

G. MION, F. HUETZ, P. CHAZALON, D. GIRAUD, S. SIAH, D. FRANCON

# Propriétés analgésiques de la kétamine

## RÉSUMÉ

Il a été montré que la kétamine présentait des effets analgésiques et réduisait l'hyperalgésie d'une manière dépendante de la dose chez l'homme. Au cours des dernières années, il est devenu évident qu'une tolérance peut se développer rapidement à partir d'une exposition aiguë à un opioïde. La tolérance et une hyperalgésie retardée à partir d'une exposition à un opioïde reflètent l'activation des récepteurs NMDA dans le système nerveux central. Il a été démontré expérimentalement que la kétamine prévenait l'hyperalgésie induite par un opioïde. La kétamine agit comme un antagoniste non-compétitif, dépendant de son utilisation, du site récepteur de la phencyclidine dans le canal du complexe nocicepteur de NMDA. Le canal récepteur doit être à l'état ouvert pour que la kétamine puisse se lier ou se dissocier du site de blocage situé à l'intérieur du pore du canal. La kétamine systémique augmente les concentrations de noradrénaline et de 5-hydroxytryptamine dans le LCR lombaire.

La valeur de la kétamine dans le traitement de la douleur postopératoire est sujette à controverse. Le récepteur NMDA est lié au développement de la douleur et à la plasticité neurale spinale. Une lésion du tissu périphérique a pour conséquence une sensibilisation des neurones de la corne postérieure. Un développement modifié de l'activité afférente se manifeste cliniquement par l'allodynie et l'hyperalgésie. Les effets de la kétamine sur le récepteur NMDA ne doivent pas être considérés comme « analgésiques », mais plutôt comme « anti-allodyniques » et peut-être comme « protecteur contre la tolérance ». Il faut faire la distinction entre l'emploi de kétamine à haute dose en tant qu'agent anesthésique et l'emploi de kétamine à faible dose pour une action analgésique. L'action sur une douleur du type phasique se (suite page 000)

## SUMMARY

In man, ketamine has been shown to exhibit analgesic effects and to reduce hyperalgesia in a dose-dependent manner. In the recent past years, it became evident that tolerance can develop rapidly from acute opioid exposure. Tolerance and delayed hyperalgesia from opioid exposure reflect activation of NMDA receptors in the central nervous system. Ketamine has been experimentally shown to prevent opioid-induced hyperalgesia. Ketamine acts as a use-dependant non-competitive antagonist of the phencyclidine receptor site in the NMDA nociceptor complex channel. The receptor channel has to be in the open state before ketamine can bind to or disassociate from the blocking site situated within the channel pore. Systemic ketamine increases concentrations of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in the lumbar CSF.

The value of ketamine in the treatment of postoperative pain is a controversial issue. The NMDA receptor is linked to pain processing and spinal neural plasticity. Peripheral tissue damage results in sensitization of dorsal horn neurons. Altered processing of afferent activity is manifested clinically as allodynia and hyperalgesia. The effects of ketamine on the NMDA receptor should not be considered "analgesic" but rather "anti allodynic" and possibly "tolerance protective". The distinction must be made between the use of high-dose ketamine as an anesthetic agent and the use of low-dose ketamine for analgesic effects. Effect on phasic pain occurs at subanesthetic doses (0.5 mg/kg), effect on tonic pain at subanalgesic doses (0.25 mg/kg) and attenuation of tolerance to the analgesic effect of opioids occurs at the smallest concentration (0.07-0.15 mg/kg), a third dose range in which ketamine has no analgesic potency on its own.

(continues on page 000)

La constatation précoce d'effets indésirables dans le registre des manifestations dites psychédéliques (terme inventé par le psychiatre anglais Humphrey Osmond), et l'apparition d'anesthésiques intraveineux bénéficiant d'une pharmacocinétique plus favorable, provoquèrent au cours des vingt dernières années la mise à l'écart de la kétamine [1]. Si la molécule suscite actuellement un tel regain

d'intérêt [2-5], c'est parce qu'elle représente l'un des seuls antagonistes des récepteurs NMDA disponible en pratique clinique, si on excepte le dextrométorphan, isomère dextrogyre du lévoprophanol, utilisé comme antitussif, dont on commence à entrevoir les utilisations potentielles analgésiques voire neuroprotectrices [6-9].

Ce mécanisme d'action lui confère des propriétés analgésiques puissantes qui devraient faire bannir la notion classique – mais surannée – d'« analgésique de surface », qui « colle » à la molécule depuis des décennies, car la littérature prouve que la kétamine procure une analgésie tant somatique que viscérale [10, 11]. Surtout, le blocage des canaux NMDA sous-tend une action synergique de celle des morphinomimétiques, apte à potentiellement résoudre le problème de la tolérance aiguë induite par leur utilisation [12], notamment du plus récent d'entre eux, le rémifentanil [13].

DAR, Hôpital d'Instruction des Armées du Val-de-Grâce.

**Tirés à part et correspondance :** G. Mion, DAR, Hôpital d'Instruction des Armées du Val-de-Grâce.

**Cet article est tiré de Kétamine, Georges Mion. Arnette, 2003, pp. 43-65.**

## RÉSUMÉ

Suite de la page 000

produit à des doses subanesthésiques (0,5 mg/kg), l'action sur une douleur du type tonique à des doses subanalgsiques (0,25 mg/kg) et la diminution de la tolérance à l'action analgsique des opioïdes se produit à la concentration minimale (0,07-0,15 mg/kg), une troisième échelle de dose à laquelle la kétamine n'a en elle-même aucun pouvoir analgsique.

En tant qu'adjuvant des opioïdes ou des agents anesthésiques locaux, la kétamine à faible dose, en particulier à l'échelle « sub-psychomimétique », peut jouer un rôle important dans la gestion de la douleur postopératoire. Que ce soit par voie intraveineuse (continue, PCA) ou épidurale, la kétamine réduit la consommation d'opioïde et prolonge et améliore l'analgsie. La kétamine peut produire l'analgsie soit en réduisant la « mémoire de la douleur » dans la moelle épinière ou en abaissant la tolérance aiguë aux opioïdes. La réponse cardiovasculaire à la kétamine à faible dose montre des modifications minimales de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. La kétamine à faible dose peut provoquer une légère sédation, mais ne semble pas augmenter la sédation induite par un opioïde. Aucune preuve n'existe quant à la participation de la kétamine à la dépression respiratoire postopératoire. L'incidence des nausées et des vomissements, ainsi que de la rétention urinaire est significativement réduite, comparée à la morphine seule, peut-être en raison de l'action limitante de la kétamine sur les opioïdes. La kétamine en intraveineuse à moins de 2,5 µg/kg/min ne provoque pas d'hallucinations ou d'altération cognitive.

La kétamine interagit avec les canaux sodiques selon un mode du type anesthésique local, incluant le partage d'un site de fixation avec des anesthésiques locaux cliniquement couramment utilisés. Il n'existe guère de preuves de la production d'une analgsie postopératoire efficace par la kétamine seule administrée par voie épidurale à faible dose et il est recommandé de ne pas injecter de kétamine par voie intrarachidienne chez l'humain.

L'hyperactivité des récepteurs NMDA est un facteur important dans la genèse de la douleur neuropathique, où des modifications durables de l'excitabilité neuronale et le développement d'une allodynie et d'une hyperalgsie semblent être dépendants de l'activité des synapses activées par NMDA. Des doses subanesthésiques de kétamine peuvent constituer une solution de remplacement précieuse dans une grande diversité de thérapies de la douleur chronique, procurant un bénéfice prolongé. La puissance de la norkétamine représente seulement un tiers à un cinquième de celle du composé original, mais la norkétamine peut être impliquée dans l'action analgsique prolongée de la kétamine. Des améliorations spectaculaires ont été observées en particulier chez des patients éprouvant une douleur rebelle dans un cancer. Une administration intrathécale de kétamine a été préconisée comme protocole de prise en charge de la douleur lorsque les patients atteints d'un cancer en phase terminale éprouvent une douleur insupportable.

## Kétamine et tolérance aux opioïdes

Il est en effet apparu récemment qu'un phénomène aigu de tolérance se développe rapidement lorsque l'organisme est exposé à des opioïdes. En rapport avec la mise en jeu de

## SUMMARY

Page 000 continued

As an adjunct to opioids or local anesthetics, low-dose ketamine, especially in the "subpsychomimetic" range may play an important role in the management of postoperative pain. Either IV (continuous, PCA) or epidurally, ketamine reduces opioid consumption and prolongs and improves analgesia. Ketamine may produce analgesia either by reducing "pain memory" in the spinal cord, or by lowering acute opioid tolerance. Cardiovascular response to low-dose ketamine shows minimal changes in heart rate and blood pressure. Low dose ketamine may cause mild sedation, but does not appear to aggravate opioid induced sedation. There is no evidence that ketamine contributes to postoperative respiratory depression. The incidence of nausea and vomiting and of urinary retention is significantly reduced compared with morphine alone, maybe due to the opioid sparing effect of ketamine. IV ketamine of less than 2.5 µg/kg/min does not cause hallucinations or cognitive impairment.

Ketamine interacts with sodium channels in a local anaesthetic like fashion, including sharing a binding site with commonly used clinical local anesthetics. There is little evidence that epidurally administered low-dose ketamine alone provides effective postoperative analgesia and it is recommended that ketamine should not be injected intraspinally in humans.

Hyperactivity of NMDA receptors is an important factor in the genesis of neuropathic pain, where long-lasting changes in neuronal excitability and development of allodynia and hyperalgesia seem to be dependent on the activity of NMDA-activated synapses. Subanesthetic doses of ketamine may be a valuable alternative in a wide variety of chronic pain therapy, providing prolonged benefit. Norketamine is only one-third to one-fifth as potent as the original compound but may be involved in the prolonged analgesic actions of ketamine. Dramatic improvements have been observed especially in patients experiencing intractable cancer pain. Intrathecal administration of ketamine has been advocated as a compassionate protocol when cancer patients in end-stage disease experience unbearable pain.

systèmes qualifiés d'« anti-opioïdes », des manifestations hyperalgsiques émergent, d'autant plus évidentes que l'administration des morphinomimétiques a été importante [14].

Ces deux phénomènes, tolérance et hyperalgsie, sont vraisemblablement liés à l'activation des récepteurs NMDA au sein du système nerveux central (SNC) [15]. Plusieurs travaux suggèrent des interactions entre récepteurs opioïdes et

NMDA à la surface d'une même cellule : consécutive à l'activation des récepteurs opioïdes et d'une protéine kinase C $\gamma$ , la phosphorylation du récepteur NMDA lève le bloc magnésien du canal, permettant l'entrée du calcium dans la cellule et l'activation, en cascade nous l'avons vu, des phénomènes qui aboutissent à une *down regulation* des récepteurs opioïdes (sous-tendant la tolérance), et une réponse exacerbée de la transmission nociceptive (base des phénomènes d'hyperalgésie) [15, 16].

