



Intérêt de la kétamine en chirurgie abdominale majeure

(Etude contrôlée, randomisée, double aveugle, multicentrique)

F. AOUNE ,S.Benbernou,S.Iles ,M ,R.Mohamed ,A.Benlaledj, M,B. Benkada ,A .Hadj Brahim,H. Djebli

Résumé :

La DPO de la chirurgie abdominale majeure par laparotomie est qualifiée de sévère, elle associe également des phénomènes de sensibilisation Périphérique et centrale définissant l'hyperalgésie primaire et secondaire respective et des phénomènes d'allodynie.

L'administration péripératoire des substances antihyperalgésiques et la réduction de l'utilisation des opioïdes en peropératoire dans un protocole d'anesthésie et d'analgésie multimodale a fait l'objet de nombreuses études.

La lidocaïne IV, la kétamine ont été étudiées soit indépendamment ou par comparaison dans plusieurs études sur la réduction de la consommation de la morphine en postopératoire et les scores de la DPO.

L'objectif de cette est d'évaluer et de comparer l'effet de l'ajout de la kétamine à la xylocaïne IV par rapport à l'utilisation de la lidocaïne seule.

On a mené une étude prospective, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique menée au service de chirurgie générale de l'hôpital public de Mostaganem représentant le centre 1 et le centre hospitalo-universitaire représentant le centre2 en Algérie,elle a été réalisée sur une période de deux ans allant de Mars 2017 à Mars 2019, 84 patients ont été opérés pour une chirurgie abdominale majeure par laparotomie comparant deux groupes de patients.

Le groupe P1 (n=43) a reçu un bolus de lidocaïne IV (bolus +perfusion continue)et le groupe P2 (n=41) a reçu en plus de la lidocaïne, de la kétamine (bolus +perfusion continue),

Une analgésie supplémentaire a été assurée par le paracétamol IV et de la néfopam (ACUPAN) et de la morphine titrée pour arriver à l'objectif analgésique(EN \leq 3).

Les données recueillies sur la consommation de la morphine 24h après la chirurgie et les scores de DPO à la toux et au repos à différents temps postopératoires sur l'échelle numérique (EN).

La consommation de morphine au cours des premières 24 heures était réduite dans les deux groupes mais significativement plus faible dans le groupe P2 avec des scores de DPO au repos et à la mobilisation plus faible (P < 0.001).

Les résultats obtenus ont clairement démontré que l'ajout de la kétamine à la xylocaïne entraîne une épargne très importante en morphiniques 24 heures après la chirurgie dans une stratégie d'analgésie multimodale et réduisait de façon très importante les scores de la DPO dans les conditions statiques et dynamiques

Introduction

La douleur postopératoire est une douleur de type inflammatoire qui peut associer des lésions nerveuses[1]

La DPO de la chirurgie abdominale majeure est définie sévère, elle n'est pas uniquement le résultat d'un excès de nociception par la lésion des viscères, des muscles et de la peau, elle associe également des phénomènes de sensibilisation Périphériques et centrales

La sensibilisation périphérique correspond à l'inflammation au niveau de la lésion et l'hyperalgésie ainsi produite est dite **hyperalgésie primaire**[2].

La sensibilisation centrale correspond à un état d'hyperexcitabilité des neurones nociceptifs

Spinaux et supra spinaux dont les mécanismes sont très semblables à ceux des douleurs neuropathiques et l'hyperalgésie ainsi produite est dite **hyperalgésie secondaire**[2].

Les morphiniques utilisés dans la période périopératoire viennent amplifier cette hyperalgésie déjà induite par l'acte chirurgical en particulier chez les sujets douloureux chroniques[3].

L'hyperalgésie primaire et secondaire se traduit cliniquement par des DPO très intense entraînant une surconsommation de la morphine en postopératoire augmentant leurs effets secondaires (nausées et des vomissements, sédation, iléus, confusion / délire, dépression respiratoire, immunodépression) retardant ainsi la réhabilitation de l'opéré[4].

La prévention de cette hyperalgésie postopératoire par l'administration périopératoire des substances antihyperalgésiques et la réduction de l'utilisation des opioïdes en périopératoire dans un protocole d'anesthésie et d'analgésie multimodale a fait l'objet de nombreuses études[5].

L'administration périopératoire de la lidocaïne IV a été l'objet de nombreuses études étudiées et qui a confirmé son bénéfice en chirurgie abdominale notamment la chirurgie colorectale[6].

