

M. CHAUVIN
Service d'Anesthésie
Réanimation
Hôpital Ambroise Paré
9 avenue Charles de Gaulle
92104 Boulogne Billancourt
Adresse email :
marcel.chauvin@apr.aphp.fr

La pharmacologie de la kétamine à doses faibles est très différente de celle des doses anesthésiques, dix fois plus fortes. A ces doses faibles, le kétamine se présente comme une substance antihyperalgésique avec un risque très faible d'effets psychodysléptiques. Cette caractéristique s'explique par l'inhibition des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qu'elle réalise. Les récepteurs NMDA sont en effet mis en jeu non seulement dans les douleurs chroniques type neuropathiques, mais aussi dans les douleurs aiguës de type inflammatoire. En effet, les influx nociceptifs périphériques sensibilisent le système nerveux central (SNC) par une dépolarisation prolongée de la membrane des neurones impliqués par la transmission thermo-algique, à l'origine d'activation de récepteurs comme les récepteurs NMDA et par suite d'une entrée intracellulaire de Ca^{++} qui génère des phénomènes d'activation cellulaire en cascades. La kétamine, en bloquant de manière non compétitive les récepteurs NMDA prévient ou antagonise partiellement ces phénomènes de sensibilisation à l'origine d'hyperalgésie. Ainsi, expérimentalement chez l'animal et chez l'homme, la kétamine inhibe la sommation temporelle des stimulations nociceptives à haute fréquence. Elle réduit également la composante centrale de la douleur inflammatoire. Ceci a été mis en évidence dans les modèles à la carragénine et dans la douleur postopératoire. Par opposition, les morphiniques, connus pour être de puissants inhibiteurs de la nociception, sont également capables d'induire une sensibilisation du SNC à l'origine d'une hyperalgésie, expliquée en partie par une activation des récepteurs NMDA via une protéine kinase C intraneuronale. La kétamine prévient en partie cet effet des morphiniques et, ainsi, augmente la puissance d'action des morphiniques et réduit le risque de tolérance aiguë morphinique.

Summary

Ketamine pharmacology differs according to the doses. At low doses, ketamine is an antihyperalgesic drug with a very low risk of psychopharmacologic effects. The reason is a N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor inhibition by ketamine. NMDA receptors are effectively involved not only in chronic pain such as neuropathic one, but also in acute pain such as inflammatory one. Indeed, peripheral nociceptive stimulation induces central nervous system (CNS) sensitization by a prolonged membrane depolarization of neurons implicated in thermo-algesic transmission, which contributes to increase Ca^{++} entry in cells and subsequently to cellular activation. Ketamine, by its non-competitive NMDA receptor antagonist properties, prevents or antagonizes central sensitization induced hyperalgesia. Thus, in experimental studies in animals and in humans, ketamine inhibits temporal summation of high frequency nociceptive stimulations. It reduces central component of inflammatory pain. This was observed in carragenine models and in postoperative pain. By contrast, opioids, well known to be strong inhibitors of nociception, are also able to induce SNC sensitization and hyperalgesia, partially explained by NMDA receptor activation via a neuronal protein kinase C. Ketamine prevents partially this effect of opioids and, thus, increases opioid potency and decreases acute opioid tolerance risk.

La kétamine est un vieil agent anesthésique général dont les effets résiduels psychodysléptiques ont limité les indications pour l'anesthésie à certaines circonstances cliniques bien précises (urgence, anesthésie pédiatrique, anesthésie pour chirurgie « de surface »). Néanmoins, ses propriétés analgésiques obtenues à des doses dix fois plus faibles que les doses anesthésiques et expliquées par l'inhibition des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au niveau du système nerveux central ont réactualisé récemment l'intérêt clinique de cette substance et ouvert la voie au développement d'une nouvelle classe de médicaments analgésiques¹ : les antagonistes NMDA.

