

**INTER REGION NORD-NORMANDIE-PICARDIE**

**AMIENS-CAEN-LILLE-ROUEN**

**Diplômes d'Etudes Spécialisées Anesthésie Réanimation Chirurgicale**

**Apport de la kétamine en association avec la morphine  
dans l'analgésie post-opératoire en chirurgie urologique.**

**Soutenu par : David Samarcq**

**Le : 06 octobre 2005**

**U.F.R de Médecine : AMIENS**

**Directeur de l'Enseignement : Pr S.Beloucif**

**DIRECTEUR DU MEMOIRE : Dr J.Zakine**

**RAPPORTEUR : Pr P.Scherpereel**

# RESUME

**INTRODUCTION :** Certaines études montrent que l'utilisation de la kétamine (antagoniste des récepteurs N-Methyl-D-Aspartate : NMDA) en association avec la morphine permet une diminution de la consommation de morphine et des scores de douleur en postopératoire [1,2]. Néanmoins, la durée et les modalités d'administration de la kétamine sont encore mal définies [3,4]. Le but de notre étude est de comparer la consommation de morphine et les scores de douleur postopératoire avec une administration de kétamine limitée à la période peropératoire ou étendue à 48 heures postopératoires.

**MATERIEL ET METHODES :** Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle. Après accord du CCPRB et consentement éclairé, 77 patients ont été inclus et randomisés en trois groupes :

- Groupe ketper : administration de kétamine limitée à la période peropératoire (0,5 mg/kg à l'induction, suivi d'une injection continue de 2 $\mu$ /kg/min).
- Groupe ketperpost : bénéficiant du même bolus et d'un entretien à la dose de 2 $\mu$ /kg/min pendant 48 heures.
- Groupe contrôle (CTRL).

L'anesthésie se fait selon le même protocole pour les trois groupes : sufentanyl à 0,5 $\mu$ /kg/h et desflurane. Tous les patients bénéficient d'une analgésie multi modale postopératoire associant : perfalgan® 1g/6h et morphine administrée par l'intermédiaire d'une PCA. Nous avons utilisé les tests de Kruskal-Wallis et Mann-Withney pour l'analyse statistique.

**RESULTATS :** Ils sont exprimés en médiane [écart interquartile]. Aucune différence n'est observée concernant le score ASA, le sexe, l'âge et le type de chirurgie entre les trois groupes. A J1 et J2 la consommation de morphine est significativement plus basse dans le groupe Perpostop (27 [19]) que dans les groupes Perop(48[41,5], p=0,001) et Contrôle (50[20,7], p=0,0006). Les scores de douleur mesurés par l'échelle visuelle analogique (EVA) sont significativement plus bas dans les groupes Perop (20 [23,7]) et Perpostop (0[13,7]) que dans le groupe Contrôle (25[30]) avec p<0,05. Les EVA sont similaires dans les groupes Perop et Perpostop. Le nombre des effets secondaires observés (NVPO) est trop faible pour être statistiquement analysable. Néanmoins, nous observons à la baisse des NVPO dans le groupe Perpostop (5%) vs Perop (19%) et Contrôle (30%). Enfin nous ne dénotons aucun effet indésirable de la kétamine (hallucination) aux doses utilisées.

**CONCLUSION:** L'association prolongée(48heures) de faibles doses de kétamine a permis une baisse significative de la consommation de morphine. Nous notons une nette amélioration de l'analgésie postopératoire quand nous utilisons la kétamine à la fois en peropératoire et/ou postopératoire. Enfin, nous pouvons espérer baisser les effets indésirables de la morphine sans pour autant l'avoir démontré, du fait d'un trop faible nombre d'évènements survenus (NVPO). Un effectif plus important pourrait sembler-t-il le démontrer.

Mots clés : kétamine, morphine, analgésie postopératoire, hyperalgesie, récepteurs NMDA.