Dans un modèle murin, Xiangqi *et al.* ont eu l'idée originale de montrer que l'administration chronique de naloxone réalise une véritable prophylaxie de l'hyperalgésie et de l'allodynie provoquées par une incision chirurgicale [17]. Chez l'être humain, Guignard *et al.* ont démontré récemment la réalité du phénomène de tolérance aiguë, dans une étude randomisée où les patients recevaient soit du rémifentanyl, soit une anesthésie balancée à base d'halogénés. Alors que le profil hémodynamique peropératoire était similaire dans les deux groupes, les patients du groupe rémifentanyl avaient des scores de douleur postopératoire plus élevés et réclamaient pratiquement deux fois plus de morphine au cours de la première heure postopératoire [18]. Cortinez *et al.* n'ont toutefois pas observé ce type de réponse chez 60 patientes bénéficiant d'une chirurgie gynécologique par laparotomie et randomisées entre une anesthésie par rémifentanyl ou sévoflurane [19].

Avec l'apparition du rémifentanyl, morphinique à très courte demi-vie contextuelle, le concept d'anesthésie analgésique [20] n'avait jamais été aussi près de se concrétiser. Pourtant le rationnel même du concept a dû être remis en cause [21], du fait de la tolérance rapide autant qu'extensive qui se développe avec l'administration peropératoire de posologies élevées de cet agent [13]. D'autres morphiniques puissants, comme le fentanyl administré par voie intraveineuse mais aussi périmédullaire, induisent les mêmes phénomènes [22, 23]. Cooper est même allé jusqu'à suggérer que le fentanyl péridural induit un état sélectif d'« hyperalgésie spinale » [24].

Il est désormais acquis que la kétamine est capable de prévenir l'hyperalgésie induite par les opioïdes. Gomes *et al.* ont utilisé des cellules exprimant simultanément les récepteurs NMDA et  $\mu$ , pour démontrer que l'association de morphine et de kétamine potentialise l'activation d'une protéine kinase activée par les récepteurs opioïdes, donc par la morphine, mais pas la kétamine seule [25]. L'administration systémique de kétamine diminue ou supprime l'hyperalgésie induite par la morphine chez la souris ; de même, l'injection intrathécale de kétamine diminue la tolérance induite par l'administration intrathécale de morphine [26, 27] ou potentialise la biphaline intrathécale (un opioïde 1 000 fois plus puissant que la morphine) chez le rat [28]. Nadeson *et al.* ont montré, dans un modèle murin de douleur aiguë, que la kétamine, à dose infra-analgésique, potentialise l'action du fentanyl intrathécal par un mécanisme spinal, alors même qu'elle est administrée par une voie extraspinal [29]. Célèrier *et al.* ont montré que l'administration préalable de kétamine prévient

également l'hyperalgésie induite chez le rat par le fentanyl [30, 31].

Enfin, une interaction d'ordre pharmacocinétique a été démontrée, notamment avec l'alfentanil, qui favorise une élévation des concentrations cérébrales en kétamine [32]. Ainsi, l'une des voies de recherche les plus explorées dans le domaine de la kétamine tient aux bénéfices attendus de son association avec les opioïdes, dans un but d'épargne morphinique, de moindre effets indésirables et de meilleure efficacité analgésique. Une utilisation originale a été récemment rapportée : l'analgésie postopératoire des malades ayant une addiction aux opioïdes [33].

## Analgesie postopératoire

L'intérêt de la kétamine en tant qu'analgésique postopératoire est extrêmement débattu. Ses effets analgésiques directs ne se superposent pas nécessairement avec ses capacités à contrer l'hyperalgésie induite par les morphiniques, mais ces deux phénomènes partagent vraisemblablement les mêmes bases moléculaires, notamment au niveau des récepteurs aux acides aminés excitateurs [16].

L'activation du récepteur NMDA est liée à la transmission nociceptive et à la plasticité synaptique. L'agression répétée des tissus périphériques favorise la sensibilisation des neurones de la corne postérieure de la moelle. La conséquence en est une altération du traitement de l'information fournie par les fibres afférentes primaires, aboutissant aux tableaux cliniques d'allodynie et d'hyperalgésie.

Les médecins anesthésistes sont conscients (trop, peut-être ?) des effets adverses de la kétamine. Il est cependant fondamental de séparer l'usage de la kétamine à posologie « élevée » (habituelle) en tant qu'agent anesthésique (dont le corollaire est une concentration de 600-1 100 ng.mL<sup>-1</sup> lors du réveil), de cette autre philosophie d'utilisation de la molécule, cette fois à faibles doses, dans l'optique de bénéficier de ses seuls effets analgésiques, voire antihyperalgésiques. Dans une étude fascinante, Kissin *et al.* ont en effet démontré en 2000 que la kétamine, utilisée à une posologie incapable de produire *per se* un effet analgésique dans un modèle murin, diminue clairement l'effet hyperalgésique induit par l'alfentanil. La tolérance aiguë, comme le rebond d'hyperalgésie observé après l'administration d'alfentanil était atténuée par la kétamine. Les auteurs proposaient une classification originale des effets antinociceptifs de la kétamine, en distinguant 3 utilisations potentielles de la molécule dans le domaine de l'analgésie, calquées sur 3 fenêtres posologiques distinctes :

- effet analgésique vis-à-vis de la douleur « phasique » (aiguë, chirurgicale) obtenu aux doses « subanesthésiques » (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>) ;
- effet « anti-allodynique » sur la douleur « tonique » (plus à distance de l'acte opératoire, voire chronique) aux doses « subanalgésiques » (0,25 mg.kg<sup>-1</sup>) ;
- atténuation de la tolérance aux effets analgésiques des morphiniques, enfin, qui requiert la posologie la plus faible (0,07-0,15 mg.kg<sup>-1</sup>), troisième plage au sein de laquelle la

kétamine seule n'a clairement aucun effet analgésique direct [34, 35].

Ainsi se profile une molécule « Janus » : hypnotique au-dessus de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ , analgésique à trois « compartiments » en deçà. Les possibilités modernes d'imagerie fonctionnelle ont permis à Rogers *et al.* de démontrer récemment que cette dualité d'action est objectivable au niveau supramédullaire : des concentrations plasmatiques simulées en kétamine de  $200 \text{ ng.mL}^{-1}$ , qui réduisent les scores de douleur, diminuent de façon concomitante l'activité du cortex insulaire et du thalamus ; en revanche, des concentrations de  $50 \text{ ng.mL}^{-1}$ , sans action pertinente sur les scores de douleur, ne modifient pratiquement pas les images fonctionnelles [36].

Très récemment, Laulin *et al.* sont allés plus loin encore en montrant, dans un modèle murin toujours, que l'administration de fentanyl résulte en une hyperalgésie dose-dépendante qui apparaît au décours immédiat de la période analgésique procurée par la molécule, mais surtout persiste plusieurs jours et crée un état de tolérance aiguë vis-à-vis de l'injection subséquente de morphine (mimant nos prescriptions postopératoires en SSPI). Dans ce modèle, une injection unique de kétamine ne suffisait pas à contrecarrer le phénomène hyperalgésique, qui n'était aboli que pour des injections répétées de l'antagoniste NMDA, avant, pendant et après l'application des opioïdes, y compris de la morphine. Les auteurs suggéraient que, davantage qu'un effet analgésique additif de celui des morphiniques, la kétamine « contre » les effets pronociceptifs des opioïdes qui masquent rapidement leur effet analgésique recherché [16].

L'installation du bloc est favorisée par l'ouverture préalable du canal NMDA (*use dependence*) [37]. Cette propriété est peut-être le point fondamental qui explique que les résultats les plus spectaculaires de la kétamine sont observés dans des cas de douleurs chroniques. Certains auteurs ont suggéré que les effets antinociceptifs et antihyperalgésiques de la kétamine relèvent de mécanismes distincts. En l'absence de réaction inflammatoire, la kétamine administrée par voie systémique augmente les concentrations de noradrénaline et de sérotonine dans le LCR. Chez le rat, un travail a montré que ses propriétés antinociceptives sont inhibées par l'administration intrathécale préalable de yohimbine et de méthysergide. Par ailleurs, l'administration intrathécale de kétamine ne produisait pas d'effet antinociceptif dans le modèle utilisé, suggérant que la kétamine active le système monoaminergique inhibiteur descendant au niveau supraspinal, mais pas au niveau médullaire [38]. Dans un modèle murin d'injection intraplantaire de carragénine, Kawamata *et al.* ont montré que l'injection intrapéritonéale ou intrathécale de kétamine a des effets antihyperalgésiques, mais sans implication du système monoaminergique inhibiteur descendant, suggérant un rôle prédominant des récepteurs NMDA en cas d'inflammation périphérique. Des travaux récents ont montré que la sensibilisation centrale, au niveau du faisceau spinothalamique, atténue l'inhibition induite par la stimulation de la substance grise péri-aqueducule, fournissant une explication potentielle à l'absence d'activation des systèmes inhi-

biteurs descendants par la kétamine en cas d'inflammation [38].

Chez l'homme, les effets analgésiques de la kétamine sont dose-dépendants. Une dose de charge de  $0,15$  à  $0,30 \text{ mg.kg}^{-1}$  suivie d'une perfusion continue de  $0,15$  à  $0,30 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  réduisent l'importance de l'hyperalgésie primaire et secondaire (respectivement) dans un groupe de volontaires sains chez lesquels une brûlure calibrée était provoquée par l'intermédiaire d'une thermode. Les effets secondaires étaient fréquents mais considérés comme acceptables [39]. Dans une étude randomisée en double insu contre placebo chez des volontaires ayant reçu une injection intradermique de capsaïcine, un bolus IV de  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$  de kétamine suivi d'une perfusion de  $7 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  réduisaient significativement l'aire d'hyperalgésie [40].

Dans une revue récente de la littérature, Schimid *et al.* ont analysé les résultats de 28 études cliniques prospectives, randomisées en double aveugle et prenant en compte les scores de douleur. La kétamine « à faible dose » était définie dans ce travail comme un bolus IV ou épidural de moins de  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ , ou inférieur à  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  en cas d'injection intramusculaire. Pour les perfusions continues, la posologie retenue était de  $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . Dans ces conditions, il n'y avait pas d'indice factuel d'une contribution éventuelle de la kétamine à la dépression respiratoire postopératoire et la réponse cardiovasculaire à ces faibles doses était visiblement minime, tant en ce qui concerne la fréquence cardiaque que la pression artérielle. La kétamine à faible dose provoquait éventuellement une sédation légère, mais ne semblait pas aggraver la sédation due aux morphinomimétiques. L'incidence des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) et les épisodes de rétention urinaire étaient significativement plus rares qu'avec la morphine seule, vraisemblablement grâce à l'effet d'épargne morphinique de la molécule.

Il est intéressant de noter que les hallucinations ou les cauchemars qui peuvent limiter l'utilisation de la kétamine « à forte dose » et dont l'incidence varie alors de 5 à plus de 30 %, ne sont plus l'apanage de cette autre entité que représente la molécule utilisée à faible posologie. Dans cinq études sur six, les résultats suggéraient en effet l'absence d'altération des fonctions cognitives pour des posologies inférieures à  $2,5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . Lorsqu'elle était utilisée seule, la kétamine semblait ne procurer un soulagement de la douleur qu'à l'extrémité supérieure de la fourchette posologique des « faibles doses », avec dans ces conditions un risque plus élevé d'effets psychodysléptiques.

