Le Congrès
Médecins. Conférence d'Essentiel
© 2015 Sfar. Tous droits réservés.

Kétamine : hypnotique, analgésique et anti-hyperalgésique

Georges Mion

Département d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris Cedex 14

georges.mion@aphp.fr

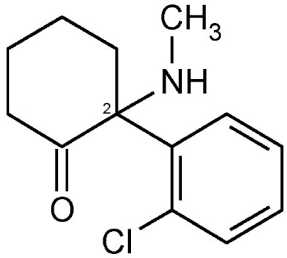
Points essentiels

1. Pour l'anesthésie générale, les indications et contre-indications de la kétamine recoupent ses effets sympathomimétiques : tachycardie, maintien de la PA et bronchodilatation.
2. Correctement administrée, la kétamine n'a pas de raison d'être contre-indiquée en cas d'atteinte cérébrale.
3. En ventilation spontanée, la kétamine préserve la CRF et l'oxygénation.
4. Les principaux inconvénients de la kétamine racémique ne sont pas ses effets psychomimétiques, facilement gérables, mais la sédation et les retards de réveil, parfois l'hypersialorrhée.
5. Titrer la kétamine permet de diminuer certains effets secondaires cardiovasculaires et psychomimétiques.
6. En bloquant les récepteurs NMDA du glutamate, la kétamine diminue l'hyperalgésie et la sensibilisation centrale induites par les opioïdes et les lésions chirurgicales.
7. L'administration périopératoire de kétamine diminue le risque de développer une douleur postopératoire chronique, c'est le concept d'analgésie préventive.
8. En cas de chirurgie majeure, on peut, en l'état actuel de la littérature, proposer le schéma préventif et antihyperalgésique suivant : bolus de 0,5 $mg.kg^{-1}$ à l'incision, perfusion peropératoire de 0,25 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$ et relais par 2 $\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$ pendant 48 heures.
9. Chez l'enfant, la kétamine diminue la douleur postopératoire immédiate, mais ne semble pas permettre d'épargne morphinique.
10. L'administration de kétamine par voie orale pour traiter des douleurs chroniques réfractaires aux autres thérapeutiques est toujours en cours d'investigation.

1. Pharmacologie

1.1. Constitution chimique

Le CI-581 ou (2 - ortho-chloro-phényl - 2 - méthylamino - cyclo-hexanone, Fig.1) fut synthétisé en 1962 par Calvin Stevens aux laboratoires Parke-Davies. Dérivée de la phencyclidine, c'est la cétone d'une aryl-cycloalkyl-amine, d'où son nom de "ket-amine". Le carbone 2 du radical cyclohexanone est un carbone asymétrique. Le Kétalar®, commercialisé en France, est le mélange racémique (optiquement inactif) en quantité égale de deux énantiomères. L'énantiomère actif est la S(+)-kétamine (structure dans l'espace « S » mais qui dévie la lumière à droite), deux fois plus puissante que le racémique, quatre fois plus que la R(-)-kétamine qui est, elle, responsable d'une partie des effets psychomimétiques. L'adoption de l'isomère dextrogyre utilisé notamment en Allemagne (Kétanest®) serait souhaitable en raison d'une élimination plus rapide (moins de sédation résiduelle) et d'un meilleur index thérapeutique.



1.2. Pharmacocinétique et métabolisme

La kétamine, très liposoluble, est faiblement liée aux protéines plasmatiques (10 à 30%). Le volume du compartiment central est d'environ 70 L et le volume de distribution à l'équilibre de 2,3 $L.kg^{-1}$. La molécule est oxydée par le système du cytochrome P-450 en métabolites actifs, principalement norkétamine (N-déméthylation), mais aussi déhydronorkétamine et hydroxynorkétamine (**Fig. 2**). La clairance d'élimination est élevée, égale au débit sanguin hépatique et donc dépendante de ce débit et non de la clairance intrinsèque. Ceci lui confère une demi-vie d'élimination de deux à trois heures. Sa cinétique peut être décrite par un modèle à trois compartiments (le modèle de Domino étant le plus utilisé).