# **SOMMAIRE**

A. Introduction.....	page 4
B. Matériel et Méthodes .....	page 5
B.1. Type d'étude .....	page 5
B.1.1. Critères d'inclusion .....	page 5
B.1.2. Critères d'exclusion .....	page 5
B.1.3. Protocole.....	page 5
B.1.4. Critère principal .....	page 6
B.1.5. Critères secondaires .....	page 7
B.2. Analyse statistique .....	page 7
C. Résultats .....	page 8
C.1. Données démographiques des patients, types et durée d'intervention ....	page 8
C.2. Résultats du critère principal et des critères secondaires .....	page 8
C.3. Résultats des critères secondaires.....	page 9
C.3.1 Analgésie postopératoire.....	page 9
C.3.2 Effets secondaires.....	page 10
D. Discussion .....	page 12
E. Conclusion .....	page 17

## **A. INTRODUCTION**

Certaines études montrent que l'utilisation de la kétamine (antagoniste des récepteurs N-Methyl-D-Aspartate : NMDA) en association avec la morphine permet une diminution de la consommation de morphine et des scores de douleur en postopératoire [1,2]. Néanmoins, la durée et les modalités d'administration de la kétamine sont encore mal définies [3,4]. En effet il a été démontré que l'administration de kétamine uniquement pendant la période peropératoire produisait une épargne morphinique postopératoire [5]. Une autre étude montre que l'administration de faibles doses de kétamine pendant les 48 heures postopératoires d'une prostatectomie diminue les scores de douleur et la consommation de morphine en comparaison d'un traitement antalgique standard [6]. Le but de notre étude est de comparer la consommation de morphine et les scores de douleur postopératoire avec une administration parentérale de kétamine limitée à la période peropératoire ou étendue à 48 heures postopératoires en chirurgie urologique majeure. En effet l'intérêt de cette étude est de démontrer pour l'association morphine et kétamine le mode d'administration le plus intéressant afin de définir un protocole claire et efficace pour la prise en charge de l'analgésie postopératoire.

## **B. MATERIEL ET METHODES**

### **B.1. TYPE D'ETUDE**

Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée au CHU d'Amiens en chirurgie urologique.

C'est une étude randomisée en double aveugle.

#### **B.1.1 Critères d'inclusion :**

Après accord du CCPRB et consentement éclairé, 77 patients ont été inclus dans l'étude. Les patients devaient être majeurs, de sexe féminin ou masculin, de score ASA 1 à 3. Les chirurgies devaient être programmées.

#### **B.1.2. Critères d'exclusion:**

Les patients souffrant de douleurs chroniques, traités par des morphiniques au long cours, et les patients atteints de troubles psychiatriques étaient exclus.

#### **B.1.3. Protocole :**

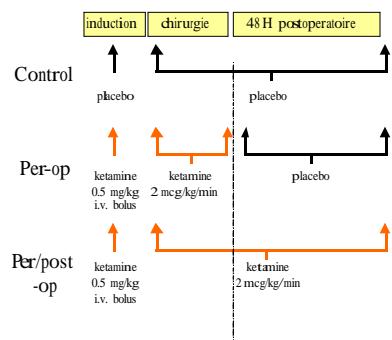
Les 77 patients ont été répartis en trois groupes par tirage au sort indiquant le type de protocole analgésique à utiliser. Les groupes sont (Figure 1):

- **Groupe Perop** : administration de kétamine limitée à la période peropératoire (0,5 mg/kg à l'induction, suivi d'une injection continue de 2 $\mu$ /kg/min).
- **Groupe PerPostop** : bénéficiant du même bolus et d'un entretien à la dose de 2 $\mu$ /kg/min pendant 48 heures.
- **Groupe contrôle** : recevant un bolus de NaCl avant l'incision suivie d'une administration de NaCl pendant 48 heures.

Le matin de l'intervention 4 seringues étaient préparées : 2 seringues de 10 ml dont l'une contenant du sérum physiologique et l'autre 0,5mg/kg de kétamine ; et 2 seringues de 50 ml contenant du sérum physiologique pour l'une et pour l'autre 2\_g/kg/min de kétamine.

L'anesthésie se fait selon le même protocole pour les trois groupes : induction au propofol entre 1,5 et 2,5 mg /kg et bolus de sufentanyl à 0,5 $\mu$ g/kg ; l'entretien par sufentanyl (0,5g/kg/h) et desflurane. Tous les patients bénéficient d'une analgésie multi modale postopératoire associant : perfalgan® 1g/6h et morphine administrée par l'intermédiaire d'une PCA après titration de celle-ci jusqu'à obtention d'une E.V.A.< 30.

