



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

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

Présentée et soutenue publiquement le 12/06/2014 à 18h  
au Pôle Recherche  
Par Amandine Aujas-Garot

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur G. Lebuffe**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur B. Tavernier**

**Monsieur le Professeur C. Mariette**

**Monsieur le Docteur JM. Wattier**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur V. Sanders**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

APD : anesthésie péridurale

DN2 : score de douleur neuropathique

DPO : douleur post opératoire

EN : échelle numérique

ERAS : Enhanced Recovery After Surgery

H24 : 24° heure

NS : non significatif

NVPO : nausée et vomissement post opératoire

PCA : analgésie contrôlée par le patient

QDSA : questionnaire douleur Saint Antoine

QEDN : questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques

SAP : seringue auto-pulsée

SSPI : salle de surveillance post interventionnelle

# Table des matières

## Résumé

## Introduction

### I- Historique, épidémiologie

### II- Douleur et colectomie

#### A- Physiologie de la douleur

#### B- Opiacés et douleur

#### C- Coelioscopie et douleur

### III- Analgésie multimodale en chirurgie digestive

#### A- Concept d'analgésie multimodale et analgésie préemptive

#### B- Analgésie péridurale

#### C- Kétamine : pharmacologie et intérêt en chirurgie digestive

#### D- Lidocaïne : pharmacologie et intérêt en chirurgie digestive

### IV- Justificatif de l'étude

## Matériels et Méthodes

### I- Objectifs de l'étude

### II- Critères d'évaluation examinés

### III- Critères d'inclusion et de non inclusion

### IV- Critères d'arrêt de participation à l'étude

### V- Randomisation et préparation des médicaments testés

### VI- Période opératoire

#### A- Technique chirurgicale

#### B- Technique anesthésique

### VII- Évaluation de la douleur

### VIII- Étude statistique des résultats

## **Résultats**

### **I- Population étudiée**

#### **A- Flowchart**

#### **B- Caractéristiques de la population étudiée**

### **II- Douleur préopératoire et PainMatcher préopératoire**

### **III- Consommation en morphiniques**

### **IV- Douleur post-opératoire**

### **V- Surface d'hyperalgésie**

### **VI- Transit et sortie**

### **VII- Effets secondaires**

## **Discussion**

### **I- Kétamine, lidocaïne et analgésie péri opératoire**

#### **A- Consommation en morphiniques**

#### **B- Douleur aiguë**

#### **C- Hyperalgésie**

### **II- PainMatcher®**

### **III- Transit et ileus post opératoire**

### **IV- Morbidité péri-opératoire et effets indésirables des traitements**

#### **A- Morbidité péri-opératoire**

#### **B- Effets indésirables**

### **V- Douleur chronique**

### **VI- Limites de l'étude**

## **Conclusion**

## **Références bibliographiques**

## **Annexes**

**Annexe 1 : QDSA**

**Annexe 2 : QEDN**

**Annexe 3 : DN2**

## Résumé

**Contexte** : la chirurgie digestive entraîne des répercussions fonctionnelles. La réhabilitation améliorée vise à réduire le stress chirurgical et la douleur post opératoire pour diminuer les complications postopératoires. La gestion de l'analgésie dans ce contexte est primordiale, elle vise également à prévenir l'apparition de douleurs chronique postopératoire.

**Matériel et méthodes** : Essai de phase III, randomisé, prospectif, en double aveugle, approuvé par le CPP Nord Ouest et l'ANSM. En péri-opératoire de chirurgie colique laparoscopique, trois groupes ont été randomisés : Lidocaïne (bolus de 1.5 mg/kg puis 1.33mg/Kg/heure), Kétamine (bolus de 0.5 mg/kg puis 0.05 mg/Kg/heure durant 24 heures) ou placebo. Nous avons recueilli : la consommation morphinique per et postopératoire, l'intensité des douleurs pré et postopératoires par Echelle Numérique, la surface d'hyperalgésie péri cicatricielle, le seuil de perception douloureuse péri opératoire par PainMatcher®, la reprise du transit, l'incidence des effets secondaires.

**Résultats** : 90 patients étaient randomisés, 23 étaient exclus per-protocole. Les patients ont consommés : en per opératoire 48  $\gamma$  ( $\pm 17$ ) de sufentanil dans le groupe kétamine, 61  $\gamma$  ( $\pm 26$ ) dans le groupe Lidocaïne, 60  $\gamma$  ( $\pm 24$ ) dans le groupe placebo ( $p=0.08$ ) ; à H24 : 23mg ( $\pm 14$ ) de morphine dans le groupe kétamine, 21 mg ( $\pm 14$ ) dans le groupe Lidocaïne et 24 mg ( $\pm 17$ ) dans le groupe placebo ( $p=0,8$ ). L'EN en SSPI était diminuée dans le groupe Lidocaïne 1,8 ( $\pm 2,3$ ) comparativement au groupe placebo 4,6 ( $\pm 3$ ) ( $p=0,0065$ ) et les patients des groupes Kétamine et Lidocaïne présentaient des EN moindres lors des 48h postopératoire comparativement au groupe placebo. La surface d'hyperalgésie était moindre dans les groupes Lidocaïne (7,7 cm<sup>2</sup> ( $\pm 3$ )) et Kétamine (8,7 cm<sup>2</sup> ( $\pm 4,7$ )) comparativement au groupe placebo (14 cm<sup>2</sup> ( $\pm 14$ )) ( $p=0.003$ ). Un seuil bas au PainMatcher® ( $<16$ ) était prédictif de douleur postopératoire ( $p=0.009$ ). La reprise du transit était similaire dans les 3 groupes.

**Conclusion** : Nous ne mettons pas en évidence de réduction de la consommation en morphinique péri opératoire mais les patients étaient moins douloureux dans les groupes Kétamine et Lidocaïne, ces molécules étaient antihyperalgésiantes avec une réduction nette de la surface d'hyperalgésie, enfin le PainMatcher® nous semble être un bon outil pour dépister les patients à risque de douleur intense postopératoire. Des questionnaires d'évaluation de la douleur chronique sont en cours.

# Introduction

## I- Historique/Épidémiologie

Le nombre de colectomie et coloproctomie réalisées en France en 2004 est estimé à 46000 d'après les bases de données nationales privée et publique du PMSI (programme de médicalisation des systèmes de santé), 20% d'entre elles sont effectuées par voie coelioscopique et la moitié dans le cadre de tumeur maligne (1).

Il existe deux indications de colectomie : la première au cours des pathologies tumorales malignes colorectales et, la seconde, au cours des pathologies non cancéreuses (maladies inflammatoires chroniques, polypose adénomateuse familiale, pathologie diverticulaire et polype colique).

La coelioscopie a été introduite dès 1980 dans l'activité chirurgicale et dès 1991 Jacobs et al décrivaient les premiers cas de colectomie coelioscopique pour néoplasie colique (2).

L'agression chirurgicale engendre des modifications endocrino-métaboliques, immunologiques et ventilatoires responsable d'un arrêt du transit et pouvant limiter les capacités de déambulation, et ainsi le retour à domicile.

Le concept de réhabilitation améliorée en post opératoire de chirurgie digestive (société ERAS, Enhanced Recovery After Surgery) est introduit dans les années 2000, et regroupe un ensemble de mesures visant à réduire le stress chirurgical pour accélérer la récupération et diminuer les complications postopératoires en chirurgie digestive lourde. Il constitue une avancée majeure dans la prise en charge de ces patients.

La voie d'abord optimale lors des colectomies segmentaires est la laparoscopie comme recommandée par la société française de chirurgie digestive (3). Elle

s'intègre dans un programme de Fast-tracking (ou parcours rapide du patient) (4) avec pour objectif une optimisation péri-opératoire.

Le perfectionnement de l'analgésie semble fondamental pour améliorer les suites post-opératoire.

## II- Douleur et colectomie

### A- Physiologie de la douleur aiguë et de l'hyperalgésie péri-opératoire

La chirurgie abdominale lourde est considérée comme particulièrement douloureuse notamment lors des efforts de toux et à la mobilisation des patients (5).

En 1979, l'Association Internationale pour l'étude de la Douleur définit la douleur comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans les termes d'une telle lésion », c'est une expérience globale et subjective.

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

Le traumatisme tissulaire provoqué par l'incision engendre la synthèse de médiateurs inflammatoires locaux et de substances algogènes endogènes (prostaglandines et sérotonine, substance P, bradykinine, histamine, ions hydrogène, potassium, ...). Il résulte un phénomène d'inflammation à l'origine de phénomènes d'hyperalgésie primaire (6) qui se définit comme une sensation douloureuse exagérée au niveau même de la lésion (zone d'incision) (7)

Les prostaglandines ne sont pas directement à l'origine de la sensation douloureuse mais augmentent la sensibilité des nocicepteurs aux autres stimuli avec un rôle dans l'entretien de hyperalgésie primaire (8).



Le recrutement direct (stimulus via canal sodique dépendant) ou indirect (substances algogènes) des nocicepteurs va générer des potentiels d'action (transduction) qui vont se propager le long des fibres sensibles de petit calibre C et A $\delta$ . L'influx se propage vers la corne dorsale de la moelle mais aussi de façon antidromique (reflexe d'axone). Il se produit alors la libération de substance P, à l'origine de l'inflammation neurogène, en « tache d'huile » (9) c'est à dire qui diffuse aux tissus adjacents.

Au niveau médullaire, les fibres convergent au niveau de la corne dorsale, zone d'intégration des messages.

A ce niveau, les acides aminés excitateurs (Glutamates, aspartate,...) et les neuropeptides (substance P, opioïdes endogènes, Calcitonin gene related peptide, GABA, ...) vont moduler le message douloureux. Ainsi la modulation de la douleur résulterait d'une balance entre l'activité des systèmes antinociceptifs et pronociceptifs (10).

Les récepteurs opioïdes  $\mu$  jouent un rôle important dans la transmission du signal entre les fibres nerveuses venant de la périphérie et les neurones supra-spinaux, les agonistes naturels de ces récepteurs (enképhaline, endorphine, ..) inhibent spécifiquement la transmission des signaux douloureux (principalement substance P) au niveau de la moelle épinière.

Le Glutamate participe à la transmission spinale du message nociceptif, et ses récepteurs sont repartis en deux groupes (NMDA et AMPA). En réponse à des stimulations nociceptives périphériques soutenues, il existe un état d'hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure avec activation des récepteurs NMDA (11), ce phénomène participe aux mécanismes centraux d'hyperalgésie.

L'hyperalgésie secondaire se définit comme une sensation douloureuse exagérée située à distance de la lésion et ce phénomène, suggère des modifications

fonctionnelles du système nerveux central (12,13), elle est consécutive à une modification structurale des neurones («neuroplasticité») (14).

Elle semble prédictive du risque de douleur chronique post opératoire et n'est que peu modulable en routine par les antalgiques utilisés pour soulager la douleur aiguë (15).

Le niveau de sensibilisation du système nerveux central peut être évalué à travers la mesure de la surface d'hyperalgésie péri cicatricielle par un filament de Von FREY (16) et il a été mis en évidence qu'il existait une zone d'hyperalgésie autour des cicatrices de laparotomies (17).

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

Plusieurs facteurs influent sur la survenue d'hypersensibilité postopératoire et expliquent les grandes variabilités interindividuelles (génotype, âge, sexe, hyperalgésie préopératoire, consommation d'antalgiques au long cours, doses d'opioïdes per opératoire...) (16).