La lidocaïne IV, la kétamine ont été étudiées soit indépendamment ou par comparaison dans plusieurs études sur la réduction de la consommation de la morphine en postopératoire et les scores de la DPO.

Les objectifs de l'étude

Evaluer et comparer l'effet de la perfusion péripéritaire de la lidocaine IV et de la kétamine combinée par rapport à la perfusion de la lidocaine IV seule sur :

- La consommation d'opioïdes postopératoire jusqu'à 24 h postopératoire
- Les scores de la DPO jusqu'à 48 heures postopératoires (toux et repos)

But de l'étude

Optimiser la prise en charge de l'analgésie postopératoire en chirurgie abdominale par une meilleure prévention de l'hyperalgésie postopératoire et mettre en place un nouveau protocole anesthésique et analgésique.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique menée au service de chirurgie générale de l'hôpital public de Mostaganem (bloc opératoire central) représentant le centre 1 et le centre hospitalo-universitaire d'Oran représentant le centre 2 en Algérie, elle a été réalisée sur une période de deux ans allant de Mars 2017 à Mars 2019, 84 patients ont été opérés pour une chirurgie abdominale majeure carcinologique et non carcinologique dont la voie d'abord était par laparotomie médiane sous ou sus ombilicale, transverse ou oblique très pourvoyeuse de douleur postopératoire intense.

Critères d'inclusion

Patient adulte >16 ; Informé et consentant ; Classe ASA I, II et III (American Society of Anesthesiology) ; Opéré d'une chirurgie abdominale majeure par laparotomie sous anesthésie générale dont la durée dépasse deux heures.

Critères de non inclusion

La grossesse ou l'allaitement ; Un désordre psychique ou non coopération des patients ; Une reprise chirurgicale ; Une chirurgie d'urgence ; patients ASA IV, V et VI dont l'espérance de vie post chirurgicale est inférieure à 24 heures ; patients présentant une contre-indication à l'utilisation de la lidocaine IV (allergie au produit porphyrie récurrentes, épilepsie non contrôlée, hémodynamique instable, trouble de la conduction auriculo-ventriculaire (BAV) avec indication de pace MAKER ; patients ne désirant pas participer à l'étude, soit qu'ils ne comprennent pas le principe de l'échelle numérique ou ils ne savent pas compter de 0 à 10 ; patients présentant une contre-indication à la kétamine (allergie au produit, HTA non contrôlée, insuffisance cardiaque sévère, troubles cognitifs préopératoires).

Protocole de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective randomisée regroupant 96 patients dans deux centres répartis en deux groupes

1. groupe P1(**n=43**) a reçu en péri-opératoire la lidocaïne(1% ou 2%) par voie intraveineuse en bolus de 1,5mg/kg avant l'induction anesthésique suivi d'une perfusion continue en seringue auto pulsée a raison de 2 mg/kg/h avant l'incision chirurgicale jusqu'à 30mn à 1 h avant la fin de l'acte chirurgicale.
2. groupe P2(**n=41**) a reçu de la lidocaïne systémique en bolus et en perfusion continue comme dans le groupe P1 ; après l'induction anesthésique ,les patients ont reçu un bolus de kétamine de 0,15-0,5mg/kg suivi d'une perfusion continue en seringue auto pulsée de 0,125-0,250 mg/kg avant l'incision chirurgicale poursuivi jusqu'à 30mn à 1 h avant la fin de l'acte chirurgicale.

Critère de jugement principal

La consommation cumulée de morphine ou ses dérivés (temgesic) en postopératoire jusqu'à 24h

Critères de jugements secondaires

- les scores de la DPO au repos à différents temps postopératoires (SSPI, H1, H2, H4, H6, H12, H24, H36, H 48).
- Les scores de DPO à la mobilisation à H24 postopératoires
Un score inférieur ou égal à 3 est considéré comme seuil d'analgésie optimale

Anesthésie

Les deux groupes P1 et P2 ont reçu le même protocole d'anesthésie générale. L'anesthésie générale a été induite avec du propofol, dufentanyl (1 à 1,5µg / kg) et de rocuronium à raison de (0,6mg / kg),

L'entretien anesthésique a été assuré par le sévoflurane tout et un mélange d'oxygène 50% et le protoxyde d'azote(NO₂) 50%,en peropératoire, la surveillance était assurée par un cardioscope à cinq paramètres(PANI,FC,ECG,SPO₂)

