

Analgésie périopératoire des patients douloureux chroniques : patients sous morphiniques au long cours.

E. Viel^{1,*}, Ph. Cuvillon², J. Ripart²

¹ *Service de Médecine de la Douleur et de Médecine Palliative, Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur,*

² *Service d'Anesthésie, Pôle Anesthésie-Réanimation-Douleur-Urgences, Groupe Hospitalo-Universitaire Caremeau, F-30029 Nîmes cedex 9*

e-mail : eric.viel@chu-nimes.fr

POINTS ESSENTIELS

- Chez les patients chroniquement traités par les morphiniques, ces traitements doivent être poursuivis et associés à des doses d'opiacés plus importantes destinées à traiter le surcroît de douleur généré par l'intervention chirurgicale.
- En période postopératoire, les techniques d'analgésie locorégionale doivent être privilégiées toutes les fois que possible.
- De même, l'analgésie multimodale doit être employée, sans omettre le traitement spécifique d'une éventuelle composante neuropathique.
- Avec la morphine, l'héroïne ou tout autre opiacé, la dose quotidienne usuelle doit être considérée comme besoin "*physiologique*" de base et être administrée sous forme d'un dérivé morphinique à dose équivalente.
- L'analgésie intraveineuse contrôlée par le patient peut être employée avec succès chez ces populations de patients et associe perfusion continue et bolus. La perfusion continue est destinée à couvrir les doses médicamenteuses habituellement consommées par les patients.
- Consommateurs chroniques d'opiacés et toxicomanes aux opiacés posent des problèmes d'analgésie liés à l'existence d'une hyperalgésie induite par les morphiniques.
- L'hyperalgésie aux opiacés peut être reversée par les antagonistes du récepteur NMDA, notamment la kétamine. Les modalités d'analgésie intraveineuse contrôlée par le patient reposent sur l'association de la kétamine et du sufentanil.

INTRODUCTION

Les modalités d'analgésie postopératoire chez les patients traités par morphiniques au long cours et chez les patients toxicomanes n'ont fait l'objet d'aucune recommandation dans la littérature francophone ou anglophone à ce jour et les propositions de prise en charge restent très parcellaires. Les patients traités par les opiacés au long cours sont relativement nombreux dans la mesure où, aux douleurs liées à une pathologie néoplasique, se sont ajoutées les douleurs liées à des pathologies inflammatoires et/ou rhumatismales. En effet, la diffusion successive des recommandations de Limoges puis des recommandations d'Amsterdam incite les médecins rhumatologues à une prescription plus précoce et à des doses plus importantes des analgésiques morphiniques [1-3]. Si cette attitude marque incontestablement un progrès dans la prise en charge analgésique de ces patients, il n'en demeure pas moins qu'elle impliquera sans nul doute dans les années à venir un pourcentage plus important de patients venant sous morphiniques avoir une intervention chirurgicale, notamment dans le domaine de la chirurgie orthopédique prothétique. Dans la plupart des cas, le problème de l'analgésie postopératoire se pose dans le cadre d'une chirurgie programmée.

ANALGÉSIE PÉRIOPÉRATOIRE CHEZ LES PATIENTS TRAITÉS AU LONG COURS PAR LES MORPHINIQUES

Appartiennent à cette population tous les patients traités par des morphiniques depuis plus d'un mois, quelle que soit l'indication de ce traitement :

- douleurs chroniques en rapport avec le développement d'un cancer ;
- douleurs chroniques dans le cadre du sida ;
- douleurs chroniques sévères d'étiologie bénigne (pathologies rhumatismales et/ou inflammatoires chroniques).

La plupart de ces patients développent une dépendance physique, qui fait peut faire craindre un syndrome de manque à l'arrêt brutal du traitement. Au plan pharmacologique, deux grandes différences se retrouvent par comparaison aux patients toxicomanes :

- il n'existe pas de dépendance psychique, de quête compulsive ou de

troubles du comportement en rapport avec la maladie primitive et/ou la prise au long cours de morphiniques ;

- le syndrome de surdosage (overdose) n'est pas à redouter chez ces patients.