Les auteurs concluaient que si la kétamine en monothérapie ne représente qu'une alternative « de sauvetage » dans certaines situations comme l'asthme, en revanche son utilisation conjointe aux morphiniques ou aux anesthésiques locaux, particulièrement dans la fourchette qualifiée de « subpsychomimétique » (concentrations sanguines inférieures à  $50 \text{ ng.mL}^{-1}$ ), est promise à un développement considérable dans le cadre de l'analgésie postopératoire [34]. Ce concept d'analgésie « balancée » ou multimodale est en pleine expansion, considérant les limites de la seule analgésie opioïde.

Après chirurgie rénale, Ilkjaer *et al.* n'ont pu démontrer, au contraire, d'action analgésique additive ni d'effet d'épargne morphinique de la kétamine (10 mg.h<sup>-1</sup> IV) en association avec une analgésie péridurale efficace combinant bupivacaïne et morphine. Dans les 24 premières heures, les patients qui recevaient la kétamine se sentaient plus sédatisés que ceux du groupe placebo, effet qui disparaissait le deuxième jour postopératoire. Ce qu'il est intéressant de noter dans cette étude, c'est que les scores de douleur au repos (EVA) étaient extrêmement bas. Les auteurs suggéraient qu'un bloc péridural efficace pouvait avoir contrecarré l'ouverture des canaux NMDA, supprimant l'intérêt de la kétamine dans ces conditions [41].

Les effets analgésiques de la kétamine en perfusion continue apparaissent à des concentrations plasmatiques bien plus basses (100-150 ng.mL<sup>-1</sup>) que ses effets hypnotiques (700 ng.mL<sup>-1</sup>). Aux doses « subanalgésiques » (0,15-0,25 mg.kg<sup>-1</sup>), qui sont environ dix fois plus faibles que les posologies anesthésiques (2 mg.kg<sup>-1</sup>), l'analgésie serait de faible durée, de l'ordre de 30 minutes, avec un délai d'action de 30 secondes et une demi-vie de distribution de 10 à 15 minutes [42]. Laulin *et al.* ont démontré la nécessité de bolus répétés pour contrecarrer efficacement la tolérance aiguë induite par les opioïdes [16]. C'est la raison pour laquelle il paraît préférable d'administrer la kétamine en perfusion continue, à la seringue électrique, si on souhaite obtenir une analgésie postopératoire de qualité [43] ; une alternative est l'administration dans la seringue de PCA (*patient controlled analgesia*).

Dans une étude randomisée contre placebo, Adriaenssens *et al.* ont montré un effet d'épargne morphinique très significatif de la kétamine administrée à la posologie de 2,5 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>. En utilisant le logiciel de simulation Stanpump® (Steven L. Shafer, Stanford University), les auteurs avaient calculé le débit de perfusion censé procurer une analgésie correcte sans effets secondaires notables, c'est-à-dire une concentration théorique de 100 ng.mL<sup>-1</sup> : le débit initial était de 10 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, ramené à 7,5 puis 5 et enfin 2,5 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> après respectivement 5, 30 et 45 minutes. Ce dernier débit était conservé pendant 48 heures. Des 30 patients qui bénéficiaient de l'administration de morphine en PCA, ceux du groupe kétamine consommaient moitié moins de morphine dans les 48 premières heures postopératoires : 28 *versus* 54 mg. Aucune hallucination n'avait été rapportée et surtout, les nausées étaient moins fréquentes dans le groupe kétamine que dans le groupe placebo [43].

En 1993, Edwards *et al.* ont trouvé des résultats opposés. Dans leur étude concernant une population de sujets âgés ayant bénéficié d'une chirurgie digestive programmée, la kétamine, administrée à raison de 7,8 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, entraînait une fréquence excessive de « rêves ». La consommation de morphine n'était pas diminuée, mais l'étude péchait par le faible effectif des groupes (4 groupes de 10 patients) et surtout par leur composition inhomogène [44].

En 2002, Guignard *et al.* ont proposé un schéma posologique « antihyperalgésique » intéressant, chez 50 patients

bénéficiant d'une chirurgie abdominale effectuée sous anesthésie générale à base de rémifentanyl. Les patients recevaient aléatoirement soit du sérum salé, soit de la kétamine administrée en IV selon le protocole suivant : bolus initial de 0,15 mg.kg<sup>-1</sup>, relayé par une perfusion de 2 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> (ce qui correspond en simulation à une concentration d'environ 80 ng.mL<sup>-1</sup>). Dans les deux groupes, du desflurane était administré à 0,5 MAC et le rémifentanyl « titré » selon les réponses cardiovasculaires. Les patients du groupe kétamine ont consommé significativement moins de rémifentanyl en peropératoire. Si leurs scores de douleur n'ont été inférieurs à ceux du groupe contrôle que pendant les 15 premières minutes du réveil, leur consommation postopératoire de morphine a été en revanche significativement plus tardive et plus basse (46 *versus* 69 mg) [45].

Un protocole du même ordre (bolus de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de S(+)-kétamine avant l'incision, suivi par une perfusion de 2 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> poursuivie 2 heures après le réveil) n'a eu au contraire d'effet bénéfique ni sur l'EVA, ni sur la consommation de morphine postopératoire dans un groupe de 30 patients bénéficiant d'une réparation du ligament croisé antérieur par voie arthroscopique sous AG, combinant rémifentanyl et propofol administré en AIVOC [46].

D'autres travaux rapportent l'utilisation de la kétamine introduite directement dans la seringue de PCA, technique que nous employons couramment à l'Hôpital d'Instruction des Armées Bégin. Les résultats de l'administration en PCA sont contradictoires, mais les séries publiées sont peu nombreuses et des divergences portant sur la méthodologie ou les populations étudiées peuvent en être une explication partielle.

Edwards *et al.* ont prouvé la compatibilité de l'association morphine-kétamine dans la même seringue [44] et Lau *et al.* ont montré qu'un mélange de kétamine et de morphine reste stable pendant 24 heures au moins à un pH de 5,9, ajusté avec du bicarbonate de sodium dans le but d'en diminuer le caractère irritant [47].

Javery *et al.* ont ainsi démontré qu'une PCA délivrant 1 mg.mL<sup>-1</sup> de kétamine et de morphine procure une analgésie supérieure à l'usage de la morphine seule dans un groupe de patients bénéficiant d'une microchirurgie discale lombaire. L'EVA moyenne était inférieure chez les patients bénéficiant de l'adjonction de kétamine dans la PCA (2,3 *vs* 4,5) avec moins d'effets secondaires, de nausées, de prurit et de rétention urinaire. L'incidence des effets dysphoriques était faible et surtout comparable dans les deux groupes. Au cours des premières 24 heures postopératoires, l'addition de kétamine avait un effet d'épargne morphinique indiscutable, de l'ordre – également – de la moitié des posologies titrées en morphine : 51 mg dans le groupe placebo pour 26 mg dans le groupe kétamine [48].

Mais ces résultats enthousiasmants n'ont pas été confirmés par l'étude de Reeves *et al.* randomisée en double insu chez 71 patients subissant une chirurgie abdominale majeure. Les auteurs n'ont pas trouvé d'intérêt à l'association en PCA de kétamine et de morphine (1 mg.mL<sup>-1</sup> pour chaque agent, comme dans l'étude de Javery) : il n'y avait pas de différence

en ce qui concerne les scores de douleur ou l'appréciation subjective de la qualité de l'analgésie, la consommation de morphine ou les effets secondaires. En revanche, les patients du groupe kétamine avaient des tests cognitifs perturbés et un risque accru de rêves « colorés » [49]. Toutefois, dans ce cadre de chirurgie abdominale majeure, Unlugenc *et al.* ont montré en 2002, dans une série randomisée de 66 patients, que l'addition de kétamine ou de magnésium dans une seringue de PCA contenant du tramadol améliore le confort et les scores de douleur des patients tout en diminuant la consommation de tramadol au cours des 24 premières heures postopératoires [50].

En 2000, Kim a rapporté une épargne morphinique chez des patientes bénéficiant d'une hystérectomie totale par voie haute, qui recevaient 50 ou 100 mg de kétamine dans un régime de PCA comprenant 10 mg de butorphanol, 240 mg de kétorolac et 4 mg d'odansétron dans la même seringue en période postopératoire. La consommation de morphine était réduite de 28 et 38 % respectivement dans les groupes kétamine 50 et 100 mg. La sédation était majorée dans ce dernier groupe, mais l'incidence des NVPO était diminuée dans les deux groupes qui recevaient de la kétamine (10 %) comparés au groupe contrôle (40 %) [51]. Au contraire, Murdoch *et al.* ont enregistré des résultats négatifs dans un autre groupe de 42 patientes hystérectomisées. Le régime de PCA était randomisé entre un mélange de 1 mg de morphine et 0,75 mg de kétamine par mL ou seulement de la morphine, 1 mg.mL<sup>-1</sup>. Il n'y avait pas de différence significative pour la consommation de morphine, ni pour les scores de douleur. L'incidence des effets secondaires et le délai de mobilisation étaient les mêmes pour les deux groupes. Toutefois, une perfusion de base était commencée en postopératoire immédiat, ce qui peut avoir faussé la titration [52]. En 2002, Modavi *et al.* ont publié des résultats préliminaires qui montraient qu'un bolus peropératoire de 0,15 mg.kg<sup>-1</sup> de kétamine entraîne une épargne morphinique de 50 % après chirurgie rachidienne, mais que l'addition de kétamine dans la seringue de PCA n'apportait pas d'avantage par rapport à la seule morphine [53]. Lors du même congrès, l'équipe de Ben Ammar montrait exactement l'inverse : sur une série de 100 patients bénéficiant d'une laparotomie, l'addition de kétamine dans la seringue de PCA (0,5 mg.mL<sup>-1</sup> de morphine et de kétamine) non seulement permettait une épargne de morphine (50 vs 68 mg), mais celle-ci se traduisait concrètement par une EVA plus basse et moins de nausées dès la quatrième heure postopératoire, et surtout par une incidence moindre de dépressions respiratoires (0 vs 4) [54]. L'équipe de Janvier, pour sa part, n'a pas observé de diminution d'incidence des dépressions respiratoires, mais une réduction de l'encombrement et des atelectasies après lobectomie pulmonaire [55].

Ainsi, l'intérêt d'ajouter de la kétamine dans une seringue de PCA n'est pas définitivement établi, mais les études en cours devraient parvenir à faire la lumière dans ce domaine qui reste ouvert. Une fois sur deux, la kétamine diminue significativement la consommation de morphine et une tendance à l'amoinissement des effets secondaires se dessine

nettement. Enfin, aucune étude ne mentionne pour l'instant l'utilisation de l'isomère dextrogyre en PCA.