Figure 1 :



#### B.1.4. Critère principal.

Le critère principal étudié est la consommation cumulée de morphine à J2. La consommation de morphine est mesurée à H4 ; J1 ; J2.

### **B.1.5 . Critères secondaires.**

Les critères secondaires sont :

- l'évaluation de la douleur par l'E.V.A.(échelle visuelle analogique) avec une échelle graduée de 0 à 100. mesurée à H4 ; J1 et J2.
- Les épisodes de nausées et vomissements (NVPO) à J0 et J1. (Annexe 1)
- La recherche de troubles cognitifs évalués par le score hallucinatoire à J0 et J1. (Annexe 2)
- L'état de sédation mesuré par un score de sédation à J0 et J1. (Annexe 3)
- Enfin, l'impression de l'infirmière est recueillie pour chaque patient à J0 et J1. (Annexe 4)

Toutes les données étaient recueillies par des infirmières diplômées d'état, indépendantes de l'étude et n'ayant pas connaissance du groupe dans lequel était inclus le patient.

Chaque patient bénéficiait la veille de l'intervention d'une information sur l'utilisation de la PCA morphine ainsi que sur l'évaluation de sa douleur à l'aide de l'E.V.A.

### **B.2. ANALYSE STATISTIQUE**

Nous avons estimé qu'il fallait un échantillon d'au moins 51 patients (17 par groupe) pour démontrer une différence significative d'au moins 40% en terme de consommation de morphine entre les 3 groupes avec un  $\alpha=0,05$  et une puissance de 80%. Nous avons utilisé les tests de Kruskal-Wallis et Mann-Wihtney Utest pour l'analyse statistique des paramètres quantitatifs et les tests du Chi-2 et de Fischer pour l'analyse des paramètres qualitatifs. Les valeurs sont exprimées en médiane (écart-type) ou nombre (proportion).

Un  $p<0,05$  est considéré comme significatif.

## **C. RESULTATS**

### **C.1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS , TYPES ET DUREES D'INTERVENTIONS.**

Les populations étaient comparables en terme d'âge, de sexe, de score A.S.A. Il n'y a pas de différence significative pour le type d'intervention entre les 3 groupes ; ainsi que pour les doses peropératoires de sufentanyl et pour la durée d'intervention. (tableau 1) .

**Table 1.** Données démographiques, types et durées des interventions.

	Perop (n=27)	PerPostop (n=23)	Contrôle (n=27)
Age (Années)	61 (12)	61 (13)	60 (10)
Sexe (homme/femme)	19 / 6	18 / 5	22 / 5
Scores ASA (I/II/III)	20 / 6 / 1	19 / 4 / 0	15 / 10 / 2
Procédure (No. de patients)			
Néphrectomie	9	7	9
Prostatectomie	9	8	13
Autre	9	8	5
Dose de Sufentanyl (µg)	125 (65)	110 (51)	110 (43)
Durée de l'intervention (min)	181 (71)	161 (58)	167 (44)

Valeurs exprimées en médiane (écart-type), ou nombre de patients.

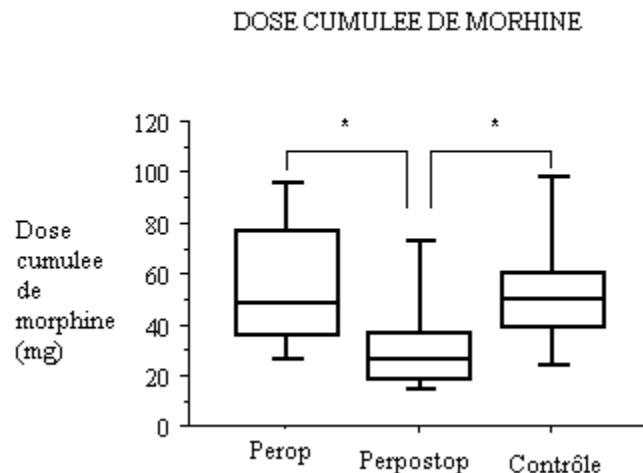
Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les trois groupes.

