

Revue générale

Kétamine à faibles doses : antihyperalgésique, non analgésique

Low doses ketamine: antihyperalgesic drug, non-analgesic

P. Richebé^{a,b}, C. Rivat^b, B. Rivalan^{a,b}, P. Maurette^{a,*}, G. Simonnet^b

^a Département d'anesthésie et de réanimation 3, hôpital Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

^b Laboratoire homéostasie–allostasie–pathologie, EA3666, université Bordeaux-II, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France

Disponible sur internet le 22 août 2005

Travail présenté lors du 46^e Congrès de la société française d'anesthésie et de réanimation en avril 2004,
au cours de la session « Pharmacologie des antalgiques non morphiniques »

Résumé

Les données observées, tant en expérimentation animale qu'en clinique humaine, ont clairement démontré que la modulation de la douleur résultait d'une balance entre l'activité des systèmes antinociceptifs et pronociceptifs. Ainsi, l'augmentation du niveau de douleur pourrait ne pas être seulement le reflet des influx nociceptifs, mais résulterait aussi d'une sensibilisation à la douleur. Le glutamate, via les récepteurs *N*-méthyl-*D*-aspartate (NMDA), joue un rôle essentiel dans le développement d'une telle plasticité du système nerveux central aboutissant à une hypersensibilité à la douleur susceptible de faire le lit des douleurs chroniques. Les opiacés, via leur action sur les récepteurs NMDA, sont aussi responsables de façon dose-dépendante d'une exacerbation postopératoire de ces phénomènes d'hyperalgésie. À faibles doses « antihyperalgésiques », la kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA, est capable de limiter la sensibilisation du SNC chez l'animal douloureux, chez les volontaires sains exposés à divers modèles de douleurs et chez les patients opérés. Les données de la littérature rapportent que la kétamine s'avère plus efficace si elle est administrée en bolus peropératoire (0,1 à 0,5 mg/kg), suivie d'une administration continue à la seringue électrique et durant les 48 à 72 heures suivant l'intervention (1 à 2 µg/kg par minute). À ces doses, la kétamine améliore la prise en charge de la douleur postopératoire. Elle limite à la fois l'hyperalgésie postopératoire consécutive au traumatisme chirurgical et celle due à l'utilisation pendant l'opération de fortes doses d'opiacés. L'inhibition de l'hyperalgésie par les antagonistes NMDA limite donc la consommation d'antalgiques, diminue la tolérance aiguë à la morphine et améliore la qualité globale de l'analgésie en période postopératoire. © 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Recent data in animal experiments as in clinical trials have clearly reported that pain modulation is related to an equilibrium between antinociceptive and pronociceptive systems. Therefore, the apparent pain level could not only be a consequence of a nociceptive input increase but could also result from a pain sensitization process. Glutamate, via NMDA receptors, plays a major role in the development of such a neuronal plasticity in the central nervous system, leading to a pain hypersensitivity that could facilitate chronic pain development. By an action on NMDA receptors opioids also induce, in a dose dependent manner, an enhancement of this postoperative hypersensitivity. "Antihyperalgesic" doses of ketamine, an NMDA receptor antagonist, were able to decrease this central sensitization not only in painful animal but also in human volunteers exposed to different pain models, or in the postoperative period. Many studies have reported that ketamine effects are elicited when this drug is administered the following manner: peroperative bolus (0.1 to 0.5 mg/kg), followed by a constant infusion rate (1 to 2 µg/kg per min) during the peroperative period and for 48 to 72 hours after anaesthesia. Those ketamine doses improved postoperative pain management by reducing hyperalgesia due to both surgical trauma and high peroperative opioid doses. This antihyperalgesic action of ketamine also limited the postoperative morphine tolerance leading to a decrease in analgesic consumption and an increase in the analgesia quality. © 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pierre.maurette@chu-bordeaux.fr (P. Maurette).

Mots clés : Hyperalgésie ; Sensibilisation ; Opiacés ; NMDA ; Kétamine

Keywords: Hyperalgesia; Sensitization; Opioid; NMDA; Ketamine

1. Introduction : l'hyper-sensibilité à la douleur

Sur la base des données observées tant en expérimentation animale que chez les patients, il est devenu clair, ces dernières années, que la modulation de la douleur résulte d'une balance entre activité des systèmes antinociceptifs et pronociceptifs [1,2]. Les variations interindividuelles d'activité des systèmes antinociceptifs endogènes comme des systèmes pronociceptifs capables de se sensibiliser sont à l'origine d'un niveau de perception douloureuse spécifique à chaque patient. Ainsi, le niveau apparent de douleur observée chez tout patient serait la conséquence commune d'une augmentation des influx nociceptifs et d'une sensibilisation à la douleur.

Si les circuits neuronaux impliqués dans l'analgésie commencent à être connus [3], les systèmes pronociceptifs restent à ce jour moins bien compris, et il est aujourd'hui possible d'en distinguer deux grands types : d'une part les systèmes antianalgésiques et d'autre part, les systèmes hyperalgésiques. Les systèmes antianalgésiques seraient seulement capables d'induire de la douleur de façon indirecte en s'opposant à la mise en jeu des systèmes analgésiques sans pour autant entraîner une hyperalgésie. Ils comprennent actuellement un certain nombre de neuropeptides dits « antiopioïdes » comme la cholécystokinine, le neuropeptide FF et la nociceptine [1,4,5]. Les systèmes hyperalgésiques sont capables d'induire quant à eux directement à la fois douleur et sensibilisation périphérique ou centrale à la douleur. En périphérie, le rôle principal dans la sensibilisation à la douleur revient aux substances comme l'histamine, la bradykinine et différents métabolites liés à l'activité des cyclo-oxygénases [6]. Au niveau central, cette sensibilisation à la douleur fait principalement intervenir les acides aminés excitateurs à travers leur action sur les récepteurs *N*-méthyl-*D*-aspartate (NMDA), et à moindre degré sur les récepteurs de l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique (AMPA) [7].

Parallèlement, le rôle des cytokines sécrétées aussi bien par les cellules gliales du système nerveux central (SNC), que par les cellules du système immunitaire au niveau périphérique ne doit pas être oublié. Elles pourraient intervenir en dehors de leur rôle propre d'agents pro-inflammatoires [8].

Ainsi, l'activation des voies de la nociception peut conduire rapidement à une hypersensibilité à la douleur dont les conséquences sont : une hyperalgésie (réponse exagérée à un stimulus nociceptif), une allodynie (sensation douloureuse évoquée par un stimulus non nociceptif), voire des douleurs spontanées en l'absence de tout stimulus nociceptif [9,10].

Actuellement, on distingue deux formes d'hyperalgésie [11] : l'hyperalgésie primaire, et l'hyperalgésie secondaire, distinction fondée sur leur localisation et leurs mécanismes de développement :

- l'hyperalgésie primaire se définit comme une sensation douloureuse au niveau même de la lésion. Elle peut être

aussi bien déclenchée par une stimulation mécanique que thermique [9]. Ce phénomène s'explique en grande partie par une sensibilisation des nocicepteurs périphériques induite par des molécules libérées au cours de la lésion tissulaire (soupe inflammatoire). Cette réaction tissulaire est classiquement appelée sensibilisation périphérique [9,12–15]. Cette dernière est caractérisée par l'apparition d'une activité spontanée des nocicepteurs, une diminution de leur seuil d'activation et une augmentation de leurs réponses aux stimulations nociceptives [14] ;

- l'hyperalgésie secondaire se définit comme une sensation douloureuse exagérée située à distance de la lésion. Elle n'est sensible qu'à des stimuli mécaniques. Ce phénomène, mis en évidence par Lewis dès 1935, suggère des changements fonctionnels du système nerveux central comme base du développement de cette hyperalgésie secondaire [9,14,16].