## Kétamine et analgésie préemptive

La stimulation itérative des fibres C aboutit à une réponse exacerbée décrite sous l'appellation de *wind up*. Ce phénomène, correspondant à une sommation temporelle des réponses au niveau central, est considéré comme une forme élémentaire de sensibilisation, médiée par les récepteurs NMDA [56]. La sommation des influx nociceptifs conduit à une diffusion exagérée des messages et de l'excitabilité au niveau spinal, rencontrée dans le cadre notamment de la douleur postopératoire, corollaire des fortes doses de morphiniques nécessaires. Par ailleurs, l'une des raisons essentielles pour laquelle les quantités d'opioïdes requises sont si importantes en postopératoire, et cela pendant plusieurs jours, est le développement de la tolérance aiguë, liée elle aussi à la stimulation des récepteurs NMDA [15]. Ainsi, la kétamine pourrait induire une analgésie préemptive non seulement en réduisant la sensibilisation centrale, mais aussi en diminuant la tolérance aiguë aux morphinomimétiques.

Kissin a défini l'analgésie préemptive comme une technique destinée à prévenir l'établissement d'une sensibilisation centrale provoquée par l'agression chirurgicale puis inflammatoire, couvrant la période peropératoire et la période postopératoire initiale. La kétamine inhibe les phénomènes de sommation temporelle chez l'être humain [57], et certaines études ont donné à penser qu'elle serait la molécule idéale de l'analgésie préemptive [58]. En effet, le but théorique de l'analgésie préemptive serait de prévenir le développement d'une éventuelle « mémorisation » du stimulus douloureux au sein du système nerveux central. Le récepteur NMDA, acteur du *wind up*, est donc un candidat sérieux comme réceptacle de cette mémorisation [59]. Guirimand *et al.* ont montré en 2000, dans une étude contrôlée *versus* placebo, que l'augmentation du réflexe nociceptif de flexion RIII évoqué par stimulation à haute fréquence chez l'être humain (témoin du *wind up*) est significativement réduite par la perfusion systémique de kétamine à faible dose (0,15 mg.kg<sup>-1</sup>) [60]. Une équipe anglaise a montré que ni la kétamine (0,375 mg.kg<sup>-1</sup>), ni le dextrométorphan n'avaient d'effet sur le seuil de la perception douloureuse aiguë déterminé par l'utilisation d'une thermode chez 12 volontaires sains ; en revanche, la kétamine – à l'inverse du dextrométorphan – diminuait le phénomène de *wind up* [61]. Bossard *et al.* rapportent des résultats différents dans une autre série de 12 volontaires sains : la morphine (0,1 mg.kg<sup>-1</sup>) ou la kétamine IV (0,1 mg.kg<sup>-1</sup> puis 4 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) n'ont pas d'effet significatif sur l'augmentation progressive du réflexe RIII ou les sensations douloureuses après une série de 15 stimulations successives (c'est-à-dire sur le *wind up*). En revanche, leur combinaison diminue la pente de la relation entre stimulus et réponse, suggérant une interaction synergique [62].

En 1994, Tverskoy *et al.* ont comparé trois groupes de patientes subissant une hystérectomie, dans une étude randomisée en double aveugle. L'analgésie était assurée soit par le fentanyl, soit par la kétamine ( $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), et dans le groupe contrôle l'ensemble du geste chirurgical était effectué sous la seule anesthésie par isoflurane. L'hyperalgésie primaire (autour de l'incision), testée au moyen d'un algomètre et d'une échelle analogique, était significativement moindre dans les deux premiers groupes que dans le groupe contrôle. Les auteurs suggéraient que le fentanyl et la kétamine avaient établi une analgésie préemptive, responsable de la diminution du phénomène hyperalgésique postopératoire [63].

Plus récemment, en 2000, Aida *et al.* ont comparé quatre groupes de patients gastrectomisés. Les 120 patients étaient randomisés entre un groupe morphine péridurale (sérum physiologique IV), un groupe kétamine à faible dose (sérum dans la péridurale), un groupe qui recevait les deux traitements, et un groupe contrôle qui ne recevait que du sérum physiologique. L'EVA et la consommation de morphine n'étaient que partiellement diminuées par rapport au groupe contrôle, dans les groupes morphine péridurale et kétamine à faible dose, et seul le groupe combinant les deux techniques avait des EVA effectivement très basses et une consommation quasi nulle de morphine au cours des 48 premières heures postopératoires. Les auteurs en avaient déduit que la morphine exerçait une analgésie préemptive au niveau spinal, complétée par la kétamine à faible dose, dont l'effet était censé s'exercer essentiellement au niveau supraspinal [64]. Cette étude a toutefois été critiquée pour plusieurs raisons. Tout d'abord, les auteurs avaient réalisé une injection de naloxone, censée « effacer » les effets postopératoires (rémanents, donc non « préemptifs ») de l'analgésie opioïde péridurale, attitude dont le rationnel était discutable ; et surtout, l'étude n'incluait pas de véritable groupe contrôle, permettant une comparaison entre un traitement préincisionnel et le même traitement appliqué après la fermeture cutanée [65, 66]. Les effets analgésiques, non contestables en eux-mêmes, ne pouvaient donc être qualifiés de préemptifs.

En 2002, ce concept d'analgésie préemptive a été battu en brèche par une méta-analyse de Moiniche *et al.* parue dans *Anesthesiology* [67] et accompagnée d'un éditorial [68] : 80 travaux randomisés en aveugle ont été analysés, parmi lesquels 8 études s'intéressaient aux antagonistes NMDA. Seules 3 études étaient en faveur d'un effet véritablement préemptif des molécules, parmi lesquelles une seule incluait la kétamine, mais deux le dextrométorphan. Ce travail laisse donc peu de place pour un éventuel effet préemptif de la kétamine. En réalité, le véritable challenge n'est peut-être pas tant de savoir si les patients consomment moins d'analgésiques en postopératoire immédiat, ni même si leur score de douleur est plus ou moins modifié par le choix de l'analgésique, mais d'espérer diminuer les douleurs, chroniques parfois, qui sont autant de séquelles à long terme, sous-évaluées, des interventions chirurgicales majeures [68]. Dans ce domaine, une seule étude de la méta-analyse montrait un effet bénéfique à 6 mois de l'analgésie péridurale prolongée après thoracotomie.

Ainsi, si Roytblat *et al.* ont montré une diminution de l'EVA et une réduction de 40 % des besoins en morphine administrée en PCA après cholécystectomie programmée par l'injection préopératoire de  $0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de kétamine [59], Dahl *et al.* ont été incapables de confirmer ces résultats dans une étude méthodologiquement bien construite (groupes placebo, préincisionnel et postopératoire) avec une dose de kétamine supérieure ( $0,4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) injectée avant hystérectomie [69]. Choe *et al.* ont observé une meilleure analgésie avec une combinaison péridurale de morphine (2 mg) et de kétamine (60 mg) dans une étude randomisée incluant 60 patients, lorsque l'injection était faite avant l'incision [70], mais Ménigaux *et al.* n'ont pas mis en évidence d'effet préemptif de la kétamine ( $0,15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) dans une étude randomisée incluant 45 patients bénéficiant d'une ligamentoplastie du genou sous AG ; en revanche, les 2 groupes kétamine (avant incision et après chirurgie) consommaient moins de morphine que le groupe contrôle et bénéficiaient de meilleures conditions de mobilisation du genou [71]. Très récemment, une équipe a trouvé des résultats positifs ( $0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  avant induction) dans une série de patientes hystérectomisées [72].

La littérature traitant des bénéfices préemptifs putatifs de la kétamine reste donc très confuse ; toutefois, les antagonistes NMDA n'ont pas forcément dit leur dernier mot dans ce domaine, où la nécessité d'intercepter de façon multimodale l'ensemble des influx responsables de la sensibilisation centrale apparaît de plus en plus claire [73]. L'exploration des effets bénéfiques à long terme de l'utilisation peropératoire de la kétamine, sur l'incidence et l'intensité des douleurs résiduelles, démontrés jusqu'au sixième mois postopératoire dans le travail de De Kock *et al.* [37] n'en est qu'à ses balbutiements.

## Effets anesthésiques locaux et utilisation périmédullaire

Wagner *et al.* ont démontré récemment que la kétamine interagit avec les canaux sodiques à la manière des anesthésiques locaux, partageant avec eux un site de liaison commun situé à l'intérieur du canal [74]. Des effets anesthésiques locaux sont également mis en évidence lorsque la kétamine est utilisée en anesthésie locale intraveineuse (ALRIV) [75].

Dans un modèle de douleur inflammatoire induite par une brûlure chez 15 volontaires sains, Pedersen *et al.* ont démontré qu'une infiltration sous-cutanée de 7,5 mg de kétamine (comparée à l'injection systémique de kétamine et d'un placebo) exerçait un effet anesthésique local, mais bref (moins de 1 heure) [76]. Gottrup *et al.* ne retrouvaient pas cet effet dans une étude randomisée en double insu qui comparait l'injection de 5 mg de kétamine contre placebo chez 12 volontaires sains qui avaient reçu une injection sous-cutanée de capsaïcine. Dans ce travail, en revanche, la lidocaïne s'était montrée efficace [77]. Au contraire, Lee *et al.* ont montré que l'ajout de 30 mg de kétamine à de la ropivacaïne utilisée pour un bloc interscalénique ne présente aucun intérêt [78]. Enfin,

la kétamine a été employée en gel, pour traiter avec succès un prurit post-zostérien invalidant, à la posologie de 20 mg dilués dans un gel hydrophile, en applications locales triquotidiennes [79].

Miyamoto *et al.* ont montré que la kétamine intrathécale atténue le développement de la tolérance vis-à-vis de la morphine et améliore ses effets antinociceptifs sur les douleurs tant somatiques (*tail flick*) que viscérales (distension colrectale) chez le rat [80]. Castroman *et al.* ont confirmé le mécanisme spinal de l'effet antinociceptif vis-à-vis de la douleur viscérale (enregistrements neuronaux lors de la distension vésicale chez des rats décérébrés) [81].

Depuis la première publication d'administration péridurale de la kétamine en 1982, un certain nombre d'études concernant l'administration périmédullaire de la kétamine ont été publiées. Les effets analgésiques peuvent être rapportés à trois ordres de mécanismes : effet anesthésique local, inhibition de canaux NMDA spinaux, et mise en jeu des contrôles inhibiteurs descendants, *a priori* principalement par inhibition du recaptage des monoamines [75].

Lauretti *et al.* ont montré que l'injection péridurale de 0,1 ou 0,2 mg.kg<sup>-1</sup> de S(+)-kétamine prolonge l'analgésie chez des patients subissant une chirurgie orthopédique mineure sous rachianesthésie (bupivacaïne : 15 mg). Il n'y avait pas de différence d'effet entre les deux doses et, dans ce travail, l'analgésie était améliorée par la nitroglycérine transdermique, utilisée comme donneur de NO [82]. Toutefois, De Kock *et al.* ont démontré que des doses « subanesthésiques » de kétamine IV (bolus de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> relayé par une perfusion de 0,25 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>), administrées pendant l'anesthésie, réduisaient l'hyperalgésie postopératoire de façon supérieure à l'administration péridurale de kétamine, chez des patients subissant une chirurgie rectale sous anesthésie combinée (péridurale + générale). Dans ce cas de figure également, les auteurs ont émis l'hypothèse que l'efficacité du bloc péridural pouvait avoir annulé l'action de la kétamine sur les récepteurs NMDA spinaux, du fait de la *use-dependance* de la molécule ; en clair, l'inhibition présynaptique des influx nociceptifs par l'anesthésique local pourrait avoir empêché les canaux NMDA de se trouver à l'état d'ouverture, c'est-à-dire sensibles à l'action de la kétamine [37].