### **C.2 RESULTATS CRITERE PRINCIPAL.**

La consommation de morphine à j2 est significativement plus basse dans le groupe PerPostop (27[19]) que dans les groupes Perop (48[41,5], p=0,001) et Contrôle (50[20,7], p=0,0006) (figure 2).

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes Perop et Contrôle pour la consommation de Morphine

**Figure 2 :** Dose cumulée de morphine 48 heures après la chirurgie. Les valeurs sont exprimées en médiane et en écart-type. \* P<0,005 avec le test de Kruskal-Wallis



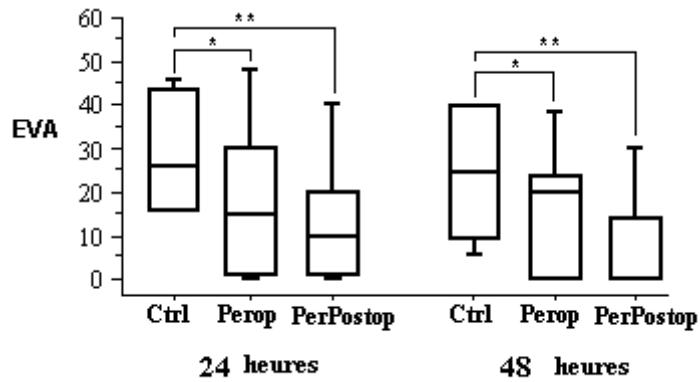
### **C.3 RESULTATS DES CRITERES SECONDAIRES.**

#### **C.3.1 Analgésie postopératoire.**

Les scores d'E.V.A. à j1 et j2 sont significativement plus bas dans les groupes Perop(20[23,7]) et PerPostop(0[13,7]) que dans le groupe Contrôle(25[30]), (figure 3) .

Les EVA sont similaires dans les groupes Perop et Perpostop.

**Figure 3 :** Echelle visuelle analogique (EVA) 24 et 48 heures après l'intervention. Les valeurs sont exprimées en médiane et écart-type. \*\*P< 0,005 et \*P< 0,05 par le test de Mann-Whitney.



### ***C.3.2 Effets secondaires.***

Il n'y a pas de différence significative pour les effets secondaires entre les 3 groupes durant les 48h post-opératoires (tableau 2).

Le nombre des effets secondaires observés (Nausées Vomissements Postopératoires) est trop faible pour être statistiquement analysable. Néanmoins, il apparaît une baisse des NVPO dans le groupe PerPostop(5%) vs Perop (19%) et Contrôle (30%).

Il n'y a pas de différence significative en terme de score de sédation entre les 3 groupes.

Enfin, il n'y a aucun effet indésirable de la kétamine (hallucination) aux doses utilisées.

**Tableau 2:** résultats des effets secondaires en terme de NVPO, de score de sédation et d'hallucinations.

<b>Groupes</b>	<b>Contrôle</b>	<b>Perop</b>	<b>PerPostop</b>
NVPO nbre (%)	8 (30%)	5 (19%)	<b>1 (5%)</b>
Sédation			
- aucune	13 (47%)	15 (55%)	<b>16 (70%)</b>
- légère	1 (3%)	0	0
- moyenne	13 (47%)	12 (44%)	7 (30%)
Allucinations	0	0	<b>0</b>

## **D. DISCUSSION**

L'utilisation de la kétamine à dose sub-anesthésique pendant les 48h post-opératoires en association à la morphine a permis de baisser la consommation de morphine.