1.1. Point de vue neurobiologique

Un tel processus traduit un phénomène de plasticité du système nerveux central visant à affiner le traitement de l'information à caractère nociceptif [7]. De nombreuses études expérimentales ont pu mettre en évidence le rôle essentiel du couple glutamate-récepteur NMDA dans le développement de telles plasticité et hypersensibilité à la douleur [9,17,18]. On sait aujourd'hui que les récepteurs canaux NMDA sont composés de différentes sous-unités (NR1, NR2 A, B, C, D). Ces sous-unités forment une structure hétéromérique et confèrent aux récepteurs NMDA des propriétés pharmacologiques spécifiques en fonction de leur distribution et de leurs interrelations au niveau du SNC [19,20]. La structure exacte du récepteur NMDA reste cependant encore controversée, puisque certains plaident pour une structure pentamérique (trois sous-unités NR1, et deux NR2 [21]) et d'autres pour un tétramère [22]. L'activation des récepteurs NMDA nécessite non seulement la liaison du L-glutamate au niveau de la sous-unité NR2, mais également celle d'un coagoniste, la glycine, sur un site séparé situé sur la sous-unité NR1 [23]. Au potentiel de membrane de repos, les récepteurs NMDA sont bloqués par des concentrations physiologiques extracellulaires de magnésium (Mg^{++}) [24,25]. La liaison du Mg^{++} à l'intérieur du canal, fortement dépendante du potentiel de membrane, conditionne le rôle physiologique des récepteurs NMDA. La dépolarisation des neurones, consécutive à l'activation des récepteurs postsynaptiques au glutamate de type AMPA, lève partiellement la liaison Mg^{++} au niveau des récepteurs NMDA. Cela conduit à un flux intracellulaire d'ions Ca^{++} , Na^+ , K^+ à travers les récepteurs NMDA. L'influx calcique joue un rôle primordial dans l'activation de différentes cascades de signalisation intracellulai-

res impliquant kinases et phosphatases. Cela aboutit finalement à un changement durable de l'excitabilité neuronale.

Ce phénomène de plasticité est appelé sensibilisation centrale. Il résulte d'une activation asynchrone et durable des fibres afférentes primaires induite par des lésions tissulaires. Woolf [26] la différencie cependant du « wind-up » décrit par Mendell et Wall [27], qui considèrent ce dernier comme une réponse artificielle à une stimulation synchrone des fibres C induite uniquement par des stimuli expérimentaux et qui disparaît en quelques minutes après l'arrêt des stimulations.

1.2. Point de vue clinique

Cette plasticité neuronale est responsable des composantes hyperalgique et allodynique de la douleur postopératoire. Apparaissent alors une exacerbation des douleurs provoquées avec altération de la récupération fonctionnelle immédiate du patient [28] ainsi qu'une hypersensibilité latente à la douleur (hyperalgésie secondaire de longue durée péricicatricielle [29]) qui pourrait faire le lit de douleurs chroniques [30].

2. Opiacés et sensibilisation à la douleur

Ces dernières années, il a été clairement démontré que les substances opiacées, au-delà de leur effet analgésique, sont capables d'induire chez l'animal normal [31–33] et d'amplifier chez l'animal algique [34] les processus de sensibilisation à la douleur. Il a pu être montré que cet effet sensibilisateur des opiacés était, tout comme celui induit par les influx nociceptifs, dépendant d'une mise en jeu des récepteurs NMDA. Cela a été clairement démontré par l'effet préventif des antagonistes des récepteurs NMDA sur l'hyperalgésie consécutive à l'administration d'opiacés [31,34–38] (Fig. 1). Cet effet sensibilisateur des opiacés s'exprime de manière dose-dépendante chez l'animal sain ou algique [35,37]. De plus, il a été rapporté chez le rat non algique que l'administration aiguë d'un opiacé induit une tolérance aiguë à la morphine dans les heures et jours qui suivent son administration [18,38,39]. La tolérance à la morphine est classiquement définie comme une réduction progressive de ses effets analgésiques, ce qui nécessite une augmentation des doses administrées pour obtenir le même effet analgésique. Cette tolérance aiguë est aussi dépendante de la dose d'opiacé administrée [38]. Elle pourrait être due non seulement à une perte d'efficacité analgésique de la morphine, mais aussi à une diminution importante des seuils de sensibilité à la douleur (hypersensibilité). Une étude récente menée chez le rat [34] a révélé le même type de tolérance aiguë à la morphine dans un modèle de douleur chirurgicale [40]. Lors de cette étude, les animaux ont été soumis en pré- et postopératoire à trois différents tests. Deux d'entre eux évaluaient l'hyperalgésie (test de vocalisation par pression sur la patte opérée type Randal-Selitto) et l'allodynie (filaments de von Frey appliqués en zone péricicatricielle). Le dernier des trois tests évaluait le niveau de

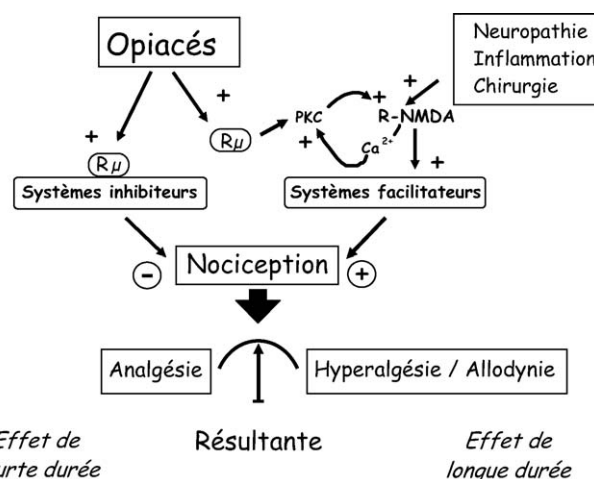


Fig. 1. Schéma neurobiologique des effets des analgésiques opioïdes : représentation schématique de l'hypothèse selon laquelle les substances opioïdes seraient capables d'activer non seulement des systèmes inhibiteurs de la nociception (analgésie), mais aussi des systèmes facilitateurs de la nociception (hyperalgésie, allodynie) via la mise en jeu des récepteurs NMDA. L'effet analgésique d'une première administration d'une substance opioïde serait la résultante du fonctionnement de ces deux systèmes opposés [115].

douleur postopératoire de l'animal par une mesure du déséquilibre de l'animal en appui sur ses pattes postérieures dont l'une présentait une lésion. Un score de douleur, associé aux mesures classiques du seuil nociceptif sus-citées, était alors évalué chez l'animal. En postopératoire, les rats opérés sous fortes doses d'opiacés avaient une hyperalgésie et des scores de douleur majorés comparativement à ceux des animaux opérés sans opiacés. L'administration de morphine en postopératoire avait un effet analgésique inchangé lorsque l'on considérait sa seule valeur absolue. Mais les animaux traités par opiacés en peropératoire avaient en postopératoire une hypersensibilité majorée qui se traduisait par une diminution du seuil nociceptif et consécutivement par une diminution de l'effet analgésique maximal de la morphine. La tolérance aiguë aux effets analgésiques de la morphine observée en postopératoire n'était donc qu'une tolérance apparente, reflet d'un abaissement du seuil de sensibilité à la douleur induit par l'administration de fortes doses d'opiacés en peropératoire. Dans ce contexte, l'administration périopératoire d'antagonistes des récepteurs NMDA comme la kétamine permettait de restaurer totalement l'efficacité apparente de la morphine en postopératoire. Cette restauration de l'effet apparent de la morphine ne s'expliquait pas par une augmentation de ses effets analgésiques qui restaient inchangés, mais par une réduction de l'hypersensibilité à la douleur induite par l'opiacé administré en peropératoire [34].

