

Georges MION

Effets encéphaliques de la kétamine

C'est dans les années cinquante que le Laboratoire Parke-Davies axa sa recherche d'un agent anesthésique possédant des propriétés analgésiques sur les cyclohexylamines. Un des deux premiers produits retenus fut la phencyclidine.



Georges MION

Mots clés

Kétamine. Anesthésie. Traumatisme crânien.
Ketamine. Anaesthesia. Head injuries.

Résumés

La kétamine assure un état anesthésique qualifié d'anesthésie « dissociative ». Elle modifie l'EEG très différemment des autres anesthésiques généraux. L'aspect EEG le plus typique est l'abolition de l'activité alpha et l'indication d'ondes theta. La kétamine agit sur les sites de liaison du glutamate, les récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) et non NMDA. Des travaux expérimentaux plaident en faveur d'un effet neuroprotecteur des antagonistes NMDA à dose anesthésique. Par ailleurs, la kétamine pourrait aider à préserver la pression de perfusion cérébrale. En ce qui concerne son effet « epileptogène », il ne correspond qu'à des cas cliniques isolés. En bloquant les canaux NMDA la kétamine a une action anticonvulsivante spécifique. En conclusion, pratique la kétamine peut être administrée à des traumatisés crâniens, sous réserve d'une sédation appropriée.

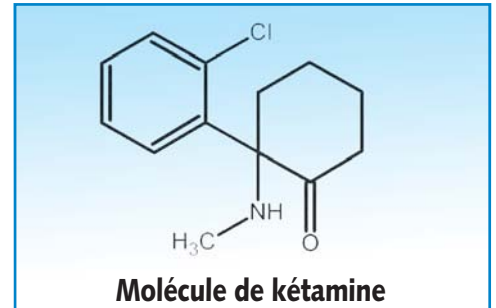
Ketamine brings about a state of dissociative anesthesia. Electroencephalogram modifications are very different from other general anesthetics. Disappearance of alpha activity and theta wave appearance are typical EEG aspects. Ketamine acts on glutamate link sites, NMDA and non-NMDA receptors. Experimental work favors neuroprotector effects of NMDA

La kétamine (CI-581, Kétalar®) a été synthétisée par Calvin Stevens en 1962. Elle succédait à la phencyclidine (CI-395, PCP, Sernyl® ou encore « angel's dust »). Elle assure un type d'état anesthésique radicalement différent de celui observé avec les hypnotiques agissant sur les récepteurs GABA_A et qualifié d'anesthésie « dissociative ». Cet état cataleptique résulte d'une dissociation fonctionnelle et électrophysiologique entre les systèmes thalamo-néocortical et limbique. La molécule est une arylcycloalkylamine hydrosoluble qui déprime les voies thalamo-néocorticales mais active le système limbique, et déconnecte les afférences affectives et émotionnelles qui composent la perception douloureuse. La kétamine modifie l'électroencéphalogramme (EEG) très différemment des autres anesthésiques généraux. Elle peut notamment augmenter l'index bispectral (BIS) d'une quinzaine de points. L'aspect EEG le plus typique est l'abolition de l'activité alpha et l'induction d'ondes theta. Bien que l'action supraspinale soit prépondérante, la kétamine bloque les signaux afférents des faisceaux spino-réticulaires sans modifier la conduction des faisceaux spino-thalamiques. Les phénomènes psychodysléptiques dits « de la phase de réveil » ou « d'émergence » sont en fait linéairement corrélés aux concentrations plasmatiques, en tout cas aux concentrations analgésiques.

La neuropharmacologie de la kétamine, mélange (racémique) de deux énantiomères, est complexe. La molécule interagit avec de nombreux récepteurs : monoaminergiques, cholinergiques (nicotiniques et muscariniques), ou encore opioïdes. Des interactions avec les canaux ioniques sodiques et calciques de type L lui sont également attribuées, les premières lui conférant des propriétés anesthésiques locales, les secondes un effet vasodilatateur ou encore bronchodilatateur. Elle agit surtout sur les sites de liaison du glutamate, les récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) et non NMDA.