## B- Opiacés et douleur

La morphine est l'antalgique de référence pour traiter la douleur postopératoire (18), ainsi une diminution significative de l'intensité de la douleur postopératoire peut être actuellement obtenue avec la morphine sur le mode PCA (Analgésie Contrôlée par le Patient). L'efficacité des opioïdes est cependant moindre sur les douleurs observées à la mobilisation et sur les douleurs neuropathiques liées aux lésions du système somato-sensoriel inhérentes à toute chirurgie (19).

De plus, les effets secondaires digestifs tels les nausées, vomissements et la

prolongation de la durée de l'iléus postopératoire peuvent entraver la réhabilitation post-interventionnelle.

Par ailleurs un phénomène de tolérance aiguë aux morphiniques peut s'installer et être associé à une allodynie et une hyperalgésie retardées (20), celui-ci serait d'autant plus marqué que la consommation péri opératoire morphinique est élevée (relation dose-dépendante).

L'activation des récepteurs NMDA est à l'origine du mécanisme de l'hyperalgésie morphinique (21).

### C- Coelioscopie et douleur

Plusieurs travaux ont démontré que les besoins cumulés d'analgésie étaient moindres après laparoscopie (22) qu'après laparotomie. Cependant, même si les patients opérés par laparoscopie se révèlent moins douloureux à 24 heures, la douleur postopératoire précoce (0 à 4 heures) peut être très intense voir supérieure à celle des patients opérés par laparotomie (23).

La physiopathologie de la douleur postopératoire après coelioscopie est multifactorielle. Elle associe des mécanismes inflammatoires et neuropathiques reflétant l'intensité du traumatisme lié à la chirurgie et au pneumopéritoine. Ce dernier est à l'origine de l'irritation péritonéale due à la pression intra-abdominale engendrée par l'insufflation de CO<sub>2</sub> (24), et de l'irritation diaphragmatique (25).

L'incidence des douleurs chroniques est de 17% dans ce type d'intervention et ces chiffres sont du même ordre de grandeur que ceux rapportés après laparotomie (18 %) (26).

### III- Analgésie multimodale en chirurgie digestive

#### A- concept d'analgésie multimodale et d'analgésie préventive protectrice

L'analgésie postopératoire comporte le plus souvent l'utilisation d'agents morphiniques, qui ont néanmoins été reconnus comme étant à l'origine du déclenchement d'une hyperalgésie et qui possèdent des effets secondaires pouvant gêner la réhabilitation du sujet opéré.

La stratégie d'analgésie multimodale associant différentes classes d'antalgiques et différentes techniques analgésique avec pour but, via un effet additif ou synergique, la réduction de la consommation en morphinique et la limitation de leurs effets indésirables (27).

L'analgésie préventive englobe tout traitement analgésique et anti-hyperalgésique péri opératoire susceptible de contrôler la sensibilisation du système nerveux central pour ainsi prévenir le développement de douleurs chroniques post chirurgicale (28).

L'administration de Lidocaïne et de Kétamine par voie intraveineuse pourrait s'inclure dans ce type de prise en charge.

#### B- analgésie péridurale

Concernant la prise en charge de la douleur, l'intérêt de l'analgésie péridurale thoracique (APD) lors des colectomies par laparotomie n'est plus à démontrer. En effet plusieurs méta-analyses ont comparé APD versus analgésie intraveineuse morphinique et ont trouvé de meilleurs résultats avec l'analgésie péridurale sur

l'incidence de la douleur mais également celle des complications post opératoire et des nausées-vomissement post opératoire (NVPO) (29–31).

Dans la chirurgie par voie laparoscopique, le bénéfice ne paraît pas aussi évident, dans leur essai, Levy et *al*, retrouvaient une durée de séjour plus longue dans le groupe ayant bénéficié d'une APD, les scores de douleur étaient certes plus élevés dans le groupe PCA mais sans que cela n'affecte la qualité de vie et enfin la reprise du transit était plus lente dans le groupe APD (32).

Le schéma analgésique optimal devrait donc associer le soulagement de la douleur mais aussi permettre une mobilisation précoce, un retour rapide du transit, une reprise précoce de l'alimentation, et limiter au maximum la survenue de complications.

### C- Kétamine : pharmacologie et intérêt en chirurgie digestive

La Kétamine est un hypnotique, à faible dose, elle est analgésique (entre 0,1 et 0,5 mg/kg), elle antagonise de façon non compétitive les récepteurs NMDA.

Elle limite alors la sensibilisation des neurones à la douleur (33), ses autres mécanismes d'action (fixation sur les récepteurs morphiniques, effet stabilisant de membrane, effet monoaminergique, effet anti cholinergique, blocage des canaux calciques) ne concernent pas les doses analgésiques (33).

Son administration péri opératoire serait associée à une diminution de la consommation postopératoire de morphine après chirurgie abdominale : ainsi Adriaenssens et *al*. retrouvaient en post opératoire chirurgie viscérale par laparotomie une diminution d'utilisation en morphine (-26 mg) dans le groupe bénéficiant de kétamine parentérale (schéma : 2,5γ/kg/min post opératoire) (34).

D'autres études retrouvent récemment des résultats similaires en chirurgie majeure

digestive (35), confirmé par la méta analyse réalisée par la Cochrane en 2006, regroupant 37 essais clinique (36).

Plusieurs travaux ont montré que la seule administration per opératoire de kétamine permet de prévenir en partie l'hyperalgésie postopératoire de manière prolongée sur plusieurs jours (17,37–39).

#### D- Lidocaïne : pharmacologie et intérêt en chirurgie digestive

La Lidocaïne est un anesthésique local qui, lors de la réalisation d'ALR, bloque la transmission de l'influx nerveux en inhibant les canaux sodiques.

Elle peut également être administrée par voie intraveineuse, et possède de nombreuses propriétés impliquant différents mécanismes et récepteurs (blocage de récepteurs potassiques, cholinergiques, dopaminergiques, NMDA, canaux sodiques, inhibition des leucocytes et macrophages...) (40,41).

Ainsi, plusieurs études lui confèrent un effet analgésique, en augmentant le seuil d'excitabilité et en bloquant les décharges des fibres périphériques (42,43). Au niveau spinal, elle possède une action directe sur la transmission nociceptive (44).

Les douleurs viscérales pourraient être sensibles à l'action de la Lidocaïne parentérale (45).

Expérimentalement, elle possède une activité anti-hyperalgésiante à la fois périphérique et centrale, notamment en bloquant les récepteurs NMDA (46,47), ainsi au niveau spinal elle atténue les phénomènes de «wind-up» (emballement) responsables de l'hyperalgésie (48).

Enfin, la Lidocaïne possède des propriétés anti-inflammatoires (40,49) et son administration parentérale diminuerait le recours aux antalgiques morphiniques

notamment en chirurgie viscérale majeure (50) et elle participerait à raccourcir l'iléus postopératoire via différents mécanismes: diminution de la consommation en morphiniques, effet anti-inflammatoire de la Lidocaïne, mais également action directe sur la motilité intestinale (51,52).

#### IV- Justificatif de l'étude et hypothèses évoquées

Il existe des résultats divergents concernant le bénéfice de la Lidocaïne sur le recours aux antalgiques postopératoire à H24 notamment en chirurgie laparoscopique (53,54) et également vis à vis de ses propriétés anti-hyperalgésiques (55).

Une seule étude a comparé l'efficacité de la Lidocaïne versus placebo dans la chirurgie colique coelioscopique (bolus 1.5 mg/kg puis SAP 2 mg/kg/h per opératoire puis 1.33 mg/kg/h pendant 24 heures post-opératoire), l'équipe de Kaba et *al.* retrouvait une diminution de 50% de la consommation en piritramide, une réduction de la douleur et un raccourcissement de l'iléus post-opératoire (52).

Concernant la kétamine, l'hétérogénéité de la méta-analyse réalisée par la Cochrane est considérable (36), notamment concernant les modalités d'administration de la kétamine (bolus unique préopératoire ou postopératoire, perfusion continue parentérale postopératoire, administration péri médullaire, association à une anesthésie locorégionale,...).

Des résultats contradictoires sont retrouvés, notamment en post interventionnel de néphrectomie : Stubhaug et *al.* ne retrouvent pas de diminution de consommation en morphine à H24 (56).

Enfin son intérêt propre n'a jamais été évalué en chirurgie colique coelioscopique.

Nous avons donc comparé l'administration de Lidocaïne et de Kétamine péri-opératoire et postopératoire de chirurgie colique coelioscopique, isolément par voie parentérale, en termes de diminution de consommation de morphine et d'incidence de douleur post-opératoire à travers des échelles d'évaluation de la douleur et des questionnaires, par rapport à un groupe placebo.

Peut on prédire la douleur post opératoire ? Nous avons recherché les patients qui pourraient présenter des douleurs postopératoires sévères qui sont un facteur de risque de douleurs chroniques (57). En ce sens, la sensibilité à la douleur, mesurée par le seuil de perception douloureuse par PainMatcher® serait prédictive de l'intensité de la douleur postopératoire (58) : nous l'avons donc évalué en post interventionnel de colectomie coelioscopique.

Nous avons également évalué la superficie d'hyperalgésie péricatriculaire, ainsi que l'intensité de la douleur préopératoire et post-opératoire en tant que marqueur prédictif de la survenue de douleur chronique (à 3 et à 6 mois).



## Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective de phase III, randomisée en double aveugle, monocentrique réalisée dans le service de Chirurgie Générale et Digestive de l'Hôpital Claude HURIEZ.

L'étude a reçu préalablement l'approbation du Comité de Protection des Personnes du Nord-Ouest et de l'Agence Nationale de sécurité du médicament (ANSM, anciennement AFSSAPS)

### I - Objectifs de l'étude

L'objectif principal était de montrer une diminution d'au moins 35 % de la consommation de morphine postopératoire grâce à l'utilisation parentérale per et postopératoire de Lidocaïne ou de Kétamine pour une colectomie segmentaire ou totale, par voie cœlioscopique.

Les objectifs secondaires étaient :

- Rechercher l'incidence des douleurs chroniques à trois mois et à six mois.
- Mesurer l'incidence de l'hyperalgésie péri-cicatricielle entourant les mini laparotomies 48 heures après la fin de l'intervention.
- Évaluer l'effet de la kétamine ou de la Lidocaïne administrée par voie systémique per et postopératoire sur cette surface d'hyperalgésie secondaire.
- Évaluer si l'intensité des douleurs préopératoires et la consommation de sufentanil peropératoire sont prédictives de l'hyperalgésie secondaire.

- Évaluer si l'intensité des douleurs et la consommation de morphine postopératoires sont corrélées à l'hyperalgésie secondaire d'origine centrale.
- Évaluer si la mesure du seuil de perception douloureuse par PainMatcher® est corrélée à l'intensité de la douleur postopératoire aiguë et s'il en est prédictif.
- Évaluer si l'intensité de la douleur postopératoire, la surface cutanée d'hyperalgésie péri-cicatricielle et le seuil de perception douloureuse par PainMatcher® sont prédictifs de la survenue de douleurs chroniques.
- Évaluer l'action de la Lidocaïne sur la reprise du transit intestinal.
- Évaluer l'incidence des effets secondaires liés à l'utilisation de la Lidocaïne, de la Kétamine et de la morphine.

## II- Critères d'évaluation examinés

Le critère principal était la consommation de morphine cumulée pendant les 24 premières heures postopératoires.

Les critères secondaires étaient

- Incidence des douleurs chroniques à trois et à six mois dans ce type de chirurgie (questionnaires QDSA, QEDN, DN2)
- Intensité de la douleur pré et postopératoire aiguë mesurée par EN
- Seuil de perception douloureuse par PainMatcher® péri-opératoire
- Surface de la zone cutanée d'hyperalgésie péri-cicatricielle, 48 heures après l'intervention.
- Consommation de morphiniques peropératoire.
- Consommation de morphine cumulée pendant les 48 premières heures postopératoires.