D'un point de vue clinique, on peut donc s'interroger sur les conséquences d'administrations de très fortes doses d'opiacés lors de la chirurgie. Le développement d'une hypersensibilité à la douleur apparaît très invalidant et nécessite donc d'être pris en compte tant d'un point de vue préventif que curatif. Dans cette perspective, il pourrait s'agir d'un véritable problème de santé publique puisque 4,5 millions de français reçoivent chaque année un analgésique opiacé à l'occa-

sion d'un acte chirurgical [41]. Il est difficile en situation postopératoire de différencier une véritable hyperalgésie d'une douleur d'origine nociceptive. Toutefois, des études cliniques récentes ont rapporté, chez des volontaires sains, une hyperalgésie d'autant plus marquée que les doses d'opiacés administrés étaient importantes. Le rémifentanyl, de par sa pharmacocinétique d'élimination rapide, est l'opiacé de choix pour mettre en évidence cette hyperalgésie. Cela a été démontré très récemment chez le volontaire sain [42–44] ainsi que chez le volontaire soumis à des modèles expérimentaux de douleur [45]. Cependant certaines études ne retrouvaient pas cette hyperalgésie induite par les opiacés, mais les faibles doses administrées et la brève durée d'exposition des volontaires à l'opiacé pourraient être responsables de ces résultats négatifs [46]. Les études réalisées en périopératoire notaient aussi que l'autoadministration postopératoire d'analgésique opiacé par le patient était d'autant plus importante que le sujet recevait préalablement de plus fortes doses durant l'acte chirurgical [47,48]. La posologie seuil de rémifentanyl peropératoire utilisée et capable d'induire une hyperalgésie postopératoire a été rapportée en pratique clinique comme supérieure à 0,2 µg/kg par minute [48].

L'hyperalgésie induite par les opiacés, de même que la tolérance aiguë à la morphine qui s'ensuit, sont donc bien chez l'homme comme chez l'animal « expositions dépendantes » tant en durée qu'en doses cumulées. L'implication des récepteurs NMDA dans le développement de tels phénomènes a été clairement démontrée par l'usage d'antagonistes de ces récepteurs comme la kétamine [37,38].

3. Kétamine à faibles doses : généralités, mode d'action, approche expérimentale et intérêt en période périopératoire

3.1. Généralités

La kétamine, 2-(*O*-chlorophényl)-2-(méthylamino) cyclohexanone, fut synthétisée par Stevens en 1962. Les premiers essais chez l'homme ont été faits chez des prisonniers volontaires par Corssen en 1966 qui décrit le premier le concept d'anesthésie dissociative [49]. Sa pharmacologie complète et ses différents modes d'utilisation en fonction du contexte ou de la chirurgie sont exposés dans l'ouvrage de G. Mion [50]. Elle conserve actuellement des indications particulières en anesthésie et est commercialisée en France sous forme d'un mélange racémique. Ce mélange est utilisable par voie intraveineuse et intramusculaire, mais la neurotoxicité de son solvant interdit la voie péridurale ou intrathécale [51,52]. Elle reste stable c'est-à-dire non dénaturée en solution pendant quatre jours après préparation, mélangée ou non à de la morphine [53]. Les deux isomères ont des propriétés pharmacologiques différentes. Le composé dextrogyre S(+) s'est avéré être quatre fois plus puissant que le composé lévogyre R(–) en termes de qualité d'analgésie après chirurgie orofaciale [54–56]. Cette différence d'analgésie est due à une meilleure

affinité du composé S(+) pour le récepteur NMDA [57]. Les effets secondaires sont moindres avec le composé S(+) comparativement au mélange racémique [58]. Cependant, les trop nombreux effets secondaires, notamment les effets psychodysléptiques de la kétamine en mélange racémique, ont amené à en réduire l'emploi pour l'anesthésie générale conventionnelle [59,60] alors qu'elle garde un intérêt indiscutable en pratique de guerre, dans les pays émergents, ou dans la prise en charge des brûlés graves [50]. À doses élevées, ses propriétés analgésiques semblent intéressantes, qu'elle soit administrée par voie sous-cutanée [61], intraveineuse [56,62,63], intramusculaire [64], ou pour l'énantiomère S(+) sans conservateur par voie péridurale [65,66]. Cependant, ces propriétés restent peu exploitables du fait d'une durée d'action brève et d'effets psychodysléptiques majeurs. Ce n'est que depuis ces 20 dernières années que les propriétés antihyperalgésiques de la kétamine ont été suspectées pour des doses beaucoup plus faibles. De nouvelles indications se sont alors révélées intéressantes pour s'opposer à l'hyperalgésie qui impliquait les récepteurs NMDA après utilisation de doses élevées d'opiacés lors d'une chirurgie importante. L'inhibition de cet état hyperalgésique mixte (traumatisme tissulaire chirurgical et utilisation d'opiacés à fortes doses en peropératoire) devrait donc permettre une amélioration clinique : moins de douleur, une plus faible consommation d'antalgique, et une meilleure récupération fonctionnelle postopératoire, comme cela a été déjà observé chez l'animal algique [34].

3.2. Mode d'action de la kétamine

Le déclenchement et le maintien de la sensibilisation à la douleur dépendent d'une part, de l'activation du récepteur NMDA et d'autre part, de l'amplitude et de la cinétique de l'influx calcique à travers ce récepteur canal. La kétamine, administrée à fortes comme à faibles doses dites « antihyperalgésiques », est une molécule antagoniste non compétitive des récepteurs NMDA de par son action sur le site phencyclidine. Elle modifie ainsi la fréquence et la durée d'ouverture du canal, ce qui module alors l'influx calcique intracellulaire et limite l'apparition d'une potentialisation à long terme et d'une sensibilisation des neurones concernés [57,67].

3.3. Approches expérimentales

Les études *in vitro* ou animales ont permis de mettre en évidence l'intérêt que pourrait avoir la kétamine comme d'autres antagonistes des récepteurs NMDA dans la limitation de la sommation temporelle des stimulations à haute fréquence [68–70] à l'origine des phénomènes de sensibilisation à la douleur [57]. Des résultats intéressants sur le réflexe de flexion (approche électrophysiologique chez l'animal vivant) ont aussi été rapportés chez le rat [71]. Cependant, l'intérêt d'une administration de kétamine pour prévenir le développement d'hyperalgésie et d'allodynie chez l'animal algique non exposé aux opiacés reste controversé. L'effet bénéfique de la kétamine dépend du modèle de douleur uti-

lisé chez l'animal. Ainsi, certaines études notaient un effet majeur de la kétamine racémique et de son énantiomère lévogyre S(+) administrés par voie intrathécale dans les douleurs inflammatoires [72,73]. L'intérêt de la kétamine ou d'autres antagonistes des récepteurs NMDA dans les douleurs de type neuropathique [74,75] ou incisionnel [76–78] reste plus controversé. Une étude récente a cependant mis en évidence un effet bénéfique d'une administration locale (avant lésion) de kétamine sur l'hyperalgésie consécutive à un modèle de brûlure chez le rat [79].

