

UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2026

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Eskétamine : une alternative efficace à l'analgésie standard chez
les patients brûlés ?**

**Etude rétrospective comparative au Centre de Traitement des
Brûlés du CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 13 février 2026 à 14h00
au Pôle Recherche
par **Aurélie LEFEBVRE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Mathieu JEANNE

Monsieur le Docteur Damien ROUSSELEAU

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Alexandre BOURGEOIS

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

CTB	Centre de Traitement des Brûlés
EDS	Entrepôt des Données de Santé
EN	Echelle Numérique
HAS	Haute Autorité de Santé
HTIC	Hypertension intracrânienne
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
ISRN	Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
NMDA	<i>N-methyl-D-aspartate</i>
NRS	<i>Numeric Rating Scale</i>
NVPO	Nausées et vomissements post-opératoires
PACU	<i>Post-anaesthesia care unit</i>
PONV	<i>Postoperative nausea and vomiting</i>
SSPI	Salle de Surveillance Post-Interventionnelle

Sommaire

Avertissement.....	2
Sigles.....	12
Sommaire	13
Introduction.....	16
1 Introduction générale.....	16
2 Brûlure.....	17
2.1 Physiopathologie	17
2.2 Prise en charge lésionnelle	20
2.2.1 Phase initiale :.....	21
2.2.2 Phase aiguë : fermeture de la plaie et modulation métabolique.....	21
2.2.3 Phase subaiguë ou chronique :.....	23
2.2.4 Cicatrisation	23
3 Douleur et brûlure.....	24
3.1 Physiologie de la douleur	24
3.2 Physiopathologie de la douleur dans une lésion de brûlure	26
3.2.1 Douleur aiguë.....	26
3.2.2 Douleur chronique.....	27
4 Prise en charge de la douleur chez les brûlés.....	28
4.1 Antalgiques de palier 1 et 2	28
4.2 Opioïdes	29
4.3 Gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) et anti-dépresseurs.....	29
4.4 Anti-inflammatoires non stéroïdiens	30
4.5 Les alpha-2-agonistes (clonidine, dexmédétomidine).....	30
4.6 Kétamine	30
5 Intérêts de l'utilisation de l'eskétamine	32
6 Objectif	34
6.1 Objectif principal	34

6.2	Objectifs secondaires	34
	Article en anglais	35
	Abstract	36
	Introduction.....	37
	Materials and Methods	38
1	Study Design	38
2	Patients and data.....	38
2.1	Patients selection	38
2.2	Data.....	39
2.2.1	Procedure identification and data collection.....	39
2.2.2	Type of data collected	39
2.2.3	Data cleaning and composite variable construction	40
2.3	Statistical analyses	41
2.3.1	Main analysis	41
2.3.2	Secondary analysis.....	41
2.3.3	Sensitivity analysis.....	42
3	Regulatory and ethical framework	43
	Results.....	45
1	Flowchart.....	45
2	Patients characteristics.....	46
3	Description of the procedures.....	47
4	Primary analyses	50
5	Secondary analyses	52
5.1	Effect of esketamine on postoperative NRS compared with standard care .	52
5.2	Effect of esketamine on time spent in the post-anaesthesia care unit compared with standard treatment.....	53
5.3	Effect of esketamine on intraoperative morphine equivalent consumption compared with standard treatment.....	53
5.4	Adverse effects of esketamine compared with standard care	54
6	Sensitivity Analyses Using Matched Pairs.....	54
	Discussion	56
	Discussion en français.....	64

1	Principaux résultats	64
2	Discussion des résultats	65
3	Forces de l'étude	66
3.1	Limites et biais potentiels	67
4	Perspectives et significativité clinique.....	72
	Conclusion	73
	Liste des tables.....	74
	Liste des figures	75
	Références	76
	Appendices.....	82

Introduction

1 Introduction générale

La prise en charge de la douleur est une question centrale en anesthésie-réanimation. Les patients brûlés sont sujets à trois types de douleur : la douleur liée à la lésion cutanée, la douleur liée aux soins et la douleur neuropathique^[1].

Les antalgiques de choix dans la prise en charge de ces patients sont les opioïdes^[2,3]. Ces derniers exposent cependant à des effets secondaires, dont l'induction d'une hyperalgésie centrale et d'une tolérance^[1,4,5]. Dans ce contexte, la kétamine fait partie de l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge du patient brûlé^[6]. En effet, par son rôle anti-NMDA (N-méthyl-D-aspartate), elle permet de contrecarrer l'effet de sensibilisation centrale à la douleur^[7]. Cependant, son utilisation est, elle aussi, source d'effets secondaires, dose-dépendants^[8–10]. Récemment, le développement de l'énantiomère de la kétamine – l'eskétamine – semble montrer une efficacité analgésique plus importante^[11–14]. Cela permettrait d'administrer des doses plus faibles et suggérerait une incidence d'effets indésirables moindre^[15]. Ceci pourrait rendre son utilisation intéressante dans la population des patients brûlés, chez qui la prise en charge de la douleur est un enjeu majeur car elle permet d'améliorer l'adhésion aux soins et donc la cicatrisation^[16,17].

2 Brûlure

2.1 Physiopathologie

La peau est un organe constitué de 3 couches : une couche superficielle appelée l'épiderme, une couche intermédiaire appelée le derme et une couche profonde appelée l'hypoderme. Le derme est lui-même divisé en une couche superficielle et profonde.^[3] Elle exerce une fonction de barrière contre l'environnement, de régulation thermique et évite la perte liquidienne et d'électrolytes^[18].

Une brûlure est une destruction des tissus cutanés, qui peut être de diverses origines : contact thermique le plus souvent, contact avec un produit chimique acide ou basique, électrisation... La gravité d'une brûlure est déterminée en fonction de sa profondeur et de son étendue^[3].

L'étendue d'une brûlure est mesurée par le pourcentage total de surface cutanée touchée par des brûlures de deuxième ou de troisième degré. Une brûlure est ainsi considérée comme grave dans son étendue lorsqu'elle touche plus de 20% de surface cutanée totale. Les deux échelles standardisées d'évaluation de la surface cutanée brûlée sont la table de Lund & Browder ainsi que l'échelle des 9 de Wallace. L'échelle de Wallace ne s'applique que chez l'adulte, alors que la table de Lund et Browder s'applique également chez les enfants^[19] (Figure 1).

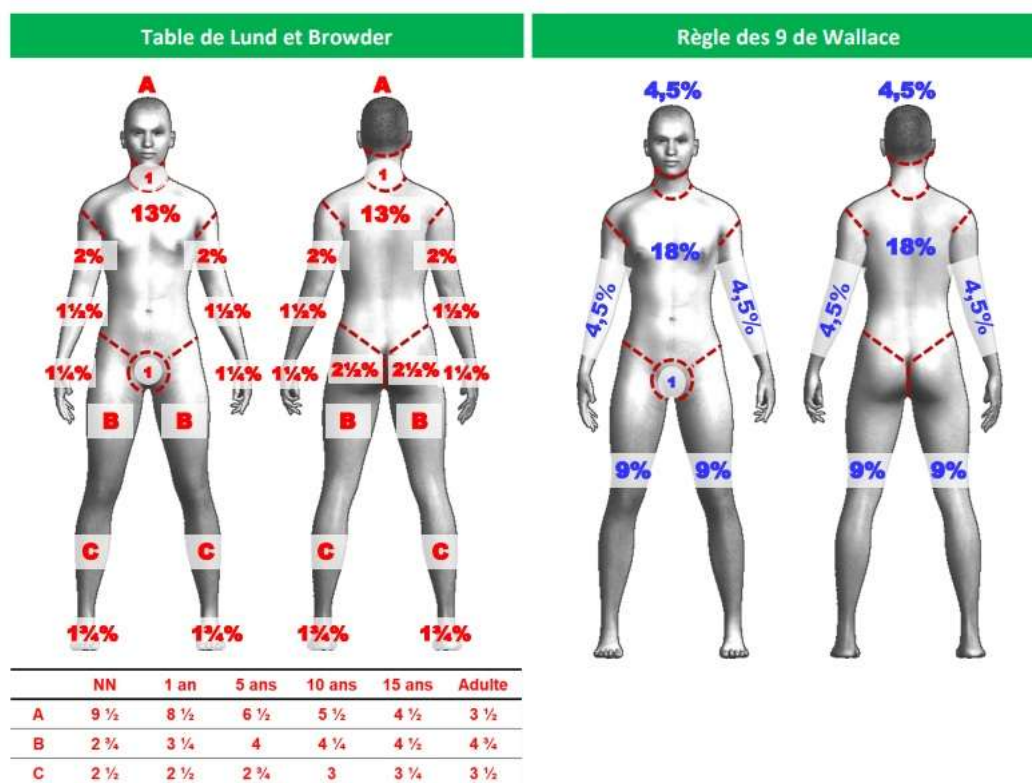


Figure 1 : Echelles standardisées d'évaluation de la surface cutanée brûlée. Management of acute burn injuries in adults and children, 2019, SFAR^[19]

Concernant l'évaluation de la profondeur, on appelle brûlure du 1^{er} degré, une atteinte isolée de l'épiderme, souvent très douloureuse, caractérisée par un érythème, qui cicatrise rapidement en quelques jours^[18].

Les brûlures dites du second degré concernent les lésions touchant le derme. Elles sont soit superficielles soit profondes en fonction de l'épaisseur du derme qui est atteinte. Une brûlure du 2^e degré superficiel pourra cicatriser sans nécessité d'intervention chirurgicale, au prix de soins de plaies et de pansements réguliers, en une à trois semaines. Les brûlures du 2^e degré profond se présentent comme des lésions plus blanchâtres, nettement moins érythémateuses et spontanément moins douloureuses en dehors de toute stimulation^[18].

Les brûlures du 3^e degré, qui touchent l'ensemble des couches cutanées, sont d'aspect blanchâtre et cartonné. Les brûlures de 2^e degré profond et de 3^e degré ne peuvent pas cicatriser sans chirurgie d'excision et de greffe pour obtenir un résultat satisfaisant^[3,18] (Figure 2 et Figure 3).

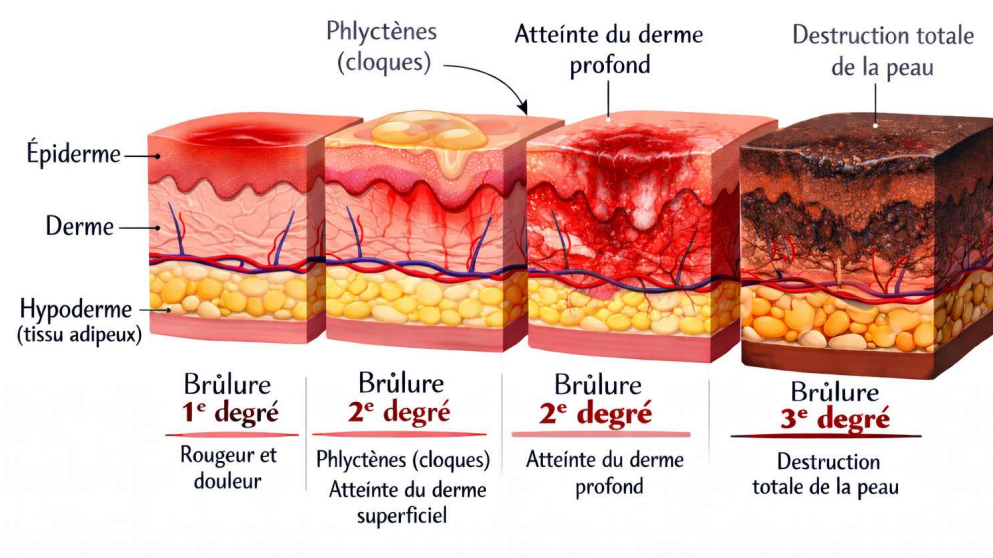


Figure 2 Les différents degrés de profondeur de la brûlure (illustration générée par Intelligence Artificielle)



Figure 3 Exemple des différents degrés de brûlure. D'après Agnieszka Markiewicz-Gospodarek, et al., Int. J. Environ. Res. Public Health 2022^[20].

2.2 Prise en charge lésionnelle

La physiopathologie de la brûlure est dynamique. Une lésion est classiquement décrite en trois zones (zones de Jackson)^[17,21,22] (Figure 4).

La zone centrale dite de coagulation représente les tissus nécrosés, qui sont la principale source bactérienne. Cette zone est entourée d'une zone de stase, où il existe une ischémie, qui peut être récupérée par des soins adaptés. Enfin, en périphérie, se trouve la zone d'hyperhémie qui correspond à une vasodilatation inflammatoire, qui peut cicatriser spontanément en l'absence d'infection. La prise en charge thérapeutique vise à sauver la zone de stase, en accompagnant les trois phases de cicatrisation^[3,17,21].

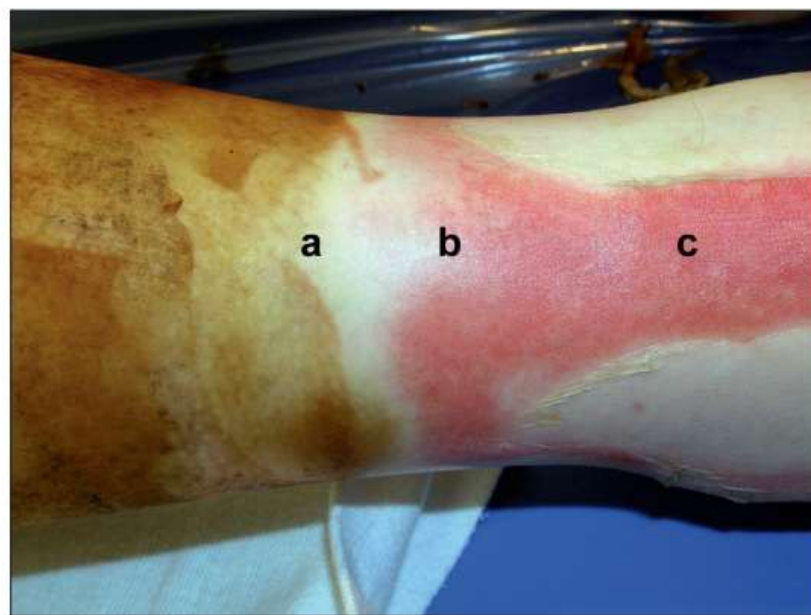


Fig. 10.1 Jackson's three zones of injury on an ankle burn: **(A)** the zone of coagulation; **(B)** the zone of stasis, and **(C)** the zone of hyperemia.

Figure 4 : Physiopathologie de la brûlure selon le zones de Jackson D'après Evaluation of the Burn Wound: Management Decisions Elisha G. Brownson and Nicole S. Gibran, Total Burn Care, 5th edition Elsevier. 2018 ^[22]

Les trois phases de cicatrisation d'une plaie de brûlure sont premièrement, la phase inflammatoire, où la vasodilatation locale va permettre l'afflux de cellules

immunitaires, ainsi que de cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines, associées à des facteurs de croissance, vont permettre d'engendrer la phase proliférative, caractérisée par l'activation des kératinocytes et des fibroblastes pour restaurer la peau. Vient ensuite la phase de remodelage, où l'élastine et le collagène vont venir renforcer le revêtement cutané et restaurer son élasticité^[17,21]. Cette prise en charge thérapeutique se décline en quatre temps.

2.2.1 Phase initiale :

Elle a pour but de stopper le processus et de stabiliser le patient. Il convient de refroidir la brûlure en rinçant à l'eau tempérée. Cela permet de réduire l'œdème, de soulager la douleur et de limiter la profondeur de la lésion^[21].

La plaie doit ensuite être nettoyée à l'eau stérile ou au sérum physiologique afin d'éliminer les éventuels débris et les peaux mortes. La vaccination antitétanique doit être vérifiée et mise à jour le cas échéant^[2,5]. La gestion des phlyctènes fait encore l'objet de débats entre mise à plat ou conservation^[23].

