

REGAIN D'INTÉRÊT POUR LA KÉTAMINE

N. MARCHANT (1), J. JORIS (2)

RÉSUMÉ : Synthétisée il y a près d'un demi-siècle comme agent anesthésique, la kétamine (Ketalar®) s'est vue reléguée au second plan par l'apparition de nouveaux anesthésiques plus séduisants, car associés à moins d'effets secondaires. Le potentiel de cette molécule, souvent méconnu de bon nombre de médecins, n'en reste pas moins grand. Le regain d'intérêt qu'elle suscite aujourd'hui s'explique par les découvertes réalisées dans le domaine de l'hyperalgésie et de la chronicisation des douleurs postopératoires. En effet, la kétamine interagit principalement avec les récepteurs NMDA, précisément au cœur du développement de l'hyperexcitabilité et de la neuroplasticité spinale, responsables de ces phénomènes. De plus, son efficacité dans le traitement des douleurs intenses réfractaires aux antalgiques de 1^{re} et 2^{me} classes la rend également intéressante pour tout médecin confronté à ce type de problème. Cet article a pour but de faire le point sur cette molécule ayant parfois souffert d'une réputation négative, mais dotée de formidables propriétés pharmacologiques qui sont redécouvertes actuellement.

MOTS-CLÉS : *Kétamine - Analgésie postopératoire - Hyperalgésie - Récepteurs NMDA - Douleurs chroniques*

INTRODUCTION

La kétamine est un anesthésique intraveineux doté de propriétés analgésiques puissantes et d'un profil hémodynamique sûr. Malheureusement, ses effets secondaires, essentiellement des hallucinations parfois déplaisantes et des troubles psychodysleptiques, en ont limité l'usage comme anesthésique intraveineux dans les pays industrialisés. Toutefois, grâce à son faible coût et à son profil pharmacologique, elle reste encore largement utilisée dans les pays en voie de développement. Depuis une quinzaine d'années, de nouvelles propriétés cliniquement convaincantes, notamment analgésiques et anti-hyperalgiques, lui ont été découvertes pour des doses inférieures aux doses anesthésiques et associées à peu d'effets secondaires. Il s'ensuit un regain d'intérêt important auprès des médecins anesthésistes réanimateurs et des médecins impliqués dans le traitement des douleurs aiguës et chroniques. Ils nous a donc semblé opportun de consacrer une revue générale à cette vieille drogue qui connaît une nouvelle popularité.

KETAMINE REVISITED

SUMMARY : Synthesized as anesthetic agent about fifty years ago, ketamine (Ketalar®) has been supplanted by more attractive anesthetic agents with less adverse effects. Nevertheless, the potential of this drug, although often unknown by many practitioners, remains significant. Nowadays, ketamine is more and more used in the treatment and prevention of hyperalgesia and chronicisation of postoperative pain. Indeed, ketamine interacts with NMDA-receptors involved in spinal neuroplasticity and hyperexcitability responsible for these phenomena. Moreover, its efficacy to treat acute pain resistant to classic analgesics makes ketamine a very interesting and clinically-relevant drug for all practitioners facing this type of pain. This article reviews the clinical benefits of ketamine which has sometimes suffered from a negative reputation, but which possesses recently reconsidered wonderful pharmacological properties.

KEYWORDS : *Ketamine - Postoperative analgesia - Hyperalgesia - NMDA-receptors - Chronic pain*

RAPPELS PHARMACOLOGIQUES

La kétamine, synthétisée en 1962, est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Elle appartient à la famille des anesthésiques intraveineux et est dotée de propriétés analgésique et anti-hyperalgique. En Belgique, elle est commercialisée sous le nom de Ketalar® et se présente sous la forme d'un mélange racémique de ses deux énantiomères : les formes S(+) et R(-) kétamine. La S(+) kétamine (commercialisée sous forme isolée dans certains pays européens) est la forme la plus active du mélange racémique (1, 2).

