



Article Original

Bolus Unique de Kétamine Versus Bolus Suivi d'une Perfusion Continue dans la Prise en Charge de la Douleur Traumatique des Membres dans un Service d'Urgences du Burkina Faso

Single bolus of ketamine versus bolus followed by a continuous infusion in the management of traumatic pain of limbs in an emergency department of Burkina Faso

Charles S ILBOUDO¹, Ismael GUIBLA¹, Salah I S TRAORE², Bertille K KI³, Farid BELEM⁴, Ibrahim A TRAORE¹.

RÉSUMÉ

Introduction. Comparer l'efficacité sur la douleur du traumatisé des membres de la kétamine administrée en bolus unique à celle administrée en bolus relayé par une perfusion continue. **Méthodes.** Étude randomisée en double aveugle aux urgences du : CHU Sourou Sanou de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). Tout patient adulte traumatisé des membres avec échelle de douleur (EN) supérieure ou égale à 7 était inclus et recevait un bolus de kétamine (0,2 mg/kg). Les patients étaient ensuite randomisés en 2 groupes : soit perfusion continue de kétamine (0,2 mg/kg/h, groupe 1) soit perfusion de sérum salé isotonique en volumes équivalents (groupe 2). Des injections de morphine étaient faites si EN demeurait ≥ 7 après 5 minutes. Le critère de jugement principal était la consommation totale de morphine à la fin de la prise en charge. Les paramètres vitaux et les effets indésirables étaient relevés. **Résultats.** 33 patients ont été inclus dans chaque groupe. Les groupes étaient statistiquement comparables. Avec une différence non significative, la morphine a été administrée à 27,2% des patients du groupe 1 contre 21,21% du groupe 2 avec une consommation moyenne de $6 \pm 2,6$ mg dans le groupe 1 et de $5,14 \pm 1,46$ mg dans le groupe 2. Les paramètres vitaux surveillés sont restés équivalents entre les 2 groupes en dehors de la fréquence cardiaque qui était plus élevée dans le groupe 1. Deux cas de vomissements ont été rapportés dont un dans chaque groupe et un cas d'hallucinations dans le groupe 2. **Conclusion.** la kétamine en bolus unique est aussi efficace qu'en perfusion continue précédée d'un bolus initial.

ABSTRACT

Introduction. To compare the effectiveness of ketamine administered as a single bolus to that administered as a bolus relayed by a continuous infusion on the pain of trauma patients. **Methods.** This was a randomized double-blind study carried out in the emergency rooms of CHU Sourou Sanou of Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). Any adult patient with trauma of the limbs with numerical rating scale (NRS) ≥ 7 was included and received a bolus of ketamine (0.2 mg / kg). The patients were then randomized into 2 groups: either continuous infusion of ketamine (0.2 mg / kg / h, group 1) or infusion of isotonic saline solution (ISS) in equivalent volumes (group 2). Morphine injections were given if NRS remained ≥ 7 after 5 minutes. The primary endpoint was the total consumption of morphine at the end of treatment. Vital parameters and adverse effects were noted. **Results.** 33 patients were included in each group. The groups were statistically comparable. With a non-significant difference, morphine was administered to 27.2% of patients in group 1 versus 21.21% in group 2 with an average consumption of 6 ± 2.6 mg in group 1 and $5.14 \pm 1,46$ mg in group 2. The vital parameters monitored remained equivalent between the 2 groups except for the heart rate which was higher in group 1. 2 cases of vomiting were reported including 1 in each group and 1 case of "Hallucinations in group 2. **Conclusion.** Single bolus ketamine is as effective as a continuous infusion preceded by an initial bolus.