- Incidence des effets secondaires liés à l'utilisation de morphiniques, de Lidocaïne et de Kétamine en période postopératoire.
- Date de reprise du transit intestinal ainsi que d'une alimentation dite normale.
- Durée du séjour hospitalier.

### III- Critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient :

- hommes ou des femmes âgés de plus de 18 ans
- score ASA inférieur ou égal à 3
- opérés d'une colectomie totale ou segmentaire par laparoscopie

Les critères de non inclusion dans l'étude étaient:

- Poids supérieur à 100 Kg
- Patients classés ASA 4 ou 5
- Allergie ou intolérance à l'un des produits utilisés lors du protocole
- Clairance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft inférieure à 50 ml / min, Insuffisance hépatocellulaire, Insuffisance cardiaque sévère.
- Maladie inflammatoire cryptogénétique intestinale (MICI).
- Antécédent d'épilepsie ou de crises convulsives.
- Chirurgie en urgence, chirurgie palliative, reprise chirurgicale.
- Douleurs chroniques nécessitant la prise régulière d'antalgiques notamment opioïdes.
- Patient traité par emplâtre de Lidocaïne.
- Désordre psychique.
- Conduite addictive vis-à-vis de l'alcool ou de substances psychodysléptiques.

- Contre indication à un traitement par morphine.
- Contre indication à un traitement lié au protocole anesthésique.
- Contre indication à un traitement utilisé lors de l'étude.
- Mineur ou incapable majeur.
- Incapacité intellectuelle empêchant la bonne compréhension du protocole.
- Patient non coopérant ou ayant refusé de signer la lettre de consentement éclairé.
- Femme enceinte ou allaitante.
- Patient participant déjà à un autre protocole de recherche clinique.
- Absence de couverture par un régime de protection sociale.

#### IV- Critères d'arrêt de participation à l'étude

Toute survenue de complication chirurgicale imposant une modification de la technique chirurgicale (laparo-conversion) ou anesthésique, ou mettant en jeu le pronostic vital pouvait imposer une exclusion per-protocole.

Les patients inclus mais sortis de l'étude pour complications faisaient partie des sujets analysés en intention de traiter.

Toute survenue d'un effet indésirable grave ou inattendu lié à l'utilisation de l'une des molécules utilisées lors du protocole pouvait imposer la sortie d'étude. Les patients inclus mais sortis de l'étude pour effet indésirable grave ou inattendu faisaient partie des sujets analysés en intention de traiter.

Chaque sujet pouvait sortir de l'étude par décision de l'autorité administrative compétente, du promoteur et de l'investigateur coordonnateur mais aussi par décision d'un co investigateur ou par décision de l'intéressé lui-même conformément à la réglementation et comme il a été mentionné dans le consentement. Dans tous

ces cas le sujet bénéficiait alors de la prise en charge habituelle des suites postopératoires d'une chirurgie colique.

#### V- Randomisation et préparation des médicaments testés

Après information et recueil du consentement éclairé, les patients ont été inclus successivement et randomisés en trois groupes.

La randomisation a été effectuée par le médecin investigateur à la clinique d'Anesthésie Réanimation de l'hôpital Claude HURIEZ. L'allocation des patients dans chaque groupe a été générée à partir d'une table de randomisation équilibrée par bloc de six.

L'investigateur a suivi l'ordre des enveloppes de randomisation et a attribué au patient le groupe correspondant à l'administration (groupe I : Placebo, groupe II : Lidocaïne, groupe III : Kétamine)

Une seringue A contenant la Lidocaïne 2 % non adrénalinée ou du sérum salé isotonique considéré comme à la même concentration était disposée sur l'appareillage d'administration A qui délivrait en peropératoire un bolus IV de 1,5 mg/Kg à l'induction, relayée par une administration en continue de 1,33 mg/Kg/h pendant 24 heures en post opératoire.

Une seringue B contenant de la kétamine (5mg/ml) ou du sérum salé isotonique considéré comme à la même concentration était déposée sur l'appareillage d'administration B qui délivrerait en peropératoire un bolus IV de 0,5 mg/Kg à l'induction, relayée par une administration continue de 0,05mg/Kg/h pendant 24h en post opératoire.

Dans le groupe placebo les seringues A et B contenaient du SSI placebo ; dans le groupe Lidocaïne la seringue A contenait de Lidocaïne, la seringue B du SSI

placebo ; et enfin dans le groupe kétamine, la seringue A contenait du SSI placebo et la B de la kétamine.

Pour répondre aux posologies nécessaires à des sujets dont le poids pouvait aller jusqu'à 100 Kg, deux seringues de la préparation, A ou B étaient préparées unes à unes toutes les huit heures.

Ceci ne permettait pas à l'utilisateur de connaître le produit manipulé tout en l'injectant à la dose voulue.

Chaque seringue était préparée par un agent totalement indépendant de l'étude.

Chaque molécule a été administrée par seringue auto pulsée, seule, sur une rampe de robinets, avec une valve anti retour, empêchant tout mélange et toute variation de débit non contrôlé.

## VI- Période opératoire

### A- Technique chirurgicale

Les interventions étaient réalisées par l'équipe chirurgicale du service de Chirurgie Générale et Digestive de l'hôpital Claude HURIEZ (CHRU de Lille). Une seule et même équipe participait à cette étude afin de garantir une unité de prise en charge chirurgicale et des suites postopératoires.

Les colectomies coelioscopique étaient réalisées de manière standardisée.

Pour les colectomies droites, après dissection intra abdominale permettant la mobilisation complète du colon ascendant et de la dernière anse iléale, la pièce opératoire était extériorisée par une courte laparotomie périombilicale d'une longueur de quatre à six centimètres. Une fois le segment colique pathologique réséqué, une anastomose iléo-colique mécanique était réalisée puis réintroduite en position intra

abdominale. La mini laparotomie était alors refermée.

Pour les sigmoïdectomies laparoscopiques, le colon sigmoïde était disséqué jusqu'à la jonction recto sigmoïdienne, et l'angle colique gauche était totalement mobilisé.

Une fois la section distale réalisée, la pièce opératoire était extraite par une mini laparotomie sus pubienne.

La section proximale était alors effectuée, puis le colon d'amont était réintroduit en intra abdominal afin de procéder à une anastomose colo rectale mécanique trans-suturatoire, réalisée par voie coelioscopique.

En fin de procédure, l'exsufflation du pneumopéritoine était la plus complète possible.

L'équipe chirurgicale n'avait pas connaissance du groupe de randomisation dans lequel le patient était assigné.

## B- Technique anesthésique

La technique était standardisée :

Tous les patients recevaient la même prémédication par Hydroxyzine.

L'induction était réalisée après pré oxygénation pour une Fet O<sub>2</sub>>90 % par administration de propofol par voie intraveineuse à une posologie entre 2 et 4 mg/Kg associée à du sufentanil à une dose de 0,2 à 0,3µg/Kg et à de l'atracurium à une dose de 0,5mg/Kg.

Les deux SAP A et B étaient débutées à l'induction (bolus puis administration continue).

L'entretien était assuré par du propofol par voie parentérale continue administré avec adaptation des débits à l'entropie. Les agents anesthésiques volatils halogénés étaient proscrits en raison de leur probable action sur les récepteurs NMDA et donc sur l'hyperalgésie postopératoire. Le sufentanil pouvait être administré en bolus

intraveineux de 5µg à 10µg selon la pratique clinique habituelle (variation de plus de 20 % par rapport à la valeur de base de la pression artérielle systolique et de la fréquence cardiaque). La dernière injection devait se faire au plus tard une demi-heure avant la fin de l'intervention. Les réinjections d'atracurium se faisaient en fonction du monitoring de la curarisation.

Les patients étaient ventilés avec un mélange oxygène/air pour une  $P_{et} CO_2$  entre 30 et 50 mm Hg, en circuit fermé, on n'utilisait pas de protoxyde d'azote.

L'analgésie postopératoire était débutée trente minutes avant la fin de l'intervention par l'administration d'un gramme de paracétamol par voie parentérale, et l'analgésie post-opératoire était assurée par du paracétamol et la PCA morphine.

En fin d'intervention, les patients étaient réveillés et extubés au bloc opératoire, en l'absence de curarisation résiduelle et en état de normothermie, avant d'être transférés en salle de surveillance post interventionnelle (SSPI).

Les SAP A et B étaient poursuivies 24 heures en post opératoire.

## VII- Évaluation de la douleur

La consommation d'analgésiques postopératoires (notamment PCA) peut refléter l'intensité de la douleur (59). Nous avons donc relevé la consommation en sufentanil per-opératoire et les doses cumulées en morphine les 2 premiers jours après l'intervention.

Nous disposons de différents outils pour évaluer et mesurer la douleur.

L'EN (échelle numérique) est une échelle unidimensionnelle d'auto-évaluation qui évalue la douleur dans sa globalité, le patient donne une note de 0 à 10. La note 0 correspond à « douleur absente » et la note maximale 10 à la « douleur maximale



imaginable ». Elle est simple d'utilisation et validée par rapport aux méthodes objectives d'évaluation de la douleur (60).

Ce score de douleur était utilisé au repos et à l'effort, la veille de l'intervention, en SSPI, 2 et 6 heures après l'intervention, et régulièrement le premier et deuxième jour post-interventionnel

L'évaluation de la douleur doit s'accompagner d'une mesure de l'anxiété et de la dépression, et ce d'autant que les scores d'échelle globale sont élevés car il existe une corrélation entre l'intensité de la douleur et l'état affectif (61).

Les échelles d'évaluation multidimensionnelles permettent une évaluation quantitative et qualitative de la douleur en prenant en compte les dimensions sensorielle et affective. Ainsi, le QDSA (annexe1) identifie la douleur neurogène et le retentissement affectif de la douleur à travers 15 mots descripteurs (62), le QEDN (annexe 2) est validé pour l'évaluation de la symptomatologie des douleurs neuropathiques et permet d'obtenir un score sur 100 (63), enfin le DN2 (annexe 3) permet de dépister les douleurs neuropathiques (64).

Nous avons utilisé ces scores en préopératoire, à 48h ; à 3 et 6 mois : les patients étaient contactés par téléphone et recevaient les questionnaires précédemment cités qu'ils avaient à remplir et à retourner au service.

Le Pain Matcher® [Cefar Medical AB, Lund, Sweden] est un système électronique générant une stimulation électrique d'intensité progressivement croissante, le sujet tient l'appareil entre le pouce et l'index de la main gauche, il relâche la pression sur les électrodes de stimulation lorsqu'il ressentait une sensation de « douleur » (seuil de perception douloureuse) : il mesure un seuil algique.

Il est employé en douleur aigue, les patients présentant un seuil bas en préopératoire seraient plus douloureux en post-opératoire et le traitement de la douleur

permettrait une normalisation des seuils (58,65). Il a été mesuré en préopératoire et son évolution a été évaluée à 20h le jour de l'intervention, ainsi que le premier et deuxième jour postopératoire.

En chirurgie, la mesure de la surface d'hyperalgésie (stimulation cutanée) par un filament de Von FREY (10g) est une méthode objective quantifiant l'allodynie péri-cicatricielle et ainsi le niveau de sensibilisation centrale, cette technique nous permettra d'évaluer les effets thérapeutiques des antalgiques et des traitements anti-hyperalgésiant, et les mesures ont été effectuées selon la technique décrite par Stubhaug (56,66) 48 heures après l'intervention.