L'analgésie était multimodale pour les deux groupes et a été assurée par :

La dexaméthasone (DXM) en IVD à raison de 0, 1 – 0,2 mg/kg, avec 4 mg chez les patients ayant un poids inférieur à 50kg pour les deux groupes

Le groupe P1 a reçu avant l'induction un bolus de lidocaïne de 1.5mg/kg suivi d'une perfusion continue de 2mg/kg/h arrêtée 30mn avant la fin de l'acte chirurgical,

Le groupe P2 a reçu en plus de la lidocaïne (bolus et perfusion continue), après l'induction un bolus de kétamine à raison de 0.15-0.50mg/kg suivi d'une perfusion continue a raison de

0.10-0.20mg/kg/h arrêtée 30mn avant la fin de l'acte chirurgical

Les deux groupes ont reçu ont reçu 1 g de paracétamol IV et 20 mg de néfopam (acupan) et 100mg de diclofenac injectable en IM profonde en dehors des contre-indications (ulcère Gastroduodénale, chirurgie avec anastomose).

. Dans la salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI)

La douleur post opératoire avec un score supérieur ou égale à 4 était contrôlée par titrage de la morphine par une infirmière à l'aveugle ne participant pas à l'étude par l'administration intraveineuse d'un bolus de 2mg toutes les 5 mn en fonction du rythme respiratoire ($FR \geq 10$ cycles/mn et le score de sédation (score < 1) jusqu'à l'obtention d'un score inférieur ou égale à 3 sur l'échelle numérique ($EN \leq 3$).

Le score de sédation était le suivant : 0= pas de sédation ; 1=somnolence intermittente ; 2=patient somnolent mais pourrait être réveillé verbalement ; 3=impossible d'éveiller le patient verbalement

Dans l'unité de réanimation chirurgicale

Les perfusions continues de la lidocaïne IV seule en SAP (groupe P1) ou associée à la kétamine (groupe p2) ont été rebranchées chez tous les patients ayant un score de sédation à 0.

Le Groupe p1 : la lidocaïne IV à raison de 1,33mg/kg/h poursuivi en unité de réanimation chirurgicale pendant 24h postopératoire (tableau 1).

Le groupe p2 : la lidocaïne IV à raison de 1,33mg/kg/h et de la kétamine à raison de 0,12 -0,25mg/kg/h- pendant 24h postopératoire (tableau 1).

Une analgésie supplémentaire multimodale a été administrée dans les deux groupes par la combinaison de paracétamol IV (Perfalgan) à raison de 1 gr toutes les 6h et le néfopam (acupan) IV à raison 20 mg toutes les 6h et 100mg de la diclofenac en IM seulement si nécessaire

Une titration de la morphine par bolus de 2mg en IV a été indiquée seulement pour les patients ayant un score $EN \geq 4$ jusqu'à atteindre un $EN \leq 3$.

Cette analgésie supplémentaire a été poursuivie jusqu'à 48 h post opératoire au niveau de l'unité de chirurgie viscérale pour le centre 1 et au niveau de la réanimation chirurgicale pour le centre 2.

Le metoclopramide a été ajouté en IV seulement à la demande des patients.

Mesure des résultats :

- Notre critère de jugement principal était une réduction de la consommation de morphine ou ses dérivés à H24 de 50%
- La DPO a été évaluée à différents temps postop au repos de la SSPI à H48
- Les scores de DPO à la mobilisation à H24.

Dans cette étude nous avons pris en compte les paramètres suivants :

Le sexe ; statut physique (classification ASA) ; l'Age ; le poids ; la taille ; l'index de masse corporel ; la quantité de la morphine consommée durant les premières 24 heures postopératoires ; les scores de la DPO au repos, toux, la

durée d'intervention (mn), la quantité du fentanyl consommée en peropératoire(μ).