Un certain nombre d'études cliniques démontrent que des doses de 4 à 60 mg de kétamine qui, utilisée seule, n'a pas d'effet analgésique convaincant, ont un effet additif avec les anesthésiques locaux ou les opioïdes administrés dans l'espace péridural [83-88]. Plus récemment, Sukham et Pawar ont montré que 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de kétamine combinés à 30 µg.kg<sup>-1</sup> de morphine dans une solution de bupivacaïne à 0,25 % améliorent l'analgésie caudale dans une série de 40 enfants de plus de 1 an, par rapport à l'addition de morphine seule (50 µg.kg<sup>-1</sup>) [89]. En fait, il semble qu'une posologie d'au moins 30 mg soit indispensable pour obtenir un effet en administration péridurale, et que les doses moindres n'ont d'action que dans la douleur chronique [75]. En ce qui concerne l'énantiomère dextrogyre, l'équipe de Kochs a montré en 2001 qu'une posologie de 0,25 mg.kg<sup>-1</sup> de S(+)-kétamine

combinée à la ropivacaïne améliore significativement la qualité de l'analgésie péridurale contrôlée par le patient (PCEA).

Dans son excellente revue, Schimid affirme qu'il est peu vraisemblable que la kétamine utilisée seule en injection péridurale ait un effet analgésique suffisant et, dans l'état actuel des choses, l'injection intrathécale de kétamine n'est pas recommandée [34]. La toxicité neurologique de la kétamine semble relever essentiellement des conservateurs associés, toutefois l'absence de toxicité de la molécule dépourvue de conservateur n'est pas définitivement établie [90]. À l'absence d'effets neurotoxiques observés chez les primates supérieurs ou les lapins, répondent en effet l'observation de lésions permanentes chez d'autres espèces, comme le rat, ou certains singes, mais des erreurs méthodologiques ne sont pas exclues [75].

Hawksworth *et al.* ont montré que l'injection intrathécale de kétamine à des doses supérieures à 0,7 mg.kg<sup>-1</sup> (0,7 à 0,95 mg.kg<sup>-1</sup>) procure un bloc sensitivomoteur chez des patients âgés pour lesquels une chirurgie prostatique transurétrale était indiquée. Le délai d'installation du bloc moteur était de 2 à 3 minutes, avec un pic à 5-10 minutes, et durait 30 à 60 minutes. Le délai d'installation complète du bloc sensitif, dont le niveau s'étageait entre T7 et L1, était de 5 à 20 minutes. Cependant, en dépit d'une anesthésie correcte lorsqu'elle était testée par pincement de la peau, la moitié des patients ressentaient la résection et devaient subir une anesthésie générale. L'incidence des effets psychomimétiques sévères était élevée dans ce travail (30 %), compromettant l'usage de la seule kétamine en rachianesthésie [91].

## Douleur chronique

L'hyperactivité des récepteurs NMDA joue un rôle majeur dans la genèse de la douleur neuropathique. En effet, les changements à long terme de l'excitabilité neuronale, dont la traduction sont les phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie, ont pour support des synapses activées par les acides aminés excitateurs. Le glutamate et l'aspartate ont une action sensibilisatrice démontrée au niveau des neurones centraux, en particulier au niveau spinal [92]. Ainsi, la kétamine se présente comme une alternative thérapeutique particulièrement intéressante dans nombre de pathologies douloureuses chroniques, notamment parce que le phénomène de *wind down* lié au blocage des récepteurs NMDA a des répercussions bénéfiques à long terme. La kétamine s'oppose à la déviation vers la droite de la courbe de réponse aux morphiniques, typique des syndromes douloureux résistants aux opioïdes, rencontrés dans le cadre des douleurs chroniques et cet effet, souvent spectaculaire, est typiquement obtenu avec de faibles doses [93]. Non seulement la kétamine soulage les algies du patient, mais la possibilité de l'administrer par des voies n'impliquant pas d'abord vasculaire devient un réel avantage dans le temps [94, 95].

Au contraire de la voie parentérale, où la biodisponibilité de la kétamine est élevée (93 %), les voies orale et rectale sont soumises à un effet de premier passage hépatique qui rend



compte d'une biodisponibilité médiocre par ces voies (10-20 %). La kétamine est largement métabolisée par le système du cytochrome P-450 en son métabolite actif, la norkétamine, dont l'activité, qui représente du tiers au cinquième de celle de la molécule d'origine, semble impliquée dans la prolongation de l'action analgésique [3, 5].

Dans une étude comparative, où la kétamine avait été administrée à la dose de  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$  en injection intramusculaire (IM) ou *per os* (PO), la concentration plasmatique à la 30<sup>e</sup> minute était beaucoup plus basse dans le groupe PO que dans le groupe IM ( $150 \text{ ng.mL}^{-1}$ ), alors que l'analgésie obtenue était du même ordre dans les deux groupes, paradoxe attribuable à une concentration sérique plus élevée, par voie orale, en norkétamine [96].

À l'appui de ces affirmations, des syndromes douloureux à prédominance neuropathique échappant au traitement conventionnel ont été récemment résolus par l'adjonction de kétamine à faible dose (40 à 60 mg en 24 h). Un relais PO était pris à des posologies représentant 30 à 40 % de la dose parentérale, avec un succès remarquable, tant au niveau du contrôle de la douleur que de celui des effets secondaires [97]. Le délai d'action PO est de 30 minutes, retardé par rapport aux 15 minutes de la voie IM. La kétamine peut être utilisée par voie nasale, à la posologie de  $6 \text{ mg.kg}^{-1}$ , mais les effets secondaires à type de sensation de brûlure et d'amertume en limitent la portée. En revanche, il semblerait que la voie orale soit grevée de moins d'effets adverses (perceptions déformées, hallucinations, rêves colorés ou cauchemars, ou encore salivation excessive) que la voie parentérale [96].

Chow *et al.* ont rapporté en 1998 que la kétamine (10 mg en bolus puis  $12 \text{ mg.h}^{-1}$  en perfusion) avait permis une réduction de 40 % des doses quotidiennes de morphine chez un patient qui avait subi quatre thoracotomies successives en 3 mois et jouait donc le rôle de son propre « contrôle » [98]... Cherry rapporte le cas d'un patient souffrant de dorsalgies chroniques après chirurgie rachidienne, dont les douleurs nécessitaient des posologies atteignant 1 g/j de morphine IM, chez lequel 35 mg de kétamine IM ont permis une réduction des doses et des scores de douleur au prix d'effets secondaires minimes [99].

Hoffmann *et al.* ont rapporté le traitement efficace d'une névralgie ophtalmique posttherpétique échappant à toutes les thérapeutiques tentées (association successive de mélicétracène et flupentixol, mexilétine et clonidine, carbamazépine et morphine, bloc du ganglion stellaire, TENS...). Un bolus IM de 15 mg de kétamine, suivi d'une perfusion sous-cutanée (SC) de  $5 \text{ mg.h}^{-1}$  ( $60 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ) dans la paroi abdominale avait permis de calmer cette douleur insupportable au prix d'effets cognitifs mineurs ; dans un délai de 1 semaine, les autres traitements avaient pu être supprimés, permettant au patient de déambuler. Un relais oral avait été institué à la dose empirique de 200 mg, 5 fois par jour, qui avait pu ensuite être interrompu sans récurrence de la douleur [100]. Eide *et al.* rapportent une efficacité similaire de la kétamine ( $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  SC par l'intermédiaire d'une pompe ambulatoire) chez quatre parmi cinq autres patients atteints de né-

vralgie ophtalmique posttherpétique. La kétamine réduisait la sévérité des algies paroxystiques ainsi que l'allodynie. L'effet secondaire le plus inconfortable était représenté par le prurit au site d'injection, qui apparaissait 2 à 3 jours après la mise en route de la perfusion [101].

Notre propre expérience confirme ces données éparses : nous avons eu l'occasion de traiter avec succès des douleurs neuropathiques, en recherchant dans l'usage de la kétamine un bénéfice respiratoire lorsqu'elle permet de se passer de morphine. Chez un patient de 44 ans souffrant d'une contusion médullaire traumatique se traduisant par une tétraparésie et des algies sous-lésionnelles, la douleur avait été totalement maîtrisée pendant 5 heures avec l'injection IV de  $0,06 \text{ mg.kg}^{-1}$  (5 mg), sans dysphorie. Au bout de 72 heures, un relais IM avait été pris sur la base de 33 mg de kétamine, qui faisait disparaître la douleur en 30 minutes, pour la durée du nyctémère, mais avec des sensations dysphoriques modérées qui avaient fait préférer au patient la nalbuphine, lorsque le risque respiratoire s'était atténué [102]. Dans un contexte différent, nous avons été amenés à prescrire de la kétamine PO (200 mg, 3 à 4 fois par jour, par l'intermédiaire de la sonde nasogastrique) à un patient de 65 ans victime d'un accident vasculaire cérébral thalamique, se traduisant par des algies intolérables échappant aux thérapeutiques conventionnelles (morphine, qui entraînait la constitution d'atélectasies à répétition, mais aussi antidépresseurs tricycliques, Neurontin®, lidocaïne...). Très rapidement, ces derniers agents ont pu être interrompus, et le patient progressivement sevré en morphine, ce qui s'est traduit par une amélioration respiratoire spectaculaire et la réhabilitation progressive de ce malade grabataire (données non publiées). La kétamine avait pu être interrompue en une dizaine de jours environ. Nous avons eu enfin l'occasion de soulager spectaculairement un patient souffrant de douleurs neuropathiques secondaires à un envahissement du plexus brachial par une fibrose idiopathique. Cet homme de 48 ans souffrait de douleurs très invalidantes depuis 10 ans, non calmées par l'arsenal habituel (antidépresseurs, clonazépam, TENS, puis opioïdes depuis 4 ans). Lors de la titration de kétamine en SSPI, le malade avait une EVA cotée à 65/100. La titration IV de kétamine jusqu'à  $22,5 \text{ mg}$  permit d'obtenir une EVA à 35/100 en 1 heure, qui n'était plus qu'à 20/100 3 heures plus tard, malgré une diminution par deux de la dose de morphine à libération prolongée, phénomène qui peut s'interpréter comme un effet anti-hyperalgésique direct de la kétamine, dont la concentration plasmatique devait être alors extrêmement basse, ou comme une potentialisation des effets morphiniques (données non publiées).