La kétamine est très liposoluble et faiblement liée aux protéines plasmatiques. Son passage à travers les barrières hémato-encéphalique et foeto-placentaire est rapide. Le délai d'action est donc court. Sa demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures. Elle est presque exclusivement dégradée au niveau hépatique par le système du cytochrome P450. Les métabolites, norkétamine et déhydronorkétamine, sont ensuite éliminés par le rein après glucurono-conjugaison. Le métabolite principal, la norkétamine, possède une action pharmacologique équivalant à 20-30% de celle de la molécule mère et tend à s'accumuler à cause d'une élimination plus lente. (1) Aussi, lors d'une infusion intraveineuse prolongée de kétamine, la sédation s'approfondit, la durée d'action s'allonge, le réveil est retardé, et le risque d'effets secondaires augmente.

(1) Etudiant 3^{ème} Master, (2) Chef de Service Associé, Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Liège.

La kétamine est généralement administrée par voie intraveineuse (2, 3). Les voies intramusculaire et intrarectale sont parfois utilisées chez l'enfant en cas d'administration unique à visée sédatrice. La résorption après prise orale est mauvaise (un cinquième de la dose). La dilution de la kétamine dans du Coca-Cola® en augmenterait l'absorption. Enfin, la neurotoxicité potentielle du conservateur de la forme disponible en Belgique, en contre-indique l'administration périmédullaire (2-4).

PROPRIÉTÉS

ANESTHÉSIE, ANALGÉSIE

La kétamine interagit avec de multiples systèmes: récepteurs monoaminergiques, cholinergiques (nicotiniques et muscariniques), opioïdériques, mais aussi canaux sodiques et calciques. Toutefois, c'est son interaction avec les récepteurs au glutamate (NMDA et non-NMDA) qui explique ses actions principales.

La liaison de la kétamine au récepteur NMDA entraîne un blocage non compétitif du canal ionique central (1). Ce blocage empêche l'entrée intracellulaire de calcium, inhibe la dépolarisation du neurone post-synaptique et, donc, l'activité neuronale excitatrice. A doses anesthésiques, les conséquences de cette inhibition se manifestent principalement par un blocage de la sensation douloureuse au niveau des couches profondes du thalamus (1). La conscience et les fonctions du néocortex sont, quant à elles, fortement épargnées avec, pour résultat, une anesthésie tout à fait caractéristique qualifiée de «dissociée» ou «dissociative», au cours de laquelle le patient semble éveillé alors que la profondeur de l'anesthésie est compatible avec la réalisation du geste chirurgical (2). Le patient a les yeux ouverts, par ailleurs animés d'un nystagmus, se trouve dans un état d'hypertonie musculaire, mais ne témoigne aucune réaction motrice en direction du stimulus douloureux attestant de la profondeur de l'anesthésie. Une action médullaire au niveau de la corne dorsale de la moelle existe également, où elle bloque la transmission du message nociceptif de la périphérie vers les centres supraspinaux. La kétamine se distingue donc des autres agents anesthésiques qui agissent surtout par une activation des récepteurs inhibiteurs GABAergiques.

Les récepteurs glutamatergiques jouent un rôle important dans la nociception au niveau spinal. Leur activation enclenche de véritables cercles vicieux. En effet, l'augmentation de calcium intracellulaire stimule l'induction de COX-2 et

active la NO synthase. La production consécutive de prostaglandine E2 et de NO facilite la libération présynaptique de neuromédiateurs et abaisse le seuil d'excitabilité des neurones postsynaptiques. Un état d'hyperexcitabilité des neurones de la corne dorsale de la moelle s'installe et explique l'hyperalgie (sensibilité accrue à un stimulus nociceptif) et l'allodynie (douleur provoquée par un stimulus normalement non nociceptif), ainsi que les phénomènes de sommation spatiale et temporelle qui font suite à une lésion tissulaire périphérique (2). Cette hyperexcitabilité s'accompagne également de l'activation de différents gènes et de modifications phénotypiques du neurone, qui pourraient contribuer à la mémoire et la chronicisation de la douleur. Les morphiniques administrés pendant la période périopératoire, outre leurs propriétés antinociceptives, activent également les récepteurs NMDA et contribuent ainsi à l'hyperexcitabilité spinale et à l'hyperalgésie postopératoire (phénomène parfois appelé tolérance aiguë aux opiacés) (5). Le blocage de ces récepteurs NMDA spinaux se manifeste pour des doses de kétamine 10 fois moindres que les doses anesthésiques, doses qui sont donc rarement responsables d'effets secondaires. Ces faibles doses de kétamine trouvent ainsi une application dans le traitement des douleurs et de l'hyperalgésie postopératoires, ainsi que dans la prévention de la chronicisation des douleurs aiguës.