De plus on constate une nette amélioration de l'analgésie post-opératoire dans les 2 groupes ayant reçu de la kétamine par rapport au groupe contrôle. Ces résultats confirment le rôle important de la kétamine associée à la morphine dans la prise en charge des douleurs postopératoires. Sur la base des données expérimentales chez les patients, la modulation de la douleur résulte d'une balance entre activité des phénomènes mettant en jeu les systèmes antinociceptifs et pronociceptif [7;8]. La kétamine porte son intérêt dans les phénomènes pronociceptifs, en particulier sur les notions d'hyperalgésie mettant en jeu les récepteurs NMDA . La morphine quant à elle, au-delà de ses propriétés analgésiques, est capable d'induire chez le patient non algique et d'amplifier chez le patient algique les processus de sensibilisation à la douleur [9;10]. Il a été clairement démontré que cet effet sensibilisateur des opiacés était, tout comme celui induit par les influx nociceptifs, dépendant d'une mise en jeu des récepteurs NMDA . Cela explique les phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie induite par la morphine suite a des stimuli nociceptifs répétés. La kétamine par ses propriétés joue un rôle important sur ces deux phénomènes via son action sur les récepteurs NMDA. L'hyperalgésie et l'allodynie sont des situations cliniques caractérisées par des perturbations dans les relations entre la stimulation périphérique et la sensation douloureuse.

L'hyperalgésie se caractérise par une réponse accrue à un stimulus normalement douloureux ; alors que l'allodynie consiste en une douleur ressentie par un stimulus qui normalement ne provoque pas de douleur. La sensibilisation centrale correspond à un état d'hyperexcitabilité des neurones nociceptifs centraux (notamment spinaux) induit par la stimulation nociceptive périphérique persistante ou répétée.

En effet certaines études ont montré que, chez l'animal, la répétition d'un stimulus nociceptif à intensité identique et à haute fréquence conduit à une augmentation progressive des réponses des réflexes et des neurones nociceptifs spinaux : il s'agit de l'hyperalgésie[11]. Durant les dix dernières années, de nombreuses études expérimentales ont mis en évidence un phénomène appelé « wind-up » qui représente une forme élémentaire de sensibilisation centrale, responsable de l'hyperalgésie.

Un des principaux arguments pour suggérer une telle relation entre ce phénomène de wind-up et la sensibilisation centrale réside dans l'activation des récepteurs NMDA [12]. On comprend alors mieux l'intérêt de la kétamine qui, en bloquant les récepteurs NMDA, permet de diminuer fortement la sensibilisation centrale en interrompant le phénomène de wind-up ; la conséquence est une disparition de l'hyperalgésie.

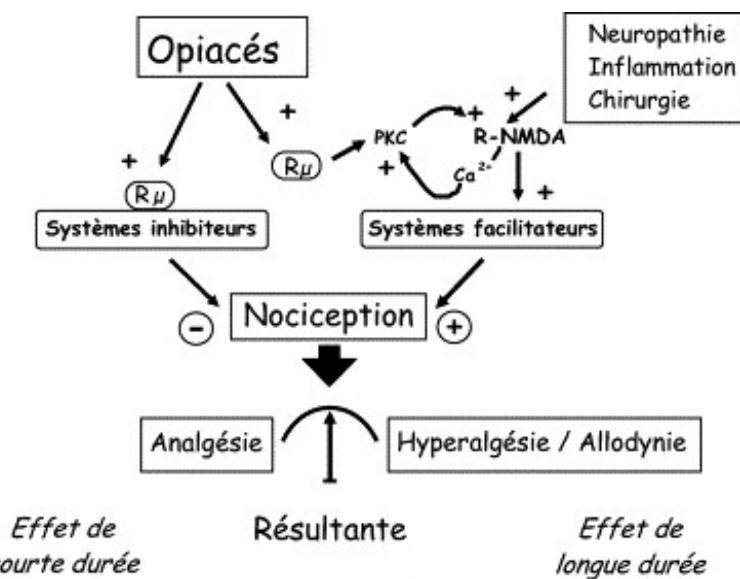
Il faut insister sur le fait qu'à l'état basal les récepteurs NMDA ne sont pas stimulés ; en effet comme nous l'avons vu précédemment c'est la persistance ou la répétition des stimuli nociceptifs qui permet l'activation des récepteurs NMDA : La conséquence directe de ce phénomène est que la kétamine ne joue un rôle qu'en présence de sensation douloureuse, à l'inverse des autres antalgiques qui entrent en action indépendamment de la stimulation douloureuse.

De plus il a été démontré récemment que les phénomènes aigus de tolérance et d'hyperalgésie se développent rapidement lorsque l'organisme est exposé à des opioïdes, d'autant plus évidentes que l'administration des morphinomimétiques a été importante (figure 4)[13].