2.2.2 Phase aiguë : fermeture de la plaie et modulation métabolique

Concernant les brûlures superficielles à intermédiaires, la prise en charge repose sur l'application régulière de pansements gras ou hydrocolloïdes imprégnés d'antibiotiques topiques^[18,24]. Les objectifs de ces pansements sont multiples : protéger la plaie d'une contamination bactérienne, assurer le confort du patient en limitant les douleurs, drainer l'exsudat et maintenir un milieu humide pour favoriser la cicatrisation.

Pour les brûlures profondes (deuxième degré profond et troisième degré), le traitement de référence repose sur l'excision précoce, suivie d'une greffe^[25]. La

technique de choix est l'excision tangentielle, qui consiste à ne retirer qu'une fine épaisseur de peau, qui correspond uniquement à l'épaisseur brûlée, jusqu'au tissu sain sous-jacent. Ensuite, la couverture est assurée par greffes de peau, le *gold standard* étant l'auto-greffe de peau mince^[21]. Des matrices de régénération (composées de collagène bovin ou porcin) peuvent être apposées afin d'améliorer la qualité cicatricielle, en remplaçant le derme manquant^[21,26,27].

L'objectif principal de la greffe est d'obtenir la fermeture définitive et rapide de la barrière cutanée. Au-delà de l'impératif de prévention septique, cette fermeture vise à éteindre la réponse inflammatoire et ainsi à prévenir les cicatrices pathologiques en assurant une épithélialisation avant un délai de 21 jours. En effet, au-delà de ce délai, en raison d'un processus inflammatoire prolongé, la complication principale est la formation de cicatrices dites hypertrophiques, qui sont érythémateuses, surélevées, rigides, souvent associées à des contractures, ce qui va altérer la qualité et la mobilité de la peau^[21,26].

La brûlure induisant un état d'hypercatabolisme, il est important d'apporter un soutien nutritionnel protéiné aux patients^[21].

Les patients auront tendance à se mettre dans la position qui étire le moins la zone brûlée (position antalgique en flexion-adduction) ce qui va favoriser l'apparition de rétractions cicatricielles. Des attelles de positionnement (la plupart en extension-abduction) sont donc souvent intégrées au pansement pour limiter le risque de rétraction^[28].

2.2.3 Phase subaiguë ou chronique :

Cette phase débute dès la fermeture de la plaie et vise à prévenir les séquelles fonctionnelles.

Après la greffe ou l'épithélialisation spontanée, des pansements gras sont maintenus pour protéger les greffons des agressions extérieures, de l'infection et favoriser la cicatrisation des sites donneurs en maintenant un milieu humide.^[21] La douleur peut alors changer de nature : les brûlures superficielles sont douloureuses par exposition des terminaisons nerveuses (épiderme détruit), en revanche les brûlures plus profondes sont initialement moins douloureuses mais peuvent le devenir davantage avec la cicatrisation et la réinnervation^[29]. Les sites où la peau a été prélevée pour la greffe peuvent être considérés comme une brûlure de 2^e degré superficiel et deviennent à leur tour pourvoyeurs de douleurs^[23].

La kinésithérapie est à ce moment impérative pour lutter contre l'amyotrophie, en lien avec l'état hypercatabolique, poursuivre la lutte contre les attitudes vicieuses, favoriser la mobilisation pour éviter l'ankylose et lutter contre l'œdème^[18,28].

2.2.4 Cicatrisation

Le remodelage évoluant encore pendant 12 à 18 mois après la fermeture cutanée, la cicatrisation définitive n'est pas immédiate.

La prise en charge inclut la pressothérapie qui consiste à porter des vêtements compressifs pour aplanir la cicatrice et réduire l'afflux sanguin (pour réduire l'érythème). La deuxième composante de la prise en charge à la phase cicatricielle est l'hydratation et le massage afin d'assouplir les cicatrices et contrôler l'évolution potentielle vers une cicatrice hypertrophique^[28].

Pour les patients les plus sévèrement brûlés, en particulier au niveau des zones fonctionnelles (mains, pieds, en regard d'une articulation), le travail de réhabilitation se poursuit afin de restaurer les fonctions articulaires et redonner force et fonction à la zone touchée^[23].

3 Douleur et brûlure

3.1 Physiologie de la douleur

D'après l'*International Association for the Study of Pain* (IASP)^[30], la douleur est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes »

La douleur peut être de plusieurs types notamment :

- La douleur nociceptive provoquée par des lésions tissulaires
- Les douleurs neuropathiques : provoquées par des lésions ou une inflammation du système nerveux périphérique ou central

Cette information douloureuse est transmise au système nerveux central par le biais de fibres nerveuses classées selon leur calibre en A δ et C. Ces fibres nerveuses transmettent l'information douloureuse à d'autres fibres nerveuses au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, qui seront ensuite elles-mêmes transmises au tronc cérébral et au noyau ventro-postéro-latéral du thalamus. Une 2^e transmission d'information est réalisée entre ces structures et le cortex somato-sensoriel^[2].

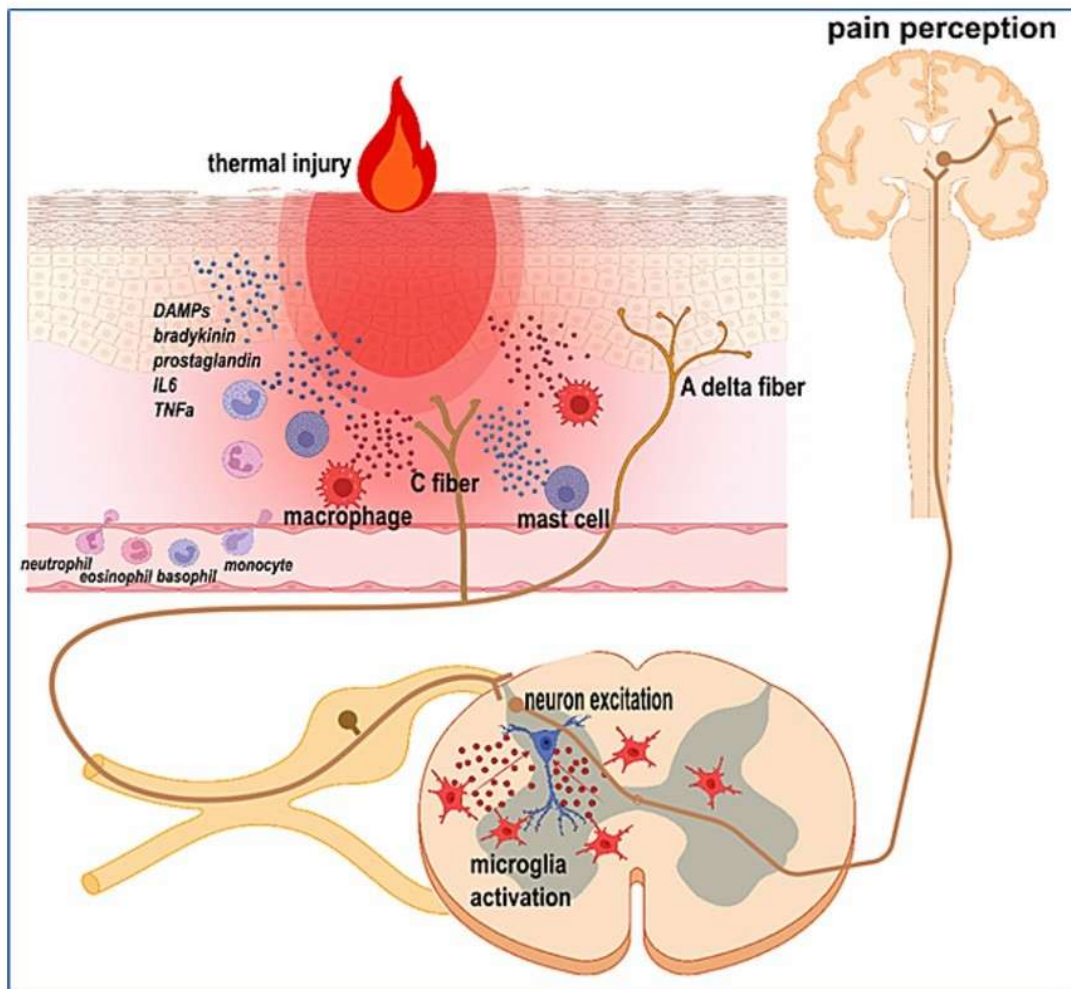


Figure 5 : Physiopathologie et voies de la douleur. D'après Zerong You, et al. *Burns Open* 2025.^[2]

Dans la corne dorsale de la moelle épinière, on retrouve des neurones post-synaptiques, qui comportent des récepteurs dits NMDA, activés par un des médiateurs de la douleur, le glutamate. Ces récepteurs NMDA ne sont activés que lorsque le stimulus douloureux est suffisamment important, en intensité ou en durée. C'est leur dépolarisation prolongée qui lève le blocage du récepteur NMDA par un ion magnésium. Son activation mène à la formation ou à l'activation de nouvelles synapses qui ont pour but de transmettre l'information douloureuse au cortex cérébral (Figure 5). Ces nouvelles synapses sont à l'origine du phénomène de sensibilisation

centrale à la douleur. Elles induisent une hyperexcitabilité de la corne dorsale de la moelle menant à une hyperalgésie (sensation douloureuse démesurée par rapport à l'intensité du stimulus douloureux) et une allodynie (perception douloureuse pour un stimulus normalement indolore), mais également à l'apparition de douleurs chroniques très fréquentes chez ces patients^[31,32].

3.2 Physiopathologie de la douleur dans une lésion de brûlure

La douleur dans le cas de la brûlure est formée de diverses composantes survenant dans un contexte particulier.

3.2.1 Douleur aiguë

3.2.1.1 Composante nociceptive

La brûlure, en détruisant les tissus cutanés, induit un premier signal nociceptif. Cette lésion est rapidement associée à une réaction inflammatoire, incluant une sécrétion en cascade de médiateurs tels que l'histamine, les prostaglandines, la substance P, le glutamate, la bradykinine, les IL-6, le TNF-alpha, qui vont venir renforcer la sensation douloureuse en activant les récepteurs des fibres Aδ et C impliquées dans la perception douloureuse^[1].

On peut ainsi décrire la douleur de fond, continue, modérée, liée à l'inflammation locale et la destruction tissulaire. Se surajoute la douleur procédurale, intense et brève, liée aux soins, ainsi que la douleur intercurrente liée aux activités de la vie quotidienne^[2,33].

3.2.1.2 Composante neuropathique

Les brûlures plus profondes induisent également des lésions des nocicepteurs ainsi que des lésions de la fibre nerveuse elle-même pouvant être à l'origine d'une hypoesthésie voire d'une anesthésie de la zone, mais également de douleurs neuropathiques à la phase aiguë. Les douleurs neuropathiques sont décrites comme à type de fourmillements, de décharges électriques ou de coups de poignard.

3.2.2 Douleur chronique

3.2.2.1 Composante nociceptive

Même si la barrière cutanée est restaurée, des douleurs peuvent persister en raison de conflits mécaniques. Les brides rétractiles et les cicatrices hypertrophiques tirent sur les tissus sains et limitent les mouvements articulaires^[28].

3.2.2.2 Composante neuropathique

La brûlure, en induisant un phénomène de cascade inflammatoire à la fois répétée et intense (en raison des soins multiples), va majorer la sensibilité des récepteurs NMDA et de leur médiateurs, le glutamate (phénomène de « *wind-up* ») et induire le phénomène de sensibilisation centrale à la douleur, responsable de l'allodynie et de l'hyperalgésie.^[2,32,34,35]

En parallèle, l'utilisation fréquente des antalgiques opioïdes chez les brûlés, qui sont les piliers de l'analgésie dans cette population, active les récepteurs μ , suspectés d'être facilitateurs de l'activité du glutamate au niveau des récepteurs NMDA et de participer au phénomène de tolérance, d'accoutumance aux opiacés, et d'hyperalgésie.^[2,32,36,37]

La réparation anarchique des fibres nerveuses peut également être à l'origine de douleurs neuropathiques. On retrouve la présence de démangeaisons très fréquentes en cas de cicatrices hypertrophiques^[38].

Ces phénomènes douloureux interviennent donc dans un contexte où la nécessité de réaliser régulièrement des soins de pansements, des actes chirurgicaux (de débridement, de greffe...) et de kinésithérapie afin d'obtenir la cicatrisation viennent réactiver la douleur de manière itérative. Il est également important de prendre en considération l'aspect subjectif de la douleur, qui peut être d'une grande variabilité interpersonnelle, influencée par la génétique, l'environnement et le profil psychologique et cognitif.^[30,39]

Ainsi la question de la douleur liée aux soins est particulièrement importante compte tenu de la fréquence de ceux-ci chez les patients brûlés.

4 Prise en charge de la douleur chez les brûlés

La douleur chez les patients brûlés est donc évolutive et d'origine multifactorielle, et nécessite ainsi une stratégie d'analgésie multimodale^[1,6,16,33].

4.1 Antalgiques de palier 1 et 2

Le paracétamol occupe une place prépondérante dans la prise en charge. Il reste cependant insuffisant seul^[6]. Son mécanisme repose sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (médiateurs de la douleur) au niveau central, et il active les voies descendantes inhibitrices de la douleur^[40].

Pour les douleurs modérées, le tramadol offre l'avantage de cibler la composante neuropathique par son effet inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, associé à une action d'opioïde faible^[29].

En Europe, le néfopam peut également être utilisé. Il renforce les voies inhibitrices descendantes de la douleur, atténue l'hyperexcitabilité des nerfs en modulant les canaux calciques et sodiques et réduit l'activité du glutamate^[41]. Il permet ainsi de prendre en charge à la fois la douleur aiguë et chronique.

4.2 Opioïdes

Ils sont la base de la prise en charge des douleurs modérées à sévères.^[2] Leur action repose sur les récepteurs μ , κ et δ . Au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, ils permettent à la fois de bloquer la libération des nocicepteurs, et bloquent la remontée du signal douloureux.^[42] Mais leur utilisation est limitée par leurs effets secondaires. Les opioïdes sont en effet pourvoyeurs de troubles gastro-intestinaux, de dépression respiratoire, de dépendance, de tolérance et d'hyperalgésie induite.^[1,4,5] Chez les patients hospitalisés, l'administration d'opiacés par pompe auto-contrôlée par le patient permettrait une meilleure efficacité.^[6]

4.3 Gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) et anti-dépresseurs

Ils agissent sur la composante neuropathique de la douleur et le prurit.^[2,5] Leur efficacité n'étant pas immédiate, leur utilité repose surtout sur le traitement de la douleur de fond chronique ou persistante.^[1,6]

4.4 Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Leur utilisation est controversée. Ils permettent d'agir sur la composante inflammatoire de la douleur mais présentent le risque d'aggraver ou de favoriser la survenue d'infection. Leur utilisation doit être de courte durée. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale et peuvent aggraver le risque de saignement par leur effet anti-agrégant plaquettaire.^[6]

4.5 Les alpha-2-agonistes (clonidine, dexmédétomidine)

Ils sont utiles en diminuant le phénomène de sensibilisation centrale via la modulation des canaux calciques et indirectement, des récepteurs NMDA^[29]. La dexmédétomidine permet également d'apporter une anxiolyse sans dépression respiratoire, idéale pour les soins de pansement.^[5,6]

4.6 Kétamine

La kétamine est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, qui induit une anesthésie dite dissociative, en activant le système limbique et en déconnectant les voies affectives et émotionnelles de la douleur. Elle présente l'avantage de ne pas induire de dépression respiratoire ni cardiovasculaire. Ses propriétés analgésiques et anti-hyperalgésiques lui permettent d'occuper une place importante dans la stratégie d'analgésie multimodale péri-opératoire. Elle peut être utilisée à la dose de 0,15 mg/kg pour un effet analgésique seul si associée aux morphiniques, jusqu'à 0,5 mg/kg dans le cadre de la douleur aiguë chirurgicale. Elle présente l'avantage d'un délai d'action court (de 1 à 5 min) et d'une durée d'action de 10 à 30 min.^[4,31,43]

La kétamine est donc recommandée dans la stratégie d'analgésie multimodale des patients brûlés^[6,16,27]. Son action anti-hyperalgésiante permet de compléter l'effet antalgique pur des opiacés, qui ne sont pas efficaces sur les douleurs neuropathiques et l'hyperalgésie centrale^[4,7,44,45]. Une revue de 2018 souligne l'intérêt de la kétamine dans la réduction de la douleur procédurale chez les patients brûlés, en diminuant l'hyperalgésie via les récepteurs NMDA.^[1]

Comme rappelé plus haut, les opiacés activent le glutamate qui se fixe aux récepteurs NMDA et participent au phénomène de sensibilisation à la douleur. Ce mécanisme favorise entre autres le phénomène de tolérance aux opiacés. La kétamine, par son effet anti-NMDA, permettrait de contrecarrer ce phénomène et permettrait une épargne morphinique dans certaines chirurgies. Celle-ci serait cependant de courte durée.^[32,34,43,45–48]

Les patients brûlés sont ainsi exposés de manière chronique à la kétamine durant toute la durée de leur prise en charge.