Kétamine : molécule antihyperalgésique et non véritablement analgésique

Quelques études cliniques, certaines déjà anciennes, ont évalué l'intérêt analgésique de la kétamine sur des douleurs expérimentales ou cliniques de type « excès de nociception ». Clements et Nimmo (2) ont mis en évidence une action antinociceptive de 2 doses de kétamine par voie IV (0,125 et 0,250 mg/kg) chez des volontaires. L'action antinociceptive apparaissait rapidement dès 5 min, mais était très courte, elle avait disparu dès la 10^{ème} min. Dans cette même étude, les auteurs avaient parallèlement effectué une étude pharmacocinétique et avait évalué à 100 ng/ml le seuil minimal analgésique, la concentration minimale anesthésique étant comprise entre 600 et 1000 ng/ml. Sur des douleurs postopératoires après extraction dentaire, d'autres auteurs (3) avaient obtenu un effet analgésique intense et rapide avec une dose IV de 0,3 mg/kg de kétamine mais ici encore de durée courte, n'excédant pas 40 à 50 min au maximum. Les effets indésirables pour cette dose avaient été des vertiges et des troubles visuels avec une sensation de flottement ou de troubles de la perception sans hallucinations. Les patients étaient, néanmoins tous orientés, coopérants et capables d'utiliser une échelle visuelle analogique (EVA). La naloxone n'avait pas permis d'antagoniser l'action de la kétamine. Des résultats identiques ont été retrouvés dans une étude plus récente pour le même type de chirurgie avec une dose IM de 0,8 mg/kg de kétamine racémique (4). L'efficacité analgésique avait été marquée mais ne dépassait pas 80 min. Par voie péridurale, les études rapportent des résultats contradictoires (5-8). Seule la kétamine sans conservateur peut être administrée par voie périmédullaire (9), puisque le solvant de la kétamine commercialisée en France, le chlorobutanol, est neurotoxique (10). La kétamine commercialisée en France est donc formellement contre-indiquée pour les voies périmédullaires.

Cette très faible activité analgésique de la kétamine est confirmée par les études mesurant les seuils nociceptifs chez les volontaires. 0,15 mg/kg de kétamine IV ne modifient ni le seuil ni le gain

du réflexe nociceptif de flexion (réflexe RIII), par contre ils inhibent la sommation temporelle (dit « wind-up ») d'une stimulation électrique à haute fréquence (11).

En fait, des études *in vitro* ont montré que la kétamine a un mécanisme d'action antinociceptif très particulier en bloquant le canal du récepteur NMDA par liaison au site de reconnaissance phencyclidine (PCP) du récepteur 12. Il s'agit donc d'un antagonisme NMDA non compétitif. L'isomère S⁺ a une affinité plus grande que l'isomère R⁻ et exposerait ainsi à moins d'effets indésirables mais la kétamine disponible en France est une forme racémique. Les autres mécanismes d'action (fixation sur les récepteurs morphiniques, effet stabilisant de membrane, effet monoaminergique, effet anti-cholinergique, blocage des canaux calciques) ne concernent pas les doses analgésiques entre 0,1 et 0,5 mg/kg (13).

Or les récepteurs NMDA ne sont surtout mis en jeu qu'en cas de stimulation répétitive à haute fréquence à l'origine d'une sommation temporelle, et dans les états d'hyperalgésie. De nombreux travaux chez l'animal ont montré que les bloqueurs des récepteurs NMDA diminuaient la sommation temporelle des stimulations électriques à haute fréquence (14, 15). D'autres auteurs avaient retrouvé des résultats identiques chez des volontaires soumis à une stimulation électrique à haute fréquence (11,16). Un travail expérimental plus ancien (17) avait montré une inhibition du wind-up par l'application iontophorétique de kétamine tandis que les morphiniques à doses modérées étaient sans effet sur la sommation temporelle. Les bloqueurs NMDA diminuent également l'hyperesthésie du test à la carragénine chez l'animal (18,19) ou l'état d'hyper sensibilité produit par des stimulations répétitives (20). Chez l'homme, la kétamine réduit l'hyperalgésie secondaire produite par la capsaïcine (21, 22). Des résultats identiques ont été retrouvés sur des lésions de brûlures (23,24) et pour d'autres antagonistes NMDA non compétitifs comme le dextrométorphan (25). La kétamine s'est montrée, par ailleurs, efficace pour diminuer les douleurs ischémiques (26) ainsi que les douleurs neurogènes périphériques (27-29) ou centrales (30-33). Les récepteurs glutaminergiques sont, en effet, impliqués dans la genèse de certaines douleurs de type neuropathique.