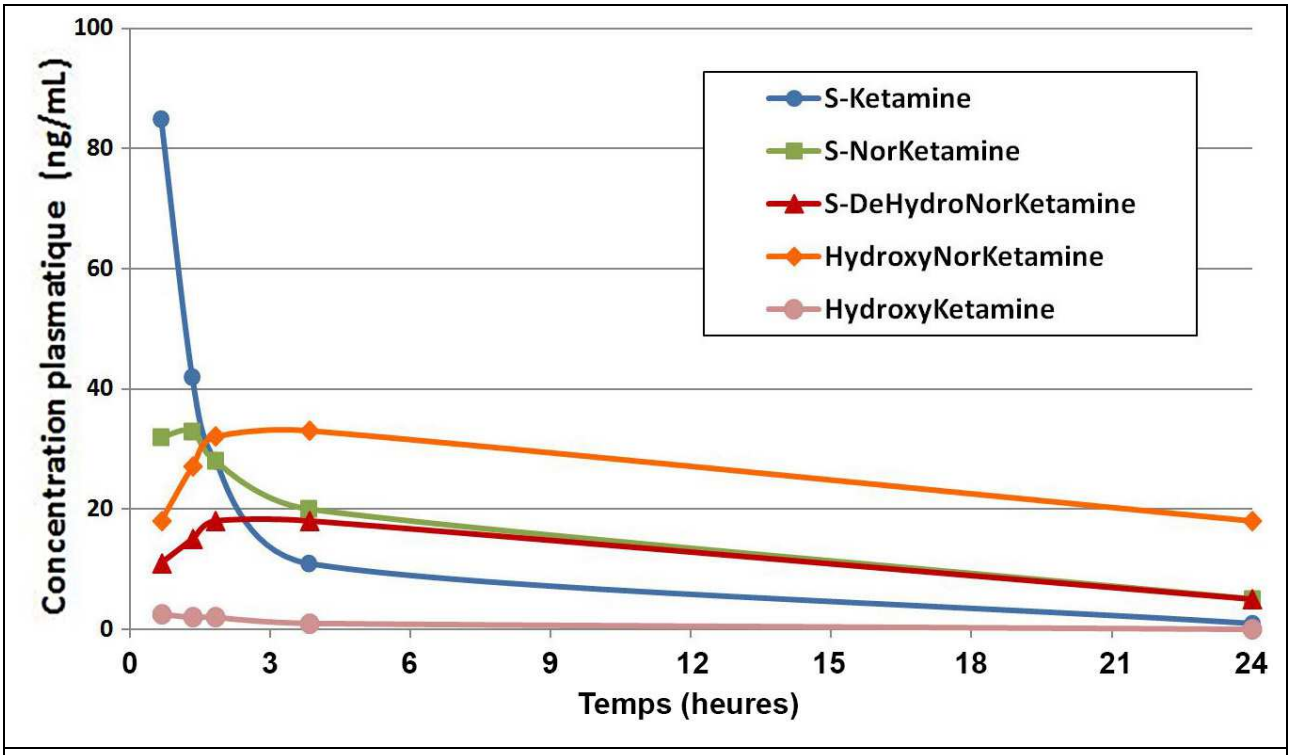


Figure 2. *Biotransformation de la kétamine racémique après une perfusion de 0,5 mg.kg^{-1} en 40 minutes. Les dérivés de la R-kétamine étaient retrouvés sensiblement aux mêmes concentrations plasmatiques que les dérivés S. Schéma réalisé d'après des données de Zhao X et al. Br J Clin Pharmacol 2012 ; 74 : 304-14.*

Au contraire de la voie parentérale, les voies orale et rectale sont soumises à l'effet de premier passage hépatique qui rend compte d'une biodisponibilité de 10 à 20%. L'activité des métabolites, qui représente du tiers au cinquième de celle de la kétamine, est alors responsable de l'action analgésique, car leur aire sous la courbe est très largement supérieure à celle de la molécule mère qui se comporte alors comme une prodrogue. Le délai d'action PO est de 30 minutes, retardé par rapport aux 15 minutes de la voie IM, mais la voie orale est grevée de moins d'effets adverses (hallucinations, ou salivation excessive) que la voie parentérale.

1.3. Pharmacodynamie

La kétamine est un agent anesthésique procurant une analgésie et une amnésie puissantes, dépourvu d'effets dépresseurs respiratoires ou cardiovasculaires marqués, permettant, malgré une hypersalivation, la conservation des réflexes laryngés. En 1965, Domino et al. définissent l'anesthésie dite « dissociative » : les informations sensorielles qui atteignent les aires corticales primaires, ne parviennent plus aux aires associatives, réalisant une dissociation fonctionnelle et électrophysiologique entre les systèmes thalamocortical et limbique. Les mécanismes exacts sont complexes [1], mais cet état "cataleptique" comporte une hypertonie musculaire et la persistance d'activités motrices, un nystagmus typique, une mydriase, avec conservation des réflexes cornéen

et photomoteur. Les effets psychédéliques ou psychomimétiques (psychose-like), qui dépendent essentiellement des taux plasmatiques, furent d'emblée considérés comme un problème.

Aux concentrations atteintes en clinique, la kétamine est un inhibiteur non compétitif du récepteur NMDA : la molécule se fixe à l'intérieur du canal perméable au calcium (**Fig. 3**). Un impact notable sur le système cholinergique et l'inhibition des récepteurs HCN1 (canaux activés par l'hyperpolarisation) pourrait également participer à ses effets hypnotiques [2]. L'activation supraspinale du système monoaminergique inhibiteur descendant par inhibition du recaptage des monoamines participe aux effets analgésiques, qui ne sont pas expliqués par une interaction de la kétamine avec le système opioïde. L'affinité de la molécule pour les récepteurs μ et κ est respectivement 10 et 20 fois inférieure à l'affinité pour les récepteurs NMDA. Chez l'homme, son effet n'est pas antagonisé par la naloxone. Cependant, certains effets psychomimétiques pourraient impliquer les récepteurs κ [3].

Le récepteur NMDA est l'un des sites de liaison du glutamate. Acide aminé le plus abondant du système nerveux central et principal neurotransmetteur excitateur, le glutamate est impliqué dans la croissance neuronale, les fonctions motrices, la transmission des messages douloureux, les processus mnésiques à long terme (apprentissage, mémorisation spatiale et algésique en particulier), la plasticité synaptique et l'élaboration de la pensée. Il est aussi impliqué dans les phénomènes d'hyperalgésie, l'épilepsie, ou certaines maladies neurodégénératives.