Si l'utilisation des antagonistes des récepteurs NMDA est sujet à controverses dans certains modèles d'animaux algiques pour réduire hyperalgésie et allodynie, il semble qu'elle le soit beaucoup moins lorsque de fortes doses de substances opiacées sont associées à la lésion douloureuse. En effet, de nombreux travaux expérimentaux ont démontré l'importance de l'hyperalgésie induite par les opiacés et la réversibilité de ces phénomènes lors de l'administration conjointe d'anti-NMDA comme la kétamine [37] ou le MK801 [31] chez un animal non algique. De même, chez ce type d'animal exempt de douleur, les antagonistes des récepteurs NMDA administrés à faibles doses ont permis une nette diminution voire une abolition de la tolérance aiguë à la morphine consécutive à l'utilisation de doses élevées d'opiacés [38,80–82]. L'adjonction de faibles doses d'antagoniste des récepteurs NMDA n'induit pas d'effet analgésique propre, mais améliore l'effet analgésique d'une substance opiacée [83].

Afin de se rapprocher au mieux des conditions cliniques, certaines études expérimentales se sont intéressées à l'animal traité à la fois par des opiacés et soumis à des douleurs de type inflammatoire ou incisionnel [34,35]. L'antagoniste des récepteurs NMDA se révélait capable de prévenir non seulement l'amplification de l'hyperalgésie due à l'administration de doses élevées d'opiacés, mais également la tolérance aiguë à la morphine. Cette différence en termes d'hyperalgésie et de tolérance aiguë à la morphine ne pouvait être corrélée à un effet analgésique propre de la kétamine pour deux raisons : la première est l'utilisation de faibles doses de kétamine reconnues comme non analgésiques chez le rat [35], la seconde est la différence d'hyperalgésie et de tolérance le lendemain de l'intervention, à distance des administrations de cet antagoniste des récepteurs NMDA [34].

D'autres approches expérimentales sur le volontaire sain ont démontré le rôle des antagonistes des récepteurs NMDA dans la limitation des hyperalgésies induites par une stimulation à haute fréquence [84–86]. Une étude récente notait l'inhibition de l'hyperalgésie induite par la kétamine dans un nouveau modèle de stimulation électrique chez le volontaire sain [87] ou après injection sous-cutanée de capsaïcine [88,89]. Un autre antagoniste des récepteurs NMDA, le dextrométorphan, s'est avéré efficace pour diminuer l'hyperalgésie secondaire après brûlure expérimentale [90,91].

Toujours chez le volontaire sain, certaines études ont évalué l'hyperalgésie induite par les opiacés. Une interaction synergique a ainsi été notée entre morphine et kétamine : la courbe de réponse du réflexe R(III) en fonction de l'intensité

du stimulus était significativement atténuée par la combinaison de kétamine et morphine, et non par l'administration isolée de l'une de ces drogues [92]. Il a aussi été démontré l'interaction positive entre agents anti-NMDA et opiacés [78] : l'administration de kétamine réduit l'hyperalgésie secondaire consécutive à un modèle de brûlure chez le volontaire et l'association kétamine–morphine permet une quasi totale disparition des phénomènes dits de « wind-up ».

Si plusieurs études ont rapporté, comme énoncé ci-dessus, le développement d'une tolérance aiguë aux effets analgésiques et une hyperalgésie prolongée après administration du rémifentanyl, un seul essai clinique chez le volontaire sain relatait l'action de la kétamine sur ces phénomènes [44,93]. Dans cet essai, la kétamine était administrée chez les volontaires à une concentration plasmatique cible de 50 ou 100 ng/ml, pour obtenir les effets anti-NMDA recherchés. Le rémifentanyl était administré à une concentration plasmatique de 0,05 ou 0,1 µg/kg par minute. La kétamine s'avérait alors capable d'améliorer l'effet analgésique du rémifentanyl, sans pour autant réduire significativement l'hyperalgésie induite par l'opiacé. La faible intensité du stimulus douloureux utilisé (réponse à une stimulation électrique et/ou pression mécanique) était probablement un facteur déterminant dans la mise en évidence de cette hyperalgésie qui n'apparaissait que lors des tests mécaniques. Les doses de rémifentanyl étaient aussi trop faibles pour induire une hyperalgésie cliniquement décelable chez l'homme [48]. Cette première étude chez le volontaire sain non algique présentait donc des résultats plus modestes que ceux rapportés chez l'animal algique ou non. De plus amples études chez le volontaire sain semblent donc nécessaires pour éclairer la controverse actuelle.

Ainsi, ces applications expérimentales chez l'animal comme chez le volontaire sain permettent d'envisager les bénéfices des antagonistes des récepteurs NMDA utilisés chez les patients opérés d'une chirurgie lourde avec de fortes doses d'opiacés. En effet, ces patients pourraient développer une moindre douleur postopératoire du fait de la diminution de l'hyperalgésie et de l'allodynie, ainsi qu'une moindre tolérance aiguë à la morphine.

3.4. Intérêt de la kétamine en période périopératoire

En pratique clinique, il est difficile de différencier la part d'hyperalgésie due au traumatisme de celle due aux opiacés. L'utilisation de kétamine a pour but de réduire cette hyperalgésie globale dont l'origine est mixte. Les différentes études réalisées jusqu'à ce jour ont évalué si la kétamine pouvait diminuer l'intensité de la douleur et la consommation de morphine postopératoires, retarder la première demande d'antalgiques, prévenir le développement d'une hyperalgésie secondaire, améliorer la réhabilitation postopératoire du patient, et enfin réduire les douleurs résiduelles à long terme. Ces différents critères d'efficacité de faibles doses de kétamine comme agent antihyperalgésique ne sont pas tous et toujours évalués dans les études réalisées. De même, le type de chirurgie, la

voie d'administration de la kétamine, ou le mode d'anesthésie associée diffèrent dans ces études. Cela rend donc complexe l'analyse des données actuelles. À la dose de 2 mg/kg en bolus intraveineux, la kétamine procure un effet antihyperalgésique évalué par des tests nociceptifs péricatricsiels [94]. Ce même effet antihyperalgésique existe aussi pour de faibles boli intraveineux peropératoires [30] (0,15 à 0,5 mg/kg) associés à de faibles doses continues per- et postopératoires administrées en pousse-seringue électrique (PSE) [28] (1 à 2 µg/kg par minute). Ces données confirment les approches expérimentales réalisées chez le volontaire sain [95]. L'hyperalgésie évaluée après néphrectomie était réduite par la kétamine administrée en per- (bolus) et postopératoire (PSE) durant trois jours [28]. D'autres études dans divers types de chirurgie notaient de la même façon que l'administration intraveineuse de faibles boli de kétamine en peropératoire (0,1 à 0,5 mg/kg) permettait une diminution des scores de douleur postopératoires et de la consommation d'antalgiques durant les premiers jours suivant l'intervention [30,96–103]. Cette même administration de kétamine en période périopératoire était capable d'améliorer la réalisation de la kinésithérapie postopératoire après chirurgie du genou, et donc la récupération fonctionnelle immédiate du patient [100,104]. Enfin, de faibles doses de kétamine (bolus initial puis PSE périopératoire) permettaient de réduire l'incidence des douleurs résiduelles à long terme, six mois après une chirurgie rectale pour néoplasie [30], confirmant ainsi le rôle potentiel des antago-

nistes des récepteurs NMDA dans la prévention des processus de sensibilisation à l'origine de douleurs chroniques postopératoires. Trois études ont testé l'intérêt que pourrait avoir une administration de kétamine limitée à la seule période postopératoire. Elles montrent une amélioration des scores de douleur postopératoires ainsi qu'une diminution des demandes d'antalgiques [97,105,106]. Cependant, une autre étude après chirurgie abdominale ne retrouvait pas d'intérêt à ces faibles doses prescrites seulement en postopératoire [107]. L'intérêt de la kétamine associée à une technique d'analgésie locorégionale est plus difficile à mettre en évidence. Ainsi, l'association kétamine et analgésie péridurale après chirurgie rénale se révélait inefficace [108]. Cette absence d'amélioration précoce par la kétamine pouvait s'expliquer sur le plan clinique par la très bonne qualité de l'analgésie péridurale seule. De plus, sur le plan neurobiologique, l'analgésie péridurale postopératoire inhiberait l'activation des récepteurs AMPA, ce qui par voie de conséquence prévient l'activation des récepteurs NMDA.