De même, Broadley *et al.* ont rapporté deux cas de neuropathies chroniques échappant à un large panel de médicaments, mais qui furent traités avec succès en introduisant la kétamine : un homme de 31 ans victime d'une neuropathie rétrovirale réfractaire à l'amitriptyline, la carbamazépine et la morphine, avait répondu à la prescription quotidienne de 200 mg de kétamine PO ; l'apparition de rêves colorés, mais non désagréables en était le seul effet secondaire. Le second

patient souffrait d'une syringomyélie thoracique responsable d'une allodynie qui fut efficacement traitée par 100 mg de kétamine PO absorbés quotidiennement pendant 3 mois [96].

Knox *et al.* ont traité un jeune homme de 17 ans souffrant d'un membre fantôme extrêmement douloureux en dépit de l'association de morphine avec la carbamazépine et un bloc sciatique. Une perfusion de kétamine (10 mg.h<sup>-1</sup>) avait autorisé l'interruption complète de la morphine en 48 heures, sans apparition d'hallucinations. Après 4 jours de perfusion continue, il avait été choisi d'administrer la kétamine dans une pompe de PCA avec des bolus de 3 mg et une période d'interdiction de 15 minutes, en conservant une perfusion continue de 6 mg.h<sup>-1</sup>. Avec ce mode de titration, le patient recevait environ 9 mg.h<sup>-1</sup> et put être sevré en une quinzaine de jours [103]. Des résultats intéressants ont pu être observés dans des cadres nosologiques proches [104]. Graven-Nielsen *et al.* et plus récemment Niboyet et Henriksson rapportent des résultats similaires chez des patients fibromyalgiques [105-107], ou dans le cadre de douleurs musculaires expérimentales [108].

En fait, un large éventail de douleurs rebelles, réfractaires aux morphinomimétiques, semblent répondre favorablement à la kétamine : Kiefer *et al.* ont rapporté l'amélioration spectaculaire de 6 patients souffrant de syndromes douloureux complexes régionaux de type I, à la suite d'une sédation lourde (score de Ramsay entre 4 et 5) par l'association kétamine-midazolam (0,5 mg.kg<sup>-1</sup> pour la kétamine, bolus de 2,5 à 5 mg pour la benzodiazépine). La sédation était poursuivie durant 5 jours (3 à 7 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> pour la kétamine). Dans les 6 cas, l'allodynie et l'hyperalgésie ont complètement disparu, et un examen par laser-Doppler a objectivé une normalisation du débit sanguin cutané et de la réactivité vasomotrice [109, 110]. Ushida *et al.* ont suggéré récemment que la kétamine serait efficace en 1 à 2 semaines en cas de syndromes douloureux complexes régionaux de type I, mais pas dans les cas de type II [111]. Des administrations périodurales répétées sur plusieurs mois de kétamine (7,5 mg 3 fois par jour) associée à la morphine et aux anesthésiques locaux ont été utilisées avec succès dans ce type de syndrome lorsqu'il échappe aux autres thérapeutiques [112]. Huit cas d'odynophagie secondaires à des mucites radio ou chimio-induites ont pu être améliorés par des posologies quotidiennes de 100 à 300 mg de kétamine IV. Tous les malades ont vu leur score de douleur diminué de moitié ou plus et, dans 4 cas, les posologies de morphine furent diminuées par deux [113]. Mitchell *et al.* ont montré dans une étude en double aveugle que 0,6 mg.kg<sup>-1</sup> de kétamine IV améliore non seulement les scores de douleur, mais également la qualité de vie de patients souffrant d'ischémie chronique des membres inférieurs [114].

De ces cas cliniques, il ressort que la kétamine peut être une thérapeutique alternative spectaculairement efficace, particulièrement lorsque les autres traitements analgésiques ont échoués (*use-dependence* ?). Elle permet alors en quelques jours un sevrage morphinique, notamment, dont les effets respiratoires sont un bénéfice attendu, et surtout la maîtrise progressive du syndrome douloureux réfractaire, comme si les

phénomènes de sensibilisation centrale étaient progressivement voués à l'extinction.

En fait, Backonja *et al.* avaient démontré en 1994, dans une étude contrôlée en double aveugle contre placebo, que la kétamine (0,25 mg.kg<sup>-1</sup> IV) améliorait les phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie de façon dose-dépendante chez 5 des 6 patients souffrant de douleur neuropathique chronique enrôlés dans l'étude [115]. *A contrario*, Haines *et al.* ont fait la preuve que la kétamine ne « marche » pas dans toutes les situations de douleur neuropathique : une prise orale de kétamine n'améliorait l'analgésie que chez 3 des 21 patients enrôlés dans leur travail, ce qui ne représente que 14 % de succès. Les auteurs estimaient que les effets secondaires de la molécule en limitaient l'utilité chez pratiquement la moitié de leurs patients [116]. Ces résultats médiocres ne sont pas confirmés par d'autres équipes : Eychmueller *et al.* ont obtenu 7 bons résultats chez 8 patients souffrant de douleurs rebelles, avec une dose de 10 mg.h<sup>-1</sup> de kétamine SC ; un seul des patients avait été retiré de l'étude, pour somnolence excessive [117].

## Douleur néoplasique

Entre une attitude par trop méfiante et un enthousiasme excessif, il apparaît donc que dans ces situations où la douleur échappe à tout contrôle, la kétamine doit au moins être tentée, quitte à en subir les effets secondaires, qui dans la majorité des cas n'exposent pas à un risque inacceptable. Dans le même ordre d'idées, des améliorations spectaculaires ont été observées chez les patients souffrant de douleurs néoplasiques insupportables. Dans ce domaine également, l'efficacité de la kétamine est vraisemblablement liée à l'ouverture massive des canaux NMDA sous l'influence de la stimulation nociceptive continue [43, 57]. Le cancer est un modèle de douleur chronique et intense, qui peut conduire au choix de procédures neurolytiques lorsque la douleur devient incontrôlable, à proximité du stade terminal. Dans une revue récente de travaux répertoriés dans Medline depuis 1966, McQueen *et al.* ont confirmé que l'utilisation de faibles doses de kétamine IV était capable de diminuer les besoins en morphiniques et leurs effets secondaires [118].

Clack *et al.* ont décrit le cas d'un homme de 39 ans souffrant d'une douleur causée par un cancer du sinus maxillaire, réfractaire à l'utilisation du fentanyl transdermique (1 600 µ.h<sup>-1</sup>), la morphine en perfusion continue (330 mg.h<sup>-1</sup>) et l'utilisation d'opioïdes périmédullaires. Cette insupportable douleur avait provoqué le recours à un anesthésiste : celui-ci décida d'injecter 50 mg de kétamine IV qui calmèrent la douleur pendant 30 minutes. Aussi une perfusion future mise en route (100 mg.h<sup>-1</sup>), permettant l'ablation du cathéter périodural et du fentanyl. Curieusement, en dépit des fortes posologies utilisées, les effets hypnotiques de la molécule brillèrent par leur absence [119].

Klepstad *et al.* ont rapporté en 2001 le cas d'une fillette de 12 ans victime d'un glioblastome spinal responsable de douleurs extrêmement invalidantes. Elle avait bénéficié de

l'adjonction de kétamine à son traitement morphinique : une dose test de 7,5 mg IV avait provoqué une diminution spectaculaire de la douleur, relayée par perfusion IV (36 à 410 mg/j). Le traitement avait été utile jusqu'à son décès, 67 jours plus tard, et surtout put être poursuivi chez elle, à 400 km de l'hôpital [120].

Mercadante *et al.* suggèrent un effet synergique entre kétamine et morphine lorsque les patients ne répondent plus à de fortes doses de l'opioïde. Il semble que l'injection d'une dose aussi faible que 2,5 mg IV suffise à améliorer considérablement des algies réfractaires à des perfusions continues de morphine de 40 à 500 mg/j. En général, un excellent effet analgésique est rapporté en dépit d'une diminution par deux des posologies en morphine. La perfusion sous-cutanée de 60 à 700 mg/j de kétamine, au prix d'effets secondaires mineurs (effets psychomimétiques modérés, réactions locales) est une solution en général efficace devant des douleurs néoplasiques rebelles.

Lorsque la morphine est totalement inefficace, la kétamine peut permettre une diminution de 90 % des posologies d'opioïde, comme chez cette patiente victime d'une récurrence de cancer du sein, dont la dose de morphine quotidienne fut ramenée de 10 à 1 g par la mise en place d'une perfusion SC de kétamine. Récemment, la kétamine a pu être prescrite pendant plus de 1 an (en perfusion SC) chez un malade cancéreux dont la douleur de type neuropathique ne répondait plus ni à la morphine orale, ni à l'association intrathécale de morphine et de bupivacaïne. La kétamine, administrée à raison de 140 à 450 mg/j avait permis de passer de 5 à 200 mg/j de morphine SC. Sur la base de leur expérience clinique, les auteurs recommandent de commencer par une dose quotidienne SC de 100 à 150 mg, titrée jusqu'à efficacité, et de diminuer d'emblée par deux la dose quotidienne de morphine. L'halopéridol (2 à 4 mg/j), qui permet de limiter les effets psychodysléptiques de la kétamine, peut être incorporé dans la même seringue. Kannan *et al.* confirment l'opinion selon laquelle seuls quelques effets secondaires peuvent limiter l'utilisation de la kétamine dans le cadre de douleurs cancéreuses réfractaires, sinon efficacement calmées par cette alternative lorsqu'elles échappent aux morphinomimétiques.

Pour évaluer l'efficacité de la kétamine orale dans ce cadre, neuf patients souffrant de douleurs néoplasiques cotées à plus de 6/10 (EVA) malgré des doses maximales tolérées de morphine, amitriptyline, valproate de sodium, seuls ou en association, ont été étudiés prospectivement. La kétamine était ajoutée au traitement en cours à la dose de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>, 3 fois par jour. Sept des malades ont vu leur score moyen de douleur chuter de 3 points. Quatre patients ont eu des nausées, un seul des vomissements. Huit patients se sentaient somnolents pendant les 2 premières semaines de l'étude, mais cet effet s'amenda progressivement chez 5 d'entre eux. Trois malades durent être retirés de l'étude, deux pour sédation excessive, l'un pour impression psychologique d'« irréalité ». Aucun trouble sensoriel n'avait été rapporté [121]. Jackson *et al.* ont piloté une étude multicentrique incluant prospectivement 39 malades, auxquels était proposée une perfusion de kétamine

titrée de 100 à 500 mg/j pendant 3 à 5 jours ; 67 % des algies ont répondu à ce protocole, avec des effets secondaires dans environ 30 % des cas, cédant à la diminution des doses [122].

Enfin, Lauretti *et al.* ont suggéré que l'échelle d'escalade thérapeutique de l'OMS pourrait incorporer de nouveaux agents (entre autres, la kétamine...) dans le but de diminuer les effets secondaires des opioïdes à forte dose et surtout d'en repousser la tolérance. Chez des patients cancéreux qui ne répondaient plus au tramadol, aux AINS et à la morphine 80-90 mg PO, ces auteurs ont montré qu'une dose de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de kétamine PO toutes les 12 heures non seulement diminue les quantités nécessaires de morphine, mais atténue la somnolence, la constipation, les nausées et les vomissements liés à l'usage de l'opioïde [123].