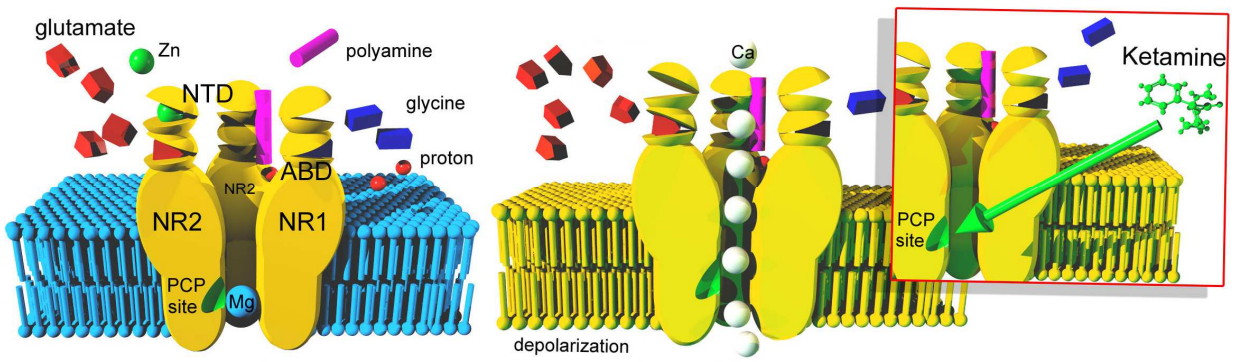


Figure 3. *Le récepteur NMDA est associé à un canal perméable au calcium. Ce canal comporte plusieurs sites de liaison : le domaine dit ABD (agonist-binding domain), pour le glutamate (activé sélectivement par le NMDA) sur l'unité NR2 et la glycine, coagoniste du glutamate, sur NR1. Il y a aussi un site de modulation par les polyamines et un site de liaison pour l'ion Zinc colibéré avec le glutamate sur le NTD (N-terminal domain). Les protons modulent également la perméabilité du canal (l'alcalose favorisant l'ouverture). Lorsque la membrane est polarisée, même si les coagonistes occupent leurs sites de liaison, le canal reste obstrué par un ion* Mg^{2+}*. Toute dépolarisation membranaire (par exemple secondaire à l'ouverture des canaux AMPA par le glutamate) provoque la libération de cet ion* Mg^{2+} *(bloc voltage-dépendant), ce qui autorise un influx calcique. La molécule de kétamine inactive le canal en se fixant sur le site PCP (phencyclidine) intracanalaire, ce qui bloque l'influx calcique consécutif à l'ouverture du canal.*

La DE_{50} abolissant la réponse verbale (hypnose) est de 0,4 à 0,7 $mg.kg^{-1}$. Les DE_{50} et DE_{95} nécessaires à l'anesthésie (indifférence au stimulus nociceptif) sont respectivement de 0,6 et 1,3 $mg.kg^{-1}$. Les doses nécessaires sont légèrement supérieures chez l'enfant de moins de 4 ans. À la dose de 2 $mg.kg^{-1}$ (3 à 4 $mg.kg^{-1}$ avant 4 ans), la kétamine procure une narcose qui dure environ 10 minutes, associée à une analgésie puissante, tant viscérale que somatique. À ces doses, la kétamine, utilisée seule, provoque une tachycardie et une augmentation de la pression artérielle par libération de catécholamines endogènes (inhibition du recaptage), alors que l'effet direct est vasodilatateur. Elle provoque également une bronchodilatation aussi puissante que celle observée avec les halogénés, par un effet anticalcique qui s'ajoute à celui des catécholamines.

À faibles doses, la kétamine est un analgésique dont les mécanismes d'actions sont complexes. On peut évoquer :

- un effet dissociatif qui découple la transmission de l'information nociceptive de la perception d'une douleur
- l'action sur les systèmes inhibiteurs descendants
- un effet anesthésique local (sur les canaux sodiques)
- des effets anti-proinflammatoires
- l'inhibition de systèmes pronociceptifs astrocytaires [4]

Par ailleurs, depuis 15 ans, de nombreux travaux ont montré que la kétamine exerce un effet antidépresseur puissant, qui supprime rapidement les velléités suicidaires des dépressions sévères [5]. Contrairement aux traitements habituels, cet effet se manifeste en quelques heures, à tel point que l'emploi de la kétamine a été proposé pour l'électroconvulsothérapie. Il a été observé dans le contexte postopératoire comme chez les patients victimes de douleurs chroniques et semblerait bénéfique aux patients en fin de vie [6].

1.4. Prévention de l'hyperalgésie induite par les opioïdes

Quand l'organisme est exposé à de fortes doses de morphinomimétiques, la mise en jeu de systèmes dits « anti-opioïdes » induit une tolérance aiguë [7]. Les morphinomimétiques provoquent, au décours immédiat de la période d'analgésie, une hyperalgésie dose-dépendante (HIO) qui persiste plusieurs jours et crée une tolérance aiguë vis-à-vis de l'injection subséquente de morphine. Tolérance et hyperalgésie sont liées à la phosphorylation de l'unité NR1 des récepteurs NMDA de la corne dorsale de la moelle par une protéine kinase C (PKC) activée par la protéine G du récepteur μ. Le bloc magnésien, qui normalement obstrue le canal, est alors levé et l'entrée de calcium dans le neurone active une cascade de phénomènes (translocation membranaire de la PKC, synthèse d'oxyde nitrique, activation de gènes précoces) qui aboutissent

à une *down-regulation* des récepteurs opioïdes (sous-tendant la tolérance) et une réponse exacerbée de la transmission nociceptive (base des phénomènes d'hyperalgésie). La kétamine prévient ces phénomènes [8].