Résultats

Sur une période de 24 mois allant de mars 2017 à mars 2019, Au total 96 patients ont été inscrits ,7 patients ont été exclus d'emblée, ainsi 89 patients éligibles à l'étude puis répartis en deux centres (centre1 et 2), puis l'échantillon de chaque centre a été réparti en deux groupes

Le centre 1 : les deux protocoles d'analgésie ont été appliqués sur 64 patients randomisés, répartis en deux groupes P1= 33 patient et P2 = 31 patient, 06 patients ont été exclus en per protocole (non-respect du protocole),

Le centre2 : les deux protocoles ont été appliqués sur 25 patients randomisés, 05 patients ont été exclu en début du protocole (non-respect du protocole), répartis en deux groupes P1= 10 et P 2= 10. (figure1)

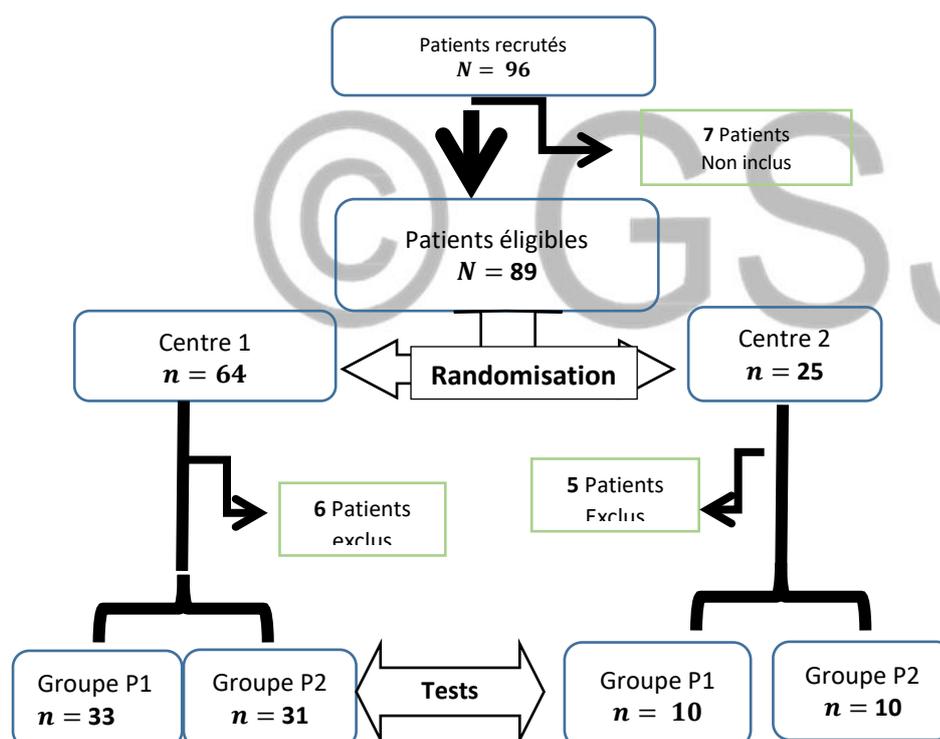


Figure 1 : diagramme des flux

Tableau 1 : Les variables quantitatives et qualitatives des deux groupes de patients P1 et P2

Groupe P1 <i>n</i> = 43	groupe P2 <i>n</i> =41	p value
- Age (années)	52.53±15.20	58.68±15.57
- Sexe (H, F)%	37.2/62.8	34.1/65.9
- IMC (kg/m ²)	23.75 ± 5.09	22.52 ± 4.75
- ASA (I, II, III) (%)	42/44/14	56/32/12
- Type de chirurgie(%)		
Chirurgie œsophagienne	2.37	1.60
Chirurgie gastrique	4.75	7.33
Chirurgie pancréatique	5.95	5.95
Chirurgie colorectale	24.99	8.33
Chirurgie rénale	1.98	3.97
Chirurgie gynécologique	2.38	5.95
Chirurgie surrénalienne	00	2.38
Chirurgie hépatobiliaire	2.38	5.95
Chirurgie grêlique	3.57	3.57
Chirurgie splénique	00	1.19
Laparotomie exploratrice	3.97	1.98
- Durée d'intervention (mn)	187.58 ±58.50	200.07±107.66
- Dose moyenne		
de fentanyl (µg)	127.44±66.88	108.30±53.75
- Dose morphine (mg)	7,5 ± 3,50	2,71 ± 3,0