Kétamine : cofacteur d'une analgésie multimodale

L'association kétamine–morphine est particulièrement intéressante. Expérimentalement il a été montré que la kétamine potentialise l'effet antinociceptif de la morphine et atténue les phénomènes de tolérance aiguë morphinique. De faibles doses de morphine et de bloqueurs NMDA qui n'ont pas d'effet sur le wind-up (34) ou sur l'expression C Fos de l'inflammation à la

carragénine (35), produisent une action marquée quand elles sont associées. Une supra-additivité marquée a été retrouvée entre la kétamine et la morphine dans un test orofacial à la capsaïcine chez le rat par la méthodologie des isobogrammes (36). Nous avons mis en évidence, sur un réflexe des fibres C chez le rat, qu'une faible dose de kétamine ne modifie pas le réflexe quand elle est administrée isolément mais, diminue les doses efficaces de sufentanil (37). Chez le volontaire sain, la kétamine et la morphine en association, abolissent le phénomène de « wind-up », tandis qu'ils n'ont pas d'effet quand elles sont administrées isolément (38). Nous avons observé les mêmes types de résultats sur les courbes de recrutement du réflexe RIII (39).

Les bloqueurs NMDA ont également l'intérêt de prévenir et/ou de retarder la tolérance morphinique (40-42). En effet, le système glutaminergique est impliqué dans ce phénomène (41,42) et notamment dans la tolérance aiguë (43,44). Cette tolérance aiguë morphinique s'associe à une allodynie retardée d'autant plus profonde et prolongée que la dose du morphinique est élevée (45), elle est prévenue par une préadministration d'un bloqueur NMDA (43-46). via une phosphorylation des récepteurs NMDA (47) différents enzymes dont NO et la cyclooxygénase de type 2 (COX2) monoxyde d'azote (O) et de prostaglandines (48,49) Par ailleurs, l'excès de intracellulaire agit sur le génome neuronal en créant la surexpression de protooncogènes (C Fos, C Jun) avec la production de substances qui créent une excitabilité du SNC comme la dynorphine. d'événements

és, comme le confirme l'observation d'utilisant du 50 Dans un travail récent, nous avons matérialisé cette hyperalgésie par la mise en évidence d'un accroissement de la zone d'hyperalgésie péricicatricielle à une stimulation provoquée mécanique de type statique utilisant les filaments de von Frey (51). Ces états d'hyperalgésie après rémifentanil sont apparus après l'administration peropératoire de doses fortes de rémifentanil (50,51). Par contre, Nous avons trouvé qu'une dose faible de kétamine peropératoire (bolus de 0,15 mg/kg suivi d'une perfusion de 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) permettait de réduire la consommation de rémifentanil peropératoire et de morphine postopératoire dans la chirurgie colorectale par laparotomie (52). Elle abolissait également l'augmentation de la surface d'hyperalgésie péricicatricielle observée après des doses fortes de rémifentanil peropératoire (51).

Dans une autre travail (53), la kétamine administrée à la dose de 2 mg/kg en peropératoire a permis de réduire l'hyperalgésie qui s'était installée sur une cicatrice d'hystérectomie. Ce travail est l'un des premiers publiés qui trouvait un effet prolongé, encore présent à la 48^{ème} heure, d'une dose unique de kétamine administrée en peropératoire.

Nous avons noté (54) qu'une dose de 0,15 mg/kg de kétamine administrée en peropératoire d'une chirurgie pour ligamentoplastie s'accompagnait d'une réduction de 50% de la consommation

de morphine en PCA durant les premières 24 heures comparée à celle d'un groupe placebo, et que les niveaux de douleur ainsi que les besoins supplémentaires de morphine durant la séance de kinésithérapie du lendemain matin étaient diminués avec un angle de flexion plus important. En postopératoire de lombotomie, Stubhaug et al (55) ont constaté que la perfusion de kétamine peropératoire puis durant 3 jours ($2 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ durant 24h puis $1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ durant les 48h suivantes), permettait de réduire la zone d'hyperalgésie autour de la cicatrice, cet effet persistait au 7^{ème} jour postopératoire. D'autres travaux ont montré que la seule administration peropératoire de kétamine (bolus de 0,15 à 0,5 mg/kg suivi d'une perfusion de 2 à $4 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) permet de prévenir en partie l'hyperalgésie postopératoire de manière prolongée sur plusieurs jours (56-60). L'association kétamine (0,5 mg) et morphine (0,5 mg) par bolus en PCA (61) est une autre alternative intéressante d'administration de la kétamine, afin de diminuer les besoins en morphiniques. Un travail plus récent a cependant rapporté des résultats négatifs (62).