Guignard et al. [7] ont démontré la réalité clinique de la tolérance aiguë dans une étude randomisée où les patients recevaient une concentration basale de rémifentanil ou de desflurane puis étaient respectivement titrés en desflurane (groupe desflurane) ou rémifentanil (groupe rémifentanil). Alors que l'hémodynamique peropératoire était similaire, la douleur postopératoire était plus élevée dans le groupe rémifentanil, dont les patients réclamaient deux fois plus de morphine au cours de la première heure postopératoire. Les autres morphiniques administrés par voie intraveineuse ou périmédullaire induisent les mêmes phénomènes. L'association de kétamine aux opioïdes permet une épargne morphinique avec de moindres effets indésirables et une meilleure analgésie. La kétamine est particulièrement utile pour la prévention de la tolérance et de l'HIO chez les malades ayant une addiction aux opioïdes, ou plus généralement, sous traitement morphinique au long cours [9].

2. La kétamine pour l'anesthésie générale

Ses indications ont été définies dès sa commercialisation : état de choc (la dose d'induction doit être réduite à 1 $mg.kg^{-1}$), tamponnade, intubation au cours de l'asthme aigu grave, désincarcération et conditions d'exercice en situation d'exception. Elles relèvent des propriétés sympathomimétiques indirectes de la molécule : maintien de la précharge, de la pression artérielle (PA) et du débit cardiaque, et de ses avantages respiratoires : bronchodilatation de mécanisme multimodal, conservation de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et de l'oxygénation, des réflexes laryngés, de la ventilation spontanée. L'étude randomisée KETASED a montré que pour l'intubation en séquence rapide, la kétamine préserve aussi bien la PA que l'étomidate, mais en respectant davantage la fonction surrénalienne [10].

La kétamine n'a plus de raison d'être contre-indiquée en cas de traumatisme crânien [11]. Comme d'autres hypnotiques, elle pourrait - à fortes doses - exercer un effet neuroprotecteur et anticonvulsivant en bloquant les canaux NMDA impliqués dans les lésions cérébrales provoquées par les acides aminés excitateurs (théorie de l'excitotoxicité) et par ses effets anti-proinflammatoires. Sous réserve que la capnie soit contrôlée par ventilation artificielle et qu'un agent GABAergique (propofol, benzodiazépine ou halogéné) soit conjointement administré, la kétamine diminue la consommation d'oxygène ($CMRO_2$), le débit sanguin cérébral (DSC) et la pression intracrânienne (PIC), y compris en cas d'hypertension intracrânienne.

Chez l'enfant, particulièrement en cas de terrain fragile, la kétamine reste utilisée, en prémédication (per os, voire intranasale) [12], en sédation (pour les procédures douloureuses) ou pour l'anesthésie générale où elle ne pose pas de problème particulier d'agitation au réveil lorsqu'elle est associée au midazolam ou au propofol. Ses propriétés pro-apoptotiques neuronales dans des modèles d'animaux en développement ont soulevé une réticence certaine pour son utilisation au cours de la grossesse et chez les enfants les plus jeunes. Il n'est guère possible de conclure actuellement, d'autant que tous les hypnotiques interfèrent également avec le développement neurologique.

3. Qu'entend-on par faibles doses ?

Davantage que de la dose injectée, les effets de la kétamine dépendent de ses concentrations plasmatiques (**Fig. 4**). L'effet analgésique persiste tant qu'elles restent supérieures à 100 - 200 $ng.ml^{-1}$, concentrations dix fois plus faibles que celles nécessaires à la narcose. Les effets antihyperalgésiques surviennent pour des concentrations encore dix fois plus faibles, vraisemblablement dès 20 $ng.mL^{-1}$, concentrations auxquelles la kétamine n'a plus aucun effet analgésique, mais potentialise l'analgésie due aux opioïdes (effet synergique), en fait en antagonisant l'HIO [13].

Observés dès 50 $ng.mL^{-1}$, les phénomènes psychomimétiques ne deviennent problématiques qu'à partir de 500 $ng.mL^{-1}$. On comprend que l'effet analgésique, pratiquement indissociable d'effets psychomimétiques difficiles à gérer, doit être obtenu pendant la narcose plutôt qu'au réveil. Les concentrations analgésiques efficaces sont cependant bien plus faibles après administration orale (40 $ng.mL^{-1}$), en raison de la contribution des métabolites actifs.

Kissin et al. [14], qui ont démontré chez le rat que la kétamine, à dose non analgésique, diminue la tolérance aiguë et l'hyperalgésie observées après l'administration d'alfentanil, ont proposé une classification intéressante des doses administrées :

- <u>effet analgésique</u> vis-à-vis de la douleur aiguë, postopératoire, aux doses « subanesthésiques » (0,5 $mg.kg^{-1}$),
- <u>effet « antiallodynique</u> » sur la douleur subaiguë ou chronique, aux doses « subanalgésiques » (0,25 $mg.kg^{-1}$),
- <u>effet antihyperalgésique</u> (et atténuation de la tolérance aux morphiniques), pour les doses les plus faibles (0,07-0,15 $mg.kg^{-1}$), auxquelles la kétamine n'a aucun effet analgésique direct.