1/ consommation cumulée de morphine à h24 postop

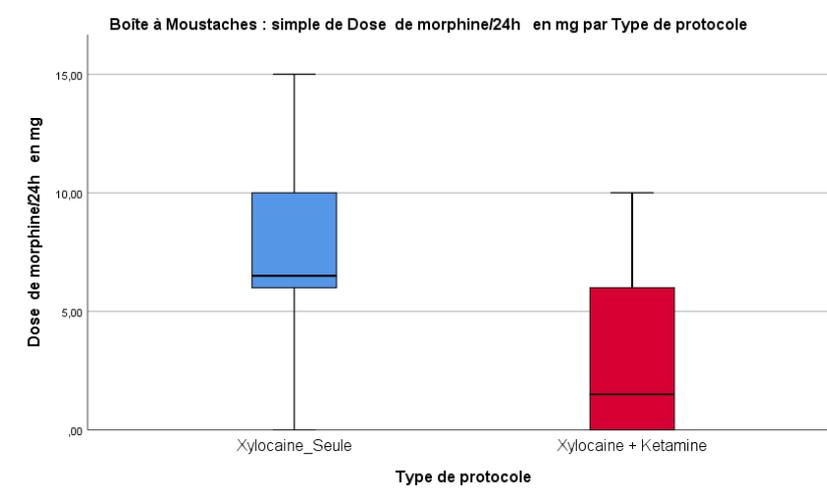


Figure 2 : Dose totale moyenne de morphine consommée à H24 postopératoire selon le type de protocole.

- La consommation moyenne de la morphine au cours des premières 24 heures était significativement plus faible dans le groupe P2 ($P < 0.001$), (**Figure 2**).

2/ Scores de DPO moyen au repos de la SSPI à H48

Tableau : Scores moyens de DPO des deux groupes P1 et P2 au repos jusqu' à H48

Type de protocole	Temps d'évaluation	La moyenne	Erreur standard	<i>P</i> value (signification)
Groupe P1	SSPI	2,88	0,19	$P < 0.001$
	H 1	4,72	0,21	
	H2	3,09	0,14	
	H 4	2,81	0,12	
	H6	3,66	0,18	
	H12	2,97	0,12	
	H24	2,72	0,18	
	H36	1,84	0,12	
Groupe P2	H48	1.62	0,14	
	SSPI	1,70	0,19	
	H1	2,91	0,21	
	H2	2,53	0,14	
	H4	2,85	0,12	
	H6	2,97	0,17	
	H12	2,67	0,12	
	H24	1,67	0,17	
H36	1,91	0,12		
H48	0,70	0,13		

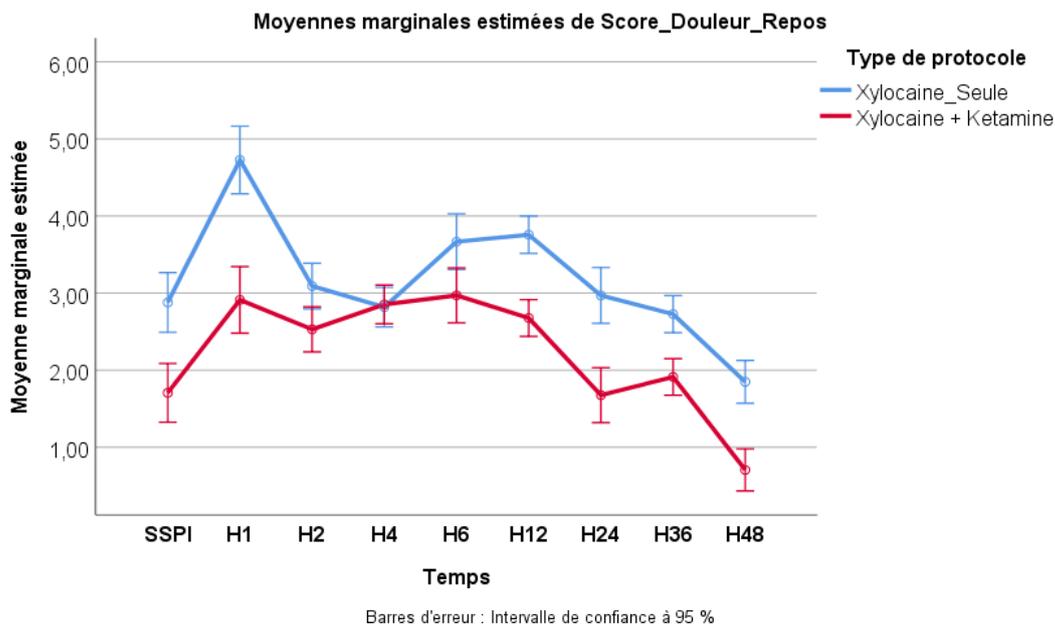


Figure 3 : Scores de DPO au repos jusqu’à H48 postopératoire dans les deux groupes P1 et P2.