Cependant, cette molécule est connue depuis longtemps pour ses effets secondaires qui seraient dose-dépendants^[9] principalement lors de l'administration en bolus^[10]. Ces effets secondaires, notamment les effets psychodysléptiques, pouvant se manifester par une agitation, un délirium, une sensation de déréalisation, peuvent amener à altérer la satisfaction globale des patients dans leur prise en charge et à induire des effets neurotoxiques^[42].

Plus récemment, des phénomènes d'hépatotoxicité parfois graves ont été signalés par l'ANSM^[49]. Cette hépatotoxicité a d'ailleurs été mise en lumière dans des études récentes. Une étude parisienne réalisée au Centre de Traitement des Brûlés de Saint-Louis entre 2014 et 2019 a mis en évidence une association dose et durée-

dépendante de la kétamine et l'hépatotoxicité^[8]. Ces effets indésirables ont également été retrouvés dans des séries de cas^[45,50]. La prudence s'impose donc dans l'utilisation de cette molécule, avec une vigilance particulière à n'administrer que la dose minimale nécessaire. Dans ce contexte, les découvertes récentes sur l'eskétamine sont particulièrement intéressantes.

5 Intérêts de l'utilisation de l'eskétamine

La S-kétamine ou eskétamine est un énantiomère S de la kétamine, dont l'utilisation a récemment été approuvée dans le traitement des dépressions résistantes^[13]. Son effet analgésique est décrit comme au moins 2 à 3 fois supérieur à la kétamine dans sa forme racémique, et quatre fois supérieur à celui de l'énantiomère R, grâce à une affinité pour les récepteurs NMDA plus élevée.^[11,31,44,51] C'est la forme racémique de la kétamine qui est utilisée en pratique courante, ce qui correspond à un mélange équimolaire des énantiomères S et R de la kétamine^[51].

Le rationnel de l'utilisation de l'eskétamine est double. Premièrement, l'eskétamine serait éliminée plus rapidement de l'organisme grâce à une clairance plus rapide^[12,14,44]. De plus, dans la forme racémique, l'isomère R ralentirait l'élimination de l'isomère S^[31]. Ensuite, son affinité pour les récepteurs NMDA étant plus importante, les doses administrées sont plus faibles, ce qui réduirait l'incidence de ses effets secondaires^[52]. Toutefois, la meilleure tolérance neuropsychologique de l'eskétamine reste encore discutée, puisque certaines études suggèrent qu'à doses équipotentes avec l'isomère R, elle pourrait induire des expériences neuropsychologiques plus désagréables.^[51,53]

Aujourd'hui l'eskétamine est principalement utilisée par voie nasale chez les patients présentant des syndromes dépressifs résistants. Son utilisation est ainsi validée par la *Food and Drug Administration* depuis 2019 pour le traitement des dépressions résistantes et dans les épisodes dépressifs avec risque suicidaire immédiat. En France, elle possède une AMM depuis mai 2019 pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents, en association avec un ISRS ou un IRSN^[13,54]. Son efficacité dans ce contexte serait liée à son activité de blocage des récepteurs NMDA^[55].

Plusieurs essais contrôlés randomisés tendent à montrer que l'eskétamine permettrait une réduction des douleurs post-opératoires et permettrait une épargne morphinique^[56–59]. D'autres études montreraient une meilleure récupération post-opératoire avec des Echelles Numériques (EN) plus faibles^[52]. Une étude récente, comparant l'efficacité de l'eskétamine par rapport au placebo chez des patients sévèrement brûlés suggère une meilleure prise en charge de la douleur après interrogatoire des patients au 28^e jour du début de leur prise en charge, associée à une diminution quotidienne des opiacés en post-opératoire et une diminution des besoins cumulés en opioïdes à 4 semaines post-opératoire^[60]. Malgré tout, la littérature sur le sujet, en particulier sur la prise en charge de la douleur des patients brûlés, reste pauvre, hétérogène et a été réalisée sur de petites proportions de patients^[1].

Le protocole d'utilisation du Centre de Traitement des Brûlés (CTB) du CHU de Lille pour les pansements sous sédation préconisait une dilution de 2.5 mg/ml, avec

une administration en titration, avec des bolus de 3 mL et une dose maximale de 50 mg.

6 Objectif

6.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de comparer la consommation postopératoire de morphine en SSPI entre les interventions réalisées avec eskétamine et celles réalisées sans eskétamine, chez les patients pris en charge au Centre de Traitement des Brûlés pour un pansement ou une intervention chirurgicale.

6.2 Objectifs secondaires

- Comparer l'intensité de la douleur postopératoire (EN maximale en SSPI).
- Comparer l'incidence des effets indésirables, notamment les troubles psychodysléptiques ainsi que les nausées et vomissements post-opératoires.
- Comparer le temps de séjour en SSPI en minutes.
- Comparer la consommation de la dose équivalente en morphine reçue durant l'intervention.

Article en anglais

Abstract

Context : Esketamine is increasingly used for procedural anaesthesia, but real-life data on its opioid sparing effect and tolerance remain scarce. We evaluated its impact on postoperative morphine requirements and recovery profile in a regional burns treatment centre.

Methods : After approval by our local Ethics and Scientific Committee (2 June 2024), we conducted a single-centre retrospective observational study in the Lille Burn Centre (France). We included all procedures performed with and without intraoperative esketamine in adults from June 2023 to December 2024. Several procedures per patient could be included during the course of their burn care. Primary endpoint was postoperative morphine consumption; secondary endpoints were maximal pain score and length of stay in the post-anaesthesia care unit (PACU), postoperative agitation events and postoperative nausea/vomiting (PONV). Anaesthesia procedures were identified by our local data warehouse which is registered in accordance with French law. Linear mixed models with random intercept for patient were used separately for surgery and dressing procedures, adjusting for significant analgesic covariates.

Results : Overall, 1689 procedures in 344 patients were analysed (1058 with, and 631 without esketamine; median age 44 years, burned surface area 3% [1 ; 6]. Median dose of esketamine was 10 [7.5 ; 12.5] mg. Postoperative morphine consumption in PACU was not different when patients received esketamine during surgical procedures (n=346, p=0.08) or dressing procedures (n=1343, p=0.5). Esketamine was not associated with maximal PACU pain scores or PACU length of stay in either group. The incidence of acute postoperative agitation event in PACU was low and similar with or without esketamine (4.8% vs 4.8%; p=0.54), as was the incidence of PONV (1.9% vs 3.7%; p=0.12).

Conclusion : In this large real-life cohort of burn patients, intraoperative esketamine, used for surgery or dressing changes, was not associated with differences in postoperative morphine requirements, PACU stay, or adverse effects.

Introduction

Pain management is a major challenge in anaesthesia and intensive care, particularly in burn patients whose pain is intense, repetitive, and multifactorial^[1]. Indeed, repeated procedures and the intensity of the inflammatory cascade promote central pain sensitisation mediated by NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor activation, leading to the hyperalgesia characteristic of this population.^[2,35]

Although opioids remain the cornerstone of analgesia^[2], their extensive use is limited by dose-dependent side effects and a potential worsening of induced hyperalgesia^[4,32]. In this context, ketamine is recommended for its anti-NMDA properties^[6]. However, its use may be restricted by dysphoric effects and the risk of hepatotoxicity during prolonged exposure^[8,9].

Esketamine, the S-enantiomer of ketamine, possesses a higher affinity for NMDA receptors than the racemic form, conferring greater analgesic potency^[11,12]. This characteristic allows for the use of lower clinical doses and results in faster clearance, offering perspectives for improved treatment tolerance. While benefits have been observed in general surgery^[58] clinical data concerning the efficacy of esketamine in severely burned patients remain scarce and heterogeneous^[1,60].

The objective of this retrospective comparative exposed/non-exposed study, conducted at the Burn Treatment Centre (BTC) of the Lille University Hospital, is to evaluate the analgesic efficacy of esketamine based on the analysis of postoperative morphine consumption compared to standard treatment.

Materials and Methods

1 Study Design

This single-centre retrospective, observational study was conducted at Lille University Hospital. The study exhaustively included all procedures performed with or without esketamine from its institutional introduction on the 1st of June 2023, through 31 December 2024. To enable within-patient comparisons, a subset of procedures conducted without esketamine was selected from the same patient cohort; thus, individual patients could contribute multiple observations to both the esketamine and non-esketamine groups.

Interventions were categorised into two groups: 'surgical procedures,' comprising all excision and skin grafting operations, and 'dressing procedures,' defined as burn care performed under general anaesthesia. Statistical comparisons were strictly performed between interventions of the same type.

2 Patients and data

2.1 Patients selection

Eligible patients were adults (aged 18 years and older) treated at the Burn Care Centre of Lille University Hospital between 1 January 2023, and 31 December 2024. Exclusion criteria were pregnant or breastfeeding women, patient refusing postoperative morphine, and patients receiving continuous sedation in the intensive

care unit (ICU). Additionally, patients with pre-existing chronic pain or contraindications to esketamine — including bipolar disorder, intracranial hypertension, or major organ failure — were excluded.

2.2 Data

2.2.1 Procedure identification and data collection

Procedures involving esketamine administration, as well as those without, were identified through the INCLUDE health data warehouse (HDW) of the Lille University Hospital, based on intraoperative medication records.

Following the identification of procedures via the INCLUDE Health Data Warehouse, data were manually extracted from clinical records, primarily utilizing the DIANE® (Bow Medical, Amiens, France) anaesthesia information management system and the SILLAGE® (SIB, Rennes, France) electronic medical record system.

2.2.2 Type of data collected

Clinical variables collected for each procedure included sex, age, total weight, height, and predicted ideal body weight (IBW). The total body surface area (TBSA) burned and the cumulative number of previous anaesthetic procedures were also recorded.

Anaesthetic parameters encompassed the type and duration of anaesthesia, the length of stay in the post-anaesthesia care unit (PACU), as well as maximum and discharge Numeric Rating Scale (NRS) pain scores. Perioperative and immediate postoperative pharmacological treatments, including their respective dosages, were systematically retrieved.

2.2.3 Data cleaning and composite variable construction

To ensure comprehensive and reproducible data collection, complications were defined based on objective pharmacological interventions rather than subjective clinical observations. Consequently, any administration of ondansetron was recorded as an episode of postoperative nausea and vomiting (PONV). Similarly, the use of clonidine or hydroxyzine in the PACU was categorised as an acute postoperative agitation (e.g., agitation, hallucinations, or delirium) regardless of whether a formal diagnosis was explicitly documented in the medical record.

Given the retrospective nature of the study, transcription discrepancies were identified in some cases where the recorded drug name (ketamine) was inconsistent with the administered dose (which was highly suggestive of esketamine). These observations were flagged as "uncertain.". The potential impact of these misclassification errors on the study's conclusions was assessed through a secondary sensitivity analysis, verifying the stability of the results depending on whether these patients were included in or excluded from the primary analysis.

To standardise perioperative opioid exposure, total doses administered were converted into intravenous morphine milligram equivalents (MME). This conversion was based on consensus equianalgesic ratios in pharmacology. Specifically, a conversion ratio of 1:500 was applied for sufentanil and a 1:10 ratio was used for alfentanil.^[61]

The predicted ideal body weight (IBW) was calculated for each patient using the following formula: *Ideal Body Weight* = $X + 0.91 (\text{height in cm} - 152.4)$, where $X = 50$ for males and $X = 45.5$ for females. This formula is standard practice in intensive care

settings and is endorsed by the French Intensive Care Society (SRLF)^[62]. It enables the estimation of body weight based solely on the patients' height and sex.

2.3 Statistical analyses

2.3.1 Main analysis

Primary analysis was performed using a linear mixed-effects model including esketamine treatment as a fixed effect and a random intercept for each patient to account for intra-individual correlation. The dependent variable was postoperative morphine consumption, and the exposure variable was the administration of esketamine versus standard care.

2.3.2 Secondary analysis

For secondary analyses, NRS scores, time spent in the PACU, and morphine equivalent consumption were analysed according to esketamine administration versus standard care. Analyses were also performed using a linear mixed-effects model including esketamine treatment as a fixed effect and a random intercept for each patient to account for intra-individual correlation. Adjustment covariates were tested in univariate analyses; those associated with the outcome with a p-value < 0.20, along with the morphine equivalent dose variable, were retained for the multivariate step. These analyses were conducted separately in two subpopulations: patients undergoing surgery or a dressing procedure. The interaction between esketamine administration during the procedure and the type of procedure (surgery vs. dressing procedure) was also evaluated.

The occurrence of acute postoperative agitation and side effects such as PONV was also compared between esketamine administration and standard care using McNemar's test for paired data.

2.3.3 Sensitivity analysis

The variable 'maximum NRS in the PACU' had 13% missing data, primarily explained by the absence of pain at the time of assessment. These missing values were therefore imputed as zero. Nevertheless, a sensitivity analysis was conducted without imputation, excluding patients with missing data for this variable.

A sensitivity analysis was conducted by restricting the study to patients who received interventions both with and without esketamine, using intra-patient paired matching. Pairs were formed based on temporal proximity—matching each esketamine procedure to the nearest non-esketamine procedure—to ensure comparability within the same 'inflammatory period'. Matching also accounted for procedure type (dressing-to-dressing or surgery-to-surgery). This approach ensured that the estimated effect of esketamine relied on balanced intra-individual comparisons, regardless of the varying number of procedures per patient in the primary analysis.

Additionally, sensitivity analyses were performed using a log-transformation of the postoperative morphine consumption variable.

The normality of quantitative variables was assessed using the Shapiro–Wilk test and graphical inspection (histograms and Q-Q plots). Variables with missing data were handled using multiple imputation via the 'mice' package. Results are reported

as estimated coefficients with 95% confidence intervals (95% CIs) and associated p-values. Standardised residuals from the linear mixed-effects model were inspected, and their normality was assessed using the Shapiro-Wilk test to inform the interpretation of the results. Statistical significance was set at $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using R software (version 4.3; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

3 Regulatory and ethical framework

This retrospective observational study, classified under French law as Research Not Involving Human Subjects (RNIPH), was conducted in accordance with the French Data Protection Act (Law No. 78-17 of 6 January 1978, as amended) and the General Data Protection Regulation (GDPR – EU Regulation 2016/679).

The protocol received the authorisation from the local Scientific and Ethical Committee on 2 June 2025 (Approval No. 2025-3538). Given the study's scope and sample size, a waiver of individual informed consent was obtained. Collective information was provided through a public notice available on the Lille University Hospital website (Notice "RNIPH 17022020"), allowing patients to exercise their right to object (opt-out) to the use of their data for research purposes.

Data processing was officially registered with the Data Protection Officer (DPO) of Lille University Hospital on 31 January 2025 (Reference DEC25-028). Data were extracted from the Lille University Hospital Health Data Warehouse. This warehouse has been authorised by the French National Data Protection Authority (CNIL) since

2019 (Authorisation No. 1754053), ensuring secure data processing and compliance with strict confidentiality standards.