1 : CHU Sourou Sanou, Bobo-Dioulasso (Burkina Faso)
2 : CHU Bogodogo, Ouagadougou (Burkina Faso)
3 : CHU Pédiatrique Charles de Gaulle, Ouagadougou (Burkina Faso)
4 : CHU Tengandogo, Ouagadougou (Burkina Faso)

Correspondance: Dr Charles S ILBOUDO - CHU Sourou Sanou, Bobo-Dioulasso (Burkina Faso)
Email: charly_ilb@yahoo.fr

Mots clés : Douleur, Kétamine, Urgences

Keywords: Pain, Ketamine, Emergencies

INTRODUCTION

La diversité des phénomènes douloureux et l'origine subjective de sa perception font qu'il est difficile de proposer une définition satisfaisante de la douleur. Selon l'« International Association for Study of Pain (IASP) » elle est une expérience sensorielle et émotionnelle

désagréable en réponse à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en des termes évoquant une telle lésion. La douleur a longtemps été vécue comme un châtiement de Dieu, une fatalité voire une aide au diagnostic. Cependant, depuis une dizaine d'années, des progrès importants ont été réalisés.

S'il est vrai que la douleur aiguë a souvent un rôle d'alerte de dysfonction d'organe, ses effets secondaires systémiques peuvent aggraver la pathologie initiale. Sur le plan cardio-vasculaire, elle est responsable d'une tachycardie, d'une augmentation de la pression artérielle, des résistances vasculaires périphériques et de la consommation myocardique en oxygène favorisant l'ischémie myocardique. La fonction respiratoire est également altérée avec une diminution des volumes pulmonaires et de la toux favorisant l'encombrement bronchique, les atélectasies et les infections pulmonaires sources d'hypoxémie. La motilité gastrique et intestinale est diminuée et des épisodes de rétention urinaire peuvent survenir. De plus la douleur aiguë peut évoluer vers une douleur chronique dont la prise en charge reste difficile. C'est pourquoi le traitement de la douleur aiguë aux urgences, en dehors de considérations humanitaires ou réglementaires, a une indication médicale.

La prise en charge de la douleur commence par son évaluation et les méthodes d'auto-évaluation sont à utiliser en priorité. Les échelles unidimensionnelles (EVA, EN, EVS) sont les plus adaptées en situation d'urgence. L'évaluation doit être faite dès l'arrivée du patient et intégrée ensuite à la surveillance régulière des constantes vitales.

Le protocole de traitement de la douleur préconisé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est couramment utilisé.

Etant le traitement de référence de la douleur sévère, la morphine est souvent nécessaire pour assurer l'analgésie des patients traumatisés des membres. Utilisée seule la morphine soulage la douleur aiguë mais parfois au prix de doses très importantes majorant ainsi le risque de survenue des effets indésirables tels la dépression respiratoire, les nausées, les vomissements, la sédation, l'hypotension et la bradycardie. Ces effets secondaires peuvent parfois amener à diminuer les doses au dépend du soulagement de la douleur du patient. Plusieurs patients rapportent ainsi une insatisfaction dans la gestion de leur douleur aux urgences avec les opioïdes (1). Si des doses élevées sont maintenues, les patients sont exposés à l'hyperalgésie induite par les opioïdes (OIH) (2).

L'analgésie balancée qui est l'association d'analgésiques non opioïdes avec les opiacés, permet de potentialiser l'effet analgésique des opiacés mais aussi de réduire la survenue de leurs effets secondaires. Parmi ces analgésiques non opioïdes figure en bonne place la kétamine.

La kétamine est un médicament classiquement utilisé comme agent anesthésique mais qui possède également à de faibles doses, un intérêt certain, démontré ces dernières années, dans le cadre de l'analgésie (3). Les effets analgésiques et antihyperalgésiques de la kétamine sont principalement liés à ses effets antagonistes sur les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-Aspartate) au glutamate au niveau médullaire. De faibles doses de kétamine (0,1 - 0,3 mg/kg) permettent : un effet antalgique propre à la molécule ; une prévention de l'hyperalgésie induite par l'administration de morphine et autres morphinomimétiques (tolérance aiguë aux morphiniques

du fait de la réduction de l'efficacité des récepteurs morphiniques) ; une épargne morphinique ; une diminution du risque de mémorisation par sensibilisation centrale secondaire à la sommation des stimuli nociceptifs (Wind-up) et donc une diminution des risques de chronicisation de la douleur (3).