- Au repos, les scores de EN étaient significativement plus faibles dans le groupe P 2 par rapport au groupe P1 au cours des 48 premières heures postopératoires ($P < 0.001$), (Tableau 2), (Figure 2).

3/Scores moyen de DPO à la mobilisation à H24

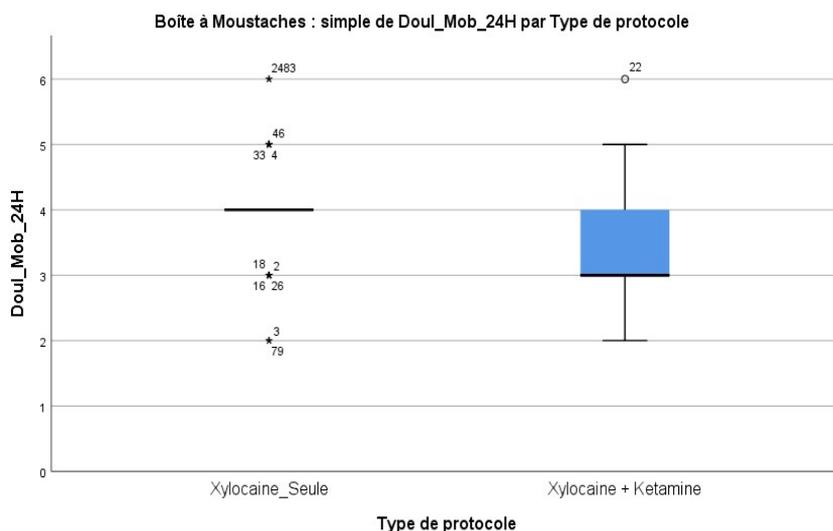


Figure 4 : Scores moyens de douleurs à la mobilisation à H 24 par type de protocole

- A la mobilisation à H 24 ,50% des patients du groupe P2 ont déclaré un score moyen EN entre 3 et 4 et 25% un score EN < 3, Comparativement au

groupe P1 ou le score moyen déclaré par la population est de 4 ($p < 0.001$)(Figure 3)

Discussion :

Les résultats obtenus dans notre étude ont démontrés que l'ajout de la kétamine à la lidocaïne systémique en périopératoire jusqu'à 24h postopératoire a permis d'obtenir une analgésie supérieure à celle de la lidocaïne IV seule. Cette supériorité a été confirmée par la réduction considérable de la consommation de la morphine cumulée à H24 avec une amélioration des scores de DPO au repos et à la mobilisation à H24 qui étaient nettement inférieurs dans le groupe P2 ($p < 0.001$).

En outre, la conception a été optimisée pour déterminer l'évolution dans le temps des effets analgésiques et anti hyperalgésiques de la kétamine combinée à la xylocaïne systémique (P2) par rapport à l'utilisation de la lidocaïne seule (P1). Par conséquent, une analgésie supplémentaire était jugé nécessaire en postopératoire pour renforcer l'analgésie à base d'acupan et paracétamol et AINS (profenid en IM) jusqu'à 48 h post opératoire. Cette méthode s'est avérée très efficace pour détecter des différences dans les scores de la DPO et les besoins en morphine pour atteindre une analgésie optimale ($EN \leq 3$).

L'administration intraveineuse de la lidocaïne en péri-opératoire exerce plusieurs effets analgésique et anti hyperalgésiques, (au niveau périphérique ; elle augmente le seuil d'excitabilité des fibres A delta et C) [7]. Elle possède également une action antiinflammatoire en modifiant le rapport entre les cytokines pro-inflammatoires (diminution de la libération de plusieurs cytokines pro inflammatoires (IL6, IL8) et antiinflammatoires)[8].

Au niveau central, elle inhibe les récepteurs NMDA sur un autre site se traduisant cliniquement par la réduction des DPO qui est le reflet d'une diminution de l'hyperalgésie primaire et secondaire[7][9].

La perfusion continue de la lidocaine systémique jusqu'à 24h postopératoire semble être d'une importance particulière pour atténuer les mécanismes de sensibilisation périphérique et centrale de la douleur, en accord avec les résultats retrouvés par Cassuto[10], Bryson[11] et son bénéfice en chirurgie abdominale a été confirmée par plusieurs d'autres études résumées dans les plus grandes méta analyses de Ventham[12], Kranke[6].