RÉCEPTEURS DU GLUTAMATE

La kétamine inhibe le récepteur NMDA pour des concentrations comprises entre 2 et 50 µM. Le système des acides aminés excitateurs joue en anesthésie un rôle aussi important que celui du GABA : Le glutamate est l'acide aminé le plus abondant du système nerveux central. Il participe



à des fonctions impliquées dans la mémorisation, la croissance neuronale, la plasticité synaptique, mais aussi des processus pathologiques comme les phénomènes d'hyperalgésie, l'épilepsie, ou encore certaines maladies neurodégénératives. Le glutamate active plusieurs classes de récepteurs. Certains sont des récepteurs-canaux cationiques activés par un ligand, appelés récepteurs ionotropiques et identifiés par leur agoniste de synthèse le plus spécifique, d'autres sont couplés à une protéine G et appelés récepteurs métabotropiques.

On distingue 3 classes de récepteurs ionotropiques au glutamate : les récepteurs AMPA, dont l'agoniste le plus spécifique est en réalité l'acide amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique, les récepteurs au kainate ou récepteurs KA, les ré-

cepteurs NMDA, spécifiquement activés par le N-Méthyl-D-Aspartate. Ces récepteurs glutamatergiques sont présents sur pratiquement toutes les cellules du système nerveux central, particulièrement dans les structures impliquées dans la nociception, comme les afférences primaires ou la corne postérieure de la moelle. L'activation des récepteurs ionotropiques post-synaptique provoque l'ouverture du canal ionique, responsable à son tour d'une dépolarisation membranaire qui augmente la probabilité que la cellule post-synaptique génère un potentiel d'action.

l'activation des récepteurs AMPA génère la quasi-totalité de la neurotransmission excitatrice rapide dans le SNC. L'ouverture du canal provoque dans la plupart d'entre eux un influx sodique. L'activation répétée des récepteurs AMPA sur un élément post-synaptique induit une dépolarisation qui va favoriser la levée du bloc magnésien et la mise en jeu secondaire des récepteurs NMDA.

RÉCEPTEURS AMPA :

L'activation des récepteurs AMPA génère la quasi-totalité de la neurotransmission excitatrice rapide dans le SNC. L'ouverture du canal provoque dans la plupart d'entre eux un influx sodique. L'activation répétée des récepteurs AMPA sur un élément post-synaptique induit une dépolarisation qui va favoriser la levée du bloc magnésien et la mise en jeu secondaire des récepteurs NMDA.

« les phénomènes psychodysléptiques sont linéairement corrélés aux concentrations plasmatiques »