Par ailleurs, les bénéfices de ces faibles doses de kétamine ne s'associent pas à des effets indésirables type dysphorie, retard de réveil, nausées, vomissements, ou majoration de l'effet dépresseur respiratoire des morphiniques (63). Nous n'avons pas constaté de perturbations de tests psychomoteurs et de mémorisation immédiate (51). De nombreuses autres études ont démontré cet effet d'épargne morphinique de la kétamine associée à une potentialisation durant la période postopératoire (64-68). Dans une revue générale analysant 28 publications de niveau 1 (essais contrôlés, randomisés, prospectifs, en double aveugle avec mesures des scores de douleur) parus entre 1966 et 1998, Schmid et al (1) notaient que l'efficacité analgésique de la kétamine dépend du débit de perfusion, de la dose de charge initiale et de l'association à un morphinique. Il semblait, notamment, que la kétamine n'exerce aucun effet analgésique ou d'épargne morphinique quand la perfusion n'est pas précédée d'une dose de charge (1). D'autres métaanalyses (69-71) sont parues depuis l'analyse de Schmid et al (1). Il ressort qu'en dépit d'études négatives, la kétamine à dose faible administrée en peropératoire avec éventuellement un relais postopératoire dans certaines chirurgies majeures permet de prévenir la sensibilisation centrale induite par la chirurgie et/ou les morphiniques (69). Elle exerce ainsi une prévention de douleur postopératoire avec une durée d'action qui dépasse celle de l'effet pharmacologique (plus de 5 demi-vies) (69). L'effet analgésique prolongé que nous avons trouvé en postopératoire de chirurgie du genou avec une amélioration des angles de flexion durant les séances de kinésithérapie est en faveur de ce concept (54,72,73). Cette amélioration de l'efficacité de la kinésithérapie postopératoire participe au raccourcissement de la convalescence dans cette chirurgie (73).

La kétamine par voie IV a également été montrée capable de prolonger un bloc anesthésique local (74). Elle augmente également l'analgésie procurée par les AINS (72).

L'utilisation de la kétamine à dose faible est également particulièrement intéressante chaque fois qu'existe ou se développe un état de tolérance morphinique. Ce peut être le cas d'une résistance à une titration IV de morphine (75,76), ou de l'apparition en quelques jours d'une escalade dans les doses de morphinique pour soulager un patient en réanimation (77). De tels états de tolérance morphinique peuvent également apparaître en cas de traitement chronique par la morphine et sont efficacement contrôlés par l'utilisation de ces doses faibles de kétamine (78). Les patients héroïnomanes sont particulièrement hyperalgésiques en postopératoire et leur douleur est mal soulagée par la morphine. L'association de la kétamine à la morphine est, ici aussi, particulièrement indiquée (79). Peu d'études contrôlées et prospectives ont été réalisées en réanimation. Néanmoins, le recours à des doses faibles de kétamine chez des patients recevant des morphiniques semble augmenter la puissance morphinique et procure une épargne morphinique (80).

En conclusion, de nombreux arguments scientifiques, sont en faveur de et plus spécifiquement des doses faibles de kétamine Dans le traitement de la douleur postopératoire, l'association de la kétamine IV aux AINS, morphiniques et/ou à une analgésie locorégionale, dans le cadre d'une analgésie multimodale, permet de mieux contrôler la composante hyperalgésique. Les doses antihyperalgésiques de kétamine sont faibles, 10 fois inférieures aux doses anesthésiques. L'administration peut se limiter à la période opératoire et l'effet persister plusieurs heures après son arrêt. Mais, il est aussi possible de prolonger son administration sur les deux à trois premiers jours postopératoires dans les chirurgies majeures où la composante hyperalgésique, authentifiée par la sévérité de la douleur provoquée, est importante. Dans ce cas, la surveillance clinique doit comprendre également celle des manifestations psychodysléptiques, qui sont rares avec les doses faibles de kétamine.