Results

1 Flowchart

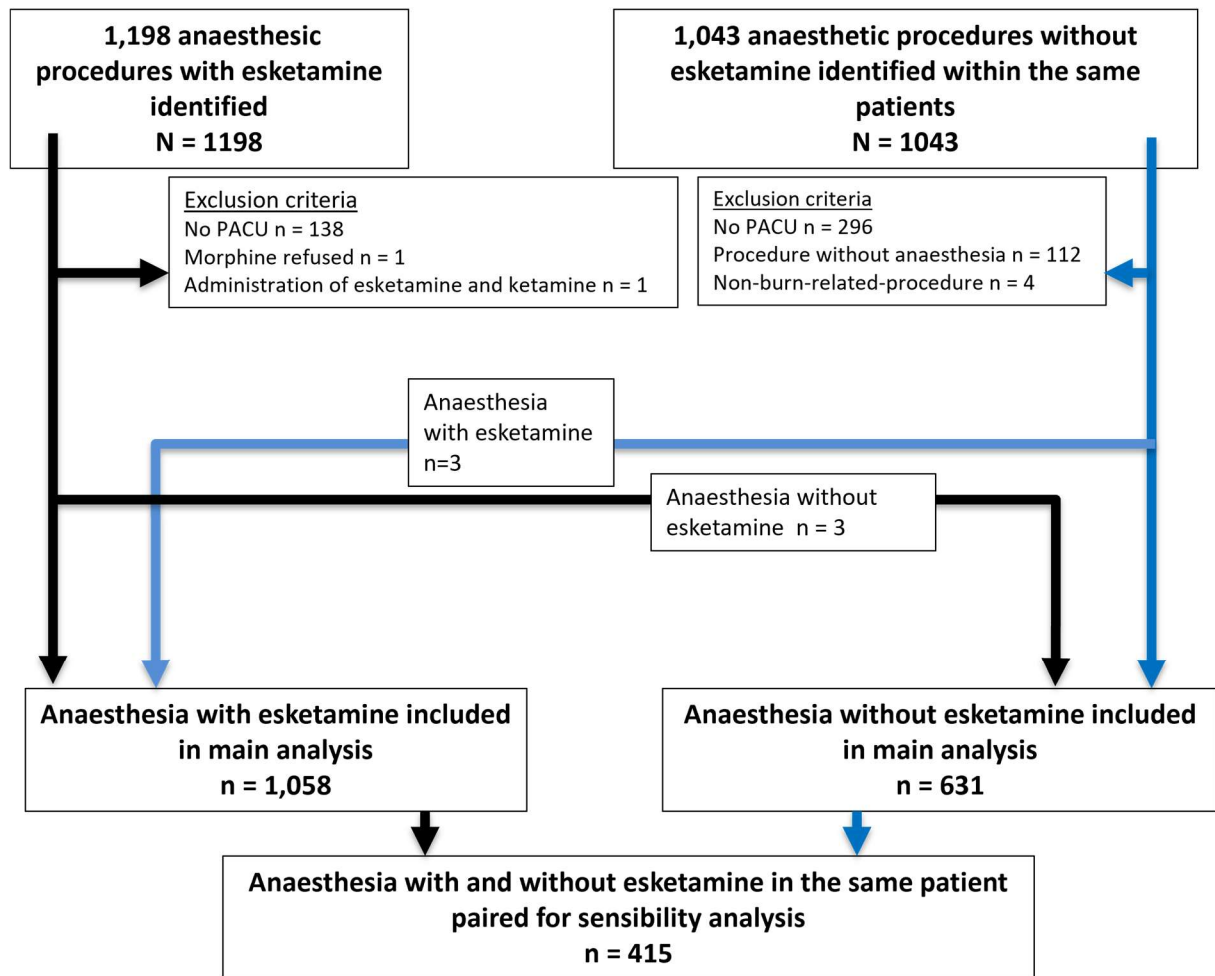


Figure 6 Flowchart

Initially, using the INCLUDE Health Data Warehouse, we identified 1,198 procedures with esketamine representing a total of 344 patients. In this population, we also identified 1,043 procedures without esketamine.

Among the esketamine procedures, 138 were excluded due to the absence of a PACU stay (continuous sedation, regional anaesthesia, or direct transfer to the ward). One procedure was excluded because the patient refused morphine administration. One procedure involved both molecules. Finally, three procedures were misidentified as having used esketamine and were reallocated to the non-exposed group.

In the non-exposed group, 296 procedures were excluded due to the absence of a PACU stay (for the same reasons as the exposed group). Additionally, 112 procedures were excluded because no anaesthetic management was performed during the intervention. Four procedures were excluded as they involved neither burn surgery nor dressing procedures. Three procedures in the non-exposed group actually involved esketamine administration and were therefore reallocated to the exposed group.

1058 procedures with esketamine and 631 without esketamine remained eligible for main analysis. After pairing esketamine procedure with nearest non-esketamine procedure for each eligible patient, 415 pairs remained for the sensitivity analysis (Figure 6).

2 Patients characteristics

The median [IQR] age of the patients was 44 years [29 ; 56]. Among them, 107 (31.1%) were women. The median total body surface area (TBSA) burned was 3% [1 ; 6]. The median number of anaesthetic procedures per patient throughout their clinical course was 5 [3 ; 10], including a median of 2 procedures with esketamine [1 ; 4] (Table 1).

Table 1. Patients characteristics.

	% NA	Total 344
Burned body surface area	5%	3.00 [1 ; 6]
Age (year)	0%	44 [29 ; 56]
Female sex (%)	0%	107 (31.1)
Height (cm)	5%	173 [165 ; 180]
Theoretical ideal weight (kg)	5%	69 [58 ; 75]
Actual weight (kg)	4%	78 [67 ; 90]
BMI (kg/m ²)	6%	26 [23 ; 29]
Total number of anaesthetics	0%	5 [3 ; 10]
Median number of interventions per patient	0%	4 [1 ; 7]
Median number of esketamine interventions per patient	0%	2 [1 ; 4]
Median number of standard interventions per patient	0%	1 [0 ; 3]
Median [Quartile 1 ; quartile 3], n(%)		

3 Description of the procedures

Among the 1,689 procedures, 346 (20.5%) were surgeries (Table 2). The median duration of surgical procedures was 86 [50 ; 119] minutes, and the median time spent in the PACU was 50 [35 ; 70] minutes. The median maximum NRS score was 4 [0 ; 6]. When administered during surgery, the median dose of esketamine was 12.5 [10 ; 15] mg. The median morphine equivalent dose received was 10 [7.5 ; 12.5] mg, while the median dose of morphine received in the PACU was 9 [6 ; 10] mg.

Dressing procedures under anaesthesia accounted for 1,343 procedures (79.5%). The median duration of these procedures was 24 [18 ; 34] minutes. The median PACU stay was 27 [19 ; 38] minutes, with a median maximum NRS score of 2 [0 ; 5]. In this group, the median morphine equivalent dose was 5 [3 ; 5] mg. The median dose of morphine received in the PACU was 6 [4 ; 9] mg.

Overall, 642 procedures (38%) involved morphine administration in the PACU: 56.4% in the surgery group and 33.3% in the dressing procedures group. 51 patients

experienced PONV (12 in the standard care group and 39 in the esketamine group). A total of 81 acute postoperative agitation were recorded: 51 in the esketamine group and 30 in the standard care group.

Table 2. Procedure description

	Total 1689	Standard treatment 631	Esketamine 1058	Surgery 346	Dressing Procedures 1343
Surgery (%)	346 (20.5)	94 (14.9)	252 (23.8)	346 (100)	0 (0)
Peripheral regional anaesthesia (%)	25 (1.5)	12 (1.9)	13 (1.2)	22 (6.4)	3 (0.2)
Duration of the procedure in minutes	27 [19 ; 45]	24 [1 ; 37]	29 [20 ; 59]	85.94 [50 ; 119]	24 [18 ; 34]
Time spent in PACU in minutes	30 [21 ; 44]	27 [19 ; 41]	31 [22 ; 45]	50 [35 ; 70]	27 [19 ; 38]
Maximum pain score in PACU **	2 [0 ; 5]	1 [0 ; 5]	3 [0 ; 6]	4 [0 ; 6]	2 [0 ; 5]
Pain score at PACU discharge ***	0 [0 ; 2]	0 [0 ; 2]	0 [0 ; 2]	1 [0 ; 2]	0 [0 ; 2]
Esketamine administration during procedure (%)	1058 (62.6)	0 (0)	1058 (100)	252 (72.8)	806 (60)
Esketamine administration in PACU (%)	5 (0.3)	0 (0)	5 (0.5)	2 (0.6)	3 (0.2)
Esketamine dose (mg) *	10 [7.5 ; 12.5]	-	10 [7.50 ; 12.50]	12.50 [10 ; 15]	7.50 [7.50 ; 12.50]
Sufentanil administration (%)	339 (20.1)	81 (12.8)	258 (24.4)	323 (93.4)	16 (1.2)
Sufentanil dose (µg) *	20 [15 ; 25]	20 [15 ; 30]	20 [15 ; 25]	20 [15 ; 25]	10 [6.88 ; 12.50]
Alfentanil administration (%)	1343 (79.5)	545 (86.4)	798 (75.4)	22 (6.4)	1321 (98.4)
Alfentanil dose *	500 [300 ; 550]	500 [300 ; 500]	500 [400 ; 600]	700 [500 ; 1000]	500 [300 ; 500]
Morphine equivalent dose (mg)	5 [4 ; 7.50]	5 [3 ; 7]	5 [4 ; 8]	10 [7.50 ; 12.50]	5 [3 ; 5]
Propofol administration (%)	1679 (99.4)	628 (99.5)	1051 (99.3)	344 (99.4)	1335 (99.4)
Propofol dose (mg) *	200 [130 ; 270]	180 [110 ; 250]	200 [140 ; 290]	300 [200 ; 400]	180 [110 ; 240]
Ketamine administration (%)	55 (3.3)	55 (8.7)	0 (0)	33 (9.5)	22 (1.6)
Ketamine dose (mg) *	20 [15 ; 30]	20 [15 ; 30]	-	25 [15 ; 30]	20 [16.25 ; 23.75]
Acetaminophen administration (%)	1302 (77.1)	433 (68.6)	869 (82.1)	331 (95.7)	971 (72.3)
Nefopam administration (%)	666 (39.4)	171 (27.1)	495 (46.8)	234 (67.6)	432 (32.2)
Tramadol administration (%)	430 (25.5)	136 (21.6)	294 (27.8)	193 (55.8)	237 (17.6)
Morphine administration (%)	642 (38.0)	199 (31.5)	443 (41.9)	195 (56.4)	447 (33.3)
Morphine dose (mg) *	6 [5 ; 9]	6 [5 ; 9]	6 [5 ; 9]	9 [6 ; 10]	6 [4 ; 9]
Ketoprofene administration (%)	127 (7.5)	26 (4.1)	101 (9.5)	76 (22.0)	51 (3.8)
Midazolam administration (%)	13 (0.8)	4 (0.6)	0 (0.9)	7 (2)	6 (0.4)
Hydroxyzine administration (%)	6 (0.4)	1 (0.2)	5 (0.5)	1 (0.3)	5 (0.4)
Presence of acute postoperative agitation in PACU (%)	81 (4.8)	30 (4.8)	51 (4.8)	42 (12.1)	39 (2.9)
Presence of nausea/vomiting in PACU (%)	51 (3)	12 (1.9)	39 (3.7)	18 (5.2)	33 (2.5)
Lidocaine dose during surgery (mg) *	70 [50 ; 90]	70 [50 ; 90]	70 [50 ; 90]	70 [50 ; 80]	50 [50 ; 100]
Dexmedetomidine dose during surgery (µg) *	85 [80 ; 90]	80 [80 ; 85]	90 [45.50 ; 100]	90 [80 ; 90]	1 [1 ; 1]

PACU = Post-Anaesthesia Care Unit

All values are expressed in median [IQR1 ; IQR3] or in number (%)

*Drug doses were calculated exclusively in patients who received the treatment.

** 13% missing data

*** 26% missing data

4 Primary analyses

Among patients undergoing surgery, both univariate and multivariate analyses showed no significant increase in postoperative morphine consumption between patients receiving esketamine and those receiving standard care ($p = 0.1$, Table 4).

Among patients undergoing dressing changes, univariate and multivariate analyses showed no significant difference in postoperative morphine consumption between patients receiving esketamine and those receiving standard care (adjusted estimate $+0.13$ $[-0.246 ; 0.507]$, $p = 0.5$, Table 5).

No significant interaction was observed between esketamine administration and procedure type on postoperative morphine consumption ($p = 0.11$, Figure 7).

Table 3 Effect of esketamine on postoperative morphine consumption compared with standard treatment in patients undergoing surgery

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Value	[95%CI]	<i>p</i>	Value	[95%CI]	<i>p</i>
n=346						
Esketamine administration during surgery	0.99	[-0.186 ; 2.167]	0.10	1.03	[-0.109 ; 2.173]	0.08
Peripheral regional anaesthesia	-2.50	[-4.749 ; -0.246]	0.03	-1.41	[-3.551 ; 0.732]	0.20
Duration of surgery (min)	0.01	[0 ; 0.02]	0.06	0.01	[-0.3 ; 0.018]	0.14
Intraoperative morphine equivalent dose (mg)	0.16	[0.032 ; 0.286]	0.01	0.04	[-0.1 ; 0.17]	0.61
Propofol administration	1.54	[-5.414 ; 8.486]	0.66			
Acetaminophen administration	2.31	[-0.228 ; 4.838]	0.07	1.42	[-1.055 ; 3.897]	0.26
Tramadol administration	0.50	[-0.572 ; 1.57]	0.36			
Nefopam administration	1.37	[0.242 ; 2.488]	0.02	0.51	[-0.603 ; 1.614]	0.37
Ketoprofene administration	2.12	[0.853 ; 3.386]	<0.01	1.19	[-0.049 ; 2.436]	0.06
Dexamethasone administration	0.55	[-0.773 ; 1.874]	0.41			
Lidocaine administration	0.91	[-0.193 ; 2.4]	0.11	0.30	[-0.765 ; 1.357]	0.58
Clonidine administration	5.54	[3.857 ; 7.216]	<0.01	5.02	[3.321 ; 6.727]	<0.01

Table 4 Effect of esketamine on postoperative morphine consumption compared with standard treatment in patients undergoing dressing procedures

n=1343	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Value	[95%CI]	p	Value	[95%CI]	p
Esketamine administration during surgery	0.38	[-0.5 ; 0.766]	0.05	0.13	[-0.246; 0.507]	0.50
Duration of surgery in minutes	0	[-0.6; 0.8]	0.78			
Morphine equivalent dose in mg	0.18	[0.101; 0.262]	<0.01	0.16	[0.082; 0.238]	<0.01
Propofol administration	1.44	[-0.878; 3.756]	0.22			
Acetaminophen administration	1.20	[0.799; 1.6]	<0.01	1.03	[0.617; 1.446]	<0.01
Tramadol administration	-0.14	[-0.618; 0.333]	0.56			
Nefopam administration	0.60	[0.198; 1]	<0.01	0.08	[-0.337; 0.487]	0.72
Ketoprofene administration	3.30	[2.348; 4.257]	<0.01	2.77	[1.826; 3.71]	<0.01
Droperidol administration	-1.68	[-4.174; 0.818]	0.19	-1.43	[-3.841; 0.983]	0.25
Dexamethasone administration	1.31	[-1.578; 4.191]	0.37			
Lidocaïne administration	1.08	[-0.023; 2.183]	0.06	1.13	[0.064; 2.201]	0.04
Clonidine administration	3.93	[2.748; 5.121]	<0.01	3.53	[2.35; 4.702]	<0.01

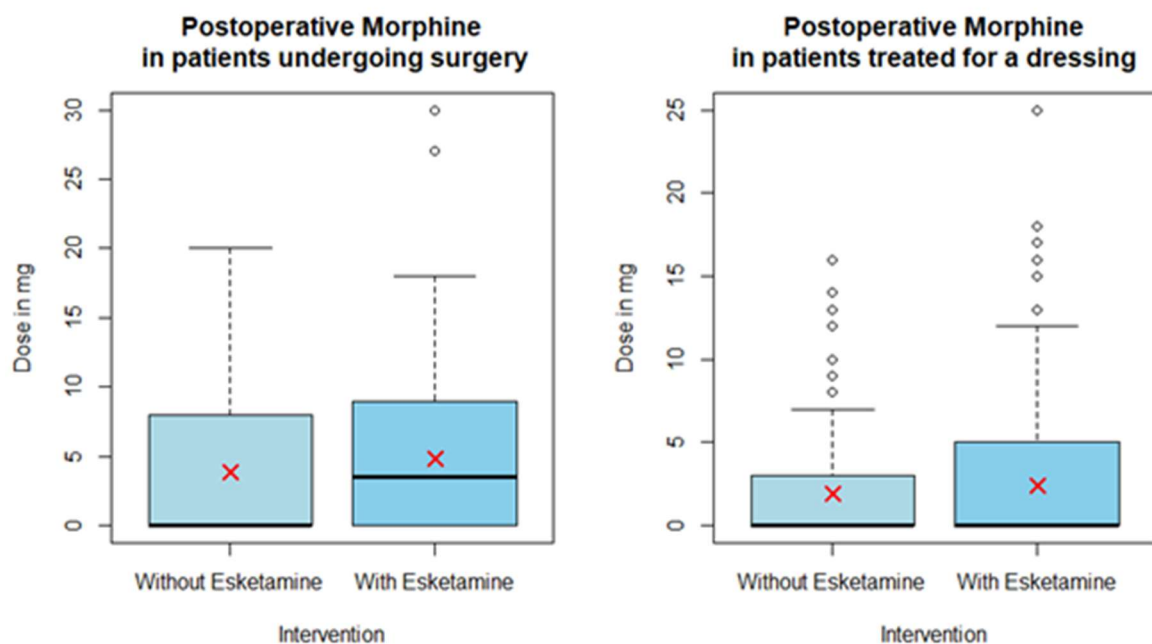


Figure 7 Postoperative morphine consumption in patients undergoing surgery or dressing changes. X = mean.