Plusieurs revues récentes ont été consacrées à la kétamine et sont résumées sur le Tableau 1. Ces revues n'ont considéré que les études avec score de qualité à 4 ou 5 selon l'échelle à cinq niveaux modifiée d'Oxford [109], ce qui correspond à nos études de niveaux 1 et 2 selon l'Anaes. Les modes d'administration sont multiples de même que les techniques d'analgésie associées. Dans le Tableau 1 n'ont été reprises, dans un objectif de simplification, que les études où la voie intravei-

Tableau 1

Principaux articles et méta-analyses consacrés à la kétamine à faibles doses par voie intraveineuse comme agent antihyperalgésique

Le mode d'administration intraveineux de la kétamine est détaillé pour chaque article de revue. Les doses varient d'une étude à l'autre et ne sont donc pas reportées dans ce tableau. Les critères de sélection des études cliniques dans ces articles de revue correspondent à des essais de niveaux 1 ou 2 selon les critères de l'Anaes

Auteurs [Référence]	Études retenues (n) (IV, faibles doses)	Mode d'administration/Études (n)	Études positives n, [Référence]	Études négatives n, [Référence]
Schmid et al. [67]	10	– Bolus IV/7 – Débit continu/6 – Kétamine + morphine PCA/7	9, [28,62,97,116–121]	1, [122]
Moiniche et al. [114]	8	Revue consacrée à la préemptive analgésie : teste la kétamine avant ou après l'acte douloureux/6	1, [123]	5, [100,124–127]
Subramaniam et al. [128]	28	– Bolus IV/11 – Débit continu + opioïdes IV/7 – Débit continu + opioïdes en péridural/4 – Kétamine + morphine en PCA/6	7, [96,99,100,104, 106,129,130] 5, [28,101,103, 105,125] 2, [102,132] 2, [97,133]	4, [124–126,131] 2, [110,122] 2, [30,108] 4, [107,134–136]
Mc Cartney [137]	16	– Bolus IV/10 – Débit continu/5	6, [100,104,138–141] 4, [28,94,123,142]	4, [96,120,124,126] 1, [110]
Elia et al. [143]	16 chez l'adulte 2 chez l'enfant	– Bolus/9 adultes + 2 enfants – Bolus + perfusion continue/6 – Bolus + perfusion continue + postopératoire/1	10, [96,99,100,104, 121,131,144–146] 5, [30,101,102,125, 129] 1, [125]	1, [124] 1, [110]
Himmelseher et Durieux [147]	16	– Bolus IV/5 – Bolus + perfusion continue/5 – Débit continu/4 – Bolus IV + PCA/2	13, [28,30,101–104,106, 133,135,148–150]	3 [108,110,124]

neuse était utilisée avec des posologies faibles de kétamine. Les diverses études intégrées à ces revues de la littérature s'adressent à des types de chirurgie très différents si bien qu'il est difficile de faire ressortir une attitude consensuelle quant à l'utilisation de kétamine à faibles doses. Toutefois, une majorité de ces études révèle un effet d'épargne morphinique postopératoire allant de 9 à 47 % [100,110]. Les études négatives se caractérisent plutôt par un type de chirurgie peu délabrant (appendicectomie [125], chirurgie ORL simple [126], laparoscopies [116,119], arthroscopie du genou [109]) ou par une analgésie postopératoire de très bonne qualité incluant les anesthésiques locaux [108]. Un simple bolus peropératoire semble suffisant pour les chirurgies mineures peu algiques alors qu'un débit continu per- et postopératoire semble nécessaire pour les chirurgies majeures très algiques. En revanche, dans toutes ces méta-analyses, la kétamine ne semblait pas capable de réduire significativement les effets secondaires induits par les opiacés utilisés en période postopératoire [128]. Cependant, une revue récente notait que les nausées et vomissements postopératoires étaient réduits (non significativement) de 23 à 14 % lorsque les patients avaient été traités par kétamine [128]. Prurit, sédation et hypoventilation et/ou dépression respiratoire postopératoires n'étaient pas (significativement) diminués par l'adjonction de kétamine en période périopératoire.

Le type d'anesthésie utilisé dans ces études peut représenter un facteur confondant supplémentaire pour l'interprétation des résultats. En effet, le protoxyde d'azote ou les halogénés ont possiblement des effets anti-NMDA [111,112] et leur utilisation dans certaines des études pourrait participer à ce résultat négatif quant à l'effet préventif de la kétamine à faibles doses. Les futurs protocoles de recherche clinique devront donc prendre en compte l'influence des agents anesthésiques utilisés en peropératoire sur le développement des douleurs et hyperalgésie afin de mieux évaluer l'effet préventif de la kétamine.

Pour la pratique clinique quotidienne, l'analyse de la littérature nous amène donc à proposer le schéma thérapeutique suivant en ce qui concerne l'utilisation de la kétamine en mélange racémique :

- pour les chirurgies à fort potentiel douloureux : bolus lent de 0,5 mg/kg après induction, si possible avant l'injection des opiacés, et avant l'incision, suivi par des injections intraveineuses itératives à intervalles de 30 minutes de 0,25 mg/kg ou une perfusion continue de 5 µg/kg par minute, et enfin 2 µg/kg par minute pendant les 48 heures postopératoires ;
- pour les chirurgies à potentiel douloureux faible : bolus intraveineux lent de 0,25 mg/kg, puis boli itératifs de 0,125 mg/kg peropératoires toutes les 30 minutes ou perfusion continue de 5 µg/kg par minute, sans relais postopératoire. L'arrivée prochaine de la S(+)-kétamine en France devra nous obliger à réduire nos posologies per- et postopératoires d'environ 70 % par rapport au mélange racémique actuellement utilisé.

4. Conclusion

La kétamine, molécule antagoniste des récepteurs NMDA, s'avère lorsqu'elle est administrée à faibles doses en périopératoire, particulièrement efficace pour limiter les phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie postopératoires, améliorant ainsi la qualité de l'analgésie, diminuant la consommation d'analgésiques, et limitant la tolérance aiguë à la morphine dans les suites opératoires. De rares effets psychodysléptiques sont cependant à noter.

À l'heure actuelle, un des défis de la recherche fondamentale dans le domaine de la douleur est sans nul doute la mise au point d'antagonistes des récepteurs NMDA qui seraient capables de s'opposer à leur activation pathologique sans altérer leur activation physiologique, limitant ainsi les effets secondaires de ces molécules. Avec la caractérisation et la localisation des différentes sous-unités qui composent les récepteurs NMDA, une nouvelle voie thérapeutique devrait voir le jour. En effet, il a été rapporté que l'administration d'antagonistes spécifiques de la sous-unité NR2B produisait moins d'effets secondaires en agissant plus spécifiquement sur les structures impliquées dans la transmission de l'influx nociceptif [113].