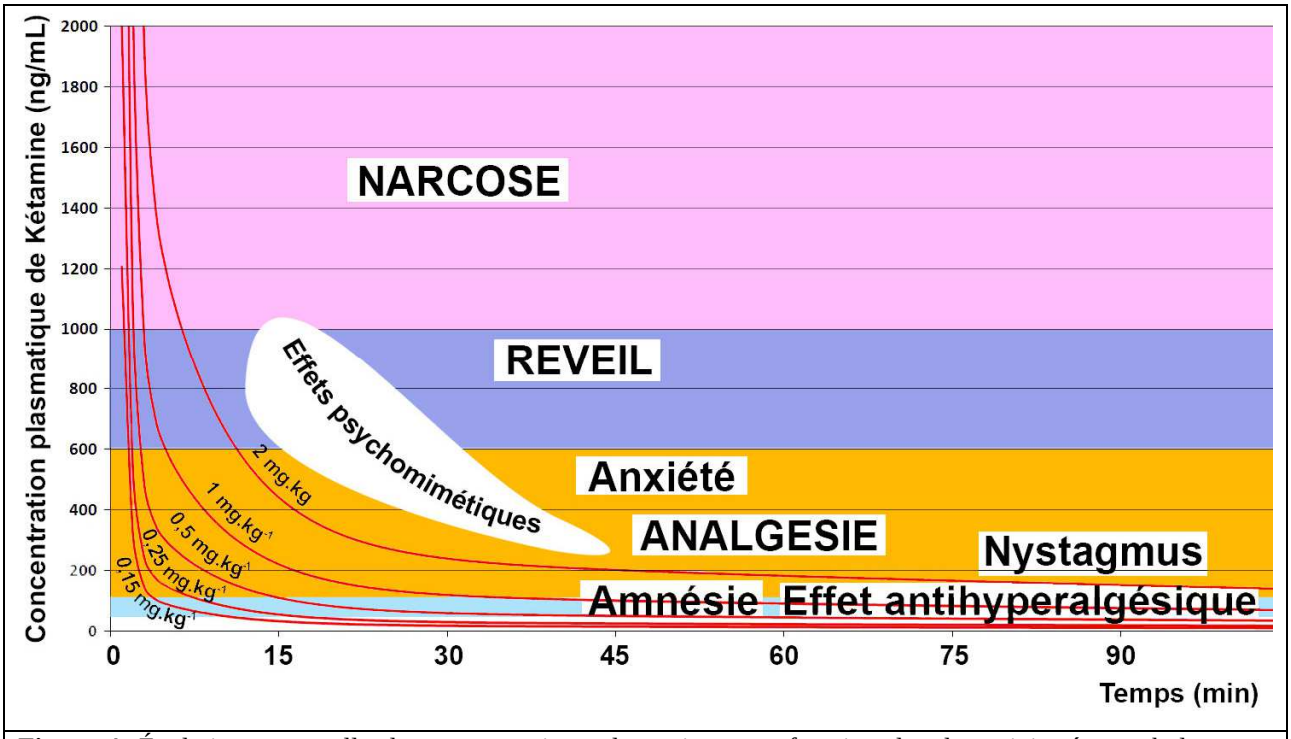


Figure 4. Évolution temporelle des concentrations plasmatiques en fonction des doses injectées en bolus pour obtenir la narcose (2 mg.kg^{-1}) ou des "faibles" doses : effets analgésiques (0,5 mg.kg^{-1}), doses « subanalgésiques » (0,25 mg.kg^{-1}) et doses purement antihyperalgésiques (inférieures à 0,15 mg.kg^{-1}). Simulations réalisées à l'aide du logiciel Rugloop II© (modèle de Domino), Demed, Temse, Belgique.
La kétamine perturbe la mémorisation dès 70 ng.ml^{-1} et le nystagmus typique apparaît vers 200 ng.ml^{-1}. Les effets analgésiques sont observés pour des concentrations supérieures à 100 - 200 ng.ml^{-1}. En deçà, la kétamine n'a aucun effet analgésique, mais des effets purement antihyperalgésiques.
On observe des effets psychomimétiques dès la concentration de 50 ng.ml^{-1}, mais ils ne deviennent difficiles à gérer (anxiété, horror trip...) qu'au-dessus de 500 ng.ml^{-1}. On observe qu'au réveil, 10 minutes après une dose d'induction de 2 mg.kg^{-1}, les concentrations sont supérieures à cette limite.

4. Analgésie et prévention de l'hyperalgésie postopératoire

Considérant les limites de la seule analgésie morphinique (dépression respiratoire et HIO), le concept d'analgésie « balancée » ou multimodale est devenu la règle. Les lésions chirurgicales, qui provoquent la dépolarisation des neurones de la corne postérieure, activent ainsi le récepteur NMDA, ce qui entraine des phénomènes de plasticité synaptique et une sensibilisation centrale. L'altération du traitement de l'information véhiculée par les fibres afférentes primaires aboutit aux tableaux cliniques d'allodynie et d'hyperalgésie. La stimulation itérative des fibres C entraîne une forme élémentaire de sensibilisation par sommation temporelle des réponses au niveau central. Cette réponse appelée « wind-up », qui provoque une diffusion exagérée des messages et de l'excitabilité au niveau spinal, est médiée par les récepteurs NMDA. Guirimand et al. [15] ont montré chez l'être humain que le réflexe nociceptif de flexion RIII évoqué par stimulation à haute fréquence (reflet du « wind-up »), est réduit par la perfusion de 0,15 mg.kg^{-1} (dose antihyperalgésique) de kétamine. Chez des volontaires sains, une dose de charge de 0,15 ou 0,30

mg.kg^{-1} suivie d'une perfusion continue de 0,15 ou 0,30 mg.kg^{-1}.h^{-1} (concentrations respectives de 60 et 120 ng.mL^{-1}) réduisaient de façon dose-dépendante l'hyperalgésie primaire et secondaire provoquées par une brûlure calibrée. Les effets secondaires, fréquents, restaient acceptables [16].