#### VIII- Étude statistique des résultats

Le calcul du nombre de sujets nécessaires à l'étude présentée au Comité de Protection des Personnes du Nord-Ouest et à l'AFSSAPS était basé sur l'hypothèse de montrer une diminution d'au moins 35 % de la consommation de morphine postopératoire, grâce à l'utilisation parentérale en per et postopératoire de Lidocaïne, ou de Kétamine pour une colectomie coelioscopique, ainsi, les études de W. Koppert *et al.*, et G. Adriaenssens *et al.* (34,50) ont permis d'estimer le nombre de sujets à 30 par groupe.

Le calcul du nombre de sujets n'a pas été effectué sur la base d'un plan parallèle à trois groupes, mais sur la base de deux tests de student, chaque groupe de traitement étant comparé au placebo.

Les traitements n'étaient pas comparés entre eux. Une correction du risque de première espèce pour comparaison multiple n'était donc pas nécessaire.

Les analyses ont été effectuées via Statview v4.5 abacus concept, l'analyse de

variance (ANOVA) étudiait le comportement des variables, complétée par un test de Fischer lorsqu'elle était significative.

Les variables continues des patients sont exprimées en moyenne ( $\pm$  DS).

Deux analyses en sous groupe étaient effectuées pour documenter l'intérêt du pain-matcher en préopératoire et l'impact de la consommation en sufentanil per-opératoire sur la survenue de douleur post-opératoire.

Un test était considéré comme statistiquement significatif si la valeur du « p » était inférieure ou égale à 5%.

## Résultats

### I – Population étudiée :

90 patients ayant bénéficié d'une colectomie segmentaire ou totale ont été inclus sur une période de 3 ans et 3 mois (5 janvier 2011 au 17 avril 2014), 68 patients n'étaient pas inclus d'emblé dont 18 patients ayant refusés de participer à l'étude. Sur les 90 randomisés, 23 ont été exclus per protocole (21 laparoconversions, 1 laparotomie d'emblée, 1 erreur de préparation des SAP).

Au total 67 patients on été analysés, 19 dans le groupe placebo, 23 dans le groupe Lidocaïne et 25 dans le groupe Kétamine.

### A- Flowchart

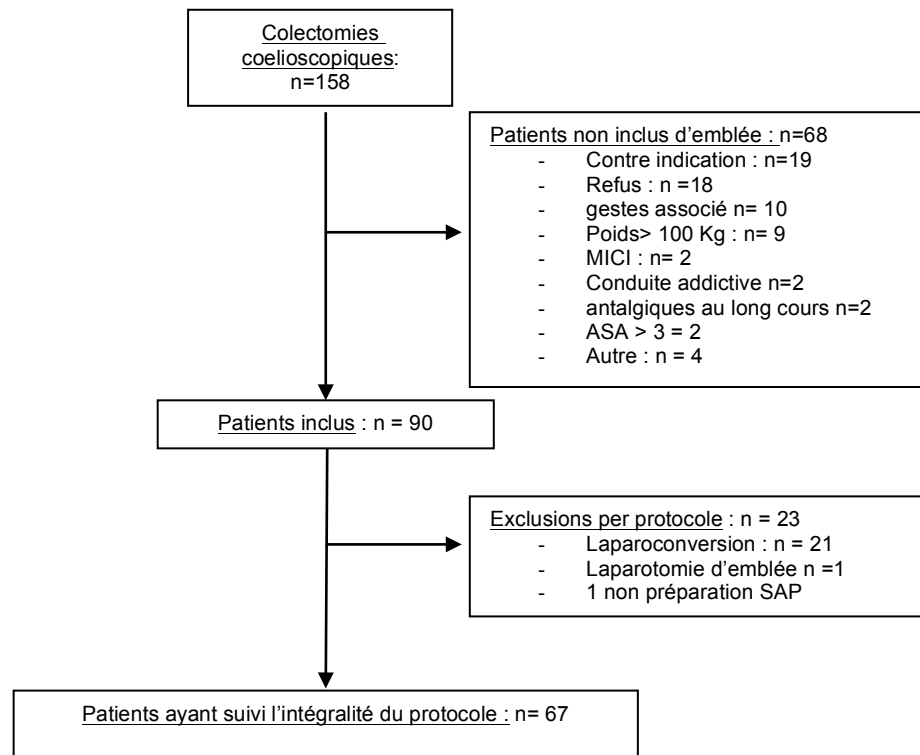


Figure 1 : diagramme de flux

B- Caractéristiques de la population étudiée

Les données démographiques et les caractéristiques médico-chirurgicales étaient comparables dans les 3 groupes.

**Tableau 1** : caractéristiques médicales

	Groupe Placebo	Groupe Lidocaïne	Groupe Kétamine
<b>Effectifs</b>	N = 19	N = 23	N = 25
<b>Age (année)</b>	52 (± 12)	54 (± 11)	58 (± 11)
<b>Sexe (N)</b>			
- Homme	8 (42%)	13 (56%)	11 (44%)
- Femme	11 (58%)	10 (44%)	14 (56%)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27 (± 4)	25 (± 3.6)	25 (± 3.5)
<b>ASA (N)</b>			
- 1	10 (53%)	14 (61%)	12 (48%)
- 2	8 (42%)	9 (39%)	12 (48%)
- 3	1 (5%)	0	1 (4%)
<b>Comorbidité cardiovasculaire (N)</b>	2 (10,5%)	3 (13%)	3 (12%)
<b>Comorbidité respiratoire (N)</b>	0	1 (4%)	2 (8%)
<b>Diabète (N)</b>	2 (10,5%)	4 (17%)	5 (20%)

Les données sont présentées en moyennes (± DS) ou en nombre de patients (%) (p NS)

**Tableau 2** : caractéristiques chirurgicales et per-opératoire

	Groupe Placebo	Groupe Lidocaïne	Groupe Kétamine
<b>Effectifs</b>	N = 19	N = 23	N = 25
<b>Geste (N)</b>			
- colectomie droite	2 (10,5%)	3 (13%)	8 (32%)
- colectomie gauche/ sigmoïdectomie	15 (79%)	20 (87%)	15 (60%)
- colectomie totale	2 (10,5%)	0	1 (4%)
- coloprotectomie	0	0	1 (4%)
<b>Pathologie (N)</b>			
- néoplasie	4 (21%)	9 (39%)	15 (60%)
- diverticulite	11 (58%)	13 (57%)	9 (36%)
- polypose	2 (10,5%)	0	1 (4%)
- volvulus	1 (5,25%)	0	0
- endometriose	1 (5,25%)	1 (4%)	0
<b>Iléostomie</b>	1 (5,25%)	3 (13%)	3 (12%)
<b>Morbidité Péri opératoire (N)</b>	2 (10,5%)	1 (4%)	6 (24%)
<b>Reprise (N)</b>	2 (10,5%)	1 (4%)	3 (12%)
<b>Remplissage per opératoire (ml)</b>	2200 (± 475)	2150 (± 850)	1960 (± 590)
<b>Durée opératoire (mn)</b>	246 (± 115)	265 (± 98)	245 (± 88)

Les données sont présentées en moyennes (± DS) ou en nombre de patients (%) (p NS)

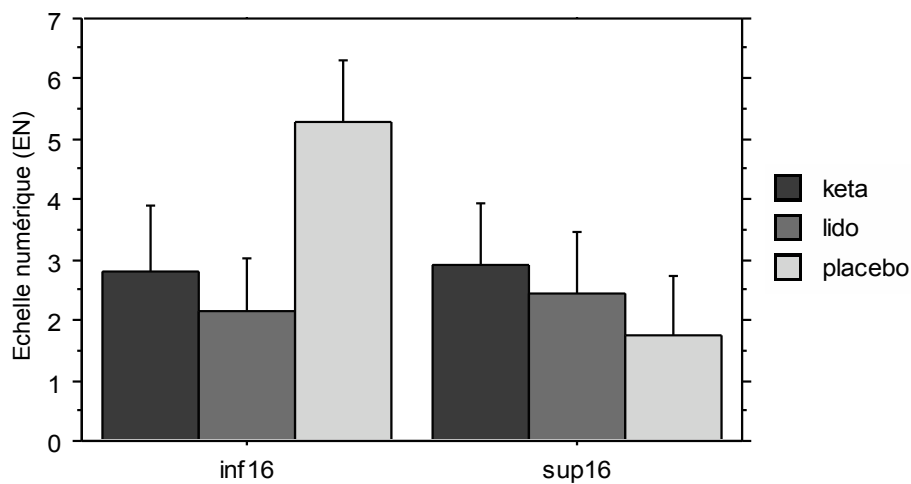
## II- Douleurs préopératoires et pain Matcher préopératoire

Les patients des trois groupes présentaient des scores de douleur (EN, DN2, QDSA, QEDN) comparables en préopératoire et ils ne présentaient pas de douleur pré-opératoire (DN2<3).

Le Pain Matcher préopératoire était en moyenne à 22 ( $\pm$  3) et les moyennes étaient similaires dans chaque groupe.

Les patients qui présentaient un seuil bas (seuil fixé à la médiane à 16) dans le groupe placebo présentaient des douleurs significativement plus importantes à J1.

Dans les groupes Kétamine et Lidocaïne, les patients dont seuil était bas présentaient des douleurs similaires à ceux dont les seuils étaient plus élevés à J1.

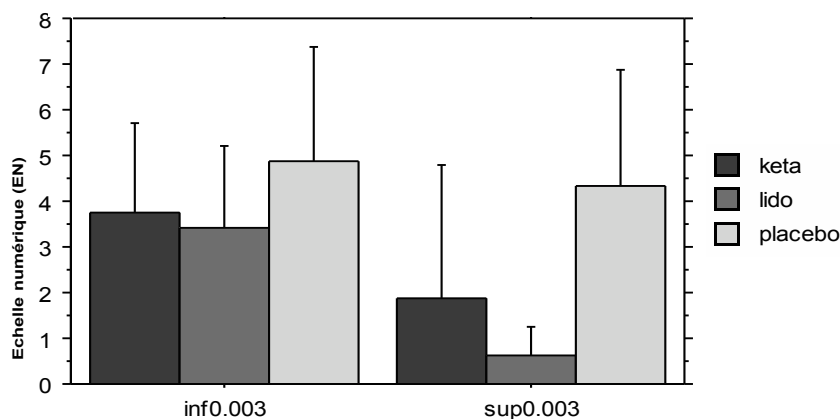


**Figure 2 :** douleur post-opératoire dans chaque groupe, à J1-8h, en fonction du score PainMatcher® préopératoire ( $p=0,002$  vs placebo)

### III- Consommation morphinique

La consommation per opératoire en Sufentanil était en moyenne à 48  $\gamma$  ( $\pm$  17) dans le groupe Kétamine, 61  $\gamma$  ( $\pm$  26) dans le groupe Lidocaïne, 60  $\gamma$  ( $\pm$  24) dans le groupe Placebo ( $p=0,08$ ).

Dans le groupe placebo, les patients qui avaient reçu le plus de Sufentanil (seuil fixé à la médiane à 0,03 $\gamma$ /kg/min) et présentaient des EVA, en post-interventionnel, similaires à ceux qui en avaient reçu des doses moindre, par contre dans le groupe Kétamine et Lidocaïne, les patients ayant reçu de forte doses de Sufentanil présentaient des douleurs post opératoires diminuées.