Bibliographie

1. - White PF, Way WL, Trevor AJ. - *Ketamine, its pharmacology and therapeutic uses.* - *Anesthesiology* 1982 ; 56 : 119-136.
2. - Avramov MN, and all. - *The effect of ketamine on EEG-bispectral index (BIS) during propofol sedation.* - *Anesthesiology* 1997 ; 87 : A501.
3. - Bowdle TA, and all. *Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers. Relationship to steady-state plasma concentrations.* - *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 82-88.
4. - Mion G, Granry JC, Villeveille T. - *New clinical uses of ketamine in modern anaesthesia.* in : "Anestesia generale e speciale", seconde édition, E.Romano ed. Trieste, 2004 : sous presse.
5. - Célèrier E, et al. - *Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats : preventive effects of ketamine.* - *Anesthesiology* 2000 ; 92 : 465-472.
6. - Hirota K, Lambert DG. - *Ketamine : its mechanism(s) of action and unusual clinical uses.* *Br J Anaesth* 1996 ; 77 : 441-444.
7. - Granry JC, et al. - *Ketamine : new uses for an old drug.* *Curr Opin Anaesthesiology* 2000 ; 13 : 299-302.
8. - Greenamyre JT, Porter HP. - *Anatomy and physiology of glutamate in the CNS.* *Neurology* 1994 ; 44 : S7-S13.
9. - Kergozien S, et al. - *Polyamine deprivation provokes an antalgic effect.* - *Life Sciences* 1996 ; 58 : 2209-2215.
10. - Choi JC, et al. - *Intravenous magnesium sulfate administration reduces propofol infusion requirements during maintenance of propofol-N₂O anesthesia.* - *Anesthesiology* 2002 ; 97 : 1137-1141.
11. - Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. - *The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury.* - *Science* 1989 ; 244 : 798-800.
12. - Giroux Ch, Carter Ch, Scatton B. - *Les antagonistes NMDA : une nouvelle perspective thérapeutique pour l'infarctus cérébral humain ?* - *Sang Thrombose Vaisseaux* 1990 ; 2 : 257-261.
13. - Schwedler M, Miletich DJ, Albrecht R. - *Cerebral blood flow and metabolism following ketamine administration.* - *Can Anaesth Soc J* 1982 ; 29 : 222-226.
14. - Church J, Zeman S, Lodge D. - *The neuroprotective action of ketamine and MK-801 after transient cerebral ischemia in rats.* - *Anesthesiology* 1988 ; 69 : 702-709.

RÉCEPTEURS AU KAINATE :

Le kainate est un analogue cyclique du glutamate. Des études animales récentes ont montré que les récepteurs non-NMDA (*AMPA et kainate*), impliqués dans les phénomènes nociceptifs, sont également inhibés par la kétamine.

RÉCEPTEURS NMDA :

A l'instar des récepteurs AMPA, les récepteurs NMDA sont des multimères hétéromériques, mais hautement perméables au calcium. Les sous-unités, qui partagent certaines séquences communes avec celles des récepteurs AMPA et kainate, possèdent quatre segments hydrophobes (*M1 à M4*) localisés dans leur région centrale, avec une disposition vraisemblable à trois domaine transmembranaires (*M1, M3 et M4*). Le segment M2, dont la disposition en fer à cheval fait face au cytoplasme représenterait le canal ionique du récepteur.

L'activation des récepteurs NMDA implique la liaison simultanée d'une molécule de glycine au niveau d'un site distinct (*Fig. 2A*). Elle est aussi modulée par les polyamines (*putrescine, spermi-*

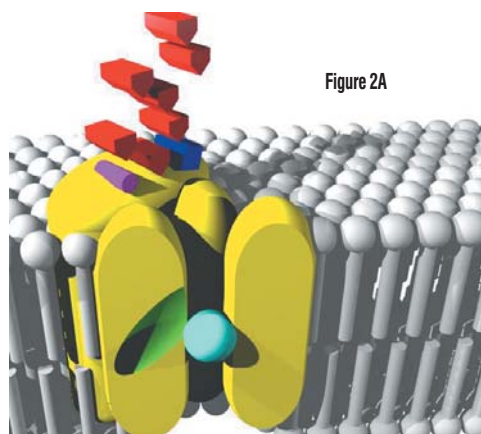


Figure 2A

dine et spermine) qui potentialisent l'ouverture du canal sous l'action co-agoniste du glutamate et de la glycine. Des régimes appauvris en polyamines ont ainsi un effet analgésique dans certains modèles animaux ; L'ion H⁺ agit également comme antagoniste du récepteur NMDA, et pourraient être un des mécanismes de régulation du canal en conditions d'hypoxie. Le mécanisme régulateur essentiel est surtout le bloc magnésien voltage-dépendant du récepteur NMDA : au potentiel membranaire de repos (- 70 mV), les ions Mg²⁺ extracellulaires favorisent l'obstruction du canal associé au récepteur, même si les co-agonistes (*glutamate et glycine*) sont liés à leurs sites respectifs (*Fig. 2A*). Ce phénomène pourrait expliquer la diminution par le magnésium i.v. des quantités de propofol nécessaires à l'entretien de l'anesthésie. En cas de dépolarisation neuronale par contre, ce bloc magnésien se lève, autorisant un influx calcique (*Fig. 2B*) qui provoque la synthèse de messagers diffusibles (*oxyde nitrique et prostaglandines*) et entraîne l'activation de kinases qui régulent l'activité des récepteurs et modulent l'expression de gènes dits précoces, tel c-fos. La présence au sein d'une même synapse des différents types de récepteurs au glutamate est le