Enfin, la lidocaine atténue l'iléus paralytique en chirurgie viscérale induit par la stimulation chirurgicale et les morphinimétiques utilisés en péri-opératoire. toutes ces propriétés en font un analgésique très intéressant en chirurgie abdominale qui a gagné sa place dans les protocoles de réhabilitation rapide après chirurgie (RAAC)[13].

D'autre part, la kétamine administrée à faible dose en périopératoire bloque les récepteurs NMDA d'une façon non compétitive[14], elle atténue la sensibilisation centrale responsable de la plasticité neuronale génératrice des composantes hyperalgésiques et allodymiques qui pourrait faire le lit de DCPC[15]. Cette sensibilisation centrale est induite non seulement par la lésion tissulaire (incision chirurgicale) mais également majorée par les fortes doses d'opiacés utilisés dans la période opératoire ce qui nous a incité à réduire les doses des analgésiques dans la période opératoire (fentanyl) à l'induction anesthésique et limitant leurs réinjections dans l'entretien

La kétamine possède également un effet anti-inflammatoire documenté dans plusieurs études [16][17]. Son interaction avec les récepteurs opioïdes (μ , kappa et sigma) au niveau médullaire et cérébral lui a offert l'avantage de devenir l'anti hyperalgésique par excellence du fait de la prévention de la tolérance aux opioïdes [18] et son utilisation large dans toutes les chirurgies[19].

La kétamine a largement été étudiée en péri-opératoire. Il existe à ce jour sept méta analyses évaluant l'intérêt de la kétamine en péri-opératoire, cinq s'intéressent aux effets en postopératoire immédiat [20] et deux à l'efficacité à

long terme[15],La kétamine administrée en péri-opératoire diminue la consommation moyenne de morphine de 15 mg à la 24ème heures en toutes chirurgies confondues[21]. Cependant, la réduction peut atteindre des valeurs beaucoup plus importantes jusqu'à 30 mg à la 24ème heure notamment en chirurgie thoracique et abdominale sus ombilicale concordant avec les résultats de notre étude ou la réduction de la consommation de la morphine a H24 a atteint plus de 70% dans le groupe recevant la kétamine pour atteindre l'objectif thérapeutique prédéfini qui est un EN<3.

L'administration de la combinaison xylocaïne et kétamine est devenu courante dans les stratégies d'analgésie multimodale particulièrement dans les protocoles de la RAAC (réhabilitation accélérée après chirurgie) ; dans plusieurs protocoles d'OFA (opioïd free anesthésia) ou anesthésie sans opioïde avec l'exclusion total des morphinomémetiques en peropératoire dans diverses chirurgies, notamment la chirurgie cardiaque[22]et la chirurgie abdominale [23].

Conclusion :

La douleur postopératoire est un phénomène complexe et multifactoriel et nécessite une thérapie multimodale qui s'est avéré plus efficace avec l'association de plusieurs agents non opioïdes a site d'action différents dans le but est d'optimiser l'analgésie postopératoire et réduire la consommation des opioïdes et par conséquent leurs effets secondaires.

Notre travail est une étude comparative randomisée de deux protocoles d'analgésie multimodale pour prévenir les phénomènes d'hyperalgésie périphérique et centrale en chirurgie abdominale majeure très pourvoyeuse de DPO importante et de phénomènes d'hyperalgie chronique. Nos premiers résultats confirment de la kétamine associée à la xylocaïne systémique parla forte réduction de la consommation des opioïdes en péripératoire et le contrôle optimale de la DPO au repos et à la mobilisation à H24.

Notre travail a utilisé la technique d'OSA (opioid sparing anesthésia) ou on a minimisé l'utilisation peropératoire des opioïdes dans les perspectives de les exclure des protocoles anesthésiques OFA (opioid free anesthésia) technique en plein innovation avec d'autres molécules dexmédétomidine et d'autres combinaisons.