Pendant la période opératoire, la conduite à tenir dépend pour l'essentiel :

- du rapport entre l'indication chirurgicale et la symptomatologie douloureuse traitée ;
- de la nature des morphiniques employés pour traiter les douleurs chroniques.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Morphiniques utilisés

Une analyse de l'ordonnance sécurisée du patient est indispensable. Il peut s'agir soit [4] :

- de morphiniques à libération immédiate, généralement administrés toutes les 4 heures soit sous forme buvable (ampoules Cooper[®] 10 ou 20 mg ; préparations magistrales à concentrations variant entre 10 mg/mL à 50 mg/mL ; Oramorph[®] 10, 20, 30 ou 100 mg), soit sous forme sèche (Sévrédol[®] 10 ou 20 mg ; Actiskenan[®] 5, 10, 20 ou 30 mg) ;
- de morphiniques à libération prolongée : Il s'agit en général de morphines orales, administrées toutes les 12 heures (Moscontin LP[®] 10, 30, 60, 100 ou 200 mg ; Skénan LP[®] 10, 30, 60, 100 ou 200 mg) ou 24 heures (Kapanol LP[®] 20, 50 ou 100 mg) ; il peut également s'agir de la forme transdermique du fentanyl ou Durogésic[®] 12, 25, 50, 75 ou 100 µg/h).

Dans tous les cas, il est préférable :

- de conserver, si possible, le même produit morphinique et la même voie d'administration,
- sinon d'utiliser les règles de conversion pour administrer en postopératoire la dose nécessaire à assurer les besoins quotidiens du patient ET l'analgésie postopératoire.

DCI	Rapport équi-antalgique	Équivalence
morphine orale		
codéine morphine	1/6	60 mg → 10 mg
tramadol morphine	1/5	50 mg → 10 mg
oxycodone morphine	2	5 mg → 10 mg
hydromorphone morphine	7,5	4 mg → 30 mg

Tableau I.- Coefficients de conversion des doses orales, d'après [4]

Chez les patients douloureux chroniques, on peut observer des douleurs par excès de nociception et/ou des douleurs neuropathiques. A priori, les douleurs neuropathiques ne répondent qu'incomplètement aux morphiniques. Néanmoins, il n'est pas rare que de tels patients soient traités par des morphiniques, en association avec d'autres médicaments comme les antiépileptiques (Rivotril[®], Neurontin[®], Lyrica[®] voire Epitomax[®]...) ou les antidépresseurs tricycliques (Laroxyl[®]...).

Tout comme les traitements morphiniques, ces associations thérapeutiques doivent être maintenues pendant toute la période périopératoire.

Schématiquement, les patients traités par morphiniques au long cours peuvent subir deux types d'intervention chirurgicale :

- (i) l'acte opératoire est réalisé à visée antalgique : ablation d'une tumeur - cancéreuse ou non-, traitement d'un abcès dans le cadre d'une maladie liée au VIH ... L'intervention a pour effet de réduire les douleurs pour lesquelles le patient était traité. Il faut alors progressivement alléger le traitement morphinique, en débutant dès la phase postopératoire immédiate ;
- (ii) l'intervention ne présente aucun lien avec la cause ayant amené à prescrire des antalgiques : le traitement morphinique doit être maintenu pendant toute cette période.

Risques

Trois situations doivent être redoutées :

- le syndrome de manque, qui aboutit à une recrudescence de la douleur et dont les conséquences sont redoutables, tant au plan organique que psychologique (perte de confiance) ;
- un surdosage postopératoire en morphiniques, observé dans deux situations distinctes : soit lorsque l'intervention intéresse la cause des douleurs et que l'on n'a pas procédé à temps à une réduction de la dose, soit - plus fréquemment - si une erreur a été faite lors de la conversion d'un morphinique à un autre ou d'une voie d'administration à une autre.

Une surveillance plus fréquente de ces patients doit permettre de détecter et de traiter rapidement l'une et l'autre complication.

PÉRIODE PRÉOPÉRAIRE

Bilan des douleurs et de l'analgésie

Quatre étapes sont indispensables, permettant de :

- distinguer douleurs neuropathiques et douleurs par excès de nociception ; cette distinction préopératoire permet parfois de mieux analyser la plainte douloureuse postopératoire ;
- procéder au bilan des douleurs susceptibles de disparaître après l'intervention ;
- recenser les traitements analgésiques préopératoires et faire le bilan de leur efficacité ;
- déterminer parmi ces traitements, ceux qui doivent impérativement être maintenus.