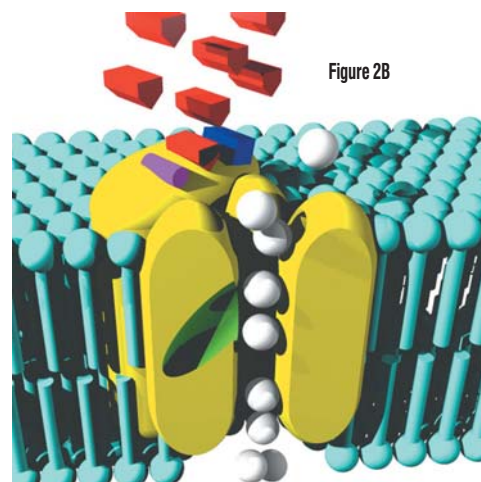


Figure 2B

fondement même de la plasticité synaptique car le fonctionnement du récepteur NMDA est modulé par la protéine kinase C activée par les récepteurs métabotropiques.

RÉCEPTEURS MÉTABOTROPIQUES AU GLUTAMATE :

Lorsque les récepteurs NMDA ont été mis en jeu sous l'influence de la dépolarisation induite par les récepteurs AMPA, les récepteurs métabotropiques prolongent l'activation des récepteurs NMDA. Cette classe de récepteurs n'est pas associée à un canal ionique, mais couplée à une protéine G. Ils sont impliqués par l'intermédiaire de l'IP₃, de prostaglandines, de protéines kinases dans les processus à long terme comme la plasticité synaptique, les traces mnésiques et la sensibilisation centrale, dont certains aspects comme le *wind-up* (*somation temporelle*) et la *PLT* (*potentialisation à long terme*) sont contre-carrés par les antagonistes NMDA.

EXCITOTOXICITÉ :

Les récepteurs AMPA sont responsables de la plus grande partie de la médiation neuro-excitatrice. En revanche, l'ensemble des récepteurs AMPA, NMDA et métabotropiques est requis dans la constitution et la maintenance à long terme des phénomènes d'apprentissage et de mémorisation. Le concept d'excitotoxicité issu des travaux de John Olney confère au glutamate le statut de « excitotoxine ». Une augmentation massive de concen-