Par ailleurs, la modulation de l'activation des récepteurs NMDA fait appel à un grand nombre d'autres cibles pharmacologiques qu'il restera à évaluer en clinique humaine de façon plus approfondie, comme certains agents anesthésiques, le magnésium, certains régimes alimentaires modulant l'activité des récepteurs NMDA, mais aussi la place de l'anesthésie locorégionale [114].

Enfin, il apparaît aujourd'hui important d'évaluer chez l'homme les variations interindividuelles en ce qui concerne la capacité de chaque patient à développer une hypersensibilité à la douleur à la suite d'un acte chirurgical et son amplification par les stratégies antalgiques utilisées en périopératoire. Des résultats préliminaires chez le rat montrent en effet que si tous les animaux sont bien capables de développer une hypersensibilité à la douleur, certaines souches se révèlent particulièrement vulnérables (*résultats non publiés*). Une telle variabilité dans la vulnérabilité à la douleur existe probablement chez l'homme. Cela pourrait rendre compte de résultats parfois négatifs obtenus après administration de faibles doses de kétamine, dans la mesure où certains patients « peu vulnérables » seraient peu susceptibles de tirer bénéfice d'une telle thérapeutique antihyperalgésique. Il apparaît donc indispensable d'évaluer de manière rigoureuse la capacité de chacun des patients à développer une telle hypersensibilité à la douleur. Un test pharmacologique simple permettant de prédire le niveau de vulnérabilité à la douleur est actuellement en développement.

Références

- [1] McNally GP. Pain facilitatory circuits in the mammalian central nervous system: their behavioral significance and role in morphine analgesic tolerance. *Neurosci Biobehav Rev* 1999;23:1059–78.

- [2] Fields HL. Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *Prog Brain Res* 2000;122:245–53.
- [3] Fields HL, Basbaum A. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. 309–29.
- [4] Rothman RB. A review of the role of antiopioid peptides in morphine tolerance and dependence. *Synapse* 1992;12:129–38.
- [5] Cesselin F. Opioid and antiopioid peptides. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9:409–33.
- [6] Reeh PW. In: Urban L, editor. *Cellular mechanisms of sensory processing*. Berlin: Springer Verlag; 1994. p. 119–31 (79).
- [7] Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765–9.
- [8] Watkins LR, Maier SF. The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. *Annu Rev Psychol* 2000;51:29–57.
- [9]Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;52:259–85.
- [10] Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of Pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p. 243–57.
- [11] Meyer RA, Campbell JN. Myelinated nociceptive afferents account for the hyperalgesia that follows a burn to the hand. *Science* 1981;213:1527–9.
- [12] Meyer RA, Campbell JN, Raja SN. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1994. p. 13–44.
- [13] Andrew D, Greenspan JD. Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. *J Neurophysiol* 1999;82:2649–56.
- [14] Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1999;57:1–164.
- [15] Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001;413:203–10.
- [16] LaMotte RH, Lundberg LE, Torebjork HE. Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin. *J Physiol* 1992;448:749–64.
- [17] Yamamoto T, Yaksh TL. Studies on the spinal interaction of morphine and the NMDA antagonist MK-801 on the hyperesthesia observed in a rat model of sciatic mononeuropathy. *Neurosci Lett* 1992;135:67–70.
- [18] Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995;62:259–74.
- [19] Dingleline R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 1999;51:7–61.
- [20] Qian A, Johnson JW. Channel gating of NMDA receptors. *Physiol Behav* 2002;77:577–82.
- [21] Premkumar LS, Qin F, Auerbach A. Subconductance states of a mutant NMDA receptor channel kinetics, calcium, and voltage dependence. *J Gen Physiol* 1997;109:181–9.
- [22] Behe P, Stern P, Wyllie DJ, Nassar M, Schoepfer R, Colquhoun D. Determination of NMDA NR1 subunit copy number in recombinant NMDA receptors. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1995;262:205–13.
- [23] Kleckner NW, Dingleline R. Requirement for glycine in activation of NMDA-receptors expressed in *Xenopus oocytes*. *Science* 1988;241:835–7.
- [24] Collingridge GL, Lester RA. Excitatory amino acid receptors in the vertebrate central nervous system. *Pharmacol Rev* 1989;41:143–210.
- [25] McBain CJ, Mayer ML. *N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor structure and function. *Physiol Rev* 1994;74:723–60.
- [26] Woolf CJ. Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain* 1996;66:105–8.
- [27] Mendell LM, Wall PD. Responses of single dorsal cord cells to peripheral cutaneous unmyelinated fibres. *Nature* 1965;206:97–9.
- [28] Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:1124–32.
- [29] Ilkjaer S, Bach LF, Nielsen PA, Wernberg M, Dahl JB. Effect of preoperative oral dextromethorphan on immediate and late postoperative pain and hyperalgesia after total abdominal hysterectomy. *Pain* 2000;86:19–24.
- [30] De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. "Balanced analgesia" in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001;92:373–80.
- [31] Célèrier E, Laulin JP, Corcuff JB, Le Moal M, Simonnet G. Progressive enhancement of delayed hyperalgesia induced by repeated heroin administration: a sensitization process. *J Neurosci* 2001;21:4074–80.
- [32] Célèrier E, Laulin J, Larcher A, Le Moal M, Simonnet G. Evidence for opiate-activated NMDA processes masking opiate analgesia in rats. *Brain Res* 1999;847:18–25.
- [33] Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J, Malan Jr. TP, Porreca F. Mechanisms of opioid-induced pain and antinociceptive tolerance: descending facilitation and spinal dynorphin. *Pain* 2001;92:5–9.
- [34] Richebe P, Rivat C, Laulin JP, Maurette P, Simonnet G. Ketamine improves the management of exaggerated postoperative pain observed in perioperative fentanyl-treated rats. *Anesthesiology* 2005;102:421–8.
- [35] Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB, Celerier 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;96:381–91.
- [36] Mao J, Price DD, Mayer DJ. Thermal hyperalgesia in association with the development of morphine tolerance in rats: roles of excitatory amino acid receptors and protein kinase C. *J Neurosci* 1994;14:2301–12.
- [37] Célèrier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000;92:465–72.
- [38] 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;94:1263–9.
- [39] Laulin JP, Célèrier E, Larcher A, Le Moal M, Simonnet G. Opiate tolerance to daily heroin administration: an apparent phenomenon associated with enhanced pain sensitivity. *Neuroscience* 1999;89:631–6.
- [40] Brennan TJ, Vandermeulen EP, Gebhart GF. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 1996;64:493–501.
- [41] Laxenaire MC, Auroy Y, Clergue F, Pequignot F, Jouglu E, Lienhart A. Organisation et techniques de l'anesthésie. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998;17:1317–23.
- [42] Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* 1998;86:1307–11.
- [43] Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* 2003;106:49–57.
- [44] Koppert W, Angst M, Alsheimer M, Sittl R, Albrecht S, Schuttler J, et al. Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanyl in humans. *Pain* 2003;106:91–9.
- [45] Hood DD, Curry R, Eisenach JC. Intravenous remifentanyl produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg* 2003;97:810–5.
- [46] Schraag S, Checketts MR, Kenny GN. Lack of rapid development of opioid tolerance during alfentanil and remifentanyl infusions for postoperative pain. *Anesth Analg* 1999;89:753–7.
- [47] Chia YT, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth* 1999;46:872–7.

