypo volémie, l'hypothermie et l'hypoxémie.

5.2. Analgésie pharmaco génomique

Il s'agirait d'une analgésie "à la carte" intégrant l'analyse du profil génétique du patient. Le patient recevrait les antalgiques adaptés à son génome.

VI. CONCLUSION

Seules les techniques d'anesthésie locorégionale permettent une épargne morphinique de 100%.

Les effets secondaires des opioïdes sont doses dépendants.

L'épargne morphinique ne s'accompagne pas toujours d'une diminution de ces effets secondaires à cause des effets propres des antalgiques. L'association des antalgiques non morphiniques aux opiacés doit s'évaluer sur certains critères tels que les NVPO, l'EVA, la durée de l'iléus.

Les objectifs de l'épargne morphinique sont l'absence de douleur, le confort du patient et une réhabilitation précoce.