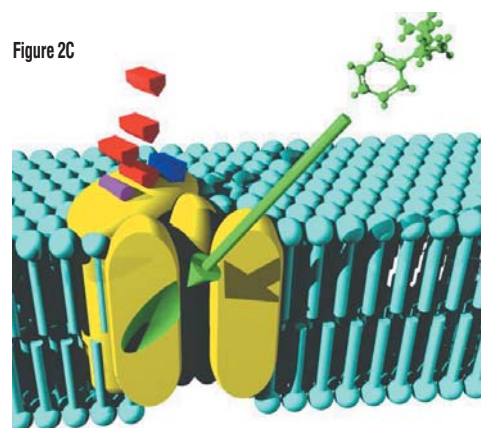
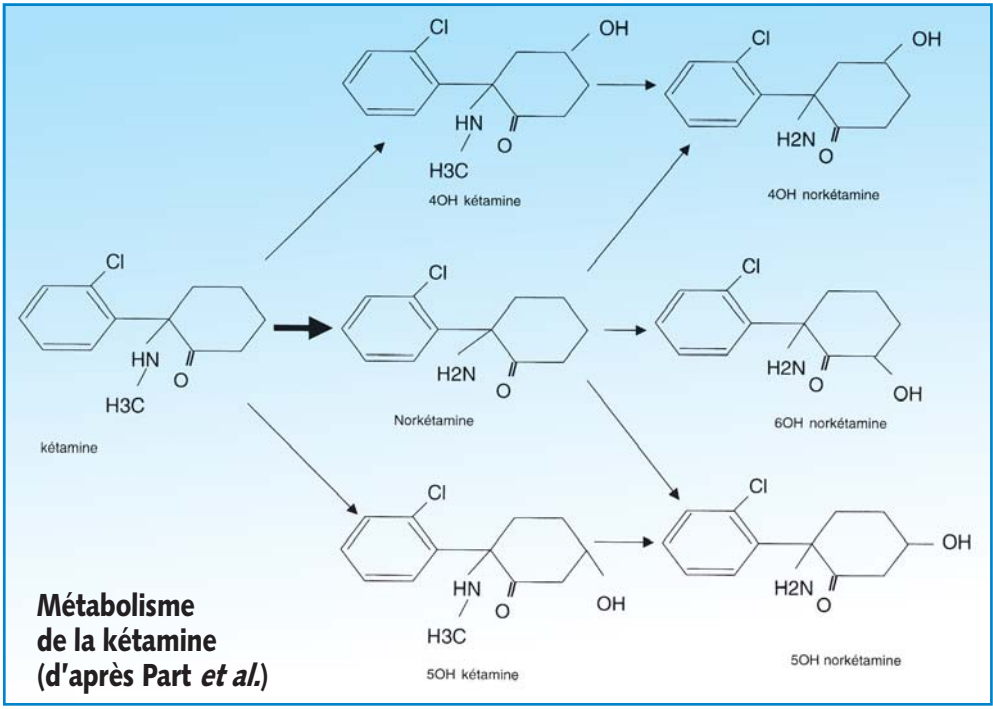


Figure 2C



tration calcique dans le milieu intraneuronal, médiée par l'activation excessive des récepteurs NMDA, est susceptible de produire une cascade d'événements délétères dont l'issue ultime est la mort cellulaire. L'ion Ca^{2+} cytoplasmique est capable d'activer des enzymes diverses comme la protéine kinase C (PKC), les phospholipases A2 et C (PLA2 et PLC), la protéine kinase II Ca^{2+} et calmoduline dépendante, la NO-synthase (NOS) ainsi que des protéases et des endonucléases.

■
« mort cérébrale par entrée massive de calcium dans le neurone »
 ■

Cet enchaînement a été proposé comme modèle pathogénique de l'ischémie cérébrale et du traumatisme crânien. En cas d'hypoxie ou d'ischémie cérébrale, l'arrêt des pompes ioniques ATP-dépendantes provoque une dépolarisation des neurones qui autorise la levée du bloc magnésien. L'ischémie conduit également à la synthèse des polyamines. Les antagonistes NMDA sont capables de limiter l'apoptose neuronale ou les lésions cérébrales induites par l'hypoxie ou le traumatisme crânien, fondement du concept de neuroprotection. Par ailleurs, le système glutamatergique semble impliqué dans certaines maladies neurologiques chroniques, notamment la sclérose latérale amyotrophique, les maladies de Huntington, d'Alzheimer ou de Parkinson. La kétamine est un inhibiteur non compétitif du récepteur-canal. Elle se lie au site phencyclidine du récepteur NMDA, (Fig. 2D), qui recouvre partiellement le site intracanalair de fixation du magnésium. La fixation intracanalair de la kétamine diminue le temps d'ouverture du canal tandis que la fixation au niveau d'un second site situé dans le domaine hydrophobe du récepteur NMDA diminuerait sa fréquence d'ouverture. L'affinité de la S(+)-kétamine pour ce site est 3 à 4 fois supérieure à celle de la R(-)-kétamine.