L'administration intrathécale de kétamine a été rapportée à titre de protocole compassionnel chez des patients en stade terminal de cancer, subissant une douleur insupportable. Muller et Lemos ont décrit les résultats obtenus chez quatre malades qui ne répondaient plus à l'administration intrathécale continue d'une association de morphine (20 mg/j chez un des patients), de bupivacaïne et de clonidine. L'adjonction de 10 mg/j de kétamine dans la perfusion intrathécale a permis d'accompagner les malades jusqu'à leur décès, entre 35 et 58 jours plus tard, avec une efficacité remarquable sur le soulagement de la douleur, sans effets secondaires significatifs [124]. Yang *et al.* ont observé des résultats analogues chez des patients en phase terminale de cancer, qui bénéficiaient de l'addition de 1 mg de kétamine intrathécale, 2 fois par jour : l'ajout de kétamine n'avait pas entraîné d'effets secondaires notables, mais les scores de douleur avaient été améliorés, et les doses de morphine intrathécale diminuées par deux ou plus [125].

## Conclusion

L'analyse de l'abondante littérature parue ces dernières années dans le domaine des propriétés analgésiques des antagonistes NMDA, de la kétamine en particulier, laisse présager d'importantes applications cliniques dans un futur proche. Comme il ne viendrait actuellement à personne l'idée de se passer couramment de morphiniques tant dans le cadre d'une anesthésie balancée que dans celui de l'analgésie post-opératoire, un temps viendra bientôt où l'utilisation de la kétamine (ou d'une molécule « fille » plus attrayante) dans le cadre quotidien d'une analgésie multimodale ne posera plus de problèmes métaphysiques.

Combiner des points d'impacts différents sur les voies de la nociception laisse espérer une meilleure efficacité analgésique et la moindre survenue d'effets secondaires. La kétamine, employée seule à faibles doses, est peu efficace lorsque les canaux NMDA ont été peu ou pas sollicités, ce qui expliquerait l'absence d'effet « préemptif », mais peut devenir une alternative remarquable lorsqu'elle est associée aux morphiniques ou dans le cadre de la douleur chronique, quand les thérapeutiques conventionnelles n'offrent plus de solution. ■

## RÉFÉRENCES

- 1 White PF. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002; **94**: 577-585.
- 2 Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth* 1996; **77**: 441-444.
- 3 Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998; **87**: 1186-1193.
- 4 Granry JC, Dube L, Turroques H, Conreux F. Ketamine: new uses for an old drug. *Curr Opin Anaesthesiology* 2000; **13**: 299-302.
- 5 Raeder JC, Stenseth LB. Ketamine: a new look at an old drug. *Curr Opin Anaesthesiology* 2000; **13**: 463-468.
- 6 Poznak AV. Dextromethorphan for intubation. *Anesthesiology* 1972; **37**: 662.
- 7 Bokesch PM, Marchand JE, Connelly CS, Wurm WH, Kream RM. Dextromethorphan inhibits ischemia-induced c-fos expression and delayed neuronal death in hippocampal neurons. *Anesthesiology* 1994; **81**: 470-477.
- 8 Anderson DJ, Withington BS, Wilson JA, Morrison LMM. Perioperative dextromethorphan reduces postoperative pain after hysterectomy. *Anesth Analg* 1999; **89**: 399-402.
- 9 Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002; **96**: 1053-1061.
- 10 Olivar T, Laird MA. Differential effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade on nociceptive somatic and visceral reflexes. *Pain* 1989; **79**: 67-73.
- 11 Castroman PJ, Ness TJ. Ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, inhibits the reflex response to distension of the rat urinary bladder. *Anesthesiology* 2002; **96**: 1401-1409.
- 12 Chauvin M. La kétamine doit-elle être associée à la morphine ? In: Mapar 1999. Paris: Mapar Editions, 1999: 207-212.
- 13 Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* 1998; **86**: 1307-1311.
- 14 Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr. Acute tolerance to continuously infused alfentanil: the role of cholecystokinin and N-methyl-D-aspartate-nitric oxide systems. *Anesth Analg* 2000; **91**: 110-116.
- 15 Eisenach JC. Preemptive hyperalgesia, not analgesia? *Anesthesiology* 2000; **92**: 308-309.
- 16 Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg* 2002; **94**: 1263-1269.
- 17 Li X, Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia and incisional pain. *Anesth Analg* 2001; **93**: 204-209.
- 18 Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P *et al.* Acute opioid tolerance; intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; **93**: 409-417.
- 19 Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; **87**: 866-869.
- 20 Mion G, Coriat P. De la protection neuro-végétative à la maîtrise des contraintes périopératoires : un demi-siècle d'anesthésie. *Médecine et Armées* 1999; **27**: 259-262.
- 21 Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; **87**: 866-869.
- 22 Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth* 1999; **46**: 872-877.
- 23 Cooper DW, Lindsay SL, Ryall DM, Kokri MS, Eldabe SS, Lear GA. Does intrathecal fentanyl produce acute cross-tolerance to IV morphine? *Br J Anaesth* 1997; **78**: 311-313.
- 24 Cooper DW. Can epidural fentanyl induce a selective spinal hyperalgesia? *Anesthesiology* 2000; **93**: 1153.
- 25 Gomes I, Gupta A, Devi LA, Turndorf H, Bansinath MR. Mitogen activated protein kinase pathway is involved in morphine-ketamine interactions. *Anesthesiology* 2000; **93**: A-63.
- 26 Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, Elliott KJ. Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. *Anesthesiology* 1996; **85**: 1357-1366.
- 27 Kirihaara Y, Saito Y, Nikai T, Nakatani T. Ketamine reduces the spinal sensitization induced by chronic administration of morphine. *Anesthesiology* 2000; **93**: A-913.
- 28 Kosson D, Kosson P, Bonney I, Misicka A, Carr DB, Lipkowsky AW. Intrathecal antinociceptive interaction of bupivacaine and ketamine. 10th world congress on pain, San Diego, August 17-22. IASP Press 2002: 1479-P27.
- 29 Nadeson R, Tucker A, Bajunaki E, Goodchild CS. Potentiation by ketamine of fentanyl antinociception. I. An experimental study in rats showing that ketamine administered by non-spinal routes targets spinal cord antinociceptive systems. *Br J Anaesth* 2002; **88**: 685-691.
- 30 Célérier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P *et al.* Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effects of ketamine. *Anesthesiology* 2000; **92**: 465-472.
- 31 Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB, Célérier E, Pain L, Simonnet G. Fentanyl enhancement of carrageenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats. Prevention by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine. *Anesthesiology* 2002; **96**: 381-391.
- 32 Edwards SR, Minto CF, Mather LE. Concurrent ketamine and alfentanil administration: pharmacokinetic considerations. *Br J Anaesth* 2002; **88**: 94-100.
- 33 Haller G, Waeber JL, Infante NK, Clergue F. Ketamine combined with morphine for the management of pain in an opioid addict. *Anesthesiology* 2002; **96**: 1265-1266.

## RÉFÉRENCES

- 34 Schimid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; **82**: 111-125.
- 35 Kissin I, Bright CA, Bradley EL 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.
- 36 Rogers R, Painter DJ, Wise RG, Longe SE, Tracey I. Investigating ketamine analgesia in humans using functional magnetic resonance imaging. 10th world congress on pain, San Diego, August 17-22. IASP Press 2002: 1123-P39.
- 37 De Kock M, Lavand'homme P, Hilde W. "Balanced analgesia" in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001; **92**: 373-380.
- 38 Kawamata T, Omote K, Sonoda H, Kawamata M, Namiki A. Analgesic mechanisms of ketamine in the presence and absence of peripheral inflammation. *Anesthesiology* 2000; **95**: 520-528.
- 39 Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1996; **76**: 829-834.
- 40 Gottrup H, Hansen PO, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Differential effects of systemically administered ketamine and lidocaine on dynamic and static hyperalgesia induced by intradermal capsaicin in humans. *Br J Anaesth* 2000; **84**: 155-162.
- 41 Ilkjaer S, Nikolajsen L, Hansen TM, Wernberg M, Brennum J, Dahl JB. Effect of IV ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. *Br J Anaesth* 1998; **81**: 707-712.
- 42 Kochs E, Scharein E, Mollenberg O, Bromm B, Schulte AM, Esch J. Analgesic efficacy of low-dose ketamine. Somatosensory-evoked responses in relation to subjective pain ratings. *Anesthesiology* 1996; **85**: 304-314.
- 43 Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with IV patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999; **83**: 393-396.
- 44 Edwards ND, Fletcher A, Cole JR, Peacock JE. Combined infusions of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients. *Anaesthesia* 1993; **48**: 124-127.
- 45 Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W *et al*. Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002; **95**: 103-108.
- 46 Jaksch W, Lang S, Reichhalter R, Raab G, Dann K, Fitzal S. Perioperative small-dose S(+)-ketamine has no incremental beneficial effects on postoperative pain when standard-practice opioid infusions are used. *Anesth Analg* 2002; **94**: 981-986.
- 47 Lau MH, Hackman C, Morgan DJ. Compatibility of ketamine and morphine injections. *Pain* 1998; **75**: 389-390.
- 48 Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996; **43**: 212-215.
- 49 Reeves M, Lindholm DE, Myles PS, Fletcher H, Hunt JO. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after major abdominal surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2001; **93**: 116-120.
- 50 Unlugenc H, Gunduz M, Ozalevli M, Akman H. A comparative study on the analgesic effect of tramadol, tramadol plus magnesium, and tramadol plus ketamine for postoperative pain management after major abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; **46**: 1025-1030.
- 51 Kim DH. The efficacy of low-dose ketamine in addition to postoperative patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 2000; **93**: A-996.
- 52 Murdoch CJ, Crooks BA, Miller CD. Effect of the addition of ketamine to morphine in patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 2002; **57**: 484-488.
- 53 Modavi S, Derrode N, Chabin M, Debaene B. Efficacité de la kétamine sur la douleur postopératoire après chirurgie rachidienne : bolus peropératoire et/ou administration auto-contrôlée ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; **21** (Suppl 2): R461-512s.
- 54 Mebazaa M, Kaabi B, Abbes M, Ouerghi S, Hdiji B, Guermazi M *et al*. Épargne morphinique induite par la kétamine dans les PCA morphine. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002 ; **21** (Suppl 2) : R384-390s.
- 55 Marguerie C, Bordes M, Vidal S, Reynier P, Janvier G. Intérêts de l'association kétamine-morphine après lobectomie pulmonaire. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; **21** (Suppl 2): R463-516s.
- 56 Nagakura Y, Kiso T, Kohara A, Toya T, Tamura S, Kakimoto S *et al*. NMDA receptor antagonists increase the current stimulus threshold with the neurometer in rats. 10th world congress on pain, San Diego, August 17-22. IASP Press 2002: 1474-P22.
- 57 Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P, Zbinden AM. The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg* 1995; **81**: 63-68.
- 58 Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; **93**: 1138-1143.
- 59 Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greenberg L, Fisher A. Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993; **77**: 1161-1215.