Plusieurs études soutenant la pertinence analgésique de la kétamine en préhospitalier et dans les services d'urgence ont été publiées au cours des dix dernières années (4).

La kétamine par voie intraveineuse a également fait l'objet d'un certain nombre d'études. Dans un document récent de l'« American Academy of Emergency Medicine », la dose subanesthésique de kétamine a été jugée sûre et efficace à la fois en tant qu'agent unique et en combinaison avec les opioïdes pour le traitement de la douleur aiguë (5).

Bien que la kétamine soit bien connue pour causer des effets indésirables neuropsychiatriques inquiétants, en doses subanesthésiques ces effets indésirables semblent être mineurs et de courte durée.

Cependant, il existe des preuves limitées sur la manière d'intégrer la kétamine intraveineuse dans la pratique clinique aux urgences. Une étude publiée en 2017 a examiné les effets indésirables et l'efficacité analgésique de la kétamine administrée soit en perfusion continue soit en bolus unique (6). En utilisant une méthode en double aveugle les auteurs ont rapporté une efficacité analgésique similaire et plus d'effets indésirables après le bolus avec notamment une incidence élevée d'hallucinations et de sédation excessive. Mais cette étude réalisée en monocentrique avec une taille d'échantillon faible (48 patients) ne permettait pas de généraliser les résultats. En outre cette étude a utilisé une dose de 0,3 mg/kg de kétamine pour le bolus et pour la perfusion continue ce qui pourrait expliquer le taux élevé d'effets secondaires du bolus maintenant ainsi le doute sur la différence constatée.

Dans les pays africains et notamment au Burkina Faso, la kétamine est très peu connue des services d'urgences comme analgésique. On constate donc l'absence de protocoles l'incluant dans la prise en charge de la douleur aux urgences. Pourtant la kétamine est un des médicaments anesthésiques les plus disponibles dans ces pays en voie de développement pour la plupart avec des structures sanitaires très souvent sous-équipées: manque de matériels pour l'administration continue de la kétamine (pousse-seringues électriques et ses consommables) et insuffisance de personnel soignant qualifié pour traiter la douleur. L'administration sous forme de bolus unique est donc la modalité la plus adaptée à ce contexte de travail mais encore faut-il qu'il soit plus efficace avec moins d'inconvénients pour le patient. Cette insuffisance de données justifie la présente étude dont le but est de comparer l'efficacité en terme d'analgésie de la kétamine administrée en bolus unique à celle de la kétamine administrée en bolus relayé par une perfusion continue sur la douleur des traumatisés des membres reçus aux urgences médico-chirurgicales du Centre Hospitalier Universitaire Régional de Ouahigouya (CHURO).

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'est agi d'un essai clinique randomisé en double aveugle qui s'est déroulé au CHURO sur une période de trois mois allant du 01 août 2018 au 30 octobre 2018.

Pour une erreur alpha (α) = 0,05, une puissance à 0,8, un écart-type à 2,5 et une différence de consommation de morphine entre les deux groupes de 2 (selon l'étude de Motov), il était nécessaire d'inclure au moins 50 patients (25 dans chaque groupe) à partir du logiciel biostaTGV.

Ont été inclus tous les patients âgés de 18 à 65 ans admis aux urgences du CHURO pour traumatisme des membres avec une douleur supérieure ou égale à 7 sur l'Echelle Numérique (EN \geq 7). N'étaient pas inclus dans l'étude les patients présentant : un polytraumatisme ; des troubles de la conscience (score de Glasgow $<$ 15) ; des antécédents d'allergie à la kétamine, au paracétamol, au tramadol ou à la morphine ; une contre-indication à la kétamine (antécédents psychiatriques sévères, insuffisance respiratoire, rénale, hépatique aiguë ou chronique, coronarienne ou cardiaque, hypertension intracrânienne, thyrotoxicose, plaie du globe oculaire, hypertension intraoculaire) ; une notion de prise chronique d'analgésiques opioïdes ; un retard de règles ou une grossesse en cours ou un allaitement ; une inaptitude à comprendre l'EN.