Toutes les études concluent à la sécurité de l'utilisation périopératoire de kétamine. En 1999, Schmid et al. [27] ont analysé 28 études cliniques prospectives randomisées en double aveugle (RCT). La kétamine « à faible dose » y était définie comme un bolus i.v. de moins de 1 mg.kg^{-1} ou 20 µg.kg^{-1}.min^{-1} en perfusion. À ces doses plutôt élevées (analgésiques), la réponse cardiovasculaire restait minime. Elles induisaient une sédation modérée, sans aggraver la dépression respiratoire due aux morphinomimétiques. L'incidence des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) et les rétentions urinaires étaient plus rares qu'avec la morphine seule. Les hallucinations ou les cauchemars qui compliquent 5 à 30% des anesthésies générales par kétamine, sont un problème marginal à faible dose. Dans cinq études sur six, les fonctions cognitives n'étaient pas altérées pour des doses inférieures à 2,5 µg.kg^{-1}.min^{-1}. Mais utilisée seule, la kétamine ne soulageait la douleur qu'à l'extrémité supérieure de la fourchette posologique des « faibles doses » (donc pour des doses analgésiques et non purement antihyperalgésiques), avec alors un risque plus élevé d'effets psychomimétiques. La méta-analyse de Bell en 2005 (revue Cochrane de 37 RCT) aboutissait aux mêmes conclusions (diminution de la consommation de morphine et des NVPO, effets secondaires acceptables, sédation principalement) [27]. Une étude très récente incluant près de 2500 patients conclut que la kétamine à faible dose réduit de 40% la consommation de morphine [citée dans17].

En revanche, après chirurgie rénale associée à une analgésie péridurale, Ilkjaer et al. [18] n'ont pas retrouvé d'épargne morphinique par 10 mg.h^{-1} de kétamine i.v.. Il est vraisemblable qu'un bloc nerveux efficace, qui prévient l'ouverture des canaux NMDA, abolit l'intérêt de la molécule. C'est le concept de "*use-dependance*" : la kétamine est d'autant plus utile qu'elle a accès au canal NMDA ouvert par une dépolarisation neuronale préalable19].

Chez l'enfant, une méta-analyse récente (35 RCT) montre que l'utilisation de la kétamine diminue la douleur postopératoire en SSPI, mais pour une raison inexpliquée (trop faibles doses ?), on n'observe pas d'effet durable, ni d'épargne morphinique significative [19]. De façon anecdotique chez l'enfant, la kétamine est efficace sous forme topique et en anesthésie caudale.

5. Analgésie "préemptive" ou "préventive" ?

L'analgésie est dite préemptive lorsque l'administration d'un médicament *avant* l'agression chirurgicale est plus efficace qu'une injection *après* l'incision. Le récepteur NMDA, réceptacle de la mémorisation douloureuse, serait une cible potentielle. Toutefois, dans la méta-analyse de

Moiniche et al. seules trois d'entre les huit RCT qui concernaient les antagonistes NMDA étaient en faveur d'un effet préemptif [20]. Un effet préemptif de la kétamine parait improbable, en raison de la "*use-dependance*" déjà mentionnée : injecter la molécule à l'avance n'améliore pas son efficacité, car elle n'a accès à son site d'action qu'après l'ouverture du canal NMDA.

En revanche, l'enjeu est dorénavant de prévenir les douleurs postopératoires chroniques. Dans cette optique, le travail pionnier de De Kock et al. [19] fait référence depuis 2001 : il démontre que l'utilisation peropératoire de kétamine (but qualifié dans ce cas de "préventif" et non de "préemptif") a des effets bénéfiques à long terme sur l'incidence et l'intensité des douleurs résiduelles, et ce au moins jusqu'au sixième mois postopératoire. Les auteurs avaient randomisé 100 patients qui bénéficiaient d'une anesthésie combinée (péridurale + générale) pour une chirurgie carcinologique rectale. Les patients étaient répartis en cinq groupes :

- groupe 1: pas de kétamine
- groupe 2 : kétamine IV : bolus de 0,25 $mg.kg^{-1}$ puis perfusion de 0,125 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$
- groupe 3 : kétamine IV : bolus de 0,5 $mg.kg^{-1}$ puis 0,25 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$
- groupe 4 : kétamine péridurale : 0,25 $mg.kg^{-1}$ puis 0,125 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$
- groupe 5 : kétamine péridurale : 0,5 $mg.kg^{-1}$ puis 0,25 $mg.kg^{-1}.h^{-1}$

L'analgésie péridurale était interrompue à la fin de la chirurgie et les patients connectés à une PCA-morphine. Au cours des trois premiers jours postopératoires, étaient évaluées l'EVA au repos et en mouvement, ainsi que la zone d'hyperalgésie mécanique. L'hyperalgésie et la douleur résiduelle furent réévaluées à la deuxième semaine, puis les premier, sixième et douzième mois postopératoires. Les patients du groupe 3 (dose la plus importante de kétamine en perfusion i.v., qui correspond à une concentration plasmatique de 150 $ng.mL^{-1}$, donc dans la zone des concentrations analgésiques et non purement antihyperalgésiques) avaient une réduction significative de l'aire d'hyperalgésie et de l'EVA, mais surtout, des douleurs chroniques moins fréquentes ou moins intenses au sixième mois postopératoire.