En cas de lésion encéphalique, l'utilisation de la kétamine (très tôt considérée comme susceptible de provoquer une vasodilatation cérébrale) reste débattue mais mérite une réévaluation complète sur une base factuelle. L'apparente discordance des études disponibles provient de méthodologies hétérogènes, essentiellement l'absence de contrôle de la capnie ($PaCO_2$) et les protocoles anesthésiques utilisés.

PROTECTION CÉRÉBRALE

L'ischémie cérébrale induit l'activation de cascades pathologiques qui conduisent à la mort neuronale et dont l'élément critique est l'entrée massive de calcium à l'intérieur du neurone. Des travaux expérimentaux de plus en plus nombreux plaident en faveur d'un effet neuroprotecteur des antagonistes NMDA à dose anesthésique (et non à faible dose) au cours de phases d'ischémie transitoire ou d'un traumatisme crânien expérimental.

KÉTAMINE ET HÉMODYNAMIQUE CÉRÉBRALE

La majeure partie des études qui montrent que la PIC augmente sous kétamine ont été effectuées sur des animaux ou des patients en ventilation spontanée chez lesquels on démontre une corrélation entre PIC et $PaCO_2$. En fait, la kétamine n'a pas d'effet direct sur les vaisseaux cérébraux. Chez des animaux ou des patients (avec ou sans atteinte cérébrale) dont la capnie est contrôlée, la kétamine préserve le couplage entre débit et métabolisme cérébraux, ne provoque aucune variation de DSC, mais une diminution de PIC et de $CMRO_2$, y compris dans les modèles de choc hémorragique et d'HIC. Sous sédation par propofol,

Bibliographie (suite)

15. - Shapira Y, Artru AA, Lam AM. - Ketamine decreases cerebral infarct volume and improve neurological outcome following experimental head trauma in rats. - J Neurosurg Anesth 1992 ; 4 : 231-40.
 16. - Reeker W, et al. - High-dose S(+)-ketamine improves neurological outcome following incomplete cerebral ischemia in rats. - Canadian Journal of Anesthesia 2000; 47 : 572-578.
 17. - Pfenninger E, et al. - The effect of ketamine on intracranial pressure during haemorrhagic shock under the conditions of both spontaneous breathing and controlled ventilation. - Acta Neurochirurgica, 1985 ; 78 : 113-118.
 18. - Albanese J, et al. - Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. - Anesthesiology 1997 ; 87 : 1328-1334.
 19. - Mayberg TS, et al. - Ketamine does not increase cerebral blood flow velocity or intracranial pressure during isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing craniotomy. - Anesth Analg ; 1995, 81 : 84 - 89.
 20. - Mion G, Rüttimann M, Le Gulluche Y - Kétamine pour l'anesthésie intraveineuse exclusive du blessé de guerre : des arguments nouveaux. - Médecine et Armées 1997 ; 25 : 385-390.
 21. - Mion G, Rüttimann M. - Kétamine à visée anticonvulsivante. - Ann Fr Anest Réan 1997 ; 16 : 1045-1046.
 22. - Sheth RD, Gidal BE. - Refractory status epilepticus: response to ketamine. - Neurology. 1998 ; 51 : 1765-6.
 22. - Rucci FS, Caroli G. - Ketamine and eclampsia. - Br J Anaesth 1974 ; 46 : 456.
 23. - Mion G, et al. - Effets neurophysiologiques et mécanismes d'action. - pp 17-42 in : Kétamine, Georges Mion Ed, Arnette, Paris, Mai 2003, 252 pages.
 24. - Mion G, Tourtier JP, Tortosa JC, Dorandeu F. - Kétamine et encéphale. pp 67-76 in : Kétamine, Georges Mion Ed, Arnette, Paris, Mai 2003, 252 pages.
 25. - Mion G, Tourtier JP, Petitjeans F, Dorandeu F, Lallement G, Rüttimann M. - Neuroprotective and antiepileptic activities of ketamine in nerve agent poisoning. Anesthesiology 2003 ; 98 : 1517.