Tous les patients recevaient à leur inclusion une injection de 0,2 mg/kg de kétamine en bolus puis ils étaient randomisés en 2 groupes par bloc de 4 : le groupe 1 recevait une perfusion continue de kétamine 0,2 mg/kg/h et le groupe 2 recevait une perfusion de SSI en volumes équivalents au groupe 1.

L'intensité de la douleur sur l'EN, les paramètres vitaux ainsi que les effets secondaires étaient notés chaque 5 minutes. A T + 5 min le patient recevait une titration de morphine si l'EN demeurait supérieure à 7 et du paracétamol associé à du tramadol si l'EN était entre 5 et 6.

Le critère de jugement principal était la consommation moyenne de morphine à T + 60 minutes du début de la prise en charge ou à la fin de celle-ci si elle est inférieure à 60 minutes.

Les critères de jugement secondaires étaient : la consommation moyenne de morphine à 5 et 30 minutes du début de la prise en charge ; l'intensité de la douleur sur l'EN à 5, 30 et à 60 minutes ou à la fin de la prise en charge si celle-ci est inférieure à 60 minutes ; l'incidence des effets indésirables ; la satisfaction des patients par rapport à la prise en charge de leur douleur évaluée sur une échelle de 0 à 10.

Les données ont été recueillies à l'aide d'une fiche de collecte et les variables étudiées étaient en rapport avec les données sociodémographiques (Age, sexe), cliniques (poids, lésions de membres, intensité de la douleur, paramètres vitaux), thérapeutiques (consommation de kétamine, consommation de morphine, effets secondaires) et la satisfaction des patients.

La comparaison des proportions s'est faite à l'aide du test de khi deux de Pearson et la comparaison des moyennes à l'aide du test t de Student.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Epi info dans sa version 7.2 et le seuil de significativité était de 0,05.

RÉSULTATS

Il y'avait une parité de 33 patients dans chaque groupe soit au total 66 patients inclus dans l'étude. Les deux groupes étaient comparables sur le plan des caractéristiques sociodémographiques et cliniques (Tableaux I et II).

Tableau I : Tableau comparatif des caractéristiques sociodémographiques des 66 patients traumatisés des membres aux urgences médicochirurgicales du CHURO

Variables	Groupe 1 (n ₁ = 33 patients)	Groupe 2 (n ₂ = 33 patients)	p	Population (n = 66 patients)
Sexe				
Masculin	22 (66,67%)	26 (78,79%)	0,14	48 (72,73%)
Féminin	11 (33,33%)	7 (21,21%)		18 (27,27%)
Age moyen (ans)	32,21	33,21	0,74	32,71

Tableau II : Tableau comparatif des caractéristiques cliniques à T0 des 66 patients traumatisés des membres aux urgences médicochirurgicales du CHURO

Variables	Groupe 1 (n ₁ = 33 patients)	Groupe 2 (n ₂ = 33 patients)	p	Population (n = 66 patients)
Poids moyen (kg)	66,73	65,90	0,57	66,32
IMC moyen (kg/m²)	22,70	22,62	0,85	22,66
Lésions				
Membres supérieurs	9 (27,27%)	13 (39,39%)	0,15	22 (33,33%)
Membres inférieurs	24 (72,73%)	20 (60,61%)		44 (66,67%)
EN moyenne à T0	8,03	7,81	0,36	7,92
PAS moyenne à T0 (mmHg)	129,97	132,44	0,25	131,18
FC moyenne à T0 (bpm)	99,85	95,33	0,1	97,59
FR moyenne à T0 (cpm)	23,6	23,48	0,76	23,54
SpO2 moyenne à T0 (%)	98,18	98,33	0,47	98,24
EN : échelle numérique ; PAS : pression artérielle systolique FC : fréquence cardiaque ; FR : fréquence respiratoire				

La mise en œuvre du protocole a duré 60 minutes pour tous les patients inclus dans l'étude.