Bibliographie

1. 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.
2. Clements JA, Nimmo WS. Pharmacokinetics and analgesic effect of ketamine in man. *Br J Anaesth* 1981;53:27-30.
3. Maurset A, Skoglund LA, Hustveit O, Oye I . Comparison of ketamine and pethidine in experimental and postoperative pain. *Pain* 1989;36:37-41.
4. 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.
5. Islas JA, Astorga J, Laredo M. Epidural ketamine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 1985;64:1161-2.
6. Naguib M, Adu-Gyamfi T, Faraz h, Gyasi HK. Epidural ketamine for postoperative analgesia. *Can Anaesth Soc J*, 1986;33:16-21.
7. Ravat F, Dorne R, Baechle JP, Beaulaton A, Lenoir B, Leroy P, Palmier B. Epidural ketamine or morphine for posoperative analgesia. *Anesthesiologie* 1987;66:819-22.
8. Kawana Y, Hironobu S, Shimada H, Fujita N, Ueda Y, Hayashi A, Araki Y. Epidural ketamine for postoperative pain relief after gynecologic operations : a double blind study and comparison with epidural morphine. *Anesth Analg* 1987;66:735-8.
9. Borgbjerg FM, Svensson BA, Frigast C, Gordh T. Histopathology after repeated intrathecal injections of preservative-free ketamine in the rabbit : a light and electon microscopic exmination. *Anesth Anlg* 1994;79:105-11.
10. Malinovsky JM, Lepage JY, Cozian A, Mussini JM, Pinaudt M, Souron R. Is ketamine or its presevative responsible for neurotoxicity in the rabbit ? *Anesthesiology* 1993;78:109-15.
11. 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.
12. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine : teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998;87:1186-93.
13. Orser VA, Pennefather PS, MacDonald JF. Mutiple mechanisms of ketamine blockade of N-methy-D-aspartate receptors. *Anesthesiology* 1997;86:903-17.

14. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation ; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*, 1991;44:293-9.
15. Xu XJ, Zhang X, Hökfelt 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.
16. 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.
17. Davies SN, Lodge D. Evidence for involvement of N-methylaspartate receptors in « wind-up » of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res* 1987;424:402-6.
18. 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 carrageenan injection in the rat paw. *Anesthesiology* 1993;78:124-33.
19. 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.
20. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg* 2003;97:1108-16.
21. 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 – double-blind, placebo-controlled, human experimental study. *Pain* 1996;66:51-62.
22. Park KM, Max MB, Robinovitz E, Gracely RH, Bennett G. 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.
23. 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.
24. Warncke 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.
25. Ilkjaer S, Dirks J, Brennum J, Wernberg M. and 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.

26. Persson J, Hasselström J, Wiklund B, Heller A, Svensson JO, Gustafsson LL. The analgesic effect of racemic ketamine in patients with chronic ischemic pain due to lower extremity arteriosclerosis obliterans. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:750-78.
27. 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.
28. Eide PK, Stubhaug A, Oye I, Breivik H. Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain* 1995;61:221-8.
29. Hartrick CT, Wise JJ, Patterson JS. Preemptive intratecal ketamine delays mechanical hyperalgesia in the neuropathic rat. *Anesth Analg* 1997;86:557-60.
30. Miion G, Rutimann M, Daniel L. Kétamine à doses infra-anesthésiques pour le traitement d'une douleur de type neuropathique. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997;16:81-2.
31. Backonja M, Arndt G, Gombar KA, Check B, Zimmermann, M.. Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study [published erratum appears in *Pain* 1994 Sep;58(3):433], *Pain* 1994;56:51-7.
32. Eide PK, Stubhaug A, Stenehjem AE. Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation, *Neurosurgery* 1995;37:1080-7.
33. Wood T, Sloan R. Successful use of ketamine for central pain. *Palliative Medicine* 1995;11:57-8.
34. Chapman V, Dickenson AH. The combination of NMDA antagonism and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain Res* 1992;573:321-3.
35. Honoré P, Chapman V, Buritova J, Besson JM. Concomitant administration of morphine and an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist profoundly reduces inflammatory evoked spinal c-fos expression. *Anesthesiology* 1996;85:150-60.
36. Alvarez P, Saavedra G, Hernandez A, Paeile C, Pelissier T. Synergistic antinociceptive effects of ketamine and morphine in the orofacial capsaicin test in the rat. *Anesthesiology* 2003;99:969-75.
37. Adam F, Gairard AC, Chauvin M, Le Bars D, Guirimand F. Effect of sufentanil and NMDA antagonists on a C-bibre reflex in the rat. *Br J Pharmacol* 2001;133:1013-22.
38. Schulte H, Sollevi A, Segerdahl M. The synergistic effect of combined treatment with systemic ketamine and morphine on experimentally induced windup-like pain in humans. *Anesth Analg* 2004;98:1574-80.