NEUROPROTECTION

En bloquant la stimulation excessive du récepteur NMDA par le glutamate, la kétamine pourrait atténuer le phénomène d'excitotoxicité et réduire la mort neuronale. Cette neuroprotection potentielle en cas de lésions ischémiques ou traumatiques au niveau cérébral est actuellement à l'étude (1, 6).

RÉPERCUSSIONS RESPIRATOIRES

La kétamine ne déprime pas ou peu la commande respiratoire centrale. Les réflexes de protection des voies aériennes supérieures sont conservés, voire même exacerbés. Une protection partielle vis-à-vis du risque d'inhalation est dès lors maintenue en cas de sedation avec la kétamine. Ces deux propriétés la différencient des autres agents anesthésiques, dépresseurs respiratoires et des réflexes laryngés. Elle induit, de plus, une bronchorelaxation mise à profit dans l'anesthésie du patient asthmatique, voire dans le traitement d'un état de mal asthmatique réfractaire aux thérapeutiques classiques (1, 6).

RÉPERCUSSIONS HÉMODYNAMIQUES

La kétamine possède des propriétés sympathicomimétiques d'origine centrale et périphérique (inhibition de la recaptation de catécholamines). Elle inhibe la composante parasympathique du système nerveux autonome et exerce des effets directs au niveau vasculaire et myocardique. Il en résulte un état d'hyperadrénaline responsable d'une tachycardie et d'une hypertension artérielle (1, 2, 6). Il est intéressant de remarquer que les autres agents hypnotiques sont le plus souvent à l'origine d'une dépression cardio-circulatoire parfois responsable d'une hypotension. Grâce à ses effets sympathicomimétiques, la kétamine s'avère un agent anesthésique intéressant chez le patient en état de choc hémodynamique.

RÉPERCUSSIONS MUSCULAIRES

Les actions de la kétamine sur le tonus musculaire sont variées. Au niveau central, la liaison de la kétamine aux récepteurs nicotiniques de certaines zones sous-corticales entraîne une augmentation du tonus musculaire qui explique le nystagmus et la dilatation pupillaire (1, 2).

EFFETS SECONDAIRES

Les principaux effets secondaires de la kétamine peuvent être regroupés en trois grandes catégories: les effets psychodysleptiques, l'augmentation de la pression intracrânienne et l'état d'hypersympathicotonie. Citons également une augmentation des sécrétions salivaires et bronchiques, par effet vagolytique, prévenue par l'atropine (7).

EFFETS PSYCHODYSLEPTIQUES

La survenue d'effets psychodysleptiques (à la phase de réveil ou d'émergence) est l'effet secondaire le plus fréquemment rapporté. Les sensations ressenties par le patient consistent en une impression de flottement, de décorporation, de rêves éveillés, d'hallucinations optiques et auditives, de confusion et de délires. Les facteurs favorisant la survenue de ces phénomènes sont l'âge (moins fréquent chez l'enfant), le sexe (plus fréquent chez l'homme), les troubles psychiatriques préexistants et l'éthylisme chronique. Ces effets hallucinogènes surviennent pour des posologies élevées ou lors de l'administration intraveineuse trop rapide de faibles doses. L'utilisation préalable ou concomitante de midazolam (Dormicum®) permet de prévenir la survenue de ces manifestations déplaisantes (8).

HYPERTENSION INTRACRÂNIENNE

La kétamine entraîne une excitation de l'activité neuronale cérébrale responsable d'un accroissement du métabolisme cérébral. La vasodilatation cérébrale dose-dépendante qui s'ensuit combinée à l'augmentation de la pression artérielle (état d'hyperadrénaline), explique l'augmentation de la pression intracrânienne. La kétamine semble dès lors contre-indiquée en cas de processus expansif intracrânien. Toutefois, en pratique, cette augmentation du débit sanguin cérébral peut être limitée par l'administration d'un hypnotique, comme le propofol (Diprivan®) ou une benzodiazépine, qui atténue l'état hyperadrénaline et l'accroissement du métabolisme cérébral. Une hypocapnie modérée permet également d'éviter les effets cérébraux potentiellement délétères de la kétamine grâce à la vasoconstriction qu'elle exerce sur les vaisseaux sanguins intracrâniens. Aussi, la kétamine avec ses propriétés potentiellement neuroprotectorales peut représenter un sédatif intéressant dans des situations d'agression cérébrale pour autant qu'elle soit associée à une benzodiazépine ou au propofol (8).