REFERENCES

- [1] O. Bernard, O, « les voies de la douleur: hyperalgesie postopératoire », janv. 06, 2012.
- [2] M. Chauvin, « mecanismes de la douleur postoperatoire peut-on la prévenir, peut-on la supprimer? », *ouleur et analgesied*, hopital ambroise paré service d'anesthésie reanimation, oct. 2013.
- [3] « Opioid-induced hyperalgesia: pain hurts? », 2010.
- [4] D.D, Fletcher et H. H, Harkouk, *Une mise au point sur l'hyperalgesie adultes-enfants. Quand, comment et pourquoi la traiter?*, Sfar., Paris, 2017.
- [5] M. Chauvin, « Hyperalgesie périopératoire: mecanismes et prévention », Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Ambroise Paré, 9 Avenue Charles de Gaulle, 2011.
- [6] P. Kranke *et al.*, « Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 7, p. CD009642, juill. 2015, doi: 10.1002/14651858.CD009642.pub2.
- [7] H.O Wallace *et al.*, « Intravenous lidocaine inhibits visceral nociceptive reflexes and spinal neurons in the rat », p. 1685-1691., 2000.
- [8] L. Weinberg, « Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine: A review », *WJA*, vol. 4, n° 2, p. 17, 2015, doi: 10.5313/wja.v4.i2.17.
- [9] G. Wallin *et al.* « Effects of lidocaine infusion on the sympathetic response to abdominal surgery », *Anesth. Analg.*, vol. 66, n° 10, p. 1008-1013, oct. 1987.
- [10] J. Cassuto, G. Wallin, S. Högström, A. Faxén, *et G. Rimbäck*, « Inhibition of postoperative pain by continuous low-dose intravenous infusion of lidocaine », *Anesth. Analg.*, vol. 64, n° 10, p. 971-974, oct. 1985.
- [11] G. L. Bryson, I. Charapov, G. Krolczyk, M. Taljaard, *et D. Reid*, « Intravenous lidocaine does not reduce length of hospital stay following abdominal hysterectomy », *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, vol. 57, n° 8, p. 759-766, août 2010, doi: 10.1007/s12630-010-9332-2.
- [12] N. T. Ventham *et al.*, « Efficacy of Intravenous Lidocaine for Postoperative Analgesia Following Laparoscopic Surgery: A Meta-Analysis », *World J Surg*, vol. 39, n° 9, p. 2220-2234, sept. 2015, doi: 10.1007/s00268-015-3105-6.

- [13] H. M. Paterson, « Continuous intravenous lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults », *Tech Coloproctol*, vol. 23, n° 1, p. 69-71, 2019, doi: 10.1007/s10151-018-1890-2.
- [14] E. C. Brinck, E. Tiippana, M. Heesen, R. F. Bell, S. Straube, et V. Kontinen, « Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults », in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Collaboration, Éd. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2016.
- [15] Chaparro, L.E., et al, « Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults », *Cochrane Database Syst Rev*, 2013.
- [16] M. De Kock, S. Loix, et Lavand'homme, « ketamine and peripheral inflammation. », *CNS de spéculer sur une potentialisation des effets Neurosci*, p. 403-410, 2013.
- [17] S. Loix, M. De Kock, et P. Henin, « the anti-inflammatory effects of ketamine :state of the art », *Anaesthesiol Belg*, p. 47-58, 2011.
- [18] R. F. Bell, C. Eccleston, et E. A. Kalso, « Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain », in *Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Collaboration, Éd. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2003.
- [19] R. F. Bell, J. B. Dahl, R. A. Moore, et E. Kalso, « Perioperative ketamine for acute postoperative pain », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 1, p. CD004603, janv. 2006, doi: 10.1002/14651858.CD004603.pub2.
- [20] K. Laskowski, A. Stirling, W. P. McKay, et H. J. Lim, « A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia », *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, vol. 58, n° 10, p. 911-923, oct. 2011, doi: 10.1007/s12630-011-9560-0.
- [21] H. Bilgin *et al.*, « The influence of timing of systemic ketamine administration on postoperative morphine consumption », *Journal of Clinical Anesthesia*, vol. 17, n° 8, p. 592-597, déc. 2005, doi: 10.1016/j.jclinane.2005.04.005.
- [22] P.-G. Guinot *et al.*, « Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study », *BMC Anesthesiol*, vol. 19, n° 1, p. 136, 31 2019, doi: 10.1186/s12871-019-0802-y.
- [23] M. Toleska et A. Dimitrovski, « Is Opioid-Free General Anesthesia More Superior for Postoperative Pain Versus Opioid General Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy? », *PRILOZI*, vol. 40, n° 2, p. 81-87, oct. 2019, doi: 10.2478/prilozi-2019-0018.