Traitement morphinique quotidien

Quel que soit le type de chirurgie, le traitement morphinique doit être maintenu afin d'éviter la survenue d'un syndrome de sevrage.

- *La voie d'administration* : chaque fois que possible, il faut conserver la voie d'administration habituelle.
 - La voie orale est maintenue quand la chirurgie ne provoque pas un iléus postopératoire. Si ce n'est pas le cas, il faut passer à la voie parentérale sous-cutanée (50% de la dose) ou intraveineuse (30% de la

dose). Dans ces cas, on conserve le traitement morphinique sous sa forme initiale jusqu'à la veille de l'intervention et on passe à la voie parentérale dès le matin de l'intervention.

- Si la morphine est administrée par voie sous-cutanée selon la technique d'ACP (analgésie contrôlée par le patient), il faut continuer jusqu'au matin de l'intervention. Le jour de l'intervention, il est alors aisé de passer à la voie intraveineuse, d'administrer la dose journalière sous forme de perfusion continue et d'associer la dose nécessaire à traiter la douleur postopératoire sous forme de bolus autodéclenchés [5].
- Si le patient bénéficie d'un patch transdermique de fentanyl, plusieurs auteurs recommandent de le conserver jusqu'à l'intervention [6-8]. Cependant, diverses conditions (hyperthermie, réaction inflammatoire...) peuvent accélérer son passage transdermique et la prudence s'impose en cas de fièvre ou lors de l'utilisation d'une couverture chauffante. Dans cette circonstance particulière, un cas de dépression respiratoire a été décrit : il s'agissait d'un patch de Durogésic® 75 µg/h dont le passage systémique a été accéléré par la chaleur dégagée au contact de la couverture chauffante [9]. Pour les mêmes raisons, le passage à une forme orale de morphine est recommandé [6] en cas d'état fébrile prolongé.

■ La dose : la dose journalière doit être conservée :

- La veille de l'intervention
- Le jour même si l'intervention n'a aucun lien avec la cause des douleurs chroniques traitées.

Si l'intervention doit réduire la symptomatologie douloureuse, il est préférable de diminuer de moitié la dose journalière dès le premier jour postopératoire.

- Les règles permettant de décider du mode d'analgésie (locorégionale ou générale) sont les mêmes que pour les autres patients non atteints de douleurs chroniques. Le choix dépend essentiellement du type de chirurgie, de la nécessité d'une mobilisation postopératoire précoce et du consentement éclairé du patient.
- Quelle que soit la technique d'analgésie choisie, il faut l'associer à l'administration de la dose quotidienne habituelle de morphiniques utilisée pour traiter la douleur chronique.

■ Si la chirurgie est à visée antalgique, il convient de réduire de moitié la dose journalière de morphiniques dès le premier jour postopératoire. S'il s'agit d'un dispositif transdermique, la diminution doit intervenir le matin même de l'intervention car ce produit est encore actif 12 à 24 heures après son retrait, la décroissance débutant seulement quelques heures après l'ablation du patch.

■ Si le recours à l'administration parentérale de morphinique est nécessaire, il est préférable de privilégier l'administration intraveineuse de morphine selon la technique contrôlée par le patient (PCA, *patient-controlled analgesia*). La dose totale utilisée doit correspondre à la posologie quotidienne et à celle nécessaire pour l'analgésie postopératoire.

■ L'utilisation du tramadol est intéressante à double titre :

- un mode d'action qui passe par les récepteurs morphiniques et par un renforcement des contrôles inhibiteurs sérotoninergiques, en raison de l'existence de deux énantiomères ;

- deux formes, parentérale et orale qui facilite son emploi en postopératoire.

■ Une surveillance plus fréquente de ces patients est nécessaire afin de détecter rapidement un syndrome de manque ou un surdosage.

Outre le respect des rapports de conversion, un certain nombre de règles doivent être observées lors de la conversion d'un morphinique à l'autre ou d'une voie d'administration à l'autre [10].