**Figure 3** : douleur post-opératoire en SSPI en fonction de la dose de Sufentanil reçue en per-opératoire ( $p=0,03$ )

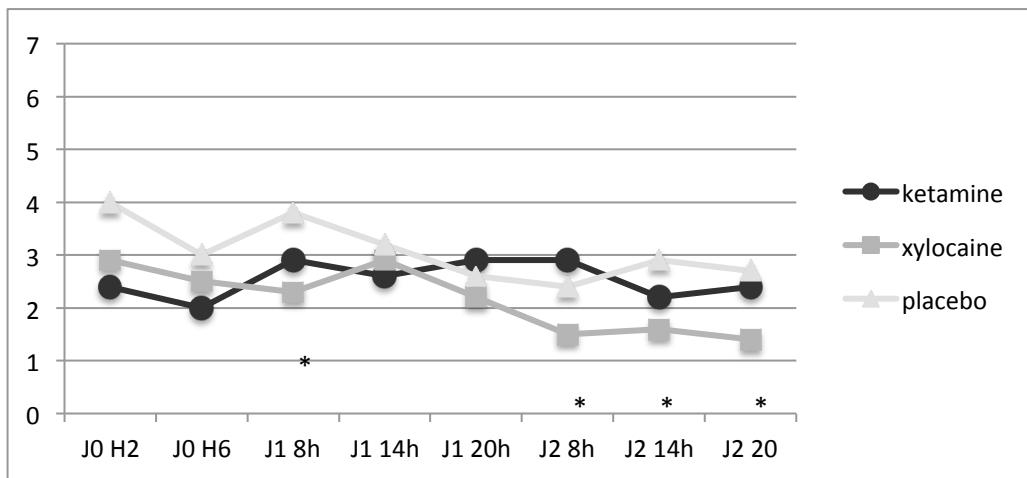
En post opératoire, les patients consommaient en moyenne à H24 23mg ( $\pm$ 14) de morphine dans le groupe Kétamine, 21 mg ( $\pm$ 14) dans le groupe Lidocaïne et 24 mg ( $\pm$ 17) dans le groupe placebo ( $p=0,8$ ).

Les doses cumulées le deuxième jour à 20h étaient de 37 mg ( $\pm$ 27) dans le groupe Kétamine, 36 mg ( $\pm$ 28) dans le groupe Lidocaïne, 48 mg ( $\pm$ 48) dans le groupe placebo ( $p=0,4$ ).

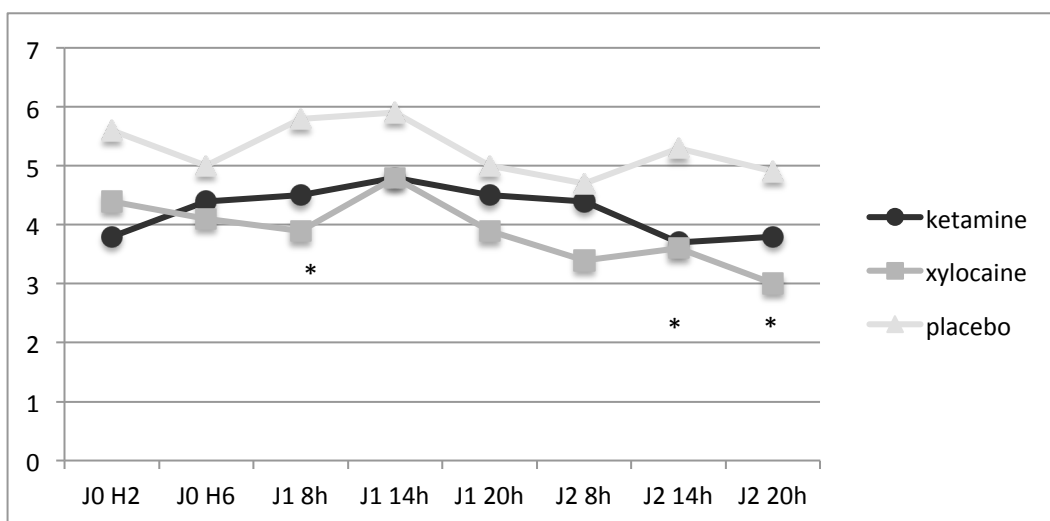
#### IV- Douleur post opératoire

L'EN en SSPI était diminuée dans le groupe Lidocaïne 1,8 ( $\pm$  2,3) comparativement au groupe placebo 4,6 ( $\pm$  3) ( $p=0,0065$ ), dans le groupe kétamine l'EVA était de 3 ( $\pm$ 3,7) ( $p=0,11$ ).

Durant les 48 premières heures on observait des douleurs moindres au repos et à la toux dans les groupes Lidocaïne et Kétamine.



**Figure 4** : douleur post-opératoire au repos, reportées 2h et 6h après l'intervention, le premier jour post-opératoire (8h, 14h, 30h) et le deuxième jour post-opératoire (8h, 14h, 20h), données exprimées en moyenne. L'erreur standard est inférieure aux points des données n'est pas représentée. \*  $p<0,05$



**Figure 5** : douleur post-opératoire à la toux, reportées 2h et 6h après l'intervention, le premier jour post-opératoire (8h, 14h, 30h) et le deuxième jour post-opératoire (8h, 14h, 20h), données exprimées en moyenne. L'erreur standard est inférieure aux points des données n'est pas représentée. \*  $p<0,05$



Concernant les douleurs neuropathiques évaluées le deuxième jour, on retrouvait un score QDSA affectif moindre dans les groupes Kétamine et Lidocaïne comparativement au groupe Placebo.

**Tableau 3** : Scores de douleur neuropathique à J2

	Placebo	Lidocaïne	Kétamine	p
<b>QEDN</b>	5,5 (±4,3)	3,3 (±3,3)	3 (±3)	0,07
<b>QDSA :</b>				
<b>QDSA sensoriel</b>	5,9 (±3,8)	3,4 (±2,7)	2,6 (±2,6)	0,004 *
<b>QDSA affectif</b>	2,6 (±3,6)	2,5 (±5,5)	1,7 (±3,6)	0,7
<b>DN2</b>	0,9 (±1,2)	0,6 (±1)	0,5 (±0,7)	0,3

Les données sont exprimées en moyenne (±DS).

#### V- Surface d'hyperalgésie

La surface d'hyperalgésie était diminuée dans les groupes Lidocaïne : 7,7 cm<sup>2</sup> (±3) (p=0,002) et Kétamine : 8,7 cm<sup>2</sup> (±4,7) (p=0,003) par rapport au groupe placebo : 14 cm<sup>2</sup> (±14).

#### VI- Transit et sortie

La sonde naso-gastrique était retirée en fin d'intervention pour l'ensemble des patients.

Le premier gaz était réalisé en moyenne à 1,6 jours (±0,8) dans le groupe placebo ; 1,3 jours (±0,5) dans le groupe Lidocaïne ; 1,4 jours (±0,6) dans le groupe Kétamine (p=0,5).

La première selle était réalisée en moyenne à 3,2 jours (±1,2) dans le groupe placebo ; 2,9 jours (±0,9) dans le groupe Lidocaïne ; 2,8 jours (±1,2) dans le groupe Kétamine (p=0,6).

L'alimentation normale était reprise en moyenne à 4 jours ( $\pm 2,7$ ) dans le groupe placebo ; 4 jours ( $\pm 3$ ) dans le groupe Lidocaïne; 5,2 jours ( $\pm 3,8$ ) dans le groupe Kétamine ( $p=0,4$ ).

En moyenne, les patients sortaient à 7,5 jours ( $\pm 4,4$ ) dans le groupe Kétamine, 5,9 jours dans le groupe Lidocaïne ( $\pm 5,2$ ), 5,7 jours ( $\pm 2,6$ ) dans le groupe placebo ( $p=0,3$ ).

## VII- Effets secondaires

La morphine a causé des effets secondaires (nausée, vomissement) chez un patient du groupe Kétamine (4%), quatre patients du groupe Lidocaïne (17%) et trois patients du groupe placebo (16%) ( $p=0,3$ ).

Dans le groupe Kétamine, un patient a présenté des hallucinations visuelles.

Dans le groupe Lidocaïne, aucun effet secondaire n'a été détecté (paresthésies péri-buccales, crises convulsives, anomalie du rythme cardiaque ou instabilité hémodynamique).

## Discussion

Cette étude a montré que l'administration préopératoire de Lidocaïne ou Kétamine s'accompagnait d'un effet anti hyperalgésique et d'une diminution de l'intensité douloureuse après chirurgie laparoscopique. En revanche, la consommation péri opératoire en opiacé n'était pas influencée de manière significative par rapport à l'administration d'un placebo. Aucun effet adverse majeur n'a été répertorié.

I- Kétamine, Lidocaïne et analgésie péri-opératoire.

A- Consommation en morphinique

L'adjonction de Lidocaïne péri opératoire selon notre protocole n'a pas réduit significativement la consommation en morphinique que ce soit : en per-opératoire, avec en moyenne des consommations en sufentanil identiques au groupe placebo ; ou que ce soit en post-opératoire, avec une consommation moyenne à 48 heures à 36 mg (versus 48 mg dans le groupe placebo) ( $p > 0,05$ ).

Ces données s'opposent à celles observées dans l'étude de Kaba et *al.* (52), qui retrouvaient une diminution de 50% de la consommation en morphiniques induite par la Lidocaïne au cours des 24 premières heures. Il s'agit de la seule étude publiée sur l'intérêt de la Lidocaïne dans les colectomies par voie coelioscopique. Cependant, leur protocole d'anesthésie péri-opératoire différait du notre : l'entretien de la narcose était effectuée avec du Sévoflurane. Les halogénés possèdent un effet propre anti nociceptif via une action centrale par blocage des récepteurs NMDA, de plus les antagonistes NMDA (Kétamine et Lidocaïne) potentialiseraient ces effets inhibiteurs

(67), il pourrait en résulter une action synergique et un bénéfice en terme d'analgésie. De plus, le manque de puissance par exclusion secondaire des patients nécessitant une conversion en laparotomie peuvent expliquer en partie les différences observées dans ce travail.

Par ailleurs les données de la littérature sont contradictoires en chirurgie abdominale laparoscopique (53,54,68,69).

Une récente méta-analyse récente (70) portant sur l'intérêt de la Lidocaïne en chirurgie digestive (par voie laparoscopique et par laparotomie) a mis en évidence une diminution de 7 mg de la consommation en morphine 48 heures après l'intervention.

En revanche, l'étude de Martin et *al.* n'observait aucune épargne morphinique avec la Lidocaïne pour la chirurgie prothétique de hanche. L'absence de douleur viscérale et une moindre réaction inflammatoire après ce type de chirurgie semblent être des critères essentiels à l'action antalgique bénéfique de la Lidocaïne, fondements que l'on retrouve lors des interventions digestives majeures par laparotomie (71). L'intérêt de la Lidocaïne apparaîtrait donc plus limité pour les interventions associées à une réaction inflammatoire modérée (72).

L'administration de Kétamine ne permettait pas comme pour la Lidocaïne d'induire une épargne morphinique. Toutefois, les consommations en sufentanil (48  $\mu$ g dans le groupe kétamine versus 60  $\mu$ g dans le groupe placebo, p NS) et en morphine (37 mg dans le groupe kétamine versus 48 mg dans le groupe placebo à 48 heures, p NS) tendaient à être moins importantes chez les patients traités par Kétamine mais sans atteindre la significativité potentiellement par manque de puissance comme mentionné pour la Lidocaïne.