5 Secondary analyses

5.1 Effect of esketamine on postoperative NRS compared with standard care

Table 5 Effect of esketamine on postoperative pain evaluated by numeric scale rate compared with standard treatment in patients undergoing surgery

n=346	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Value	[95%CI]	p	Value	[95%CI]	p
Esketamine administration during surgery	0.39	[-0.35 ; 1.13]	0.30	-0.08	[-0.66 ; 0.49]	0.77
Peripheral regional anaesthesia	-2.25	[-3.62 ; -0.87]	<0.01	-0.80	[-1.85 ; 0.25]	0.13
Duration of surgery in minutes	0	[-0.9 ; 0.4]	0.50			
Morphine administration	3.99	[3.48 ; 4.51]	<0.01	3.66	[3.14 ; 4.19]	<0.01
Morphine equivalent dose in mg	0.03	[-0.05 ; 0.11]	0.45	-0.04	[-0.1 ; 0.02]	0.23
Propofol administration	3.28	[-1.05 ; 7.61]	0.14	2.53	[-0.82 ; 5.87]	0.14
Acetaminophen administration	0.49	[-1.12 ; 2.1]	0.55			
Tramadol administration	0.43	[-0.23 ; 1.1]	0.20			
Nefopam administration	0.90	[0.2 ; 1.6]	0.01	0.22	[-0.33 ; 0.78]	0.43
Ketoprofene administration	1.10	[0.31 ; 1.9]	<0.01	0.30	[-0.32 ; 0.93]	0.34
Dexamethasone administration	0.18	[-0.66 ; 1.02]	0.67			
Lidocaine administration	0.73	[0.04 ; 1.42]	0.04	0.20	[-0.34 ; 0.73]	0.47
Clonidine administration	3.22	[2.17 ; 4.27]	<0.01	1.66	[0.79 ; 2.53]	<0.01

Univariate and multivariate analyses showed no significant difference in postoperative NRS scores for surgery ($p = 0.30$, Table 6). Among patients undergoing dressing changes, multivariate analyses showed a significant decrease in postoperative NRS scores for patients receiving esketamine compared with those receiving standard care ($p=0.02$, Table 7). Both results were stable after removing imputed data.

Table 6 Effect of esketamine on pain evaluated by numeric scale rate compared with standard treatment in patients undergoing dressing procedures

n=1343	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Value	[95%CI]	p	Value	[95%CI]	p
Esketamine administration during surgery	0.06	[-0.26; 0.37]	0.73	-0.31	[-0.56; -0.06]	0.02
Duration of surgery in minutes	0	[-0.5; 0.5]	1			
Morphine administration	3.48	[3.21; 3.75]	<0.01	3.21	[2.95; 3.48]	<0.01
Morphine equivalent dose in mg	0.08	[0.01; 0.14]	0.03	0.01	[-0.04; 0.07]	0.67
Propofol administration	0.14	[-1.74; 2.02]	0.89			
Acetaminophen administration	1.25	[0.928; 1.57]	<0.01	0.47	[0.181; 0.76]	<0.01
Tramadol administration	0.66	[0.28; 1.05]	<0.01	0.70	[0.35; 1.02]	<0.01
Nefopam administration	0.79	[0.46; 1.11]	<0.01	0.26	[-0.01; 0.54]	0.06
Ketoprofene administration	3.10	[2.326; 3.86]	<0.01	1.97	[1.34; 2.61]	<0.01
Droperidol administration	1.06	[-0.71; 2.82]	0.24			
Dexamethasone administration	-3.01	[-5.35; -0.67]	0.01	-3.36	[-5.28; -1.43]	<0.01
Lidocaïne administration	-0.20	[-1.09; 0.7]	0.67			
Clonidine administration	3.83	[2.87; 4.78]	<0.01	2.39	[1.59; 3.19]	<0.01
Intraoperative dexmedetomidine dosage (µg)	-5.14	[-10.36; 0.09]	0.05	-2.57	[-6.82; 1.67]	0.24

No significant interaction was observed between esketamine administration and procedure type for maximum NRS in the PACU (p = 0.23, Annex 1).

5.2 Effect of esketamine on time spent in the post-anaesthesia care unit compared with standard treatment

Univariate and multivariate analyses showed no significant difference in the time spent in the PACU between patients receiving esketamine and those receiving standard care for surgeries (p = 0,56, Annex 2) and for dressing procedures (p=0.92, Annex 3). No significant interaction was observed between esketamine administration and procedure type on the length of PACU stay (p = 0.85, Annex 4).

5.3 Effect of esketamine on intraoperative morphine equivalent consumption compared with standard treatment

Univariate and multivariate analyses showed no significant difference in intraoperative morphine equivalent consumption between patients receiving

esketamine and those receiving standard care for surgeries ($p=0.06$, Annex 5) and for dressing procedure ($p=0.26$, Annex 6). A significant interaction was observed between esketamine administration and procedure type regarding morphine equivalent consumption ($p = 0.04$, Annex 7).

5.4 Adverse effects of esketamine compared with standard care

Table 7. Adverse effects

	Standard treatment 631	Esketamine 1058	<i>p</i>
Acute postoperative agitation in PACU (%)	30 (4.8)	51 (4.8)	0.54
Post-operative nausea /vomiting in PACU (%)	12 (1.9)	39 (3.7)	0.12

The occurrence of acute postoperative agitation and PONV did not differ significantly between patients receiving esketamine and those receiving standard care (respectively $p = 0.54$ and $p=0.12$, Table 12).

6 Sensitivity Analyses Using Matched Pairs

Primary and secondary results did not change after matching. Multivariate analysis on paired procedures showed similar statistically insignificant results for primary outcome, both for surgical procedure ($p=0.12$) and for dressing ($p=0.13$).

For secondary analysis, the results of multivariate analysis remained insignificant for postoperative NRS after surgery $p = 0.31$, but were no more significant for dressing ($p=0.22$). The time spent in PACU remained not significantly different for surgery ($p=0.49$) and dressing procedures ($p=0.34$). Intraoperative morphine consumption was still higher in the esketamine group for surgeries (1.5 [0.191 ; 2.8], $p=0.03$), but was

not different for dressing procedures ($p = 0.3$). There was no difference for PONV ($p=0.3$) and acute postoperative agitation ($p=0.7$).

Discussion

The primary objective of this study was to compare the use of esketamine with standard care for postoperative pain control in burn patients.

The results of this study show no significant postoperative morphine-sparing effect between the two groups, whether following a dressing or a surgery. This suggests that esketamine offers an analgesic efficacy at least comparable to standard care.

However, it was observed that among patients undergoing dressing procedures, those who received esketamine treatment reported statistically lower NRS scores. Nevertheless, this result should be interpreted with caution, as the signal is very weak and only emerges in the multivariate analysis with a reversal of the direction of effect. Furthermore, it is not clinically significant.

The application of a logarithmic transformation to the postoperative morphine consumption variable did not alter the initial results, thereby confirming the robustness of the analysis. For the sake of clarity and to facilitate the clinical interpretation of the doses, the results presented above correspond to the analyses performed on the raw data.

The results of this study appear discordant with recent studies on esketamine, which tend to show a reduction in morphine consumption ^[63]. Several hypotheses may explain this discrepancy. First, the burn patient population exhibits a major pathophysiological specificity: intense hyperalgesia and central pain sensitisation. In the context of extreme nociceptive stimulation, it is likely that the effect of esketamine is masked by a very high baseline morphine requirement. Although esketamine acts

on NMDA receptors, the intensity of local care (dressing change, burn excision) might necessitate maintaining high opioid doses to ensure immediate comfort, thereby limiting the visibility of an overall reduction in morphine dosage.

Second, while classical randomised controlled trials often show the superiority of esketamine ^[64], this analgesic difference tends to diminish over time according to some studies ^[52]. Our study, based on an intra-individual comparison, suggests that under real-world management conditions within our unit, the introduction of esketamine has not radically modified morphine titration habits. This observation highlights the difficulty of extrapolating results from strictly standardised research protocols to the complex clinical practice of a burn centre.

Finally, regarding safety, our study found no difference in the occurrence of acute postoperative agitation or PONV. Although the literature remains divided on this point ^[52,57], this result in our series is likely related to the sensitivity of our data collection. By using tracer treatments as indirect criteria, we were able to identify phenomena which, though clinically manageable and of low incidence, are more accurately captured than through a simple mention of “acute postoperative agitation” in medical records.

This study possesses several methodological strengths. First, the substantial sample size provides our findings with robust statistical power. A central advantage lies in the original method with a repeated-measures design within the same subjects over a short timeframe (multiple procedures per week), which significantly enhances the comparability of the results. The analysis was conducted using a robust statistical model that accounts for the correlation of multiple interventions per subject. By allowing each patient to serve as their own reference, this within-subject approach effectively

mitigates the significant inter-individual variability inherent in pain perception. Furthermore, analysing interventions that occurred in close chronological proximity ensured a consistent clinical period—a critical factor in this population, where pain intensity evolves according to the stages of wound healing. This design strengthens the internal validity of the study.

Finally, choosing postoperative morphine consumption as the primary endpoint is clinically justified for two reasons: it offers a more objective assessment of analgesic efficacy than subjective scales like the NRS, and it is directly linked to patient safety, as opioid-related adverse effects are strictly dose-dependent. Regarding the safety profile of esketamine, no increased risk was identified compared to standard treatment. Moreover, the incidence of adverse effects remained very low, consistent with data reported in the literature^[57].

Several limitations must, however, be taken into consideration. The primary source of bias in this study lies in its retrospective nature. Indeed, in the absence of a predefined protocol, the decision to administer esketamine or not was at the discretion of the medical team managing the patient. It is therefore possible that patients perceived as having lower pain levels did not receive esketamine, which could have contributed to narrowing the differences observed between the groups. Conversely, for the most painful patients, esketamine may have been administered in higher doses for opioid-sparing purposes

Furthermore, our results show no significant difference regarding intraoperative morphine equivalent consumption. This finding could be explained by practice patterns at the Burn Care Centre, where the esketamine protocol recommended an initial 3-ml bolus, leading to the preparation of pre-filled syringes of this volume. It is possible that

anaesthetists did not administer higher volumes even when justified, as evidenced by the median esketamine dose of 7.5 mg in the dressing group. In this context, esketamine appears to have been used as an adjuvant rather than as a morphine-sparing tool. Furthermore, given the massive nociceptive stimulation, this dose may not have been sufficient to achieve satisfactory synergy.

These findings are consistent with our results on postoperative morphine consumption; indeed, if analgesia is insufficient during the phase of maximal nociceptive stimulation, its benefit will be diminished during the postoperative phase. Notably, to determine the 'received morphine equivalent dose,' equianalgesic ratios were established based on literature data^[61]. In the absence of reliable opioid rotation data for these molecules, these ratios should be interpreted with caution and were established here solely for comparison purposes.

The collection of adverse events represents an additional source of potential bias. In particular, the incidence of postoperative nausea and vomiting was likely underestimated. Moreover, esketamine-related dissociative or psychotomimetic symptoms are difficult to ascertain retrospectively when not spontaneously reported by patients. For this reason, we elected to focus on acute postoperative agitation as a clinically observable surrogate, acknowledging the inherent limitations of this approach and the need for cautious interpretation. Standardised questionnaires administered to patients upon discharge from the recovery room could help to better identify such effects. Furthermore, the PACU teams in our Burn Centre are composed of general care nurses who are not specialised in anaesthesia. This local specificity may have limited the accuracy of the traceability of clinical signs of acute postoperative agitation, thereby justifying our choice to use indirect tracers.

Upon the introduction of esketamine at the Lille Burn Centre, the use of racemic ketamine was rapidly discontinued to prevent administration errors. Consequently, we were unable to conduct a study specifically comparing esketamine with racemic ketamine. The French National Authority for Health (HAS) opinion dated 21 July 2021^[54], considers that the clinical benefit of esketamine is substantial in anaesthetic and analgesic management, though no added clinical improvement was identified when compared to standard care including racemic ketamine. However, since the financial cost of esketamine is significantly higher than that of racemic ketamine (an old generic molecule with low production costs), a cost-effectiveness study comparing esketamine and ketamine should be conducted to determine whether this major additional cost in patient care is justified.

Pain is a subjective variable that varies between individuals, depending on various psychological and environmental factors. For this reason, the project was designed to perform an intra-patient analysis to minimize the impact of inter-individual variability. Similarly, as pain is likely to evolve throughout the course of care, we initially aimed to analyse only the chronologically closest interventions to compare results within the same clinical period and inflammatory state. Indeed, studies have shown that the efficacy of a given dose of morphine is not only highly variable between individuals but also within the same patient over time^[65].

Consequently, the study was initially conceived as a comparative intra-subject study, where each intervention involving esketamine administration was to be manually matched with a non-esketamine intervention from the same patient. To this end, we originally collected all interventions performed under esketamine, alongside a sample of non-esketamine interventions selected based on the aforementioned temporal

criteria. However, acknowledging that such a model might induce significant selection bias, and in order to utilize all available data while preserving the statistical power of the analysis, we ultimately opted to include all recorded interventions in a pooled analysis without strict initial matching.

To validate this approach, a matched-pair comparison was nonetheless performed as a sensitivity analysis, restricted to patients who had undergone at least one intervention both with and without esketamine. This analysis found no significant difference in postoperative morphine consumption, which corroborates our primary findings and reinforces their robustness. This suggests that the observed lack of a morphine-sparing effect is not due to population heterogeneity or differences in pain thresholds. Instead, it supports the idea that in the specific context of burn care, the intensity of nociceptive stimulation or the titration habits of the clinical teams may prevail over the pharmacological effect of esketamine.

However, in our sensitivity analyses within the surgical intervention subgroup, multivariate analysis revealed a significant increase in morphine equivalent dose in the esketamine group. This result appears counter-intuitive given the suspected morphine-sparing properties but could be explained in several ways.

First, this could reflect indication bias: as our study is observational and retrospective, despite multivariate analyses, it is possible that esketamine was administered at higher doses to patients perceived as having a particularly painful profile or those undergoing a highly nociceptive procedure.

Second, as previously highlighted, the burn population is unique due to its hyperalgesia profile; significant morphine titration may remain necessary regardless.

Third, the pharmacokinetics of esketamine could be a limiting factor. Indeed, this molecule is reported to have high clearance and a short elimination half-life ^[31].