- Il en est ainsi lors du passage de la forme patch à une voie orale [6]. Lors de ce relais, la concentration plasmatique de fentanyl décroît progressivement puisque l'ablation du dispositif transdermique ne modifie pas le relargage plasmatique à partir du réservoir constitué dans le tissu sous-cutané. Ceci explique d'ailleurs que lors d'un surdosage éventuel, l'ablation du patch ne prévient pas (ou ne traite pas) d'une pression respiratoire éventuelle. Dans tous les cas, le relais par une morphine à libération prolongée ne peut ainsi être pris avant la 12^e heure. En revanche, en cas d'accès douloureux paroxystiques, une morphine immédiate peut être administrée [6]. En sens inverse, à distance de l'intervention, lorsque le patient peut être replacé sous sa forme thérapeutique antérieure, le passage au patch obéit à la règle (approximative) : $100 \text{ mg morphine orale} / 24 \text{ h} = 1 \text{ mg fentanyl} / 24 \text{ h}$ [11]. Le

patch peut être utilisé chez l'insuffisant rénal modéré, en raison de l'excrétion du fentanyl sous forme inactive par voie rénale. En revanche, l'utilisation au long cours doit être évitée.

- Le citrate de fentanyl par voie transmuqueuse (Actiq®) est une forme galénique utilisée pour traiter les accès douloureux paroxystiques, en complément d'un traitement morphinique de fond. Lorsque ce dispositif est placé contre la muqueuse buccale, il permet le passage rapide du fentanyl dans la circulation, sans effet de premier passage hépatique d'environ 50% de la dose (l'autre moitié étant déglutie puis résorbée au niveau intestinal). Cette modalité d'administration permettrait d'obtenir un effet plus rapide que par voie orale avec une morphine à libération immédiate [12]. Le dispositif OFTC n'est pas recommandé pour traiter la douleur postopératoire, ni pour traiter un patient naïf de morphinique [6]
- L'hydromorphone peut être employée dès que la douleur postopératoire est stabilisée. Deux prises par 24 heures assurent la couverture analgésique des 24 heures. Les gélules peuvent être administrées, le cas échéant, par l'intermédiaire d'une sonde gastrique.
- L'oxycodone à libération immédiate peut être utilisée en période postopératoire : sa durée d'action est de six à huit heures pour la forme immédiate.

D'une manière schématique, Mitra et Sinatra [7] proposent le schéma suivant en périopératoire :

- poursuivre les morphiniques jusqu'au matin de l'intervention ;
- privilégier les techniques d'anesthésie et d'analgésie locorégionales, toutes les fois que possible ;
- prévoir une consommation morphinique plus importante en cas d'anesthésie générale ;
- associer 0,5 mg/kg de kétamine à l'induction anesthésique ;
- utiliser en postopératoire les morphiniques habituels dès que les conditions le permettent ;
- utiliser les tables de conversion toutes les fois que nécessaire

→ privilégier les techniques d'analgésie multimodale.

Lorsque la dose de morphinique n'a pu être administrée par voie orale, la dose équianalgésique de morphine doit être administrée par voie intraveineuse lors de l'induction anesthésique ou en peropératoire [6]. Les besoins peropératoires en morphiniques augmentent dans des proportions considérables (30% à 100%) chez les patients chroniquement traités par comparaison à des patients ne recevant aucun opiacé [7]. Si les patients étaient chroniquement traités par les morphiniques administrés par voie périmédullaire (intrathécale ou périurale), cette voie doit être poursuivie. Dans les autres cas, les voies locorégionales doivent être privilégiées. Si l'on envisage de traiter par voie périurale, un bolus associant un morphinomimétique (sufentanil ou morphine) et un anesthésique local doit être administré avant l'incision est poursuivi par une perfusion continue. Si le choix (ou la nécessité) s'est porté sur une anesthésie générale, il n'existe pas de recommandations spécifiques pour le choix de l'opiacé. Carroll et al. [13] proposent l'administration continue d'un agent de longue durée d'action afin d'obtenir des concentrations plasmatiques stables et d'éviter un sevrage ou des douleurs postopératoires trop importantes. Les techniques d'infiltration des cicatrices à l'aide d'un anesthésique local paraissent constituer des techniques satisfaisantes [7,13]. Bien qu'aucune étude prospective ne soit dédiée à l'utilisation de la kétamine chez les opérés consommateurs chroniques, l'administration peropératoire de cet agent (0,5 mg/kg puis en perfusion continue 4 µg/kg/min), lors d'une anesthésie générale, est proposée pour éviter le développement d'une tolérance aiguë aux opiacés et d'une hyperalgésie [13].