Les revues méthodiques examinant l'administration de kétamine péri-opératoire

comportent également des études très hétérogènes. Toutefois, la méta-analyse de Laskowski et al (73) portant sur 70 études et 4701 patients mettait en évidence une épargne morphinique d'autant plus importante en chirurgie thoracique, abdominale et orthopédique majeure. L'étude de DeKock et al. (17) retrouvaient ainsi une diminution significative de la consommation opioïde en péri opératoire lors des colectomies par laparotomie (bolus de 0,5 mg/kg suivi de 0,25 mg/kg/h per opératoire). En revanche, à notre connaissance, aucune étude n'avait encore évalué l'impact de la Kétamine lors des colectomies par voie coelioscopique.

En chirurgie laparoscopique pour cholécystectomie, les données sont plus contrastées, en lien avec des protocoles d'administration hétérogènes, et une intensité douloureuse postopératoire modérée comme en témoigne les consommations plus faibles en antalgiques (74). Récemment, une consommation similaire en morphine a été retrouvée chez des patients cholécystectomisés sous coelioscopique qu'ils soient traités ou non par Kétamine (75).

## B- Douleur aigue

Une diminution significative du niveau de douleur post opératoire a été observée chez les patients traités par Lidocaïne et Kétamine. L'action antalgique de la Lidocaïne se prolongeait jusqu'à la 48<sup>ème</sup> heure. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature.

Koppert et al. (50) ont mis en évidence une diminution significative de l'intensité douloureuse consécutive à l'administration continue de Lidocaïne en chirurgies digestives par laparotomie. Ces effets antalgiques ont été retrouvés également en chirurgie colique par laparoscopie (52). Comme pour notre travail, la Lidocaïne réduisait la douleur au repos et à la mobilisation (76) ou à la toux.

L'effet analgésique de la Kétamine a été retrouvé dans de nombreuses études et n'est plus à démontrer (34,56).

Les morphiniques participent au phénomène de sensibilisation centrale, et il a été démontré que la surface d'hyperalgésie augmentait avec la consommation en morphiniques (77). En post-opératoire immédiat, dans le groupe placebo, les patients présentaient des EN similaires qu'ils aient reçues de fortes doses ou pas, de sufentanil peropératoire. En revanche, les patients traités par kétamine et Lidocaïne présentaient des douleurs moins importantes y compris ceux qui avaient consommé d'avantage de sufentanil au cours de l'intervention.

La modulation par la Lidocaïne et la Kétamine des processus de sensibilisation semble réduire en salle de soins post interventionnelle l'hyperalgésie induite par les opiacés administrés pendant l'intervention.

### C- Hyperalgésie

La surface d'hyperalgésie apparaissait significativement diminuée chez les patients traités par Kétamine.

La limitation de l'hyperalgésie péricicatricielle est connue avec la kétamine. Elle est liée à ses propriétés anti-NMDA limitant l'excitabilité neuronale au niveau de la corne postérieure de la moelle (56).

En interférant avec la conduction nerveuse par blocage des canaux sodiques mais par ses propriétés anti-inflammatoires (78) la Lidocaïne a démontré sa capacité à limiter l'hyperalgésie chez des volontaires sains soumis à une injection intradermique de Capsaïcine (composé irritant, actif, du piment) (79). Toutefois, son action sur la diminution de surface d'hyperalgésie semblait être moins importante que la Kétamine (80).

En postopératoire, une seule étude a été menée, en chirurgie orthopédique, elle n'avait pas retrouvé de bénéfice de la Lidocaïne sur la surface d'hyperalgésie (55). Cette donnée est très certainement à rapporter aux effets modestes de la Lidocaïne en l'absence de réaction inflammatoire importante.

## II- PainMatcher®

La mesure du seuil de perception de la douleur préopératoire par le PainMatcher® était prédictive de l'intensité de la douleur postopératoire. Les patients traités avec du sérum salé, dont le seuil PainMatcher® était bas en pré-opératoire, présentaient des douleurs post-opératoire plus intenses, tout comme l'avait démontré initialement l'équipe de Nielsen et *al.* dans une série de 39 femmes opérée d'une césarienne (58).

Récemment, l'outil a été évalué en préopératoire de chirurgie de l'épaule et permettait ainsi de prédire l'intensité de la douleur post-opératoire (81).

Le PainMatcher® aurait la capacité à prédire le niveau d'intensité des douleurs après colectomies coelioscopiques permettant d'adapter au mieux la stratégie antalgique des patients. En effet, dans ce travail, les patients dont le seuil était bas (<16) et qui recevaient de la kétamine ou de la Lidocaïne avaient des niveaux de douleur moins importants que les patients non traités. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer l'intérêt de guider la prise en charge antalgique sur le seuil PainMatcher®.

### III- Transit, iléus post opératoire et sortie

Aucune différence n'a été mise en évidence entre les différents groupes sur la durée de reprise fonctionnelle du tractus gastro-intestinale. L'abord chirurgical laparoscopique (82) et le recours modéré aux opiacés quelque soit le groupe ont permis de réduire la durée de l'iléus postopératoire. En outre, les durées de séjour en moyenne à 6 jours, sont cohérentes avec celles habituellement répertoriées pour ce type d'intervention, en moyenne entre 4 et 7 jours en France (83). Récemment, la faisabilité et l'efficacité clinique du protocole ERAS a été évalué dans un hopital universitaire aux USA, il comprenait entre autre une reprise très précoce des boissons (immédiatement après l'intervention) et de l'alimentation, ainsi qu'une mobilisation vigoureuse, en post-opératoire de colectomie laparoscopique. La durée moyenne de séjour était de 7 jours dans le groupe « traditionnel » et de 5 jours dans le groupe « ERAS » (84), nous nous en rapprochons dans le groupe Lidocaïne (5,7 jours, p NS).

La morbidité et le taux de reprise post-opératoire bien que non significatif semblaient plus élevés dans le groupe kétamine, ce qui a pu contribuer au décalage de la sortie d'une journée par rapport aux patients traités par Lidocaïne ou sérum salé.

Dans la méta-analyse de Marret *et al* (76), il existait, chez les patients traités par Lidocaïne en péri opératoire de chirurgie digestive, une reprise du transit plus précoce avec une réduction de la durée d'iléus de 8h. De même Kaba *et al* (52) retrouvait ainsi, après colectomie par coelioscopique, une accélération du transit statistiquement significative (première selle à H28 dans le groupe Lidocaïne versus H51 dans le groupe placebo), dans le groupe recevant de la Lidocaïne selon le même protocole que notre étude.

Il n'existe pas d'étude, à notre connaissance, évaluant l'impact de la Kétamine sur le



transit en chirurgie digestive coelioscopique et dans notre étude, nous ne retrouvons pas de différence significative concernant la vitesse de reprise du transit.

#### IV- Morbidité péri-opératoire et effets indésirables des traitements

##### A- morbidité péri-opératoire

Une conversion en laparotomie a été nécessaire chez 23% des patients. La morbidité péri opératoire était de 13% avec un taux de reprise chirurgicale de 9%.

La morbidité est moindre que dans l'étude de Alves et *al.* Dans cette étude française multicentrique portant sur 1400 patients, la mortalité et la morbidité après chirurgie colorectale étaient de 35% (85). Elle ne distinguait pas la voie d'abord chirurgicale ni le caractère programmé ou urgent de l'intervention. Outre l'âge supérieur à 70 ans, les comorbidités cardiovasculaires, respiratoires et neurologiques, la dénutrition, et enfin une durée d'intervention prolongée étaient significativement associés à une morbidité plus importante.

Plus spécifiquement, la morbidité lors des colectomies laparoscopiques pour diverticulite est chiffrée entre 6 et 20%, avec un taux de laparoconversion entre 6 et 15% ; en cas de résection carcinologique (bénigne ou maligne), la morbidité est entre 4 et 30% avec un taux de laparoconversion entre 4 et 23% (3) ce qui est cohérent avec les données observées dans notre travail.

##### B- effets indésirables

Aucun effet indésirable n'a été enregistré avec l'utilisation de Lidocaïne. Une récente méta analyse confirme l'excellente tolérance de la Lidocaïne (86), Il est

nécessaire de mentionner qu'aux doses utilisées en péri opératoire comme dans notre travail, les taux sanguins mesurés sont inférieurs aux seuils de toxicité.

Dans le groupe Kétamine, un patient a présenté un épisode psychodysleptique. Cet effet secondaire est classique et connu pouvant survenir même à faible dose (87). Il a été rapidement résolutif sans aucune conséquence néfaste pour le patient.

## V- Douleur chronique

La chronicisation de la douleur représente un problème clinique et économique important. Actuellement, 10 % à 40% des patients subissant une chirurgie présentent des douleurs au-delà de 3 mois après l'opération. Ces douleurs chroniques post-chirurgicales constituent un tiers des consultations des centres de la douleur (57).

Un des objectifs de la prise en charge multimodale consiste à diminuer les risques de survenue de ces douleurs retardées après chirurgie.

Après laparotomie, un lien a été établi entre l'hyperalgésie postopératoire et l'émergence des douleurs à distance de l'intervention (88,89), De Kock *et al.* ont montré chez des patients opérés d'une colectomie par laparotomie que le risque de douleur résiduelle à un an était plus élevés chez ceux ayant présenté les surfaces d'hyperalgésie péri-cicatricielle les plus étendues au troisième jour après l'intervention (17). Ils observaient également une réduction de la surface d'hyperalgésie chez les patients traités par kétamine (17)(90).

La deuxième partie de notre étude prévoit l'analyse à distance de cette symptomatologie douloureuse. Une enquête manuscrite et téléphonique a été prévue à 3 et à 6 afin d'évaluer l'impact de la Kétamine et de la Lidocaïne sur ces douleurs résiduelles après chirurgie colique coelioscopique.

## VI- Limites de l'étude

Il s'agissait d'une étude mono-centrique, randomisée en double aveugle ce qui limite la validité externe de ce travail.

Les patients de plus de 100 kg ont été exclus en lien avec les modifications pharmacocinétiques induites par l'obésité. Une analyse spécifique de l'intérêt de la Kétamine et de la Lidocaïne devra être menée pour cette population compte tenu de la prévalence élevée de l'obésité dans la région Nord pas de Calais, 22% en 2012 selon l'enquête Obépi (91).

Compte tenu des exclusions liées à la conversion en laparotomie, un manque de puissance peut expliquer au moins en partie la non significativité des données observées pour la consommation en opiacé malgré une tendance à la diminution pour la Lidocaïne et la Kétamine.

## Conclusion

Nous ne mettons pas en évidence de réduction de la consommation en morphinique péri-opératoire, mais les patients étaient moins douloureux dans les groupes Kétamine et Lidocaïne en post-opératoire de chirurgie colique coelioscopique. De plus, nous avons mis en évidence l'effet anti-hyperalgésiant de ces deux molécules avec une réduction nette de la surface d'hyperalgésie.

Le PainMatcher<sup>®</sup> nous semble être un bon outil pour dépister les patients à risque de douleur intense postopératoire.

La prise en charge multimodale de la douleur péri-opératoire est indispensable pour limiter l'installation de la douleur chronique, elle pourrait potentiellement être adaptée aux résultats du PainMatcher<sup>®</sup> pré-opératoire, avec une prise en charge plus agressive chez les patients à haut risque de douleur intense.

Des questionnaires d'évaluation de la douleur chronique sont en cours, nous pensons ainsi retrouver une diminution des douleurs chez les patients traités par Kétamine ou Lidocaïne.