In the case of prolonged surgical procedures, its effect could fade rapidly during the immediate postoperative period. If administered early or as a single dose, this could induce rebound pain necessitating higher morphine administration. This hypothesis could explain why this result was only found in the surgery subgroup, as 'dressing procedure' interventions are shorter.

To reduce the subjectivity of pain perception, we relied on postoperative morphine consumption. Many NRS values were missing in our data collection, but the complete-case analysis (without imputation) showed that this did not influence the results. The subjectivity of pain perception could stem from the patient but also from the cognitive biases of the caregiver.

Since our study did not identify a difference between esketamine and standard care, it might nonetheless be clinically relevant to refine research regarding its safety profile. In studies that showed a benefit in the analgesic efficacy of esketamine, it is common to find that intraoperative administrations were followed by continuous postoperative infusions. However, given that a majority of procedures are performed on an outpatient basis, it is not possible to conduct research in this direction at the Burn Care Centre^[60,64].

Finally, as esketamine is currently approved for the treatment of treatment-resistant depression, and since burn injuries can have a significant emotional impact on patients, it could be interesting to study its impact via emotional impact questionnaires.

This study suggests the value of conducting further investigations, particularly prospective randomised trials, to confirm our findings and more clearly define the safety profile of esketamine. The use of standardised pain and patient satisfaction questionnaires would also be a valuable approach.

Furthermore, it could be useful to retrospectively assess the incidence of chronic pain in this population to study the effect of esketamine on its development. Indeed, some studies suggest a benefit of its use in reducing chronic pain and opioid consumption^[58].

Discussion en français

1 Principaux résultats

L'objectif principal de cette étude était de comparer l'utilisation de l'eskétamine à un traitement standard dans le contrôle de la douleur post-opératoire chez les patients brûlés.

Les résultats de cette étude ne montrent pas d'épargne morphinique significative en post-opératoire entre les deux groupes, que ce soit après un pansement ou après une chirurgie. Cela suggère que l'eskétamine offre donc une efficacité antalgique au moins comparable par rapport à un traitement standard. On constate en revanche, que chez les patients pris en charge pour un pansement, ceux ayant reçu un traitement par eskétamine rapportent des EN statistiquement plus faibles. Cependant, ce résultat reste à prendre avec précaution car le signal est très faible, ne ressort qu'en analyse multivariée avec un inversement de sens. De plus, il n'est pas significatif cliniquement.

L'application d'une transformation logarithmique à la variable de consommation en morphine post-opératoire n'a pas modifié les résultats initiaux, confirmant ainsi la robustesse de l'analyse. Par souci de clarté et afin de faciliter l'interprétation clinique des doses, les résultats présentés ci-dessus correspondent aux analyses effectuées sur les données brutes.

2 Discussion des résultats

Les résultats de cette étude apparaissent discordants avec les études récentes sur l'eskétamine qui tendent à montrer un effet de réduction de la consommation morphinique^[63]. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette divergence. Premièrement, la population des patients brûlés présente une spécificité physiopathologique majeure : une hyperalgésie intense et une sensibilisation centrale à la douleur. Dans le contexte de sollicitation nociceptive extrême, il est probable que l'effet de l'eskétamine soit masqué par des besoins de base en morphine très importants. Bien que l'eskétamine agisse sur les récepteurs NMDA, l'intensité des soins locaux (pansements, excisions) pourrait nécessiter le maintien de doses d'opioïdes importantes pour garantir un confort immédiat, limitant ainsi la visibilité d'une réduction de dose de morphiniques globale.

Deuxièmement, si les essais contrôlés randomisés classiques montrent souvent une supériorité de l'eskétamine^[64], cette différence d'analgésie a tendance à s'atténuer au fil des heures selon certains travaux^[56]. Notre étude, en s'appuyant sur une comparaison intra-individuelle, suggère que dans les conditions réelles de prise en charge au sein de notre unité, l'introduction de l'eskétamine n'a pas radicalement modifié les habitudes de titration morphinique. Ce constat souligne la difficulté d'extrapoler les résultats de protocoles de recherche strictement standardisés à la pratique clinique complexe d'un centre de brûlés.

Enfin concernant la tolérance, notre étude ne retrouve pas de différence sur la présence de troubles psychodysléptiques ni de NVPO. Si la littérature reste parfois partagée sur ce point^[56,57], ce résultat dans notre série est probablement lié à la

sensibilité de notre recueil. En utilisant des traitements traceurs comme critères indirects, nous avons pu identifier des phénomènes qui, bien que cliniquement gérables et de faible incidence, sont plus fidèlement captés que par une simple mention de « trouble psychodysléptique » dans les dossiers médicaux.

3 Forces de l'étude

Cette étude présente plusieurs atouts méthodologiques.

Tout d'abord, la taille de l'échantillon était importante, ce qui confère à nos résultats une bonne puissance statistique.

Deuxièmement, l'atout méthodologique central repose sur un protocole basé sur des observations répétées chez les mêmes sujets, et sur une échelle de temps réduite (plusieurs anesthésies par semaine), ce qui augmente la comparabilité des résultats. L'analyse a été menée en utilisant un modèle statistique robuste qui tient compte de la corrélation des multiples interventions chez un même sujet. L'approche par appariement permet de s'affranchir de la grande variabilité inter-individuelle de la perception douloureuse en faisant de chaque patient son propre référentiel. De plus, l'analyse d'interventions chronologiquement rapprochées est une force supplémentaire car elle permet d'uniformiser la période clinique étudiée, ce qui est d'autant plus important dans cette population où la douleur est évolutive en fonction des stades de cicatrisation obtenus. Cela renforce la validité interne de l'étude.

Enfin, le choix de la consommation post-opératoire en morphine comme critère de jugement principal est cliniquement pertinent pour deux raisons. Premièrement, il est moins subjectif que l'EN pour évaluer l'efficacité antalgique. Deuxièmement, il est

directement lié à la sécurité du patient car les effets secondaires des opiacés sont dose-dépendants.

Concernant la sécurité d'utilisation de l'eskétamine, nous n'avons pas mis en évidence de surrisque par comparaison à un traitement standard. De plus, l'incidence des effets indésirables reste très faible et concorde avec les données de la littérature.^[57]

4 Limites et biais potentiels

Plusieurs limites doivent toutefois être prises en considération. La source de biais principale de l'étude repose sur son caractère rétrospectif. En effet, en l'absence de protocole prédéfini, la décision ou non d'administrer de l'eskétamine reposait sur l'appréciation de l'équipe prenant en charge le patient. Il est donc possible que les patients ayant été perçus préalablement moins douloureux n'aient pas reçu d'eskétamine, ce qui pourrait avoir contribué à réduire les différences observées entre les groupes. A l'inverse, chez les patients les plus douloureux, l'eskétamine a pu leur être administrée en quantité plus importante à visée d'épargne en opiacés.

Par ailleurs, nos résultats mettent en évidence une absence de différence significative concernant la consommation d'équivalents morphiniques en per-opératoire. Ce constat pourrait s'expliquer par les modalités de pratiques au Centre de Traitement des Brûlés, où le protocole d'utilisation de l'eskétamine recommandait un bolus initial de 3 ml, ce qui conduit à la préparation de seringues préremplies de ce volume. Il est possible que les anesthésistes n'aient pas administré de volume supérieur même quand cela aurait pu être justifié comme en témoigne la dose médiane

administrée en eskétamine à 7,5 mg chez les patients du groupe pansement. Dans ce contexte, l'eskétamine semble avoir été utilisée comme un adjuvant plutôt que comme un outil d'épargne morphinique. De plus, devant la stimulation nociceptive massive, il est possible que cette dose ne soit pas suffisante pour obtenir une synergie satisfaisante. Ces résultats sont cohérents avec nos résultats sur la consommation de morphine en post-opératoire, puisque si l'analgésie n'est pas suffisante durant la phase de stimulation nociceptive maximale, son bénéfice sera moindre durant la phase post-opératoire. A noter qu'afin de déterminer la « dose équivalente en morphine reçue », des rapports équianalgésiques ont été déterminés à partir des données de la littérature.^[61] En l'absence de données de rotation fiables pour ces molécules, ces ratios doivent être considérés avec prudence et ne sont établis ici qu'à des fins de comparaison.

Le recueil des effets indésirables est également source de biais. En effet, l'incidence des nausées et vomissements post-opératoires était probablement sous renseignée, de même que la survenue de troubles psychodysleptiques peut être difficile à affirmer si elle n'est pas spontanément rapportée par le patient. Des questionnaires standardisés adressés aux patients à leur sortie de salle de réveil pourraient aider à mieux identifier ce type d'effets. De plus, les équipes de SSPI dans notre CTB sont composées d'infirmiers de soins généraux non spécialisés en anesthésie. Cette spécificité locale a pu limiter la précision de la traçabilité des signes cliniques de «troubles psychodysleptiques », justifiant ainsi notre choix d'utiliser des traceurs indirects.

Lors de l'introduction de l'eskétamine au CTB de Lille, l'utilisation de la kétamine racémique a été rapidement interrompue afin d'éviter toute erreur d'administration.

Nous n'avons donc pas pu réaliser d'étude comparant spécifiquement eskétamine versus kétamine. L'avis du 21/07/2021 de la HAS^[54] considère que le service médical rendu de l'eskétamine est important dans la prise en charge anesthésique et analgésique, sans qu'il y ait de progrès identifié lorsque l'on prend en compte un traitement standard incluant la kétamine. Le coût financier de l'eskétamine étant cependant largement supérieur à celui de la kétamine (molécule générique ancienne, dont le coût de production est faible), une étude de comparabilité coût-efficacité entre eskétamine et kétamine devrait être réalisée, afin de justifier ou non ce surcoût majeur dans la prise en charge.

La douleur est une variable subjective, qui varie d'un individu à l'autre, dépendant de différentes variables, notamment psychologiques et environnementales. C'est pourquoi le projet consistait à réaliser une analyse intra-patient afin de limiter le poids de cette variabilité interindividuelle. De même la douleur est susceptible d'évoluer au sein de la prise en charge, c'est pourquoi nous voulions initialement analyser uniquement les interventions les plus proches chronologiquement afin de comparer les résultats au sein d'une même période de prise en charge et donc d'état inflammatoire. En effet des études montrent que l'efficacité d'une même dose de morphine est non seulement très variable d'un individu à l'autre mais aussi chez un même patient en fonction du temps^[65]. Ainsi, il s'agissait initialement d'une étude de type comparative intra-sujet où chaque intervention réalisée avec administration d'eskétamine devait être appariée manuellement à une intervention sans eskétamine réalisée chez le même patient. Pour cela, nous avons initialement recueilli de manière exhaustive toutes les interventions réalisées sous eskétamine, avec un échantillon d'interventions sans eskétamine, sélectionnées sur le critère de temporalité mentionné

ci-dessus. Toutefois, ce modèle risquant d'induire un biais de sélection trop important, et afin d'exploiter l'ensemble des données disponibles et de préserver la puissance statistique de l'analyse, nous avons finalement retenu l'ensemble des interventions enregistrées, sans appariement strict.

La comparaison par appariement intra-patients a finalement été réalisée chez les patients ayant subi à la fois au moins une intervention avec et sans eskétamine, pour une analyse de sensibilité. Cette analyse ne retrouve aucune différence significative dans la consommation post-opératoire de morphine, ce qui corrobore nos résultats initiaux et renforce leur robustesse. Cela suggère que l'absence d'épargne morphinique observée n'est pas liée à une hétérogénéité de la population ou à des différences de seuils douloureux entre les patients. Cela renforce l'idée que dans le contexte spécifique de la brûlure, l'intensité de la stimulation nociceptive ou les habitudes de titration des équipes soignantes pourrait prévaloir sur l'effet de l'eskétamine.

Cependant, dans nos analyses de sensibilité, dans le sous-groupe des interventions chirurgicales, l'analyse multivariée met en évidence une augmentation significative de la consommation d'équivalent morphine dans le groupe eskétamine. Ce résultat semble contre-intuitif compte tenu des propriétés d'épargne morphinique suspectées mais pourrait s'expliquer de différentes manières. Premièrement, cela pourrait refléter un biais d'indication : notre étude étant observationnelle et rétrospective, malgré les analyses multivariées, il est possible que l'eskétamine ait été administrée à doses supérieures chez les patients considérés comme ayant un profil particulièrement douloureux ou devant subir une intervention particulièrement nociceptive. Deuxièmement, comme nous l'avons précédemment souligné, la

population des brûlés étant particulière de par son profil d'hyperalgésie, une titration morphinique importante peut rester malgré tout nécessaire^[4]. Troisièmement, la pharmacocinétique de l'eskétamine pourrait être un facteur limitant. En effet, cette molécule aurait une clairance élevée et une demi-vie d'élimination courte^[31]. En cas d'interventions chirurgicales prolongées, son effet pourrait s'estomper rapidement lors du post-opératoire immédiat. En cas d'administration précoce ou unique, cela pourrait induire un rebond douloureux nécessitant une administration en morphine plus importante. Cette hypothèse pourrait expliquer pourquoi ce résultat n'est retrouvé que chez les patients du sous-groupe chirurgie, les interventions « pansements » étant plus brèves.

Afin de réduire la subjectivité du ressenti de la douleur, nous nous sommes appuyés sur la consommation post-opératoire de morphine. Beaucoup de valeurs d'EN étaient manquantes dans notre recueil, mais l'analyse hors imputation réalisée uniquement sur les cas complets a montré que cela n'avait pas influencé les résultats. La subjectivité du ressenti de la douleur pouvait venir du patient mais également des biais cognitifs du soignant lui-même.

Notre étude n'ayant pas objectivé de différence entre eskétamine et traitement standard, il pourrait être cependant pertinent cliniquement d'affiner les recherches concernant son profil de tolérance.

Dans les études ayant montré un bénéfice dans l'efficacité analgésiante de l'eskétamine, il est courant de constater que les administrations per-opératoires ont été poursuivies par des perfusion continues en post-opératoire. Compte tenu d'une majorité d'interventions se réalisant en ambulatoire, il n'est cependant pas possible de réaliser une recherche en ce sens au Centre de Traitement des Brûlés^[60,64].

Enfin, l'eskétamine étant actuellement autorisée dans le traitement des dépressions résistantes, et les lésions de brûlures pouvant avoir un impact émotionnel important chez nos patients, il pourrait être intéressant d'étudier son impact via des questionnaires de retentissement émotionnel.

5 Perspectives et significativité clinique

Cette étude suggère l'intérêt de réaliser des investigations complémentaires, notamment prospectives et randomisées afin de confirmer nos résultats, et de préciser le profil de tolérance de l'eskétamine. Le recours à des questionnaires de douleur et de satisfaction-patient standardisés pourrait être une approche également intéressante.

Il pourrait être utile également de recueillir a posteriori l'incidence de la douleur chronique chez cette population afin d'étudier l'effet de l'eskétamine dans la survenue de celle-ci. En effet certaines études semblent montrer un bénéfice à son utilisation dans la réduction des douleurs chroniques et la consommation en opiacés^[58].

Conclusion

Dans les conditions actuelles de pratique du CTB du CHU de Lille, l'introduction de l'eskétamine ne semble pas modifier la consommation post-opératoire en morphine, même pour un profil individuel constant. Ces résultats ne remettent pas en cause l'efficacité potentielle de l'eskétamine, mais soulignent la complexité de son intégration dans la prise en charge des patients brûlés, où la sévérité des lésions, la récurrence des soins douloureux, et la sensibilisation centrale à la douleur rendent l'analgésie difficile à obtenir.