HYPERSYMPATHICOTONIE

La stimulation cardio-vasculaire induite par l'administration de kétamine à doses anesthésiques entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, du débit cardiaque et, donc, de la consommation myocardique en oxygène. Les doses anesthésiques de kétamine sont, par conséquent, classiquement contre-indiquées en cas d'insuffisance coronaire, d'insuffisance cardiaque, d'hypertension artérielle ou de thyrotoxicose. Cet état «hyperadrénaline» peut cependant être atténué, voire bloqué, par l'administration conjointe d'une benzodiazépine (8). A faibles doses antalgiques, elle stimule peu le système cardio-vasculaire. Paradoxalement, on peut même parfois assister à une baisse de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque secondairement au soulagement de la douleur.

On le voit, la kétamine pourrait théoriquement être utilisée à doses anesthésiques de manière sûre dans des circonstances cliniques très variées en cas d'administration conjointe d'une benzodiazépine ou de propofol. Toutefois, l'utilisation de kétamine n'est pas forcément souhaitable dans toutes ces circonstances en raison de l'existence d'alternatives meilleures. La kétamine reste, néanmoins, l'agent de référence pour l'anesthésie du patient en état de choc ou en conditions environnementales difficiles. A

doses subanesthésiques à visée analgésique, la kétamine ne requiert pas l'adjonction d'une benzodiazépine.

UTILISATIONS CLINIQUES

ANESTHÉSIE

La kétamine produit une anesthésie radicalement différente de celle obtenue avec les autres hypnotiques (propofol, barbituriques, anesthésiques volatils), qualifiée d'anesthésie «dissociative» en rapport avec la séparation fonctionnelle et électrophysiologique qu'elle produit entre les systèmes limbique et thalamo-néocortical.

En raison de ses effets cardiovasculaires stimulants, la kétamine reste un agent de référence pour l'anesthésie du patient en état de choc hémodynamique. Grâce à ses propriétés bronchodilatatrices, elle conserve également une place dans l'induction et l'entretien de l'anesthésie du patient asthmatique. En situation environnementale difficile (médecine de guerre, de catastrophe ou dans les pays en voie de développement), ses effets cardiovasculaires, l'absence de dépression respiratoire importante et le maintien du contrôle des voies aériennes supérieures justifient son utilisation (1, 2, 6).

Grâce à ses propriétés analgésiques et à l'absence de dépression respiratoire importante, la kétamine s'avère un constituant particulièrement intéressant des sédatives menées en ventilation spontanée avec le midazolam (Dormicum®) ou le propofol (Diprivan®) : par exemple, pour les endoscopies digestives, la pose de cathéters, ... Finalement, la kétamine garde un champ d'application important en anesthésie pédiatrique, entre autres, grâce à la possibilité de recourir à une administration orale, intramusculaire ou rectale. Elle est alors particulièrement indiquée pour les procédures douloureuses de courte durée telles que l'insertion de cathéters, les réductions de fractures ou de luxations, les pansements, la balnéothérapie des grands brûlés, ... (1, 2).

La survenue des phénomènes psychodysleptiques doit être anticipée et atténuée au maximum grâce à une information claire du patient et par le recours systématique à un sédatif, le plus souvent le midazolam.

On le voit, la kétamine à doses anesthésiques n'est actuellement plus utilisée qu'en situations d'exception et dans quelques indications spécifiques. D'autres agents anesthésiques l'ont relayée au second plan dans de nombreuses indications. Elle reste toutefois un médicament indispensa-

ble dans l'arsenal thérapeutique de l'anesthésiste réanimateur.