## Bibliographie

1. Bataille, N. Colectomies par coelioscopie ou par laparotomie avec préparation par coelioscopie. Haute Autorité de Santé, 2007.
2. Alexander, R. J. T., B. C. Jaques, and K. G. Mitchell. Laparoscopically assisted colectomy and wound recurrence. *The Lancet*, 1993, vol. 341, no 8839, p. 249-250.
3. Peschard, F., et al. Indications de la laparoscopie en chirurgie générale et digestive. Recommandations factuelles de la Société française de chirurgie digestive (SFCDD). In : *Annales de chirurgie*. Elsevier Masson, 2006. p. 125-148.
4. Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, Ubbink DT, Cense HA, Engel AF, et al. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Annals of surgery*, 2011, vol. 254, no 6, p. 868-875.
5. Beaussier M. Fréquence, intensité, évolution et retentissements de la douleur postopératoire en fonction du type de chirurgie. In : *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. Elsevier Masson, 1998. p. 471-493.
6. Guirimand F, Le Bars D. Physiologie de la nociception. In : *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. Elsevier Masson, 1996. p. 1048-1079.
7. Lewis T. Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic nerves. *Clin Science*. 1935;373-423.
8. Salmon JA, Higgs GA. Prostaglandins and leukotrienes as inflammatory mediators. *British medical bulletin*, 1987, vol. 43, no 2, p. 285-296.
9. Lewin GR, Mendell LM. Nerve growth factor and nociception. *Trends in neurosciences*, 1993, vol. 16, no 9, p. 353-359.
10. Richebé P, Rivat C, Rivalan B, et al. Kétamine à faibles doses: antihyperalgésique, non analgésique Low doses ketamine: antihyperalgesic drug, non-analgesic. In : *Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2005. p. 1349-1359.
11. Levine JD, Fields HL, Basbaum AI. Peptides and the primary afferent nociceptor. *The Journal of neuroscience*, 1993, vol. 13, no 6, p. 2273-2286.
12. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Progress in neurobiology*, 1992, vol. 38, no 4, p. 397-421.
13. Zahn PK, Pogatzki EM, Brennan TJ. Mechanisms for pain caused by incisions. *Regional anesthesia and pain medicine*, 2002, vol. 27, no 5, p. 514-516.

14. Dahl JB, Erichsen CJ, Fuglsang-Frederiksen A, Kehlet H. Pain sensation and nociceptive reflex excitability in surgical patients and human volunteers. *British journal of anaesthesia*, 1992, vol. 69, no 2, p. 117-121.
15. De Kock M. Expanding our horizons: Transition of acute postoperative pain to persistent pain and establishment of chronic postsurgical pain services. *Anesthesiology*, 2009, vol. 111, no 3, p. 461-463.
16. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 1997, vol. 41, no 9, p. 1124-1132.
17. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine?. *Pain*, 2001, vol. 92, no 3, p. 373-380.
18. Wulf H, Neugebauer E, Maier C. Practice guidelines for the management of acute pain. *Acute Pain*, 1997, vol. 1, no 1, p. 41-45.
19. Marret E, Bonnet F. L'épargne morphinique a-t-elle un sens ? Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. sept 2005; 6 :225-230.
20. Célèrier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*, 2000, vol. 92, no 2, p. 465.
21. Koppert W, Wolfgang. Opioid-induced hyperalgesia—pathophysiology and clinical relevance. *Acute Pain*, 2007, vol. 9, no 1, p. 21-34.
22. Schwenk W, Böhm B, Müller JM. Postoperative pain and fatigue after laparoscopic or conventional colorectal resections. *Surgical endoscopy*, 1998, vol. 12, no 9, p. 1131-1136.
23. Ekstein P, Szold A, Sagie B, Werbin N, Klausner JM, Weinbroum AA. Laparoscopic surgery may be associated with severe pain and high analgesia requirements in the immediate postoperative period. *Annals of surgery*, 2006, vol. 243, no 1, p. 41.
24. Perry CP, Tombrello R. Effect of fluid instillation on postlaparoscopy pain. *The Journal of reproductive medicine*, 1993, vol. 38, no 10, p. 768-770.
25. Sarli L, Costi R, Sansebastiano G, Trivelli M, Roncoroni L. Prospective randomized trial of low-pressure pneumoperitoneum for reduction of shoulder-tip pain following laparoscopy. *British journal of surgery*, 2000, vol. 87, no 9, p. 1161-1165.
26. Damiot G, Ledoux D, Medjahed K, Ramquet C, Georges M, Brichant J-F, et al. Chronicisation des douleurs après chirurgie colorectale cœlioscopique : caractéristiques et facteurs de risque. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. sept 2013;32, Supplement 1:A11.

27. White PF. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Current opinion in investigational drugs* (London, England: 2000), 2008, vol. 9, no 1, p. 76-82.
28. Yemnga B, Lavand'homme P. De la «Preemptive Analgesia» à l'analgésie préventive. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 2013, vol. 14, no 4, p. 187-191.
29. Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, vol. 1.
30. Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, vol. 1.
31. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramèr MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Archives of surgery*, 2008, vol. 143, no 10, p. 990-999.
32. Levy BF, Scott MJ, Fawcett W, Fry C, Rockall TA. Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery. *British Journal of Surgery*, 2011, vol. 98, no 8, p. 1068-1078.
33. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple mechanisms of ketamine blockade of N-methyl-D-aspartate receptors. *Anesthesiology*, 1997, vol. 86, no 4, p. 903-917.
34. Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VLH, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with iv patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *British journal of anaesthesia*, 1999, vol. 83, no 3, p. 393-396.
35. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S, et al. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesthesia & Analgesia*, 2008, vol. 106, no 6, p. 1856-1861.
36. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, vol. 1.
37. Choe H, Choi YS, Kim YH, Ko SH, Choi HG, Han YJ, et al. Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesthesia & Analgesia*, 1997, vol. 84, no 3, p. 560-563.
38. Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study. *Anesthesiology*, 2000, vol. 92, no 6, p. 1624-1630.

39. Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 1997, vol. 84, no 5, p. 1086-1090.
40. Hollmann MW, Durieux ME. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication?. *Anesthesiology*, 2000, vol. 93, no 3, p. 858-875.
41. Giudice V, Lauwick S, Kaba A, Joris J. Proven and expected benefits of intravenous lidocaine administered during the perioperative period. *Rev Med Liege*. févr 2012; 67p.81-84.
42. Wallace MS, Dyck JB, Rossi SS, Yaksh TL. Computer-controlled lidocaine infusion for the evaluation of neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Pain*, 1996, vol. 66, no 1, p. 69-77.
43. Tanelian DL, MacIver MB. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C fiber discharges produced by acute injury. *Anesthesiology*, 1991, vol. 74, no 5, p. 934-936.
44. Nagy I, Woolf CJ. NAGY, Istvan et WOOLF, Clifford J. Lignocaine selectively reduces C fibre-evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-d-aspartate and neurokinin receptor-mediated post-synaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. *Pain*, 1996, vol. 64, no 1, p. 59-70.
45. Ness TJ. Intravenous lidocaine inhibits visceral nociceptive reflexes and spinal neurons in the rat. *Anesthesiology*, 2000, vol. 92, no 6, p. 1685-1691.
46. Attal N, Rouaud J, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology*, 2004, vol. 62, no 2, p. 218-225.
47. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T. Local anaesthetics have different mechanisms and sites of action at the recombinant N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. *British journal of pharmacology*, 2003, vol. 138, no 5, p. 876-882.
48. Fraser HM, Chapman V, Dickenson AH. Spinal local anaesthetic actions on afferent evoked responses and wind-up of nociceptive neurones in the rat spinal cord: combination with morphine produces marked potentiation of antinociception. *Pain*, 1992, vol. 49, no 1, p. 33-41.
49. Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 2006, vol. 50, no 3, p. 265-282
50. Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, et al. Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 2004, vol. 98, no 4, p. 1050-1055.



51. Herroeder S, Pecher S, Schonherr ME, Kaulitz G, Hahnenkamp K, Friess H, et al. Systemic lidocaine shortens length of hospital stay after colorectal surgery: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Annals of surgery*, 2007, vol. 246, no 2, p. 192.
52. Kaba A, Laurent SR, Detroz BJ, Sessler DI, Durieux ME, Lamy ML, et al. Intravenous lidocaine infusion facilitates acute rehabilitation after laparoscopic colectomy. *Anesthesiology*, 2007, vol. 106, no 1, p. 11-18.
53. Lauwick S, Kim DJ, Mistraletti G, Carli F. Functional walking capacity as an outcome measure of laparoscopic prostatectomy: the effect of lidocaine infusion. *British journal of anaesthesia*, 2009, vol. 103, no 2, p. 213-219.
54. Lauwick S, Kim DJ, Michelagnoli G, Mistraletti G, Feldman L, Fried G, et al. Intraoperative infusion of lidocaine reduces postoperative fentanyl requirements in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2008, vol. 55, no 11, p. 754-760.
55. Martin F, Cherif K, Gentili ME, Enel D, Abe E, Alvarez JC, et al. Lack of impact of intravenous lidocaine on analgesia, functional recovery, and nociceptive pain threshold after total hip arthroplasty. *Anesthesiology*, 2008, vol. 109, no 1, p. 118.
56. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 1997, vol. 41, no 9, p. 1124-1132.
57. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery: A review of predictive factors. *Anesthesiology*, 2000, vol. 93, no 4, p. 1123-1133.
58. Nielsen PR, Nørgaard L, Rasmussen LS, Kehlet H. Prediction of post-operative pain by an electrical pain stimulus. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2007, vol. 51, no 5, p. 582-586.
59. Debillon T, Gras-Leguen C, Boscher C, Fleury MA. Les grilles d'évaluation de la douleur chez le nouveau-né: revue de la littérature. *Douleur et analgésie*, 1998, vol. 11, no 4, p. 167-172.
60. Matillon Y, AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTÉ, et al. Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Paris: ANAES, 1999, p. 1-124.
61. Clark WC, Yang JC, Tsui SL, Ng K-F, Bennett Clark S. Unidimensional pain rating scales: a multidimensional affect and pain survey (MAPS) analysis of what they really measure. *Pain*, 2002, vol. 98, no 3, p. 241-247.
62. Boureau F, Luu M, Doubrère JF. Comparative study of the validity of four French McGill Pain Questionnaire (MPQ) versions. *Pain*.1992; vol.50, no 1, p. 59-65.

63. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 2004, vol.108, no 3, p.248-257.
64. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005, vol 114, no 1, p.29-36.
65. Werner M, Duun P, Kehlt H. Prediction of postoperative pain by preoperative nociceptive responses to heat stimulation. *Anesthesiology*, 2004, vol. 100, no 1, p. 115-119.
66. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005, vol 103, no1,p.147-155.
67. Hollmann MW, Liu HT, Hoenemann CW, Liu WH, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics. *Anesthesia & Analgesia*, 2001, vol 92, no 5, p.1182-1191.
68. Wu C-T, Borel CO, Lee M-S, Yu J-C, Liou H-S, Yi H-D, et al. The interaction effect of perioperative cotreatment with dextromethorphan and intravenous lidocaine on pain relief and recovery of bowel function after laparoscopic cholecystectomy. *Anesthesia & Analgesia*, 2005, vol 100, no 2, p.448-453.
69. Saadawy IM, Kaki AM, Abd El Latif AA, Abd-Elmaksoud AM, Tolba OM. Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2010, vol 54, no 5, p.549-556.
70. Sun Y, Li T, Wang N, Yun Y, Gan TJ. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diseases of the Colon & Rectum*, 2012, vol. 55, no 11, p. 1183-1194.
71. Naito Y, Tamai S, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa H, et al. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*. 1992, vol 77, no 3, p.426-431.
72. Wu CL, Liu SS. Intravenous lidocaine for ambulatory anesthesia: good to go or not so fast? *Anesthesia & Analgesia*, 2009, vol 109, no 6, p.1718-1719.
73. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 2011, vol. 58, no 10, p. 911-923.
74. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecystectomy: a critical assessment of the evidence. *Anesthesiology*, 2006, vol 104, no 4, p.835-846.