Ainsi la kétamine diminue les effets de sensibilisation centrale à la sommation des stimuli nociceptifs (wind-up) par le blocage des canaux NMDA qui sous-tend une action synergique de celles des morphinomimétiques, apte à potentiellement résoudre le problème de

tolérance aigue et d'hyperalgésie induite par leur utilisation[14]. Enfin cette notion d'hyperalgésie induite par les stimulations nociceptives répétées en rapport avec l'utilisation des morphinomimétiques dans les différentes études cliniques peut être comparée aux douleurs postopératoires dans lesquelles les phénomènes inflammatoires persistent plusieurs heures voire plusieurs jours après l'acte chirurgical.

Figure 4 : schéma neurobiologique des effets analgésiques opioïdes.



Ces résultats confirment l'intérêt association kétamine plus morphine alors que son utilisation seule pour prévenir le développement d'hyperalgésie et d'allodynie chez l'animal algique non exposé aux opiacés reste controversée. En effet Plesan montre que l'adjonction de faibles doses d'antagonistes des récepteurs NMDA n'induit pas d'effet analgésique propre, mais améliore l'effet analgésique d'une substance opiacée [15]. Certes il est parfois difficile dans le suivi postopératoire de différencier une véritable hyperalgésie d'une douleur d'origine nociceptive ; néanmoins, certaines études ont révélé une hyperalgésie d'autant plus marquée

que les doses d'opiacés administrées étaient importantes ; en particulier pour le rémifentanil [16].

La qualité d'analgésie post-opératoire est comparable entre les 2 groupes A et B (groupe kétamine) ; néanmoins la consommation de morphine est significativement plus basse dans le groupe ayant reçu la kétamine pendant 48h. Ceci semble pouvoir s'expliquer par les propriétés pharmacocinétiques de la kétamine [17]. En effet, l'action analgésique de la kétamine serait de faible durée, de l'ordre de 30 minutes, avec un délai d'action de 10 à 15 minutes [18].

Laulin et al. ont démontré la nécessité de bolus répétés pour contrecarrer efficacement la tolérance aigue induite par les opioïdes [19]. C'est la raison pour laquelle il apparaît préférable d'administrer la kétamine en perfusion continue, à la seringue électrique, afin d'obtenir une analgésie postopératoire de qualité et ceci non seulement en période peropératoire mais également pendant la période postopératoire en association avec les morphiniques [20].

Il faut de plus s'interroger sur le type de chirurgie, l'étude s'étant déroulée en chirurgie urologique majeure (prostatectomie radicale, néphrectomie...) afin d'éviter le plus possible les biais concernant les scores de douleurs directement liés aux types de chirurgie. Néanmoins d'autres études ont démontré une diminution des scores de douleur ainsi qu'une épargne morphinique durant les trois premiers jours postopératoires ; en particulier en chirurgie orthopédique où de plus l'administration de kétamine permettait une récupération fonctionnelle plus rapide [21]. Enfin d'autres études ne révélaient pas d'épargne morphinique postopératoire, mais celles-ci relevaient de types de chirurgies peu délabrants (appendicite ; laparoscopie ; arthroscopie du genou...) ou par une analgésie incluant des anesthésiques locaux (cathéters fémoraux ; blocs ilio-fasciaux...) [22,23,24,25,26].

Il n'a pas été démontré d'avantage en terme de nausées et vomissements ; néanmoins il faut noter que chaque seringue de morphine contenait 2,5 mg de droleptan. Cependant Schmid et al. dans une analyse des résultats de 28 études cliniques prospectives, randomisées en double aveugle en prenant en compte les scores de douleur, ont démontré une baisse significative des épisodes de nausées et vomissements post-opératoires [27]. L'association de 2,5 mg de dropéridol dans chaque seringue de 50 ml de morphine rend donc difficile l'interprétation des résultats pour les scores de nausées-vomissements ; en effet celui-ci a démontré son efficacité dans la prévention des NVPO postopératoires en association avec la morphine [28].