la kétamine induit une dépression marquée de l'activité électroencéphalographique (EEG), avec des aspects de burst-suppression. Chez des volontaires sains, l'augmentation de DSC est étroitement corrélée à l'augmentation de l'activité neuronale. En revanche, chez les patients anesthésiés, que ce soit par du propofol ou la combinaison isoflurane/N₂O, la kétamine diminue l'activité EEG (30). la plupart des auteurs suggèrent que le propofol ou le midazolam bloquent l'augmentation de l'activité neuronale induite par la kétamine et par voie de conséquence l'augmentation de DSC qui en découle. Ces hypothèses sont crédibilisées par le fait que la stimulation cardiovasculaire habituellement rencontrée avec l'usage de la kétamine seule, est « gommée » par l'hypnotique associé. L'ensemble de ces résultats suggère que la kétamine n'affecte pas l'hémodynamique cérébrale des patients traumatisés crâniens sédatisés par le propofol et dont la capnie est contrôlée par ventilation mécanique. La kétamine pourrait aider à préserver la PPC dans un cadre de réanimation, ou son utilisation en sédation a été associée à un recours moindre en catécholamines exogènes par rapport à une sédation classique à base de morphinomimétiques.

« associée à un hypnotique, la kétamine participe à la profondeur de la narcose »

La kétamine a permis un contrôle tant clinique qu'électrique lors d'états de mal épileptiques (EME) réfractaires aux thérapeutiques de référence. Par ailleurs, en bloquant les canaux NMDA, la kétamine a une action anticonvulsivante spécifique de l'EME induit par les neurotoxiques organophosphorés. Dans ce contexte, les anti-NMDA préviennent l'installation de dommages neurologiques irréversibles.

CONCLUSION

Il n'est à l'heure actuelle pas déraisonnable d'avancer que la kétamine peut être administrée à des patients traumatisés crâniens sans compromettre leur hémodynamique cérébrale, sous réserve d'une sédation appropriée et d'un contrôle optimal de la capnie, et que la molécule n'a plus de raison valable d'être contre-indiquée sur la seule base de l'existence d'une hypertension intracrânienne.

Quand la kétamine est associée à un hypnotique assurant l'anesthésie du patient, particulièrement le propofol, ses propriétés excitatrices centrales sont considérablement diminuées et elle participe de façon conjointe à la profondeur de la narcose. Ses qualités neuroprotectrices et antiépileptiques pourraient en faire un agent de choix dans des situations d'agression de la fonction cérébrale. L'isomère dextrogyre, dont l'affinité pour le récepteur NMDA est double de son vis à vis lévo-gyrye pourrait se révéler particulièrement intéressant.



Professeur Georges MION
HIA Val de Grâce - Paris

E-mail: georges.mion@club-internet.fr

Résumés (suite)

antagonists in anesthetic doses. Ketamine may also help to maintain cerebral perfusion pressure. Epileptogenic effects only correspond to isolated clinical cases. Ketamine has a specific anticonvulsive action through blocking NMDA pathways. From a practical point of view ketamine can be administered to head injury patients providing that appropriate sedation is given.

Cet article a été soumis au comité de lecture d'Urgence Pratique et validé.

KÉTAMINE ET ÉPILEPSIE

Dès les années 70, des publications ont fait considérer la kétamine comme un agent épileptogène. Des avis d'experts sur des cas cliniques isolés décrivaient des crises de type « grand mal » après injection de kétamine. En fait, l'incidence des phénomènes convulsifs semble faible, de l'ordre de 0,1%. A partir des années 80, des observations inverses ont été publiées. Déjà, dans son excellente revue en 1982, White la recommandait dans l'éclampsie pour ses propriétés anticonvulsivantes.