Liste des tables

Table 1 Patients characteristics.....	47
Table 2 Procedure description.....	49
Table 3 Effect of esketamine on postoperative morphine consumption compared with standard treatment in patients undergoing surgery.....	50
Table 4 Effect of esketamine on postoperative morphine consumption compared with standard treatment in patients undergoing dressing procedures	51
Table 5 Effect of esketamine on postoperative pain evaluated by numeric scale rate compared with standard treatment in patients undergoing surgery	52
Table 6 Effect of esketamine on pain evaluated by numeric scale rate compared with standard treatment in patients undergoing dressing procedures	53
Table 7 Adverse effects.....	54

Liste des figures

Figure 1 Echelles standardisées d'évaluation de la surface cutanée brûlée. Management of acute burn injuries in adults and children, 2019, SFAR ^[19]	18
Figure 2 Les différents degrés de profondeur de la brûlure (illustration générée par Intelligence Artificielle)	19
Figure 3 Exemple des différents degrés de brûlure. D'après Agnieszka Markiewicz- Gospodarek, et al., Int. J. Environ. Res. Public Health 2022 ^[20]	19
Figure 4 Physiopathologie de la brûlure selon le zones de Jackson D'après Evaluation of the Burn Wound: Management Decisions Elisha G. Brownson and Nicole S. Gibran, Total Burn Care, 5th edition Elsevier. 2018 ^[22]	20
Figure 5 Physiopathologie et voies de la douleur. D'après Zerong You, et al.Burns Open 2025. ^[2]	25
Figure 6 Flowchart.....	45
Figure 7 Postoperative morphine consumption in patients undergoing surgery or dressing changes. X = mean.	51

Références

- [1] Morgan M, Deuis JR, Frøsig-Jørgensen M, Lewis RJ, Cabot PJ, Gray PD, et al. Burn Pain: A Systematic and Critical Review of Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. *Pain Med* 2018;19:708–34. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx228>.
- [2] You Z, Jain S, Shen S, Mao J, Martyn JAJ. Pathophysiology and management of burn injury-induced pain. *Burns Open* 2025;10:100396. <https://doi.org/10.1016/j.burnso.2025.100396>.
- [3] Jeschke MG, Van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primer* 2020;6:11. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0145-5>.
- [4] Bittner EA, Shank E, Woodson L, Martyn JAJ. Acute and Perioperative Care of the Burn-injured Patient. *Anesthesiology* 2015;122:448–64. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000559>.
- [5] James DL, Jowza M. Principles of Burn Pain Management. *Clin Plast Surg* 2017;44:737–47. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2017.05.5>.
- [6] Romanowski KS, Carson J, Pape K, Bernal E, Sharar S, Wiechman S, et al. American Burn Association Guidelines on the Management of Acute Pain in the Adult Burn Patient: A Review of the Literature, a Compilation of Expert Opinion and Next Steps. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc* 2020;41:1152–64. <https://doi.org/10.1093/jbcr/iraa120>.
- [7] Warncke T, Stubhaug A, Jørum 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. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(97\)00006-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(97)00006-7).
- [8] De Tymowski C, Dépret F, Dudoignon E, Moreno N, Zagdanski A-M, Hodjat K, et al. Ketamine restriction correlates with reduced cholestatic liver injury and improved outcomes in critically ill patients with burn injury. *JHEP Rep* 2024;6:100950. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100950>.
- [9] Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman RJ, Roy-Byrne PP. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. *Anesthesiology*. 1998;88(1):82-8
- [10] Beck K, Hindley G, Borgan F, Ginestet C, McCutcheon R, Brugger S, et al. Association of Ketamine With Psychiatric Symptoms and Implications for Its Therapeutic Use and for Understanding Schizophrenia: A Systematic Review

- and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020;3:e204693. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4693>.
- [11] Mion G. Esketamine: Essential Differences Compared to Worldwide Used Racemic Ketamine and a Synopsis of Its Perioperative Benefits and Safety. In: Himmelseher S, editor. *Ketamine Neurobiol. Emerg. Anesth. Care Vol. I*, New York, NY: Springer US; 2025, p. 499–530. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4603-8_26.
 - [12] Zhang X, Zhang N, Liu D, Ding J, Zhang Y, Zhu Z. Research advances in the clinical application of esketamine. *lbrain* 2022;8:55–67. <https://doi.org/10.1002/ibra.12019>.
 - [13] Kawczak P, Feszak I, Bączek T. Ketamine, Esketamine, and Arketamine: Their Mechanisms of Action and Applications in the Treatment of Depression and Alleviation of Depressive Symptoms. *Biomedicines* 2024;12:2283. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12102283>.
 - [14] Wang J, Huang J, Yang S, Cui C, Ye L, Wang S, et al. Pharmacokinetics and Safety of Esketamine in Chinese Patients Undergoing Painless Gastroscopy in Comparison with Ketamine: A Randomized, Open-Label Clinical Study. *Drug Des Devel Ther* 2019;Volume 13:4135–44. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S224553>.
 - [15] Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, Jaksch W, Messerer B, Schöchl H, et al. S(+)-ketamine: Current trends in emergency and intensive care medicine. *Wien Klin Wochenschr* 2018;130:356–66. <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1299-3>.
 - [16] Griggs C, Goverman J, Bittner EA, Levi B. Sedation and Pain Management in Burn Patients. *Clin Plast Surg* 2017;44:535–40. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2017.02.026>.
 - [17] Rowan MP, Cancio LC, Elster EA, Burmeister DM, Rose LF, Natesan S, et al. Burn wound healing and treatment: review and advancements. *Crit Care* 2015;19:243. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0961-2>.
 - [18] Morgan ED, Bledsoe SC, Barker J. Ambulatory management of burns. *Am Fam Physician*. 2000;62(9):2015-2026
 - [19] Prise en charge du brûlé grave à la phase aiguë chez l'adulte et l'enfant RFE SFAR 2019 sfar.org/download/rpp-prise-en-charge-du-brule-grave/?wpdmdl=24465&refresh=69654fb8be5081768247224 n.d.
 - [20] Markiewicz-Gospodarek A, Koziół M, Tobiasz M, Baj J, Radzikowska-Büchner E, Przekora A, et al. Burn Wound Healing: Clinical Complications, Medical Care, Treatment, and Dressing Types: The Current State of Knowledge for Clinical Practice. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031338>.

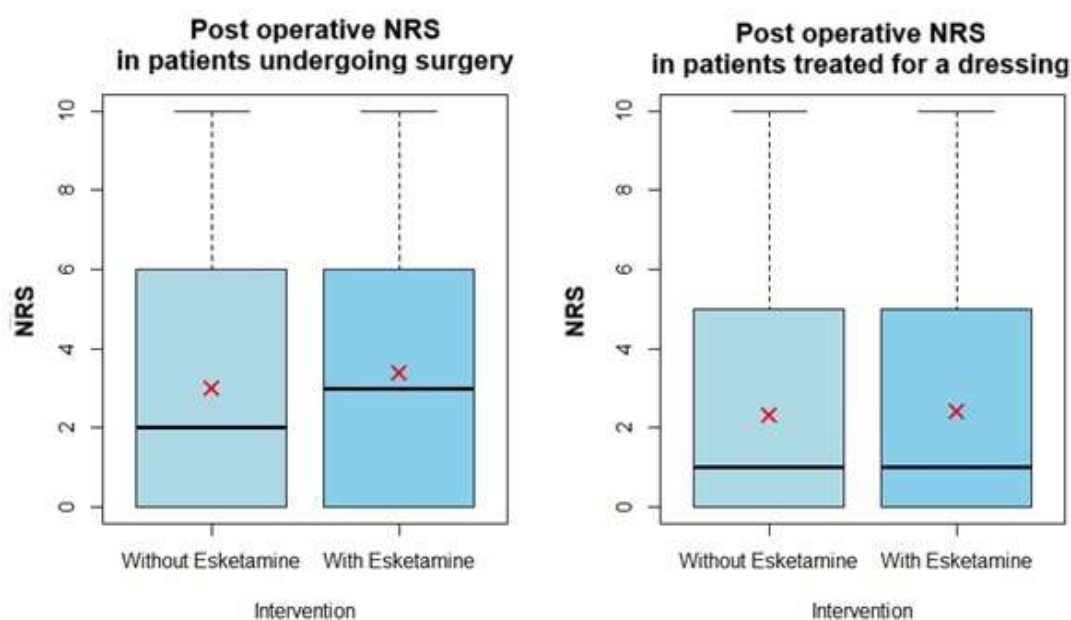
- [21] Radzikowska-Büchner E, Łopuszyńska I, Flieger W, Tobiasz M, Maciejewski R, Flieger J. An Overview of Recent Developments in the Management of Burn Injuries. *Int J Mol Sci* 2023;24:16357. <https://doi.org/10.3390/ijms242216357>.
- [22] Pham TN, Gibran NS, Heimbach DM. Evaluation of the burn wound: management decisions. *Total Burn Care*, Elsevier; 2007, p. 119–26. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3274-8.50013-1>.
- [23] Voigt CD, Celis M, Voigt DW. Care of Outpatient Burns. *Total Burn Care*, Elsevier; 2018, p. 50-57.e2. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47661-4_006-X.
- [24] Wasiak J, Cleland H, Campbell F, Spinks A. Dressings for superficial and partial thickness burns. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002106.pub4>.
- [25] Ong YS, Samuel M, Song C. Meta-analysis of early excision of burns. *Burns* 2006;32:145–50. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2005.09.5>.
- [26] Bloemen MCT, Van Der Veer WM, Ulrich MMW, Van Zuijlen PPM, Niessen FB, Middelkoop E. Prevention and curative management of hypertrophic scar formation. *Burns* 2009;35:463–75. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2008.07.016>.
- [27] Van Den Bosch AS, Verwilligen RAF, Pijpe A, Bosma E, Van Der Vlies CH, Lucas Y, et al. Outcomes of dermal substitutes in burns and burn scar reconstruction: A systematic review and meta-analysis. *Wound Repair Regen* 2024;32:960–78. <https://doi.org/10.1111/wrr.13226>.
- [28] Serghiou MA, Ott S, Cowan A, Kemp-Offenberg J, Suman OE. Burn Rehabilitation Along the Continuum of Care. *Total Burn Care*, Elsevier; 2018, p. 476-508.e4. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47661-4_046-0.
- [29] Alencar De Castro RJ, Leal PC, Sakata RK. Pain Management in Burn Patients. *Braz J Anesthesiol* 2013;63:149–58. [https://doi.org/10.1016/S0034-7094\(13\)70206-X](https://doi.org/10.1016/S0034-7094(13)70206-X).
- [30] Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020;161:1976–82. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.
- [31] Mion G. Pharmacologie de la kétamine. *Douleur Analgésie* 2021;34:3–15. <https://doi.org/10.3166/dea-2021-0162>.
- [32] Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res Rev* 1999;30:289–304. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00020-X](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00020-X).
- [33] Faucher L, Furukawa K. Practice Guidelines for the Management of Pain: *J Burn Care Res* 2006;27:659–68. <https://doi.org/10.1097/01.BCR.00238117.41490>.

- [34] Holtman JR, Jellish WS. Opioid-Induced Hyperalgesia and Burn Pain: *J Burn Care Res* 2012;33:692–701. <https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e31825adcb0>.
- [35] Kamp J, Van Velzen M, Olofsen E, Boon M, Dahan A, Niesters M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for NMDA-receptor antagonist ketamine in the treatment of chronic neuropathic pain: an update of the most recent literature. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019;15:1033–41. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1689958>.
- [36] McGuinness SK, Wasiak J, Cleland H, Symons J, Hogan L, Hucker T, et al. A Systematic Review of Ketamine as an Analgesic Agent in Adult Burn Injuries. *Pain Med* 2011;12:1551–8. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01220.x>.
- [37] McIntyre MK, Clifford JL, Maani CV, Burmeister DM. Progress of clinical practice on the management of burn-associated pain: Lessons from animal models. *Burns J Int Soc Burn Inj* 2016;42:1161–72. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.01.023>.
- [38] Van Der Veer WM, Bloemen MCT, Ulrich MMW, Molema G, Van Zuijlen PP, Middelkoop E, et al. Potential cellular and molecular causes of hypertrophic scar formation. *Burns* 2009;35:15–29. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2008.06.020>.
- [39] Fillingim R, Wallace M, Herbstman D, Ribeiro-Dasilva M, Staud R. Genetic contributions to pain: a review of findings in humans. *Oral Dis* 2008;14:673–82. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2008.01458.x>.
- [40] Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res* 2016;109:119–31. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.020>.
- [41] Kim KH, Abdi S. Rediscovery of Nefopam for the Treatment of Neuropathic Pain. *Korean J Pain* 2014;27:103–11. <https://doi.org/10.3344/kjp.2014.27.2.103>.
- [42] James A, Williams J. Basic Opioid Pharmacology — An Update. *Br J Pain* 2020;14:115–21. <https://doi.org/10.1177/2049463720911986>.
- [43] Brennan PG, Landry JK, Miles MVP, Lintner AC, McGinn KA, Kahn SA. Intravenous Ketamine as an Adjunct to Procedural Sedation During Burn Wound Care and Dressing Changes. *J Burn Care Res* 2019;40:246–50. <https://doi.org/10.1093/jbcr/iry044>.
- [44] Mion G, Villevieille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neurosci Ther* 2013;19:370–80. <https://doi.org/10.1111/cns.12099>.
- [45] Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:357–67. <https://doi.org/10.1111/bcp.12094>.

- [46] Gledhill LJ, Babey A-M. Synthesis of the Mechanisms of Opioid Tolerance: Do We Still Say NO? *Cell Mol Neurobiol* 2021;41:927–48. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01065-8>.
- [47] Kido K, Toda S, Shindo Y, Miyashita H, Sugino S, Masaki E. Effects of low-dose ketamine infusion on remifentanyl-induced acute opioid tolerance and the inflammatory response in patients undergoing orthognathic surgery. *J Pain Res* 2019;Volume 12:377–85. <https://doi.org/10.2147/JPR.S177098>.
- [48] Stojanović M, Marinković M, Miličić B, Stojičić M, Jović M, Jovanović M, et al. The Role of Ketamine as a Component of Multimodal Analgesia in Burns: A Retrospective Observational Study. *J Clin Med* 2024;13:764. <https://doi.org/10.3390/jcm13030764>.
- [49] Information de sécurité - Kétamine : une utilisation prolongée. ANSM n.d. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/ketamine-une-utilisation-prolongee-entraîne-des-atteintes-graves-hepatiques-et-uronephrologiques> (accessed January 15, 2026).
- [50] Wong GL-H, Tam Y-H, Ng C-F, Chan AW-H, Choi PC-L, Chu WC-W, et al. Liver Injury Is Common Among Chronic Abusers of Ketamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1759-1762.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.01.041>.
- [51] Jelen LA, Young AH, Stone JM. Ketamine: A tale of two enantiomers. *J Psychopharmacol (Oxf)* 2021;35:109–23. <https://doi.org/10.1177/0269881120959644>.
- [52] Zhang C, He J, Shi Q, Bao F, Xu J. Subanaesthetic dose of esketamine during induction delays anaesthesia recovery a randomized, double-blind clinical trial. *BMC Anesthesiol* 2022;22:138. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01662-0>.
- [53] Passie T, Adams H-A, Logemann F, Brandt SD, Wiese B, Karst M. Comparative effects of (S)-ketamine and racemic (R/S)-ketamine on psychopathology, state of consciousness and neurocognitive performance in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;44:92–104. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.01.5>.
- [54] Haute Autorité de Santé. SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale Avis de la Commission de la Transparence. Saint-Denis La Plaine HAS; 2020 Jun 24..pdf
- [55] Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation n.d. <https://psychiatryonline.org/doi/epdf/10.1176/appi.ajp.2020.20081251> (accessed January 15, 2026).
- [56] Zhan Y, Liang S, Yang Z, Luo Q, Li S, Li J, et al. Efficacy and safety of subanesthetic doses of esketamine combined with propofol in painless

- gastrointestinal endoscopy: a prospective, double-blind, randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2022;22:391. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02467-8>.
- [57] Zhang J, Jia D, Li W, Li X, Ma Q, Chen X. General anesthesia with S-ketamine improves the early recovery and cognitive function in patients undergoing modified radical mastectomy: a prospective randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2023;23:214. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02161-6>.
 - [58] Nielsen RV, Fomsgaard JS, Nikolajsen L, Dahl JB, Mathiesen O. Intraoperative S-ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: A randomized clinical trial of opioid-dependent patients. *Eur J Pain* 2019;23:455–60. <https://doi.org/10.1002/ejp.1317>.
 - [59] Yang T, Mudabbar MS, Liu B, Xu M, Fu Q. Intraoperative Esketamine Is Effective at Reducing Acute Postoperative Pain in Bariatric Surgery Patients: a Randomized Control Trial. *Obes Surg* 2023;33:2368–74. <https://doi.org/10.1007/s11695-023-06676-2>.
 - [60] He Q, Liu Q, Liang B, Zhao X, Huang W, Gao S, et al. Esketamine use for primary intelligent analgesia in adults with severe burns: A double-blind randomized trial with effects on analgesic efficacy, gastrointestinal function and mental state. *Burns J Int Soc Burn Inj* 2024;50:107187. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2024.06.4>.
 - [61] Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Handbook of clinical anesthesia. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. Table 14-3, Relative potencies and plasma concentrations for various opioid effects; p. 162 n.d.
 - [62] Richard J. Tables donnant les valeurs d'un volume courant (VT) de 6 ml/kg en fonction du poids idéal théorique. *Réanimation* 2006;15:87–87. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2005.12.017>.
 - [63] Li T. Effect of S-ketamine on Postoperative Pain in Adults Post-Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain Physician J* 2023;26:327–35. <https://doi.org/10.36076/ppj.2023.26.327>.
 - [64] Xu Y, He L, Liu S, Zhang C, Ai Y. Intraoperative intravenous low-dose esketamine improves quality of early recovery after laparoscopic radical resection of colorectal cancer: A prospective, randomized controlled trial. *PLOS ONE* 2023;18:e0286590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0286590>.
 - [65] Mather LE. Trends in the pharmacology of opioids: implications for the pharmacotherapy of pain. *Eur J Pain* 2001;5:49–57. <https://doi.org/10.1053/eujp.2001.0280>.