75. Kotsovolis G, Karakoulas K, Grosomanidis V, Tziris N. Comparison between the Combination of Gabapentin, Ketamine, Lornoxicam, and Local Ropivacaine and Each of these Drugs Alone for Pain after Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Trial. *Pain Practice*, 2014.
76. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *British Journal of Surgery*, 2008, vol. 95, no 11, p. 1331-1338.
77. Ilkjaer S, Bach LF, Nielsen PA, Wernberg M, Dahl JB. Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy. *Pain*, 2000, vol 86, no 1, p.19-24.
78. Attal N, Bouhassira D. Translating basic research on sodium channels in human neuropathic pain. *The Journal Of Pain*, 2006, vol. 7, no 1, p. S31-S37.
79. Koppert W, Ostermeier N, Sittl R, Weidner C, Schmelz M. Low-dose lidocaine reduces secondary hyperalgesia by a central mode of action. *Pain*, 2000, vol 85, no1, p.217-224.
80. Koppert W, Dern SK, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, Schmelz M. A new model of electrically evoked pain and hyperalgesia in human skin: the effects of intravenous alfentanil, S(+)-ketamine, and lidocaine. *Anesthesiology*, 2001, vol 95, no 2, p.395-402.
81. Davis A, Chinn DJ, Sharma S. Prediction of post-operative pain following arthroscopic subacromial decompression surgery: an observational study. *F1000Research*, 2013, vol. 2
82. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: progress towards effective management. *Drugs*. 2002, vol 62, no 18, p.2603-2615.
83. Mérat S, Rouquie D, Bordier E, Legulluche Y, Baranger B. Fast track rehabilitation in colonic surgery. *AFAR*, 2007, vol 26, no 7, p.649-655.
84. Miller T, Thacker J, White W, *et al*. Reduced length of hospital stay in colorectal surgery after implementation of an enhanced recovery protocol. *Anesthesia & Analgesia*, 2014, vol. 118, no 5, p. 1052-1061.
85. Alves A, Panis Y, Mathieu P, *Et al*. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Archives of Surgery*, 2005, vol. 140, no 3, p. 278-283.
86. McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Drugs*, 2010, vol 70, no 9, p.1149-1163.

87. Webb AR, Skinner BS, Leong S, Kolawole H, Crofts T, Taverner M, et al. The addition of a small-dose ketamine infusion to tramadol for postoperative analgesia: a double-blinded, placebo-controlled, randomized trial after abdominal surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 2007, vol. 104, no 4, p. 912-917.
88. Eisenach JC. Preventing chronic pain after surgery: who, how, and when?. *Regional anesthesia and pain medicine*, 2006, vol. 31, no 1, p. 1-3.
89. Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology*, 2005, vol 103, no 4, p.813-820.
90. Chauvin M, Fletcher D, Richebé P. Quelle utilisation des antihyperalgésiques ? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2009, vol 28, no 1, p.13-25.
91. Sauvanet J-P. L'obésité et le surpoids chez l'adulte en France : l'enquête nationale ObÉpi-Roche 2009. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2009, vol 3, no 6, p.636-637.

## Annexes

### Annexe 1 : QDSA - Questionnaire douleur Abrégé Saint Antoine

	0 absent  non	1 faible  modéré	2 modéré  modérément	3 fort  beaucoup	4 extrêmement fort extrêmement
Élancements					
Pénétrante					
Décharges électriques					
Coups de poignard					
En étau					
Tiraillement					
Brûlure					
Fourmillements					
Lourdeur					
Épuisante					
Angoissante					
Obsédante					
Insupportable					
Enervante					
Exaspérante					
Déprimante					

## **Annexe 2 : QEDN - Questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques**

Vous souffrez de douleurs secondaires à une lésion du système nerveux. Ces douleurs peuvent être de plusieurs types. Il existe des douleurs spontanées, c'est-à-dire des douleurs présentes en l'absence de toutes stimulations, qui peuvent être durables ou apparaître sous forme de crises douloureuses brèves. Il existe également des douleurs provoquées par diverses stimulations (frottement, pression, contact avec le froid). Vous pouvez ressentir un ou plusieurs types de douleur. Le questionnaire que vous allez remplir a été conçu pour permettre à votre médecin de mieux connaître les différents types de douleurs dont vous souffrez, afin de mieux adapter votre traitement.

Nous voudrions savoir si vous avez des douleurs spontanées, c'est-à-dire des douleurs en l'absence de toute stimulation. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à *l'intensité de vos douleurs spontanées en moyenne au cours des 24 dernières heures*.

Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur (veuillez n'entourer qu'un seul chiffre).

### **Q1. Votre douleur est-elle comme une brûlure ?**

Aucune brûlure    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Brûlure maximale

### **Q2. Votre douleur est-elle comme un étai ?**

Aucun étai    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Etai maximal

### **Q3. Votre douleur est-elle comme une compression ?**

Aucune compression    0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10    Compression max

### **Q4. Au cours des dernières 24 heures, vos douleurs spontanées ont été présentes**

*(Veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état) :*

En permanence	<input type="checkbox"/>	Entre 8 et 12 heures	<input type="checkbox"/>
Entre 4 et 7 heures	<input type="checkbox"/>	Entre 1 et 3 heures	<input type="checkbox"/>
Moins d'1 heure	<input type="checkbox"/>		

Nous voudrions savoir si vous avez des crises douloureuses brèves. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos crises douloureuses en moyenne au cours des 24 dernières heures. Entourez le

chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur (veuillez n'entourer qu'un seul chiffre).

**Q5. Avez-vous des crises douloureuses comme des décharges électriques ?**

Aucune décharge 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Décharge électrique

**Q6. Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau ?**

Aucun coup 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Coup de couteau maximal  
De couteau imaginabile

Q7. Au cours des dernières 24 heures, combien de ces crises douloureuses avez-vous présentées ?

(Veuillez cocher la réponse qui correspond le mieux à votre état)

Plus de 20  Entre 11 et 20   
Entre 6 et 10  Entre 1 et 5   
Pas de crise douloureuse

Nous voudrions savoir si vous avez des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement, la pression, le contact d'objets froids sur la zone douloureuse. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos douleurs provoquées en moyenne au cours des 24 dernières heures.

Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de douleur (veuillez n'entourer qu'un seul chiffre).

**Q8. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse ?**

Aucune douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur max

**Q9. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ?**

Aucune douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur max

**Q10. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le contact avec un objet froid sur la zone douloureuse ?**

Aucune douleur 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Douleur max

Nous voudrions savoir si vous avez des sensations anormales dans la zone douloureuse. Pour chacune des questions suivantes, entourez le chiffre qui correspond le mieux à l'intensité de vos sensations anormales en moyenne au cours

des 24 dernières heures. Entourez le chiffre 0 si vous n'avez pas ressenti ce type de sensation (veuillez n'entourer qu'un seul chiffre).

**Q11. Avez-vous des picotements ?**

Aucun picotement 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 picotement max

**Q12. Avez-vous des fourmillements ?**

Aucun fourmillement 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Fourmillement maximal

## RESULTATS

Brûlures (douleurs spontanées superficielles) :

1. Q1 = Q1 = /10

Constriction (douleurs spontanées profondes) :

2. (Q2 + Q3) = (Q2 + Q3)/2 = /10

Douleurs paroxystiques :

3. (Q5 + Q6) = (Q5 + Q6)/2 = /10

Douleurs évoquées :

4. (Q8 + Q9 + Q10) = (Q8 + Q9 + Q10)/3 = /10

Paresthésies/dysesthésies :

5. (Q11 + Q12) = (Q11 + Q12)/2 = /10

(1 + 2 + 3 + 4 + 5) = /100

---





**AUTEUR : Nom : Aujas-Garot**

**Prénom : Amandine**

**Date de Soutenance : 12/06/2014**

**Titre de la Thèse : Intérêt de la Lidocaïne et de la Kétamine en péri-opératoire de chirurgie colique laparoscopique.**

**Thèse - Médecine - Lille 2014**

**Cadre de classement : Douleur-Anesthésie**

**DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation**

**Mots-clés : analgésie multimodale, Lidocaïne, Kétamine, colectomie laparoscopique**

**Résumé :**

**Contexte :** la chirurgie digestive entraîne des répercussions fonctionnelles. La réhabilitation améliorée vise à réduire le stress chirurgical et la douleur post opératoire pour diminuer les complications postopératoires. La gestion de l'analgésie dans ce contexte est primordiale, elle vise également à prévenir l'apparition de douleurs chronique postopératoire.

**Matériel et méthodes :** Essai de phase III, randomisé, prospectif, en double aveugle, approuvé par le CPP Nord Ouest et l'ANSM. En péri-opératoire de chirurgie colique laparoscopique, trois groupes ont été randomisés : Lidocaïne (bolus de 1.5 mg/kg puis 1.33mg/Kg/heure), Kétamine (bolus de 0.5 mg/kg puis 0.05 mg/Kg/heure durant 24 heures) ou placebo. Nous avons recueilli : la consommation morphinique per et postopératoire, l'intensité des douleurs pré et postopératoires par Echelle Numérique, la surface d'hyperalgésie péri cicatricielle, le seuil de perception douloureuse péri opératoire par PainMatcher<sup>®</sup>, la reprise du transit, l'incidence des effets secondaires.

**Résultats :** 90 patients étaient randomisés, 23 étaient exclus per-protocole. Les patients ont consommés : en per opératoire 48  $\gamma$  ( $\pm 17$ ) de sufentanil dans le groupe Kétamine, 61  $\gamma$  ( $\pm 26$ ) dans le groupe Lidocaïne, 60  $\gamma$  ( $\pm 24$ ) dans le groupe placebo ( $p=0.08$ ) ; à H24 : 23mg ( $\pm 14$ ) de morphine dans le groupe Kétamine, 21 mg ( $\pm 14$ ) dans le groupe Lidocaïne et 24 mg ( $\pm 17$ ) dans le groupe placebo ( $p=0,8$ ). L'EN en SSPI était diminuée dans le groupe Lidocaïne 1,8 ( $\pm 2,3$ ) comparativement au groupe placebo 4,6 ( $\pm 3$ ) ( $p=0,0065$ ) et les patients des groupes Kétamine et Lidocaïne présentaient des EN moindres lors des 48h postopératoire comparativement au groupe placebo. La surface d'hyperalgésie était moindre dans les groupes Lidocaïne (7,7 cm<sup>2</sup> ( $\pm 3$ )) et Kétamine (8,7 cm<sup>2</sup> ( $\pm 4,7$ )) comparativement au groupe placebo (14 cm<sup>2</sup> ( $\pm 14$ )) ( $p=0.003$ ). Un seuil bas au PainMatcher<sup>®</sup> ( $<16$ ) était prédictif de douleur postopératoire ( $p=0.009$ ). La reprise du transit était similaire dans les 3 groupes.

**Conclusion :** Nous ne mettons pas en évidence de réduction de la consommation en morphinique péri opératoire mais les patients étaient moins douloureux dans les groupes Kétamine et Lidocaïne, ces molécules étaient antihyperalgésiantes avec une réduction nette de la surface d'hyperalgésie, enfin le PainMatcher<sup>®</sup> nous semble être un bon outil pour dépister les patients à risque de douleur intense postopératoire. Des questionnaires d'évaluation de la douleur chronique sont en cours.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER**

**Monsieur le Professeur Christophe MARIETTE**

**Monsieur le Docteur Jean-Michel WATTIER**

**Madame le Docteur Virginie SANDERS (directrice de thèse)**