## RÉFÉRENCES

- 60 Guirimand F, Dupont X, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the RIII nociceptive flexion reflex and pain in humans. *Anesth Analg* 2000; **90**: 408-414.
- 61 Hughes AM, Rhodes J, Fisher G, Sellers M, Growcott JW. 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.
- 62 Bossard AE, 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.
- 63 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.
- 64 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; **92**: 1624-1630.
- 65 McCulloch TJ. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine. *Anesthesiology* 2001; **95**: 565.
- 66 Daley D, Norman PH. Improved, but not preemptive, analgesia. *Anesthesiology* 2001; **95**: 565.
- 67 Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; **96**: 725-741.
- 68 Hogan QH. No preemptive analgesia is that so bad? *Anesthesiology* 2002; **96**: 526-527.
- 69 Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg* 2000; **90**: 1419-1422.
- 70 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. *Anesth Analg* 1997; **84**: 560-563.
- 71 Ménigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg* 2000; **90**: 129-135.
- 72 Nakamura V, David JS, Ruiz J, Gueugniaud PY. Chronologie d'injection de la kétamine et consommation de morphinomimétiques per- et postopératoire au cours des hystérectomies. *Ann Fr Anesth Reanim* 2002; **21** (Suppl 2): R462-513s.
- 73 Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anaesth* 2001; **48**: 1000-1010.
- 74 Wagner LE 2nd, Gingrich KJ, Kulli JC, Yang J. Ketamine blockade of voltage-gated sodium channels. Evidence for a shared receptor site with local anesthetics. *Anesthesiology* 2001; **95**: 1406-1413.
- 75 Gebhardt B. Pharmacology and clinical results with peridural and intrathecal administration of ketamine. *Anaesthetist* 1994; **43** (Suppl 2): S34-40.
- 76 Pedersen JL, Galle TS, Kehlet H. Peripheral analgesic effect of ketamine in acute inflammatory pain. *Anesthesiology* 1998; **89**: 58-66.
- 77 Gottrup H, Bach FW, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Peripheral lidocaine but not ketamine inhibits capsaicin induced hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 2000; **85**: 520-528.
- 78 Lee IO, Kim WK, Kong MH, Lee MK, Kim NS, Choi YS *et al*. No enhancement of sensory and motor blockade by ketamine added to ropivacaine interscalene brachial plexus blockade. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; **46**: 821-826.
- 79 Vondrackova D, Miloschewsky D. Severe itching as a sign of postherpetic neuralgia successfully treated with local ketamine therapy (case report). 10th world congress on pain, San Diego, August 17-22. IASP Press 2002: 1616-P164.
- 80 Miyamoto H, Saito Y, Kirihara Y, Hara K, Sakura S, Kosaka Y. Spinal coadministration of ketamine reduces the development of tolerance to visceral as well as somatic antinociception during spinal morphine infusion. *Anesth Analg* 2000; **90**: 136-141.
- 81 Castroman PJ, Ness TJ. Ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, inhibits the spinal neuronal responses to distension of the rat urinary bladder. *Anesthesiology* 2002; **96**: 1410-1419.
- 82 Lauretti GR, Oliveira AP, Rodrigues AM, Paccola CA. The effect of transdermal nitroglycerin on spinal S(+)-ketamine antinociception following orthopedic surgery. *J Clin Anesth* 2001; **13**: 576-581.
- 83 Saissy JM, Drissi-Kamili N, Nouredine A, Mabrouk H. Postoperative analgesia by epidural injection of ketamine. *Presse Med* 1984; **13**: 1846-1847.
- 84 Saissy JM. Postoperative analgesia by the continuous peridural administration of ketamine. *Ann Fr Anesth Reanim* 1985; **4**: 390-391.
- 85 Abdel-Ghaffar ME, Abdulatif MA, Al-Ghamdi A, Mowafi H, Anwar A. Epidural ketamine reduces post-operative epidural PCA consumption of fentanyl/bupivacaine. *Can J Anaesth* 1998; **45**: 103-109.
- 86 Sandler A, Schmid R, Katz J. Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1998; **45**: 99-102.
- 87 Chia YY, Liu K, Liu YC, Chang HC, Wong CS. Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg* 1998; **86**: 1245-1249.

## RÉFÉRENCES

- 88 Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, Martin J, Jelen-Esselborn S, Kochs E. Small-dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2001; **92**: 1290-1295.
- 89 Sukham T, Pawar D. Epidural morphine combined with ketamine provides better postoperative pain relief than epidural morphine alone in children. 10th world congress on pain, San Diego, August 17-22. IASP Press 2002: 546-P180.
- 90 Mercier FJ, Benhamou D. Promising non-narcotic analgesic techniques for labour. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1998; **12**: 397-407.
- 91 Hawksworth C, Serpell M. Intrathecal anesthesia with ketamine. *Reg Anesth Pain Med* 1998; **23**: 283-288.
- 92 Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995; **62**: 259-274.
- 93 Mercadante S. Ketamine in cancer pain: an update. *Palliat Med* 1996; **10**: 225-230.
- 94 Gutstein HB, Johnson KL, Heard MB, Gregory GA. Oral ketamine preanesthetic medication in children. *Anesthesiology* 1992; **76**: 28-33.
- 95 Kulbe J. The use of ketamine nasal spray for short-term analgesia. *Home Health Nurse* 1998; **16**: 367-370.
- 96 Broadley KE, Kurowska A, Tookman A. Ketamine injection used orally. *Palliat Med* 1996; **10**: 247-250.
- 97 Fitzgibbon EJ, Hall P, Schroder C, Seely J, Viola R. Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes. A strategy for conversion from parenteral to oral ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2002; **23**: 165-170.
- 98 Chow TK, Penberthy AJ, Goodchild C. Ketamine as an adjunct to morphine in postthoracotomy analgesia: an unintended N-of-1 study. *Anesth Analg* 1998; **87**: 1372-1374.
- 99 Cherry DA. Ketamine as an adjunct to morphine in the treatment of pain. *Pain* 1995; **62**: 119-121.
- 100 Hoffmann V, Coppejans H, Vercauteren M, Adriaensen H. Successful treatment of postherpetic neuralgia with oral ketamine. *Clin J Pain* 1994; **10**: 240-242.
- 101 Eide K, Stubhaug A, Oye I, Breivik H. Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain* 1995; **61**: 221-228.
- 102 Mion G, Rüttimann M, Daniel L. Kétamine à doses infra-anesthésiques pour le traitement d'une douleur de type neuropathique. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997; **16**: 81-82.
- 103 Knox DJ, McLeod BJ, Goucke CR. Acute phantom limb pain controlled by ketamine. *Anaesth Intens Care* 1995; **23**: 620-622.
- 104 Kapur N, Friedman R. Oral ketamine: a promising treatment for restless legs syndrome. *Anesth Analg* 2002; **94**: 1558-1559.
- 105 Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson KG, Bengtsson M, Sorensen J, Johnson A *et al*. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000; **85**: 483-491.
- 106 Niboyet JE, Cournelle JM, Lamy P, Roussel Ph, Ziccarelli JP. Effect of subcutaneous ketamine on the pain level of patients with fibromyalgia syndrome. 10th world congress on pain, San Diego, August 17-22. IASP Press 2002 : 522-P156.
- 107 Henriksson KG, Sorensen J. The promise of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; **28**: 343-351.
- 108 Schulte H, Graven-Nielsen T, Sollevi A, Jansson Y, Kristensen J, Arendt-Nielsen L *et al*. Modulation of human experimental muscle pain by an NMDA-receptor antagonist and by opioids. 10th world congress on pain, San Diego, August 17-22. IASP Press 2002: 1495-P43.
- 109 Kiefer RT, Rohr P, Ploppa A, Dieterich HJ, Altemeyer KH, Grothusen J *et al*. Ketamine-midazolam anesthesia for intractable complex regional pain syndrome-I. 10th world congress on pain, San Diego, August 17-22. IASP Press 2002: 1210-P126.
- 110 Ploppa A, Kiefer RT, Nohé B, Rohr P, Grothusen J, Distler L *et al*. Skin blood flow changes during ketamine-midazolam anesthesia for intractable CRPS-I. 10th world congress on pain, San Diego, August 17-22. IASP Press 2002: 1211-P127.
- 111 Ushida T, Tani T, Kanbara T, Zinchuk VS, Kawasaki M, Yamamoto H. Analgesic effects of ketamine ointment in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Reg Anesth Pain Med* 2002; **27**: 524-528.
- 112 Lin TC, Wong CS, Chen FC, Lin SY, Ho ST. Long-term epidural ketamine, morphine and bupivacaine attenuate reflex sympathetic dystrophy neuralgia. *Can J Anaesth* 1998; **45**: 175-177.
- 113 Jackson K, Ashby, M, Bush S, Martin P. Ketamine in the control of grade 4 odynophagia associated with chemo/radiotherapy-induced mucositis. 10th world congress on pain, San Diego, August 17-22. IASP Press 2002: 164-P160.
- 114 Mitchell AC, Fallon MT. A single infusion of intravenous ketamine improves pain relief in patients with critical limb ischaemia: results of a double blind randomised controlled trial. *Pain* 2002; **97**: 275-281.
- 115 Backonja M, Arndt G, Gombar KA, Check B, Zimmermann M. Responses of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994; **56**: 51-57.

## RÉFÉRENCES

- 116 Haines DR, Gaines SP. N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain. *Pain* 1999; **83**: 283-287.
- 117 Eychmueller SJ, Russenberger R, Trautmann P. Change to methadone in cancer and noncancer pain by the use of ketamine-testing NMDA-blockade and "bridging" the methadone onset. Proposal for a fixed schedule in clinical practice. 10th world congress on pain, San Diego, August 17-22. IASP Press 2002: 165-P161.
- 118 McQueen AL, Baroletti SA. Adjuvant ketamine analgesia for the management of cancer pain. *Ann Pharmacother* 2002; **36**: 1614-1619.
- 119 Clack JL, Kalan GE. Effective treatment of severe cancer pain of the head using low-dose ketamine in an opioid-tolerant patient. *J Pain Symptom Manage* 1995; **10**: 310-314.
- 120 Klepstad P, Borchgrevink P, Hval B, Flaatt S, Kaasa S. Long-term treatment with ketamine in a 12-year-old girl with severe neuropathic pain caused by a cervical spinal tumor. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; **23**: 616-619.
- 121 Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A. Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002; **23**: 60-65.
- 122 Jackson K, Ashby M, Martin P, Pisasale M, Brumley D, Hayes B. "Burst" ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients. *J Pain Symptom Manage* 2001; **22**: 834-842.
- 123 Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999; **90**: 1528-1533.
- 124 Muller A, Lemos D. Douleurs cancéreuses : effet bénéfique de l'adjonction de kétamine au mélange morphine-clonidine-lidocaïne administré par voie intrathécale. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996; **15**: 271-276.
- 125 Yang CY, Wong CS, Chang JY, Ho ST. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth* 1996; **43**: 379-383.