39. 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.
40. Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, Elliott KJ Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. *Anesthesiology* 1996;85:1357-66.
41. Inturrisi CE. Preclinical evidence for a role of glutamatergic systems in opioid tolerance and dependence. *Seminars in Neuroscience* 1997;9:110-19.
42. Zhu H, Rockhold RW, Ho IK. The role of glutamate in physical dependence on opioids. *Jpn J Pharmacol* 1998;76:1-14.
43. Larcher A, Laulin JP, Celerier E, Le Moal M, Simonnet G. Acute tolerance associate with a single opiate administration : involvement of N-methyl-D- aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience* 1998;84:583-9.
44. Kissin I, Bright CA, Bradley 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.
45. Célèrier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, Simonnet G. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats. *Anesthesiology* 2000 ;92 :465-72.
46. Richebé 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.
47. Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB, Célèrier E, Pain L, Simonnet G. Fentanyl enhancement of carrageenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats. *Anesthesiology* 2002;96:381-91.
48. Chen Li, Huang LYM. Sustained potentiation of NMDA receptor-mediated glutamate responses through activation of protein kinase C by a μ opioid. *Neuron* 1991;7:319-26.
49. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance : a current view of their possible interactions. *Pain* 1995;62 :259-74.
50. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance :intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93:409-17.
51. Joly V, Richebé P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, Chauvin M. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;103:147-55.
52. Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, Simonnet G, Chauvin M. Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with low-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002;95:103-8..

53. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EL, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg* 1994;78:205-9.
54. 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.
55. 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.
56. Choe H, Choi YS, Kim YH, Ko SH, Choi HG, Han YJ, Song HS. Epidural morphine plus ketamine for upper abdominal surgery: improved analgesia from preincisional versus postincisional administration. *Anesth Analg* 1997;84:560-3.
57. Fu ES, Miguel R, Scharf JE. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997;84:1086-90.
58. Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy. *Anesthesiology* 2000;92:1624-30.
59. Wu CT, Yeh CC, Yu JC, Lee MMS, Tao PL, Ho ST, Wong CS. Pre-incisional epidural ketamine, morphine and bupivacaine combined with epidural and general anaesthesia provides pre-emptive analgesia for upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:63-8.
60. De Koch M, Lavand'homme P, Waterloos H. « Balanced analgesia » in the perioperative period : is there a place for ketamine ? *Pain* 2001;92:373-80.
61. 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.
62. 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.
63. Bourke DL, Malit LA, Smith TC. Respiratory interactions of ketamine and morphine. *Anesthesiology* 1987;66:153-6.
64. 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.
65. 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.

66. Chia YY, Liu K, Liu YC, Chan HC, Wong CS. Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg* 1998 ;86:1245-9.
67. Adriaenssens G, Vermeyen M, Hoffmann VLH, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine : effect of adding morphine. *Br J Anaesth* 1999;83:393-6.
68. Suzuki M, Tsueda K, Lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CI, Sheppard RA.. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient surgery. *Anesth Analg* 1999;89:98-103.
69. McCartney CJL, Sinha A, Katz JK. A qualitative systemic review of the role of N-Methyl-D-Aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004;98:1385-400.
70. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systemic review; *Anesth Analg* 2004;99:482-95.
71. Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005;102:211-20.
72. 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.
73. Adam F, Chauvin M, Du Manoir B, Langlois M, Sessler DI, Fletcher D. Small-dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2005;100:475-80.
74. Azevedo VMS, Lauretti GR, Pereira NL, Reis MP. Transdermal ketamine as an adjuvant for postoperative analgesia after abdominal gynecological surgery using lidocaine epidural block. *Anesth Analg* 2000;91:1479-82.
75. 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.
76. Kapfer B, Alfonsi P, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2005;100:169-74.
77. Eilers H, Philip LA, Bickler PE, McKay WR, Schumacher MA. The reversal of fentanyl-induced tolerance by administration of "small-dose" ketamine. *Anesth Analg* 2001;93:213-4.
78. Sator-Katzenschlager SS, Deusch E, Maier P, Spacek A, Kress HG. The long-term antinociceptive effect of intrathecal S(+)-ketamine in a patient with established morphine tolerance. *Anesth Analg* 2001;93:1032-4.

79. Haller G, Waeber JL, Infante NK, Clesthesiology 2002;96:1265-6.

Guillou N, Tanguy M, Seguin P, Branger B, Champion 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.