ANALGÉSIE POSTOPÉRATOIRE

L'analgésie induite par la kétamine est médiée par l'interaction avec de nombreux systèmes au niveau spinal, notamment les récepteurs NMDA. Seule, la kétamine produit une analgésie de faible intensité. Elle potentialise, par contre, l'action analgésique des morphiniques (3, 9). Combinée à la morphine pour une analgésie contrôlée par le patient (Patient-Controlled Analgesia = PCA) (par exemple, 1 mg de kétamine par mg de morphine), elle permet de diminuer la consommation totale de morphiniques. Lors d'une titration de morphine pour traiter des douleurs postopératoires ou post-traumatiques intenses, l'administration de 5 à 10 mg de kétamine permet de diminuer de moitié les besoins en morphine et raccourcit le délai d'efficacité du traitement antalgique tout en réduisant la sédation induite par la morphine (5, 10).

EFFET ANTI-HYPERALGIQUE

Nous l'avons rappelé, l'activation des récepteurs NMDA contribue aux phénomènes d'hyperexcitabilité et de neuroplasticité spinale («wind-up» en anglais) secondaires au traumatisme tissulaire (2, 11). Les phénomènes d'emballage qui s'ensuivent se prolongent dans la période postopératoire. L'hyperalgie qui en résulte trouve un corollaire clinique dans l'exasération des douleurs lors des mouvements et limite les mobilisations importantes et nécessaires à la récupération postopératoire (physiothérapie respiratoire et/ou de mobilisation en cas de chirurgie des membres). C'est pourquoi, l'administration peropératoire d'une faible dose de kétamine (0,15 à 0,5 mg/kg) (5), en bloquant ces récepteurs, améliore l'analgésie postopératoire et accélère la revalidation fonctionnelle après chirurgie orthopédique. Ce bénéfice est observé que la kétamine soit associée à une anesthésie générale ou loco-régionale. Soulignons que les effets bénéfiques de la kétamine se manifestent pendant plusieurs jours après son administration. Cette différence entre la durée de l'effet pharmacodynamique et la demi-vie pharmacologique de la kétamine s'explique par la prévention d'un état d'emballage spinal.

Enfin, les morphiniques contribuent à l'hyperexcitabilité spinale et l'hyperalgie postopératoire. La kétamine prévient cet effet secondaire. Dès lors, elle potentialise, d'une part, l'effet antinociceptif des morphiniques et en contre-carre, d'autre part, l'effet pronociceptif (9).

PRÉVENTION DE LA CHRONICISATION DES DOULEURS AIGUËS

Les mécanismes qui sous-tendent l'hyperalgesie postopératoire facilitent les processus de la chronicisation des douleurs postopératoires, phénomène longtemps négligé mais qui suscite actuellement beaucoup d'attention. En effet, on considère que 8 à 10% de toutes chirurgies s'accompagnent de douleurs qui persistent au-delà de trois à six mois après l'opération. La kétamine réduit l'incidence des douleurs résiduelles six mois après la chirurgie (9, 10).

TRAITEMENT DES DOULEURS CHRONIQUES

L'hyperactivité des récepteurs NMDA semble jouer un rôle dans la genèse des douleurs chroniques, particulièrement celles avec une composante neuropathique (2, 4, 14). Il n'est donc pas étonnant que la kétamine constitue une alternative thérapeutique intéressante dans bon nombre de pathologies douloureuses chroniques. Elle s'avère intéressante pour soulager des douleurs devenues résistantes aux traitements de première et deuxième lignes tels que les opioïdes, les anticonvulsivants ou les anti-dépresseurs. Son inconvénient principal réside dans la nécessité d'administrer la kétamine par voie intraveineuse. La voie orale peut être utilisée, mais l'absorption digestive est faible et imprévisible. Plusieurs patients du Centre de la douleur du CHU de Liège n'ont vu leurs douleurs soulagées qu'après l'adjonction de faibles doses de kétamine intraveineuse ou orale à leur traitement analgésique.

CONCLUSION

Utilisée à des fins anesthésiques, la kétamine ne conserve que quelques indications particulières comme l'anesthésie du patient en choc hémodynamique, du patient asthmatique mais aussi les sédatifs de courte durée menées en ventilation spontanée ou encore toute anesthésie à réaliser en conditions environnementales difficiles (médecine de guerre ou de catastrophe par exemple). Le principal effet indésirable que représentent les effets psychodysleptiques doit alors être contrôlé au maximum par l'association systématique d'une benzodiazépine.