D'autres études, mais peu nombreuses, sont venues corroborer ces résultats, en chirurgie viscérale et orthopédique lourdes. Deux méta-analyses récentes confirment que seule l'administration intraveineuse de kétamine (inefficacité de la kétamine périmédullaire) diminue l'incidence des douleurs chroniques postopératoires (de 30% au sixième mois dans la première [21], avec un odds-ratio de 0,63 dans la seconde [22]). Toutefois, l'hétérogénéité des travaux ne permet à l'heure actuelle aucune certitude vis-à-vis d'un protocole précis et les modalités qu'on peut proposer restent pour le moment empiriques :

6. Quelles modalités d'administration proposer en 2015 ?

6.1. Administration en perfusion continue : l'idéal

A doses « sub-analgésiques » (0,15-0,25 mg.kg^{-1}), l'analgésie dure moins de 15 minutes (**Fig. 4**) avec un délai d'action de 30 secondes et une demi-vie de distribution de 10 à 15 min. C'est pourquoi il paraît préférable d'administrer la kétamine en perfusion continue, à la seringue électrique.

En utilisant le logiciel Stanpump® pour calculer une concentration cible d'environ 100 ng.mL^{-1}, Adriaenssens et al. [23] ont administré en 1999 un débit initial de 10 µg.kg^{-1}.min^{-1} ramené à 7,5 puis 5 et enfin 2,5 µg.kg^{-1}.min^{-1} après respectivement 5, 30 et 45 minutes. Avec ce débit de 2,5 µg.kg^{-1}.min^{-1} conservé pendant les 48 premières heures postopératoires, les opérés randomisés dans le groupe kétamine consommaient moitié moins de morphine en analgésie contrôlée par le patient (PCA : 28 vs 54 mg). Aucune hallucination n'avait été rapportée et les NVPO étaient moins fréquentes que dans le groupe placebo. Guignard et al. [24] ont proposé, en 2002, un schéma « antihyperalgésique » en chirurgie abdominale comprenant un bolus initial de 0,15 mg.kg^{-1} relayé par une perfusion de 2 µg.kg^{-1}.min^{-1}. Avec cette concentration de 80 ng.mL^{-1} à stabilisation, les patients du groupe kétamine consommaient significativement moins de rémifentanil en peropératoire et moins de morphine en postopératoire (46 versus 69 mg).

L'étude de de Kock [19], la revue de Himmelseher et Durieux [25] qui proposent des doses peropératoires probablement un peu élevées (0,5 mg.kg^{-1}.h^{-1}) et le travail de Zakine et al. [26] qui démontre l'intérêt de poursuivre 48 heures l'administration de kétamine, permettent de proposer un schéma intermédiaire pour l'analgésie postopératoire en cas de chirurgie majeure (**Fig. 5**) : bolus de 0,5 mg.kg^{-1} à l'incision, perfusion peropératoire de 0,25 mg.kg^{-1}.h^{-1} (éventuellement interrompue une heure avant la fin de l'intervention) et relais au pousse-seringue électrique pendant 48 heures (2 µg.kg^{-1}.min^{-1}, soit 120 µg.kg^{-1}.h^{-1}, en diminuant si nécessaire à 60 µg.kg^{-1}.h^{-1} à H24), en parallèle à l'administration de morphine en PCA. On a ainsi un compromis entre l'administration pendant la narcose de doses analgésiques de kétamine qui ont prouvé leur bénéfice préventif, et un schéma postopératoire plutôt antihyperalgésique, qui expose donc moins aux effets psychomimétiques qu'on cherche à éviter.