A la fin de la prise en charge la dose moyenne totale de kétamine reçue par les patients du groupe 1 était de 0,41 mg/kg et de 0,2 mg/kg pour ceux du groupe 2.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les besoins en morphine. En effet, 27,27% (n=9) des patients du groupe 1 et 21,21% (n=7) des patients du groupe 2 ont eu recours à la morphine pour soulager leur douleur (p = 0,29).

La dose moyenne de morphine reçue à la fin de la prise en charge était de $6 \pm 2,6$ mg dans le groupe 1 et de $5,14 \pm 1,46$ mg dans le groupe 2. Il n'y avait pas de différence significative entre ces doses (p = 0,44).

Les paramètres vitaux sont restés stables dans les deux groupes. On notait comparativement à l'admission une régression significative de l'intensité de la douleur sur l'EN dans les deux groupes (figure 1) et la fréquence cardiaque était plus élevée dans le groupe 1 que dans le groupe 2 (figure 2).

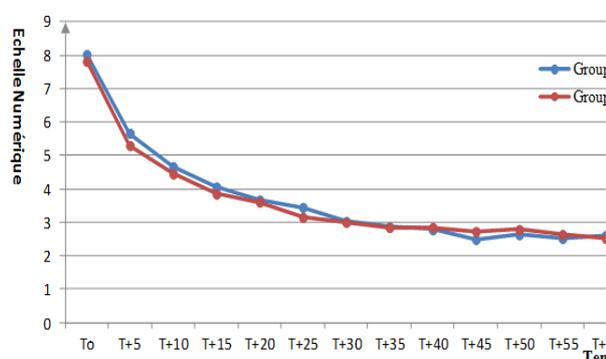


Figure 1 : Evolution de l'intensité de la douleur sur l'EN au cours de la prise en charge des patients

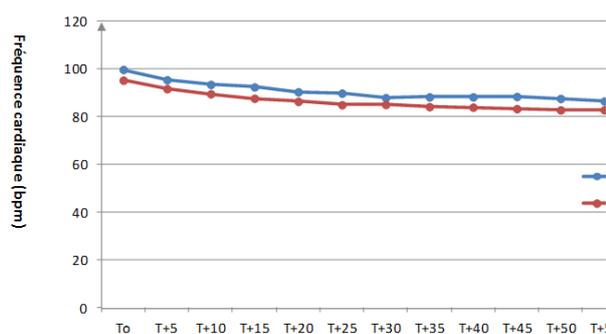


Figure 2 : Evolution de la fréquence cardiaque au cours de la prise en charge des patients

Dans le groupe 1, un cas de nausée/vomissement a été noté et traité par antiémétique (métopimazine 10 mg en IVD). Aucun effet secondaire grave n'a été noté. Dans le groupe 2 deux cas d'effets secondaires ont été constatés. Il s'agissait d'un cas de nausée/vomissement traité par métopimazine et d'un cas d'hallucinations qui a cédé après 5 minutes. Le protocole qui voulait une réduction de moitié de la vitesse de perfusion en cas d'hallucinations a été respecté. Aucun effet secondaire grave n'a été constaté.

L'indice de satisfaction des patients était en moyenne de $7,24 \pm 0,75$ et de $7,3 \pm 0,77$ respectivement dans le groupe 1 et 2 (p = 0,74).

DISCUSSION

Les deux groupes étaient comparables sur le plan des effectifs et des caractéristiques sociodémographiques et cliniques garantissant le succès de la randomisation qui a permis d'éliminer les biais de sélection.