Il est fondamental de séparer l'usage de la kétamine à posologie « élevée » en tant qu'agent anesthésique, de l'utilisation cette fois à faibles doses, dans l'optique de bénéficier de ses seuls effets analgésiques. L'utilisation de la kétamine à des doses subanesthésiques, c'est-à-dire inférieures à 1mg /kg en bolus et 2,5\_g/kg/min n'a révélé aucun effet indésirable en particulier en terme de trouble cognitif : hallucinations et agitation [29]. Il ne faut donc pas craindre d'utiliser la kétamine aux posologies analgésiques permettant une prise en charge satisfaisante sans aucun effet indésirable imputable à celle-ci.

Enfin il pourrait être reproché le type de protocole peranesthésique utilisé dans cette étude au niveau des gaz utilisés. En effet le protoxyde d'azote et les halogénés sont potentiellement antagonistes des récepteurs NMDA [30,31]. Cela pourrait créer un facteur confondant avec la kétamine, mais il serait alors plus difficile de mettre en évidence une différence significative entre les 2 groupes kétamine et le groupe contrôle ; de plus le protocole était identique entre les 3 groupes. On pourrait donc estimer que les résultats observés en terme d'épargne morphinique et d'analgésie postopératoire sont d'autant plus intéressant.

## **E. CONCLUSION**

La kétamine connaît aujourd’hui un nouvel essor. Plusieurs études ont démontré l’action synergique de la kétamine avec les opioïdes [32 ;33]. Nous avons démontré dans cette étude les modalités d’utilisation de la kétamine en association avec les morphiniques pour lesquelles on constate une amélioration de l’analgésie postopératoire avec une baisse significative de la consommation de morphine sans aucun effet indésirable imputable à la kétamine. Lors de notre étude nous n’avons pas révélé de différence significative pour les effets indésirables de la morphine en particulier les épisodes de nausées et vomissement. La kétamine ouvre un nouveau champ d’application dans la prise en charge analgésique en chirurgie majeure aux posologies recommandées précédemment et non pas limité à la période peropératoire simplement mais en continue pendant les 48 heures post-opératoires.

## Bibliographie :

1. Stubhaug A, Breivik H, Eide P.K, Kreunen M and 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 Anaesthesiol Scand* 1997;41: 1124-1132.
2. Wong CS, Liaw WJ, Tung CS, Su YF and Ho ST. Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth* 1996; 21: 534-541.
3. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan MM, Furhman TM and Ignacio CI et al. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg* 1999; 89: 98-103.
4. Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W et al. Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002; 95: 103-108.
5. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H: Balanced analgesia in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001; 92:373-80.
6. Snidelaar DG, Cornelisse HB, Schmid RL, Katz J: A randomized, controlled study of peri-operative low dose s(+)-ketamine in combination with post-operative patient-controlled s(+)-ketamine and morphine after radical prostatectomy. *Anaesthesia* 2004; 59:222-28.
7. McNally G.P. Pain facilitatory circuits in the mammalian central nervous system: their behavioral significance and role in morphine analgesic tolerance. *Neurosci Biobehav Rev* 1999; 23: 1059-1078.
8. Fields H L. Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *Prog Brain Res* 2000; 122: 245-253.
9. Célèrier E, Laulin JP, Corcuff J.B, Le Moal M, et Simonnet G. Progressive enhancement of delayed hyperalgesia induced by repeated heroin administration : a sensitization process. *J Neurosci* 2001; 21: 4074-4080.
10. Richebe P, Rivat C, Laulin J.P, Maurette P et Simonnet G. Ketamine improves the management of exaggerated postoperative pain observed in perioperative fentanyl-treated rats. *Anesthesiology* 2005; 102:421-428.
11. Li X, Angst M.S, Clark J.D. Opioid induced hyperalgesia and incisional pain. *Anesth Analg* 2001; 93:204-209.
12. Hughes A.M, Rhodes J, Fisher G, Sellers M, Growcott J.W. Assessment of the effect of and ketamine on the acute nociceptive threshold and wind-up of the second pain response in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:604-612.
13. Kissin I, Bright C.A, Bradley E.L Jr. Acute tolerance to continuously infused alfentanil : the role of cholecystokinin and N-methyl-D-aspartate-nitric oxide systems. *Anest Analg* 2000; 91:110-116.
14. Chauvin M. Composante hyperalgique de la douleur postopératoire : rôle de la kétamine. *Cah Anesthesiol* 2003 ; 51 :185-190.
15. Plesan A, Hedman U, Xu X.J and Z. Wiesenfeld-Hallin, Comparison of ketamine and dextromethorphan in potentiating the antinociceptive effect of morphine in rats. *Anest Analg* 1998; 86:825-829.
16. Vinik H.R and Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanil infusion in humans. *Anest Analg* 1998;86:1307-1311.
17. Laulin J.P, Maurette P, Corcuff J.B, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anest Analg* 2002; 94:1263-1269.