Quand la reprise précoce de l'alimentation orale n'est pas possible, les doses utilisées en postopératoire doivent être converties en doses intraveineuses. Les besoins sont généralement plus importants chez ces patients par comparaison à ceux des patients naïfs d'opiacés [14]. L'analgésie contrôlée par le patient (PCA, *patient-controlled analgesia*) peut être largement utilisée chez ces patients après titration [5] intraveineuse de morphine. Par exception aux recommandations habituelles concernant la PCA, les bolus doivent être associés à une perfusion continue [14]. La perfusion continue est destinée à assurer les besoins de base en opiacé, autrement dite la consommation quotidienne préopératoire, après conversion des doses orales en doses intraveineuses (i.e. 60 mg/24h de morphine orale → 20 mg morphine intraveineuse → 0,8 mL/h de morphine intraveineuse 1 mg/mL) [6]. De fréquentes réadaptations des réglages sont nécessaires [5] : il en est ainsi si le nombre de bolus demandés excède 3 fois le nombre de bolus

délivrés [15]. Si un patch de fentanyl est laissé en place, l'indication de débit continu disparaît. La PCA de morphine pourrait être remplacée pour certains par une PCA de fentanyl [16] : les auteurs proposent un débit continu égal à 50% du débit continu peropératoire de fentanyl, des bolus égalant 25% de la valeur du débit continu et la période d'interdiction étant fixée à 15 minutes. Le débit de perfusion est ensuite ajusté en fonction du nombre de demandes horaires (+ 20% si plus de 3 demandes horaires).

L'analgésie par voie locorégionale offre des perspectives intéressantes en période postopératoire. Si un bloc nerveux périphérique avec cathéter a été employé pour l'intervention, ce cathéter sera maintenu pour l'analgésie postopératoire. Il en va de même si un cathéter péridural a été employé en peropératoire [6]. Dans ce cas, Mitra et Sinatra [7] proposent l'utilisation de la PCEA (analgésie contrôlée par le patient par voie péridurale) en associant un anesthésique local (bupivacaïne à 0,05% à 0,1% ou ropivacaïne 0,1% à 0,2%) à un opiacé de longue durée d'action. Ce dernier peut être le sufentanil (5 à 10 µg/mL, période d'interdiction 6 à 8 minutes) ou la morphine (75 à 100 µg/mL, période d'interdiction 15 minutes) en bolus (2 à 4 mL) associés à une perfusion continue (6 à 12 mL/h). Bien qu'il n'existe aucune recommandation concernant le choix du morphinique, la préférence paraît devoir se porter sur un agent liposoluble (fentanyl ou sufentanil), dont la supériorité antalgique paraît acquise chez les patients consommateurs chroniques d'opiacés [6].

HYPERALGÉSIE ET CONSOMMATION CHRONIQUE D'OPIACÉS : LA KÉTAMINE A-T-ELLE UNE PLACE ?

Les consommateurs chroniques d'opiacés posent des problèmes d'analgésie périopératoire ou dans un contexte post-traumatique en raison de l'existence d'une hyperalgésie induite par les morphiniques. Il en résulte une inefficacité relative des opiacés, toujours présente même chez les patients sevrés, et liée à des modifications intracellulaires ("*lazy receptors*" ou récepteurs opiacés paresseux, activation des récepteurs NMDA, "*dark neurons*" ou neurones ne comportant plus qu'une faible densité de récepteurs opiacés) de la corne postérieure de la moelle épinière [19]. Cette apparente tolérance aux opiacés peut être reversée par les antagonistes du récepteur NMDA (*N-méthyl-d-aspartate*), notamment par la kétamine [20,21]. De Leon-Casasola [22,23] propose un schéma de prise en charge de l'analgésie périopératoire des malades

chroniquement traités par les morphiniques basé sur l'emploi du sufentanil d'une part (moins générateur d'hyperalgésie et possédant une forte activité intrinsèque) et de la kétamine d'autre part, ainsi que d'une large utilisation des modalités contrôlées par le patient. Par voie intraveineuse, le protocole d'ACP proposé associe le sufentanil (débit continu 2 à 4 µg/h, bolus 2 µg, période d'interdiction 6 minutes) à la kétamine (10 µg/kg/min). Lorsque le contexte l'indique, l'APCP (analgésie péridurale contrôlée par le patient ou PCEA) doit être employée, associant la ropivacaïne 0,2 % et la morphine 0,02 % au débit de 3 à 5 mL/h, associé à des bolus de 2 ou 3 mL, avec une période d'interdiction de 10 minutes. Si l'analgésie obtenue est insuffisante, la morphine est remplacée par le sufentanil (2 µg/mL).