Administrée à faibles doses en périopératoire, la kétamine laisse apparaître son énorme potentiel en matière de prévention de l'hyperalgesie postopératoire et de la chronicisation des douleurs aiguës. En bloquant l'activation des récepteurs NMDA, elle inhibe les mécanismes cellulaires à l'origine des douleurs résiduelles

postopératoires à long terme. Par ailleurs, associée aux antalgiques de première et deuxième classes dans le cadre d'une analgésie multimodale, elle réduit considérablement la consommation de morphine tout en augmentant son efficacité et en réduisant son délai d'action et ses effets secondaires (sédation notamment). Finalement, quand les thérapeutiques conventionnelles se révèlent insuffisantes dans le contrôle des douleurs chroniques (neuropathiques en particulier), l'association de faibles doses de kétamine aux analgésiques classiques constitue une alternative thérapeutique de choix. Dans toutes ces indications, la kétamine, utilisée à doses sub-anesthésiques, est rarement responsable d'effets secondaires notables.

Longtemps mise à l'écart par d'autres molécules plus modernes et plus séduisantes, la kétamine laisse donc actuellement apparaître un énorme potentiel presque insoupçonné il y a encore quelques années dans le domaine spécialisé de l'anesthésie-réanimation, mais aussi dans la pratique de tout médecin amené à prendre en charge des douleurs chroniques rebelles et invalidantes.

BIBLIOGRAPHIE

- Thiel H, Roewer N.— *Pharmacologie et thérapeutique en anesthésie*. Flammarion, Paris, 2006, 118-123.
- Mion G.— *Kétamine*. Arnette, Rueil-Malmaison, 2003.
- Subramiam K, Subramiam B, Steinbrook A.— Ketamine as adjuvant analgesic to opioids : a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg*, 2004, **99**, 482-495.
- Hocking G, Cousins MJ.— Ketamine in chronic pain management : an evidence-based review. *Anesth Analg*, 2003, **97**, 1730-1739.
- Richebé P, Rivat C, Rivalan B, et al.— Kétamine à faibles doses : antihyperalgesique, non analgésique. *Ann Fr Anesth Réan*, 2005, **24**, 1349-1359.
- Denantes C, Diango D.— Anesthésie à la kétamine. *Développement et Santé*, 1999, 140.
- Haas DA, Harper DG.— Ketamine : a review of its pharmacological properties and use in ambulatory anesthesia. *Anesth Prog*, 1992, **39**, 61-68.
- Morse Z, Sano K, Kanri T.— Effects of a midazolam-ketamine admixture in human volunteers. *Anesth Prog*, 2004, **51**, 76-79.
- Chauvin M.— La kétamine dans la douleur aiguë : de la pharmacologie à la clinique. *Réanimation*, 2005, **14**, 686-691.
- Elia N, Martin R.— Ketamine and postoperative pain: a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain*, 2005, **113**, 61-70.
- Bilgin H, Ozcan B, Bilgin T, et al.— The influence of timing of systemic ketamine administration on postoperative morphine consumption. *J Clin Anesth*, 2005, **17**, 592-597.

12. Hijazi Y, Bolon M, Bouleau R.— Stability of ketamine and its metabolites norketamine and dehydronorketamine in human biological samples. *Clin Chem*, 2001, **47**, 1713-1715.
13. Visser A, Schug SA.— The role of ketamine in pain management. *Biomed Pharm*, 2006, **60**, 341-348.
14. Akporehwe NA, Wilkinson PR, Quibell R, et al.— Ketamine : a misunderstood analgesic? *BMJ*, 2006, **332**, 1466.
15. De Kock MF, Lavand'homme PM.— The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best Practice & Res Clin Anaesth*, 2007, **21**, 85-98.
16. Colombani S, Kabbani Y, Mathoulin-Pélissier S, et al.— Apport de l'administration de kétamine à l'induction et en entretien anesthésique dans la prévention de la douleur postopératoire. Essai clinique en oncologie. *Ann Fr Anesth Réan*, 2008, **27**, 202-207.
17. Gilliard N, Albrecht E.— *Agents anesthésiques intraveineux*. in Albrecht E, Haberer JP, Buchser E, Manuel pratique d'anesthésie, Masson, Paris, 2006, 81-82.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr. J. Joris, Service d'Anesthésie Réanimation, CHU
de Liège, 4000 Liège, Belgique
Email : Jean.Joris@chu.ulg.ac.be