- [48] 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; 93:409–17.
- [49] Cazalaà JB. Aspects historiques de l'anesthésie intraveineuse et de la kétamine. In: Mion G, editor. *Kétamine*. Paris: Arnette; 2003. p. 1–8.
- [50] Mion G. *Kétamine*. Paris: Arnette; 2003.
- [51] Borgbjerg FM, Svensson BA, Frigast C, Gordh Jr. T. Histopathology after repeated intrathecal injections of preservative-free ketamine in the rabbit: a light and electron microscopic examination. *Anesth Analg* 1994;79:105–11.
- [52] Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, Mussini JM, Pinaud M, Souron R. Is ketamine or its preservative responsible for neurotoxicity in the rabbit? *Anesthesiology* 1993;78:109–15.
- [53] Schmid R, Koren G, Klein J, Katz J. The stability of a ketamine–morphine solution. *Anesth Analg* 2002;94:898–900.
- [54] Geisslinger G, Hering W, Thomann P, Knoll R, Kamp HD, Brune K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselective analytical method. *Br J Anaesth* 1993;70:666–71.
- [55] Geisslinger G, Hering W, Kamp HD, Vollmers KO. Pharmacokinetics of ketamine enantiomers. *Br J Anaesth* 1995;75:506–7.
- [56] Mathisen LC, Skjelbred P, Skoglund LA, Oye I. Effect of ketamine, an NMDA receptor inhibitor, in acute and chronic orofacial pain. *Pain* 1995;61:215–20.
- [57] Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple mechanisms of ketamine blockade of *N*-methyl-*D*-aspartate receptors. *Anesthesiology* 1997;86:903–17.
- [58] Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology* 2002;96:357–66.
- [59] Ghoneim MM, Hinrichs JV, Mewaldt SP, Petersen RC. Ketamine: behavioral effects of subanesthetic doses. *J Clin Psychopharmacol* 1985;5:70–7.
- [60] Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology* 1998;88:82–8.
- [61] Bristow A, Orlikowski C. Subcutaneous ketamine analgesia: postoperative analgesia using subcutaneous infusions of ketamine and morphine. *Ann R Coll Surg Engl* 1989;71:64–6.
- [62] Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O, Oye I. Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain* 1989;36:37–41.
- [63] Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981;53:27–30.
- [64] Dich-Nielsen JO, Svendsen LB, Berthelsen P. Intramuscular low-dose ketamine versus pethidine for postoperative pain treatment after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:583–7.
- [65] Naguib M, Adu-Gyamfi Y, Absood GH, Farag H, Gyasi HK. Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can Anaesth Soc J* 1986;33:16–21.
- [66] Islas JA, Astorga J, Laredo M. Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 1985;64:1161–2.
- [67] Schmid 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;82:111–25.
- [68] Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on *N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of postinjury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991;44:293–9.
- [69] Xu XJ, Zhang X, Hokfelt T, Wiesenfeld-Hallin Z. Plasticity in spinal nociception after peripheral nerve section: reduced effectiveness of the NMDA receptor antagonist MK-801 in blocking wind-up and central sensitization of the flexor reflex. *Brain Res* 1995;670:342–6.
- [70] Sorkin LS, Yaksh TL, Doom CM. Pain models display differential sensitivity to Ca^{2+} -permeable non-NMDA glutamate receptor antagonists. *Anesthesiology* 2001;95:965–73.
- [71] Hao JX, Sjolund BH, Wiesenfeld-Hallin Z. Electrophysiological evidence for an antinociceptive effect of ketamine in the rat spinal cord. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:435–41.
- [72] Yamamoto T, Shimoyama N, Mizuguchi T. The effects of morphine, MK-801, an NMDA antagonist, and CP-96,345, an NK1 antagonist, on the hyperesthesia evoked by carageenan injection in the rat paw. *Anesthesiology* 1993;78:124–33.
- [73] Klimscha W, Horvath G, Szikszay M, Dobos I, Benedek G. Antinociceptive effect of the S(+)-enantiomer of ketamine on carrageenan hyperalgesia after intrathecal administration in rats. *Anesth Analg* 1998;86:561–5.
- [74] Hartrick CT, Wise JJ, Patterson JS. Preemptive intrathecal ketamine delays mechanical hyperalgesia in the neuropathic rat. *Anesth Analg* 1998;86:557–60.
- [75] Mao J, Price DD, Hayes RL, Lu J, Mayer DJ, Frenk H. Intrathecal treatment with dextrophan or ketamine potently reduces pain-related behaviors in a rat model of peripheral mononeuropathy. *Brain Res* 1993;605:164–8.
- [76] Zahn PK, Brennan TJ. Lack of effect of intrathecally administered *N*-methyl-*D*-aspartate receptor antagonists in a rat model for postoperative pain. *Anesthesiology* 1998;88:143–56.
- [77] Zahn PK, Brennan TJ. Intrathecal metabotropic glutamate receptor antagonists do not decrease mechanical hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. *Anesth Analg* 1998;87:1354–9.
- [78] Pogatzki EM, Zahn PK, Brennan TJ. Effect of pretreatment with intrathecal excitatory amino acid receptor antagonists on the development of pain behavior caused by plantar incision. *Anesthesiology* 2000;93:489–96.
- [79] Oatway M, Reid A, Sawynok J. Peripheral antihyperalgesic and analgesic actions of ketamine and amitriptyline in a model of mild thermal injury in the rat. *Anesth Analg* 2003;97:168–73.
- [80] Kissin I, Bright CA, Bradley Jr. EL. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg* 2000;91:1483–8.
- [81] Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, Elliott KJ. Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. *Anesthesiology* 1996;85:1357–66.
- [82] Zhu H, Rockhold RW, Ho IK. The role of glutamate in physical dependence on opioids. *Jpn J Pharmacol* 1998;76:1–14.
- [83] Plesan A, Hedman U, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z. Comparison of ketamine and dextromethorphan in potentiating the antinociceptive effect of morphine in rats. *Anesth Analg* 1998;86:825–9.
- [84] Guirimand F, Dupont X, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans. *Anesth Analg* 2000;90:408–14.
- [85] 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;81:63–8.
- [86] Arendt-Nielsen L, Nielsen J, Petersen-Felix S, Schneider TW, Zbinden AM. Effect of racemic mixture and the S(+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain. *Br J Anaesth* 1996;77:625–31.
- [87] Koppert W, Dern SK, Sittl R, Albrecht S, Schuttler J, Schmelz M. A new model of electrically evoked pain and hyperalgesia in human skin: the effects of intravenous alfentanil, S(+)-ketamine, and lidocaine. *Anesthesiology* 2001;95:395–402.
- [88] Andersen OK, Felsby S, Nicolaisen L, Bjerring P, Jensen TS, Arendt-Nielsen L. The effect of ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin — a double-blind, placebo-controlled, human experimental study. *Pain* 1996;66:51–62.