RÉFÉRENCES

1. Perrot S, Bannwarth B, Bertin P. Utilisation de la morphine dans les douleurs non cancéreuses : les recommandations de Limoges. *Rev Rhum (ed.fr.)* 1999; 66: 651-7
2. Kalso E, Allan L, DelleMijn PLI. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. European Federation of IASP chapters (EFIC), Prague, sept.2003
3. Agence française de sécurité sanitaire des aliments et des produits de santé (AFSSAPS). Les opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses, 19 juillet 2004, disponible sur <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/opioide/indopino.htm>
4. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) : Standards, Options et Recommandations (SOR) sur les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, John Libbey Eurotext : Montrouge, 2003
5. Viel E, Ripart J, Eledjam J-J. Analgésie contrôlée par le patient (ACP) chez l'adulte. *Encycl Méd Chir (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation*, 36-396-B-10, 2006
6. Binhas M, Krakowski I, Marty J. Douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte : mise au point sur les recommandations concernant les traitements antalgiques médicamenteux. *Ann Fr Anesth Réanim* 2007; 26 : 502-15
7. Mitra S, Sinatra RA. Perioperative management of acute pain in the opioid-dependent patient. *Anesthesiology* 2004; 101: 212-27
8. Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F, Brunsch-Radbruch A, Grond S, Lehmann KA. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1005 patients. *Palliat Med* 2001; 15: 309-21
9. Frölich MA, Giannotti A, Modell JH. Opioid overdose in a patient using a fentanyl patch during treatment with a warming blanket. *Anesth Analg* 2001; 93: 647-8
10. Viel E, Eledjam J-J. Prise en charge de la douleur postopératoire d'un patient traité chroniquement par les opiacés. In: *La douleur en oncologie et sa prise en charge. Oncologie* 2000; 2: 223-7
11. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M; Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996; 64: 527-34
12. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OFTC) and morphine sulphate immediate release (MSIR). *Pain* 2001; 91: 123-30
13. Carroll IR, Angst R, Clak JD. Management of perioperative pain in patients chronically consuming opioids. *Reg Anesth Pain Med* 2004; 29: 576-91
14. Rapp SE, Ready LB, Nessly ML. Acute pain management in patients with prior opioids consumption: a case-controlled retrospective review. *Pain* 1995; 61: 195-201

15. MacIntyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 36-46
16. Davis JJ, Swenson JD, Hall RH, Dillon JD, Johnson KB, Egan TD et al. Preoperative "fentanyl challenge" as a tool to estimate postoperative opioids dosing in chronic opioids-consuming patients. *Anesth Analg* 2005; 101: 389-95
17. Chandon M, Peronnet D, Prud'homme de la Boussinière T. Prise en charge de la douleur postopératoire chez le toxicomane. In: Sfar, ed, *Évaluation et traitement de la douleur*. 42^e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Paris: Elsevier, 2000.p 21-9
18. Pham-Tourreau S, Nizard V, Pourriat J-L. Anesthésie du patient toxicomane. *Encycl Méd Chir* (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-659-A-10, 2001
19. Mayer DJ, Mao J, Hult J, Price DD. Cellular mechanisms of neuropathic pain, morphine tolerance and their interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7731-6
20. Haller G, Waeber JL, Infante NK, Clergue F. Ketamine combined with morphine for the management of pain in an opioid addict. *Anesthesiology* 2002; 96: 1265-6
21. Weinbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg* 2003; 96: 789-95
22. de Leon-Casasola OA. Cellular mechanisms of opioids tolerance and the clinical approach to the opioid tolerant patient in the postoperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002; 16: 521-5
23. de Leon-Casasola OA, Rowlingson J. Acute pain management in the opioid tolerant patient. In: *Proceedings of the 31st Annual Regional Anesthesia Meeting, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) ed, Palm Springs, 2006; 256-7*