18. Kochs E, Scharein E, Mollenberg O, Bromm B, Schutte A.M, Esch J. Analgesic efficacy of low dose ketamine. Somatosensory evoked responses in relation to subjective pain ratings. *Anesthesiology* 1996; 85:304-314.
19. Adriaenssens G, Vermeyen K.M, Hoffmann V.L, Mertens E, Adriaensen H.F. Postoperative analgesia with IV patient controlled morphine; effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999; 83:393-396.
20. Kissin I, Bright C.A, Bradley E.L Jr. The effect of ketamine on opioid induced acute tolerance : can it explain reduction of opioid consumption with ketamine opioid analgesic combinations? *Anesth Analg* 2000; 91:1483-1488.
21. Menignaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, and Chauvin M. The benefits of intraoperative small dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg* 2000; 90:129-135.
22. Heinke W, and Grimm D. Preemptive effects caused by coanalgesia with ketamine in gynecological laparotomies ? *Anaesthesiol Reanim* 1999; 24:60-64.
23. Mathisen L.C, Aasbo V and Raeder J. Lack of preemptive analgesic effect of (R) ketamine in laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:220-224.
24. Clausen L, Sinclair D.M and Van Hasselt C.H. Intravenous ketamine for postoperative analgesia. *S Afr Med J* 1975; 49:1437-1440.
25. Owen H, Reekie R.M, Clements J.A, Watson R and Nimmo W.S. Analgesia from morphine and ketamine. A comparison of infusions of morphine and ketamine for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1987; 42:1051-1056.
26. Jadad A.R, Moore R.A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds D.J and Gavaghan D.J et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials : is blinding necessary ? *Control Clin Trials* 1997; 17:1-12.
27. Schmid R.L, Sandler A.N and Katz J. Use an efficacy of low dose ketamine in the management of acute postoperative pain : a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; 82:111-125.
28. McKenzie R, Tantisiria B, Jackson D, Bach T and Riley T. Antiemetic efficacy of a droperidol-morphine combination in patient controlled analgesia. *Journal of Clinical Anaesthesia* 1995; 7:212.
29. Ilkjær S, Petersen K.L, Brennum J, Wernberg M, Dahl J.B. effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1996; 76:829-834.
30. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic S.M, Mennerick S, Powell S, Dikranian K and Benshoff N. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 1998; 4:460-463.
31. Hollmann M.W, Liu H.T, Hoenemann C.W, Liu H.W and Durieux M.E. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anaesthetics. *Anesth Analg* 2001; 92:1182-1191.
32. Bossard A.E, Guirimand F, Fletcher D, Gaude-Joindreau V, Chauvin M, Bouhassira D. Interaction of a combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers. *Pain* 2002; 98:47-57.
33. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley El Jr, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994; 78:205-209.

Annexe 1: SCORE DE NAUSES :

ENV=0 ; pas de NVPO  
ENV=1 ; présence de NVPO

Annexe 2: SCORE D'HALLUCINATION :

SH=0 ; pas d'hallucination  
SH=1 ; un épisode hallucinatoire visuel ou auditif  
SH=2 ; plusieurs épisodes hallucinatoires visuels ou auditifs  
SH=3 ; hallucinations permanentes

Annexe 3 : SCORE SEDATION

ES=0 ; patient éveillé  
ES=1 ; patient somnolent par intermittence, ou facilement éveillable par une stimulation verbale  
ES=2 ; patient somnolent éveillable par des stimulations verbales itératives

Annexe 4 : IMPRESSION INFIRMIERE

IF=0 ; patient non algique  
IF=1 ; patient peu algique  
IF=2 ; patient très algique