Appendices



Annex 1. Effect of esketamine on postoperative NRS compared with standard treatment

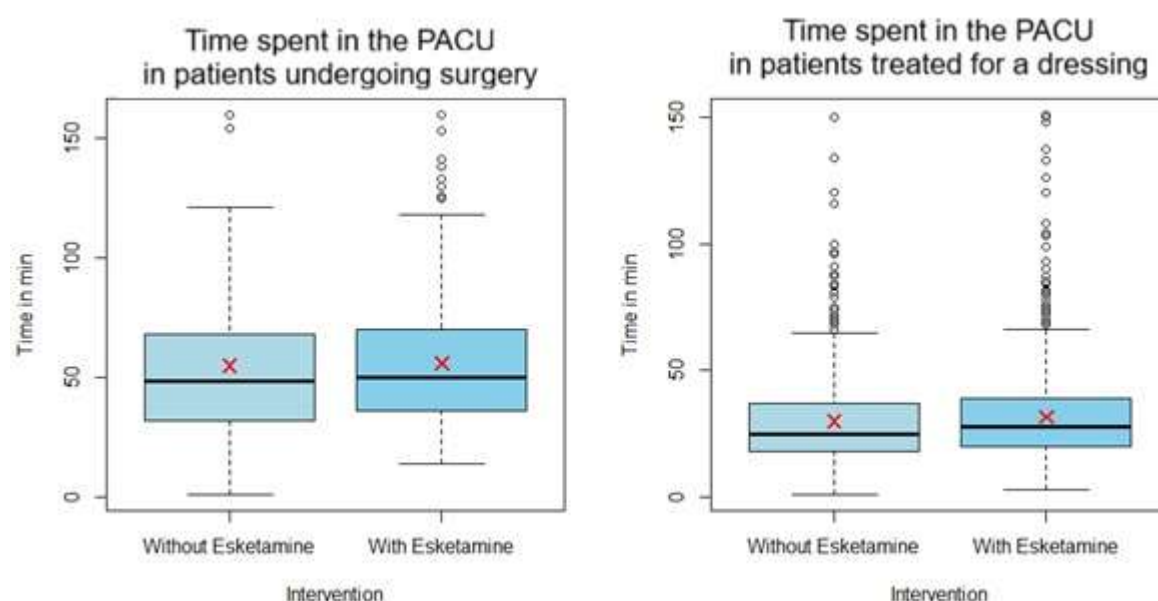
Annex 2. Effect of esketamine on time spent in the post-anaesthesia care unit compared with standard treatment in surgery procedure

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Value	[95%CI]	p	Value	[95%CI]	p
n=346						
Esketamine administration during surgery	0.92	[-5.95; 7.78]	0.79	-2.01	[-8.81; 4.79]	0.56
Peripheral regional anaesthesia	-10.52	[-23.48; 2.44]	0.11	-5.70	[-18.67; 7.28]	0.39
Duration of surgery in minutes	0.09	[0.03; 0.15]	<0.01	0.06	[-0.1; 0.12]	0.06
Morphine equivalent dose in mg	1.32	[0.59; 2.04]	<0.01	0.64	[-0.16; 1.43]	0.12
Propofol administration	1.58	[-38.71; 41.87]	0.94			
Acetaminophen administration	9.65	[-5.15; 24.45]	0.20	1.93	[-12.52; 16.39]	0.79
Tramadol administration	6.21	[0.04; 12.38]	0.05	6.76	[0.38; 13.14]	0.04
Nefopam administration	7.91	[1.41; 14.42]	0.02	2.89	[-3.77; 9.55]	0.39
Ketoprofene administration	12.08	[4.75; 19.41]	<0.01	9.33	[1.57; 17.08]	0.02
Dexamethasone administration	10.43	[2.81; 18.06]	0.01	7.31	[-0.41; 15.03]	0.06
Lidocaïne administration	7.36	[1.3; 13.72]	0.02	3.89	[-2.42; 10.19]	0.23
Ondansetron administration	19.24	[5.4; 33.07]	0.01	14.97	[1.71; 28.22]	0.03
Clonidine administration	18.43	[8.34; 28.51]	<0.01	11.48	[1.37; 21.58]	0.03

Annex 3. Effect of esketamine on time spent in the PACU compared to standard treatment for patients managed for dressing procedures

n=1336 *	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Value	[95%CI]	p	Value	[95%CI]	p
Esketamine administration during surgery	1.59	[-0.57; 3.74]	0.15	-0.11	[-2.21; 1.99]	0.92
Duration of surgery in minutes	0.04	[0.4; 0.08]	0.03	0.02	[-0.02; 0.05]	0.30
Morphine equivalent dose in mg	0.85	[0.4; 1.3]	<0.01	0.68	[0.24; 1.11]	<0.01
Propofol administration	10.18	[-2.88; 23.23]	0.13	7.51	[-4.97; 19.99]	0.24
Acetaminophen administration	5.51	[3.24; 7.77]	<0.01	4.05	[1.68; 6.42]	<0.01
Tramadol administration	3.99	[1.32; 6.66]	<0.01	2.01	[-0.62; 4.65]	0.13
Nefopam administration	4.06	[1.82; 6.29]	<0.01	0.75	[-1.56; 3.05]	0.53
Ketoprofene administration	21.81	[16.53; 27.08]	<0.01	17.41	[12.17; 22.66]	<0.01
Droperidol administration	16.17	[3.87; 28.47]	0.01	14.66	[2.88; 26.44]	0.02
Dexamethasone administration	-1.31	[-17.68; 15.06]	0.88			
Lidocaïne administration	1.75	[-4.52; 8.8]	0.59			
Ondansetron administration	13.18	[6.302; 20.058]	<0.01	8.46	[1.83; 15.09]	0.01
Dexmedetomidine administration	-22.11	[-58.69; 14.47]	0.24			
Clonidine administration	24.74	[18.04; 31.43]	<0.01	20.76	[14.16; 27.36]	<0.01

* 7 missing values for duration



Annex 4. Time spent in the PACU by treatment group (standard vs esketamine) in surgery and dressing procedures

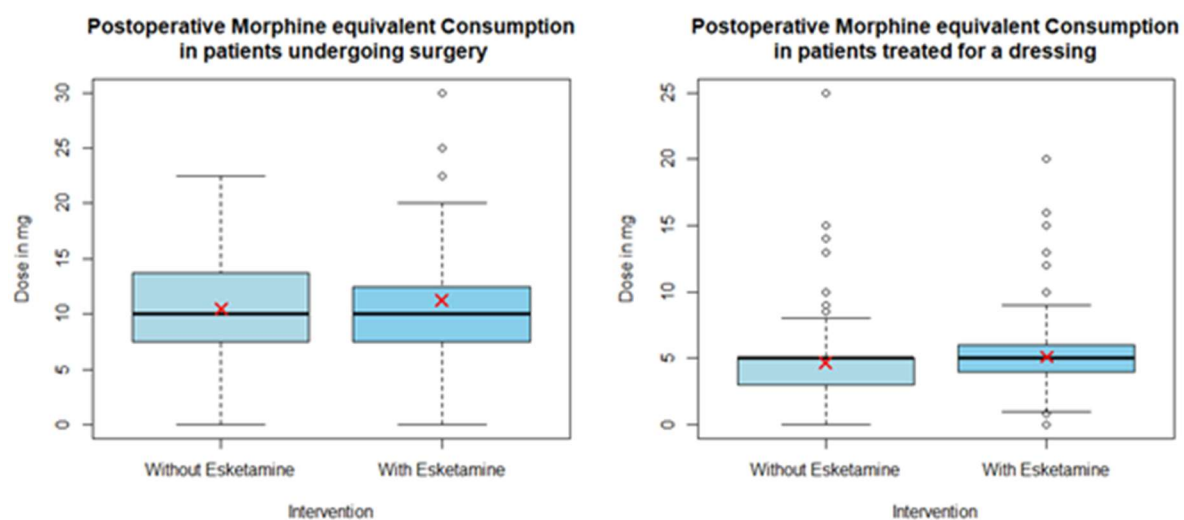
Annex 5. Effect of esketamine on intraoperative morphine equivalent consumption compared with standard treatment in patients undergoing surgery

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Value	[95%CI]	p	Value	[95%CI]	p
n=346						
Esketamine administration during surgery	0.81	[-0.17; 1.79]	0.10	0.89	[-0.03; 1.81]	0.06
Peripheral regional anaesthesia	-1.83	[-3.63; -0.04]	0.05	-1.18	[-2.89; 0.53]	0.18
Duration of surgery in minutes	0.03	[0.02; 0.04]	<0.01	0.03	[0.02; 0.04]	<0.01
Morphine administration	0.10	[0.02; 0.19]	0.02	0.02	[-0.07; 0.10]	0.74
Propofol administration	6.07	[0.35; 11.79]	0.04	3.54	[-1.77; 8.85]	0.19
Acetaminophen administration	2.50	[0.38; 4.63]	0.02	0.74	[-0.11; 1.6]	0.09
Tramadol administration	0.82	[-0.06; 1.7]	0.07	0.37	[-1.66; 2.4]	0.72
Nefopam administration	1.87	[0.96; 2.78]	<0.01	1.38	[0.5; 2.26]	<0.01
Ketoprofene administration	1.12	[0.07; 2.17]	0.04	1.08	[0.04; 2.12]	0.04
Dexamethasone administration	0.62	[-0.49; 1.72]	0.27			
Lidocaine administration	-0.22	[-1.14; 0.7]	0.64			
Clonidine administration	1.16	[-0.29; 2.6]	0.12	0.23	[-1.2; 1.67]	0.75

Annex 6. Effect of esketamine on intraoperative morphine equivalent consumption compared with standard treatment in patients undergoing for a dressing

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Value	[95%CI]	p	Value	[95%CI]	p
n=1336 *						
Esketamine administration during surgery	0.25	[-0.5; 0.51]	0.05	0.15	[-0.11; 0.4]	0.26
Duration of surgery in minutes	0.01	[0.5; 0.01]	<0.01	0.01	[0.3; 0.01]	<0.01
Morphine administration	0.08	[0.05; 0.12]	<0.01	0.07	[0.04; 0.11]	<0.01
Propofol administration	1.78	[0.24; 3.33]	0.02	1.50	[-0.3; 2.99]	0.05
Acetaminophen administration	0.41	[0.14; 0.68]	<0.01	0.10	[-0.19; 0.38]	0.52
Tramadol administration	0.62	[0.31; 0.94]	<0.01	0.49	[0.17; 0.81]	<0.01
Nefopam administration	0.37	[0.1; 0.63]	0.01	0.23	[-0.05; 0.51]	0.10
Ketoprofene administration	0.15	[-0.49; 0.79]	0.65			
Droperidol administration	-1.48	[-3.15; 0.18]	0.08	-1.43	[-3.04; 0.19]	0.08
Dexamethasone administration	6.17	[4.27; 8.07]	<0.01	5.63	[3.75; 7.52]	<0.01
Lidocaine administration	0.46	[-0.28; 1.2]	0.22			
Clonidine administration	-0.13	[-0.94; 0.67]	0.75			

* 7 missing values for duration



Annex 7. Effect of esketamine on intraoperative morphine equivalent consumption compared with standard treatment in patients undergoing surgery or treated for a dressing

AUTEUR : Nom : LEFEBVRE **Prénom :** Aurélie

Date de Soutenance : 13/02/2026

Titre de la Thèse : Eskétamine : une alternative efficace à l'analgésie standard chez les patients brûlés ? Etude rétrospective comparative au Centre de Traitement des Brûlés du CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2026

Cadre de classement : Anesthésie-réanimation

DES + FST ou option : Anesthésie-réanimation et médecine péri-opératoire

Mots-clés : Esketamine, burn surgery, general anaesthesia, pain management, post anaesthesia care unit

Résumé :

Contexte : L'eskétamine est de plus en plus utilisée en anesthésie procédurale mais les données en vie réelle concernant sa capacité d'épargne morphinique et sa tolérance restent rares. Nous avons évalué son impact sur les besoins post-opératoires en morphine et sur le profil de récupération au sein d'un centre régional de traitement des brûlés. .

Matériel et méthodes : Après approbation par notre Comité d'Ethique et Scientifique local (2 juin 2024), nous avons mené une étude observationnelle rétrospective monocentrique au Centre de Traitement des Brûlés du CHU de Lille. Nous avons inclus toutes les procédures réalisées avec et sans eskétamine per-opératoire chez l'adulte de juin 2023 à décembre 2024. Plusieurs procédures par patient pouvaient être incluses au cours de leur parcours de soin. Le critère de jugement principal était la consommation post-opératoire de morphine ; les critères secondaires étaient le score maximal de douleur , la durée de séjour en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI), les épisodes d'agitation aiguë postopératoires et les nausées/vomissements post-opératoires (NVPO). Les procédures d'anesthésie ont été identifiées via notre entrepôt de données local, enregistré conformément à la législation française. Des modèles linéaires mixtes avec intercept aléatoire par patient ont été utilisés séparément pour la chirurgie et les pansements, avec un ajustement sur les covariables analgésiques significatives.

Résultats : Au total, 1689 procédures chez 344 patients ont été analysées (1058 avec et 631 sans eskétamine), l'âge médian était de 44 ans, la surface brûlée médiane était de 3% [1 ; 6]. La dose médiane d'eskétamine était de 10 [7.5 ; 12.5] mg. La consommation post-opératoire de morphine en SSPI n'était pas différente lorsque les patients recevaient de l'eskétamine lors des procédures chirurgicales ($p=0.08$) ou des réfections de pansements ($p=0.5$). L'eskétamine n'était associée ni aux scores de douleur maximale en SSPI, ni à la durée de séjour en SSPI dans aucun des deux groupes. L'incidence des épisodes d'agitation post-opératoire aiguë en SSPI était faible et similaire avec ou sans eskétamine (4,8% vs 4.8%; $p=0.54$), tout comme l'incidence des NVPO (1,9% vs 3,7%; $p=0.12$).

Conclusion : Dans cette vaste cohorte de patients brûlés en vie réelle, l'eskétamine per-opératoire, utilisée pour la chirurgie ou les pansements, n'était pas associée à des différences de besoins post-opératoires en morphine, de durée de séjour en SSPI ou d'effets indésirables.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Assesseurs : Monsieur le Docteur Mathieu JEANNE

Monsieur le Docteur Damien ROUSSELEAU

Directeur : Monsieur le Docteur Alexandre BOURGEOIS