- [89] Park KM, Max MB, Robinovitz E, Gracely RH, Bennett GJ. Effects of intravenous ketamine, alfentanil, or placebo on pain, pinprick hyperalgesia, and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects. *Pain* 1995;63:163–72.
- [90] 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;76:829–34.
- [91] Ilkjaer S, Dirks J, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB. Effect of systemic *N*-methyl-*D*-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 1997;79:600–5.
- [92] 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.
- [93] Luginbuhl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Modulation of remifentanyl-induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance by small-dose ketamine in humans. *Anesth Analg* 2003;96:726–32.
- [94] Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley Jr. EL, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994;78:205–9.
- [95] Warneke T, Stubhaug A, Jorum E. Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1997;72:99–106.
- [96] Roytblat L, Korotkoruchko A, Katz J, Glazer M, Greemberg L, Fisher A. Postoperative pain: the effect of low-dose ketamine in addition to general anesthesia. *Anesth Analg* 1993;77:1161–5.
- [97] Javery KB, Ussery TW, Steger HG, Colclough GW. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996;43:212–5.
- [98] Wong CS, Liaw WJ, Tung CS, Su YF, Ho ST. Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth* 1996;21:534–41.
- [99] Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CI, et al. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg* 1999;89:98–103.
- [100] Menigaux 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;90:129–35.
- [101] 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;95:103–8.
- [102] Karamaz A, Kaya S, Karaman H, Turhanoglu S, Ozyilmaz MA. Intraoperative intravenous ketamine in combination with epidural analgesia: postoperative analgesia after renal surgery. *Anesth Analg* 2003;97:1092–6.
- [103] Guillo N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Campion JP, Mallédant Y. The effects of small-dose ketamine on morphine consumption in surgical intensive care unit patients after major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2003;97:843–7.
- [104] Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Dupont X, Chauvin M. Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg* 2001;93:606–12.
- [105] Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL, Mertens E, Adriaenssens HF. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999;83:393–6.
- [106] 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.
- [107] 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;93:116–20.
- [108] Ilkjaer S, Nikolajsen L, Hansen TM, Wernberg M, Brennum J, Dahl JB. Effect of i.v. ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. *Br J Anaesth* 1998;81:707–12.
- [109] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17:1–12.
- [110] 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;94:981–6.
- [111] Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, Powell S, Dikranian K, Benshoff N, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 1998;4:460–3.
- [112] Hollmann MW, Liu HT, Hoemann CW, Liu WH, Durieux ME. Modulation of NMDA receptor function by ketamine and magnesium. Part II: interactions with volatile anesthetics. *Anesth Analg* 2001;92:1182–91.
- [113] Chizh BA, Dickenson AH, Wnendt S. The race to control pain: more participants, more targets. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:354–7.
- [114] Moyniche 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;96:725–41.
- [115] Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport* 2003;14:1–7.
- [116] Clausen L, Sinclair DM, Van Hasselt CH. Intravenous ketamine for postoperative analgesia. *S Afr Med J* 1975;49:1437–40.
- [117] Joachimsson PO, Hedstrand U, Eklund A. Low-dose ketamine infusion for analgesia during postoperative ventilator treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986;30:697–702.
- [118] Jahangir SM, Islam F, Aziz L. Ketamine infusion for postoperative analgesia in asthmatics: a comparison with intermittent meperidine. *Anesth Analg* 1993;76:45–9.
- [119] Owen H, Reekie RM, Clements JA, Watson R, Nimmo WS. Analgesia from morphine and ketamine. A comparison of infusions of morphine and ketamine for postoperative analgesia. *Anaesthesia* 1987;42:1051–6.
- [120] Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L, Gaumann D, Tassonyi E, Rifat KR. Sensory changes and pain after abdominal hysterectomy: a comparison of anesthetic supplementation with fentanyl versus magnesium or ketamine. *Anesth Analg* 1998;86:95–101.
- [121] Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma ML, Mainland PA, Gin T. Postoperative analgesic requirement after cesarean section: a comparison of anesthetic induction with ketamine or thiopental. *Anesth Analg* 1997;85:1294–8.
- [122] Edwards ND, Fletcher A, Cole JR, Peacock JE. Combined infusions of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients. *Anaesthesia* 1993;48:124–7.
- [123] Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997;84:1086–90.
- [124] Dahl V, Ermo PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg* 2000;90:1419–22.
- [125] Heinke W, Grimm D. Preemptive effects caused by coanalgesia with ketamine in gynecological laparotomies? *Anaesthesiol Reanim* 1999;24:60–4.
- [126] Mathisen LC, Aasbo V, Raeder J. Lack of preemptive analgesic effect of (R)-ketamine in laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:220–4.
- [127] Adam F, Libier M, Oszustowicz T, Lefebvre D, Beal J, Meynadier J. Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. *Anesth Analg* 1999;89:444–7.
- [128] Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;99:482–95.

- [129] Xie H, Wang X, Liu G, Wang G. Analgesic effects and pharmacokinetics of a low dose of ketamine preoperatively administered epidurally or intravenously. *Clin J Pain* 2003;19:317–22.
- [130] Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg* 2002;95:114–8.
- [131] Lehmann KA, Klaschik M. Lack of preemptive analgesic effect of low-dose ketamine in postoperative patients. A prospective, randomised double-blind study. *Schmerz* 2001;15:248–53.
- [132] 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;92:1624–30.
- [133] Unlugenc H, Ozalevli M, Guler T, Isik G. Postoperative pain management with intravenous patient-controlled morphine: comparison of the effect of adding magnesium or ketamine. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:416–19.
- [134] Murdoch CJ, Crooks BA, Miller CD. Effect of the addition of ketamine to morphine in patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 2002;57:484–8.
- [135] Burstal R, Danjoux G, Hayes C, Lantry G. PCA ketamine and morphine after abdominal hysterectomy. *Anaesth Intensive Care* 2001;29:246–51.
- [136] Hertcock T, Gilham MJ, Sleight J, Jones SF. In: The addition of ketamine to patient controlled morphine analgesia does not improve quality of analgesia after total abdominal hysterectomy. *Acute Pain*. 1999. p. 68–72.
- [137] McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of *N*-methyl-*D*-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004;98:1385–400.
- [138] Wong CS, Lu CC, Cherng CH, Ho ST. Preemptive analgesia with ketamine, morphine and epidural lidocaine prior to total knee replacement. *Can J Anaesth* 1997;44:31–7.
- [139] Lauretti GR, Azevedo VM. Intravenous ketamine or fentanyl prolongs postoperative analgesia after intrathecal neostigmine. *Anesth Analg* 1996;83:766–70.
- [140] Tanaka M, Sato M, Saito A, Nishikawa T. Reevaluation of rectal ketamine premedication in children: comparison with rectal midazolam. *Anesthesiology* 2000;93:1217–24.
- [141] Papaziogas B, Argiriadou H, Papagiannopoulou P, Pavlidis T, Georgiou M, Sfyra E, et al. Preincisional intravenous low-dose ketamine and local infiltration with ropivacaine reduces postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2001;15:1030–3.
- [142] Mortero RF, Clark LD, Tolan MM, Metz RJ, Tsueda K, Sheppard RA. The effects of small-dose ketamine on propofol sedation: respiration, postoperative mood, perception, cognition, and pain. *Anesth Analg* 2001;92:1465–9.
- [143] Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain — a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005;113:61–70.
- [144] Murray WB, Yankelowitz SM, le Roux M, Bester HF. Prevention of post-tonsillectomy pain with analgesic doses of ketamine. *S Afr Med J* 1987;72:839–42.
- [145] Ong EL, Osborne GA. Ketamine for co-induction of anaesthesia in oral surgery. *Ambul Surg* 2001;131–5.
- [146] Kakinohana M, Hasegawa A, Taira Y, Okuda Y. Preemptive analgesia with intravenous ketamine reduces postoperative pain in young patients after appendicectomy: a randomized control study. *Masui* 2000;49:1092–6.
- [147] Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005;102:211–20.
- [148] Kwok RF, Lim J, Chan MT, Gin T, Chiu WK. Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 2004;98:1044–9.
- [149] Snijdelaar DG, Cornelisse HB, Schmid RL, Katz J. A randomised, controlled study of perioperative low dose S(+)-ketamine in combination with postoperative patient-controlled S(+)-ketamine and morphine after radical prostatectomy. *Anaesthesia* 2004;59:222–8.
- [150] Argiriadou H, Himmelseher S, Papagiannopoulou P, Georgiou M, Kanakoudis F, Giala M, et al. Improvement of pain treatment after major abdominal surgery by intravenous S(+)-ketamine. *Anesth Analg* 2004;98:1413–8.