Consommation de morphine

L'administration de la kétamine en bolus unique était comparable à l'administration en bolus suivi d'une perfusion continue du point de vue réduction de la consommation de morphine chez les patients pris en charge aux urgences pour un traumatisme des membres. En effet, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, l'administration de morphine a été moins fréquente dans le groupe bolus unique que dans le groupe bolus suivi de perfusion continue (21,21% vs 27,27%). De même la dose moyenne de morphine consommée était moins élevée dans le groupe bolus unique que dans l'autre (5,14 mg vs 6 mg). L'effet analgésique de la kétamine ne serait probablement pas dose dépendante. Des doses supérieures seraient peut être inutiles et pourraient occasionner plus d'effets indésirables (6). Cette propriété est retrouvée chez d'autres antihyperalgésiques telles que la gabapentine où la dose optimale était de 600 mg (7). De plus l'étude de Weinbroum (8) montrait que les effets analgésiques d'un bolus de kétamine duraient pendant 120 minutes. Les effets analgésiques de la kétamine seraient donc plus prolongés que ce que les données pharmacocinétiques peuvent laisser présager. Ainsi, il aurait été intéressant de suivre les patients pendant plusieurs heures afin de rechercher une différence tardive de la kétamine sur l'épargne morphinique. Néanmoins savoir que le bolus unique fait autant que la perfusion continue précédée de bolus initial en matière d'épargne morphinique constitue un avantage pour les services d'urgences confrontés au manque criard de matériel d'administration continue de médicaments (pousse-seringues électriques, prolongateurs, robinets trois voies, seringues de 60 ml). Même quand ce matériel existe il est utilisé en priorité pour les patients à hémodynamique défaillant.

Paramètres hémodynamiques et respiratoires

La morphine comme la kétamine n'étant pas exemptes d'effets secondaires hémodynamiques et respiratoires, les paramètres vitaux ont été surveillés. Dans la présente étude, ces paramètres sont restés stables dans les deux groupes tout au long de la prise en charge avec cependant une diminution significative de la pression artérielle systolique, de la fréquence respiratoire et une augmentation de la SpO₂. Ces paramètres étaient initialement perturbés du fait des effets hémodynamiques de la douleur mais les effets analgésiques de la kétamine se sont exprimés à travers leur amélioration.

Dans l'étude australienne de Jennings (9), il existe des différences significatives entre les deux groupes. Dans le groupe morphine, la pression artérielle diminue pendant la prise en charge, passant de 131 à 127 mmHg soit une

baisse de 4 mmHg. Dans le groupe kétamine, elle augmente, passant de 129 à 134 mmHg, soit une hausse de 5 mmHg. Cette légère augmentation de la pression artérielle est attendue en raison de l'effet sympathomimétique de la kétamine qui se traduit généralement par une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Ce qui ressort dans la présente étude avec une moyenne de fréquence cardiaque significativement plus élevée dans le groupe perfusion continue de kétamine précédée d'un bolus initial à T + 60 minutes de prise en charge ($86,60 \text{ bpm} \pm 8,44$ vs $82,33 \text{ bpm} \pm 7,46$; $p = 0,03$). Le bolus unique présente donc plus d'avantages pour la stabilité des paramètres hémodynamiques que la perfusion continue. Il demeure important de rechercher certaines contre-indications de la kétamine telles que la coronaropathie, hypertension non équilibrée, l'éclampsie, l'hyperthyroïdie, le phéochromocytome, le glaucome, qui à travers les événements hémodynamiques pourrait causer des effets secondaires graves.

Effets secondaires

Le but d'une analgésie balancée est d'éviter un surdosage et les effets indésirables des opiacés en procurant une analgésie équivalente. La présente étude est marquée par une faible proportion d'effets indésirables contrairement à l'étude de Motov (6) qui retrouvait plus d'effets secondaires. Cette étude retrouvait jusqu'à 91,7% des patients du groupe bolus contre 54,2% des patients du groupe perfusion continue qui ont présenté des effets secondaires à type d'hallucinations. Ce résultat pourrait être lié aux doses plus élevées de kétamine (0,3 mg/kg) administrées dans cette étude. Il n'y a pas eu d'effets secondaires graves. Ainsi la dose de 0,2 mg/kg de kétamine en bolus unique utilisée dans la présente étude laisse présager qu'il ya très peu de risque d'effets secondaires et qu'elle peut être utilisée en toute sécurité.

Satisfaction de l'étude

Les patients ont manifesté une bonne satisfaction à l'étude. En effet les indices de satisfaction étaient comparables dans les deux groupes. Cela est dû au fait que la kétamine a permis une prise en charge rapide de la douleur sans effets secondaires graves. Une attention particulière était portée au patient à travers cette étude, ce qui est rare dans les services d'urgences. Ce résultat est également retrouvé dans l'étude de Galinski (10) où plus de la moitié des patients étaient satisfaits de leur prise en charge (56% dans le groupe kétamine et 69% dans le groupe morphine). L'absence d'assurance maladie dans les hôpitaux du Burkina impose aux patients et leurs familles de supporter les coûts des prestations. Le matériel pour l'administration continue apporte un plus aux dépenses des patients alors que le bolus unique ne leur demande rien de plus. En effet, l'administration continue coûtera 1725FCFA de plus que le bolus unique. En matière d'économie de la santé toute méthode permettant de réduire les dépenses, que ce soit au niveau des hôpitaux qu'au niveau des patients, sans influencer sur la qualité des soins doit être privilégiée. Ainsi le bolus unique en plus de procurer une analgésie

satisfaisante constitue une méthode plus économique pour le patient.

CONCLUSION

L'administration de la kétamine en bolus unique est aussi efficace que le bolus relayé par une perfusion continue. Il revient donc aux praticiens d'élaborer des protocoles pour l'utilisation sécuritaire de cette molécule qui contribuera sans doute à l'amélioration de la prise en charge de la douleur aux urgences, véritable préoccupation de l'urgentiste et inquiétude majeure du patient. Une étude de grande envergure multicentrique est nécessaire pour confirmer ces résultats.

DÉCLARATIONS

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en lien avec le présent article

Contribution des auteurs

Tous les auteurs ont lu et amendé le présent document.

RÉFÉRENCES

1. Cordell WH, Keene KK, Giles BK, Jones JB, Jones JH, Brizendine EJ. The high prevalence of pain in emergency medical care. *Am J Emerg Med.* mai 2002;20(3):165-9.
2. Simonnet G, Laboureyras E. Les opioïdes: de l'analgésie à l'hyperalgésie. Des dogmes à réexaminer? *Douleur Analgésie.* déc 2009;22(4):216-28.
3. Kaye AD, Cornett EM, Helander E, Menard B, Hsu E, Hart B, et al. An Update on Nonopioids. *Anesthesiol Clin.* juin 2017;35(2):e55-71.
4. Nicholas Karlow, Charles H. Schlaepfer, Carolyn R. T. Stoll, Michelle Doering, Christopher R. Carpenter, Graham A. Colditz, et Al. A Systematic Review and Meta-analysis of Ketamine as an Alternative to Opioids for Acute Pain in the Emergency Department. *ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE*; October 2018; 25(10):1087-97.
5. Motov S, Rosenbaum S, Vilke GM, Nakajima Y. Is There a Role for Intravenous Subdissociative-Dose Ketamine Administered as an Adjunct to Opioids or as a Single Agent for Acute Pain Management in the Emergency Department? *J Emerg Med.* déc 2016;51(6):752-7.
6. Motov S, Mai M, Pushkar I, Likourezos A, Drapkin J, Yasavolian M, et al. A prospective randomized, double-dummy trial comparing IV push low dose ketamine to short infusion of low dose ketamine for treatment of pain in the ED. *Am J Emerg Med.* août 2017;35(8):1095-100.
7. Chauvin M. Hyperalgésie péri-opératoire : implications des substances antihyperalgésiques dans le contrôle de la douleur postopératoire et la prévention de sa chronicisation. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2011, 10 (2) : 069-076
8. 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.* mars 2003;96: 789-95.
9. Jennings PA, Cameron P, Bernard S, Walker T, Jolley D, Fitzgerald M, et al. Morphine and Ketamine Is Superior to Morphine Alone for Out-of-Hospital Trauma Analgesia: A Randomized Controlled Trial. *Ann Emerg Med.* juin 2012;59(6):497-503.
10. Galinski M, Dolveck F, Combes X, Limoges V, Smaïl N, Pommier V, et al. Management of severe acute pain in emergency settings: ketamine reduces morphine consumption. *Am J Emerg Med.* mai 2007;25(4):385-90.