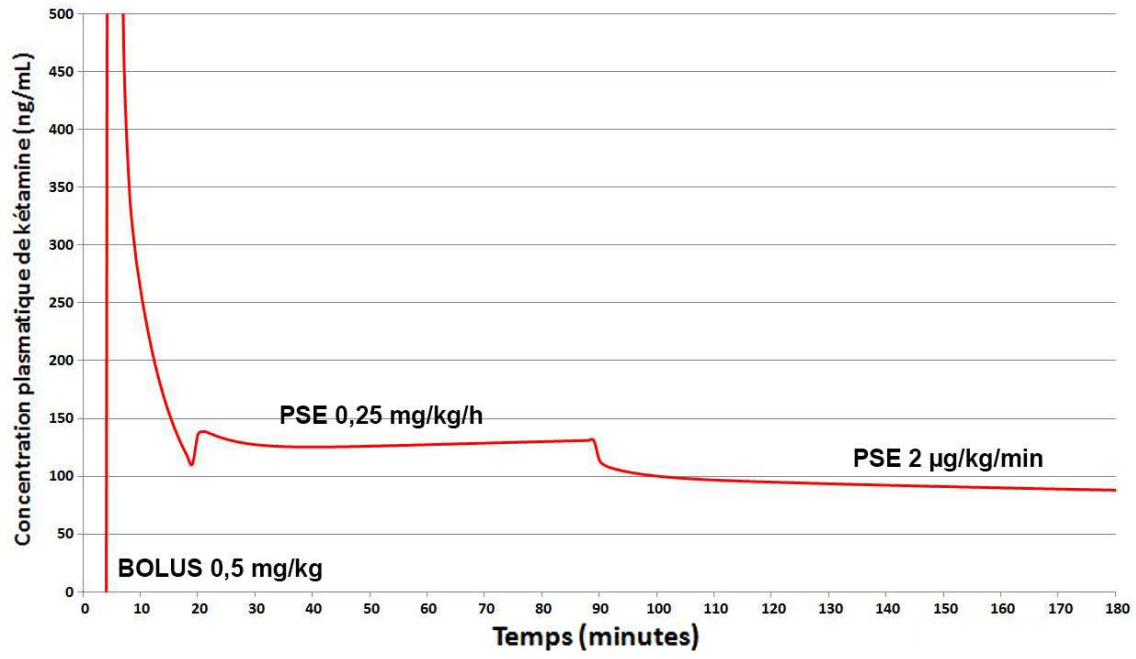


Figure 5. *Schéma préventif pour une chirurgie lourde : le patient a reçu un bolus de 0,5 mg.kg^{-1} en début d'anesthésie, puis une perfusion de 0,25 mg.kg^{-1}.h^{-1} pendant la chirurgie, enfin une perfusion de 2 µg.kg^{-1}.min^{-1} soit 0,12 mg.kg^{-1}.h^{-1} pendant 24 heures. La concentration au réveil s'établit aux alentours de 100 ng.ml^{-1} (simulation réalisée à l'aide du logiciel Rugloop II© (modèle de Domino), Demed, Temse, Belgique).*

6.2. Administration en PCA : peut - être, dans certaines indications

De nombreux services d'anesthésie sont réticents à l'idée de laisser des PSE de kétamine dans les chambres des services d'hospitalisation. Une alternative pourrait être l'introduction directe de kétamine dans une PCA où son mélange avec la morphine reste stable plus de 24 heures. La moitié seulement d'une trentaine d'études, très hétérogènes, fournissent un résultat positif. Plusieurs revues et méta-analyses ont été publiées [27]. La sécurité de la technique n'est pas remise en cause. Les effets les plus convaincants concernent la chirurgie thoracique où la PCA morphine – kétamine induit dans cinq études sur six une épargne morphinique qui se traduit par une moindre dépression respiratoire (meilleure hématose, moins de réintubations) [28]. Comme la dose administrée dépend de la quantité de morphine délivrée, la proportion de 1 mg de kétamine par mg de morphine pourrait être trop faible. Des bolus de 5 mg pouvant déjà provoquer des effets psychomimétiques, 2 à 3 mg de kétamine par bolus pourraient représenter l'idéal, mais il serait souhaitable d'entreprendre des études contrôlées de plus grande envergure pour pouvoir recommander cette pratique.

6.3. L'administration périmédullaire est contre-indiquée

La kétamine possède une certaine activité en administration périmédullaire. Les effets analgésiques relèvent d'un effet anesthésique local, de l'inhibition de canaux NMDA spinaux, et

de la mise en jeu des contrôles inhibiteurs descendants. Toutefois, dans l'étude de De Kock et al. [19], la kétamine i.v. administrée pendant l'anesthésie était bien plus efficace qu'en administration péridurale. Les auteurs accréditaient l'hypothèse que l'efficacité du bloc péridural annihile l'action de la kétamine sur les récepteurs NMDA spinaux, du fait de la « *use-dependance* ». L'injection intrathécale de kétamine est contre-indiquée en France. D'une part, elle permet rarement une analgésie chirurgicale, d'autre part, elle est potentiellement neurotoxique, y compris sans conservateur.

7. Douleur chronique réfractaire : une indication hors AMM

La *use-dependance* explique que des résultats spectaculaires de la kétamine sont parfois observés face à des douleurs chroniques réfractaires, néoplasiques ou non. L'hyperactivité des récepteurs NMDA joue en effet un rôle majeur dans la genèse de la douleur neuropathique. La kétamine à faible dose diminue l'allodynie et l'hyperalgésie : elle s'oppose à la déviation vers la droite de la courbe de réponse aux morphiniques, typique de ces syndromes douloureux résistants aux opioïdes. Une part de l'effet analgésique est parfois attribuée aux effets antidépresseurs de la molécule.

Pour certains, des tests en SSPI, non standardisés, départagent répondeurs et non-répondeurs, mais il est possible de l'administrer directement per os (PO). Les résultats publiés depuis 25 ans chez plus de 600 patients concordent avec notre expérience qu'un tiers des malades sont soulagés durablement (jusqu'à 3 voire 6 mois après l'arrêt du traitement), un tiers de façon fugace (uniquement pendant le traitement) et un tiers sont non-répondeurs [29]. La kétamine atténue somnolence, constipation, nausées et troubles respiratoires liés à la morphine (dont il faut d'emblée diminuer la dose par deux). Elle peut être prescrite sur ordonnance aux patients ambulatoires, mais ne peut être délivrée que par une pharmacie hospitalière, sous réserve qu'un protocole détaillé ait été établi [29].

Dans l'état actuel des données factuelles, assez pauvres [30,31], cette option ne doit être réservée qu'aux douleurs sévères, rebelles aux autres options thérapeutiques. En effet, la prise chronique de kétamine comporte un risque certain de toxicité urologique (cystite ulcéreuse), hépatique ou cognitive, voire d'addiction. Un dosage régulier des enzymes hépatiques est indispensable.

Chez des patients en stade terminal de cancers, subissant une douleur réfractaire à tout traitement, l'administration intrathécale de kétamine (1 à 10 mg) a été utilisée exceptionnellement mais efficacement à titre de protocole compassionnel, parfois pendant plusieurs mois, jusqu'au décès [32].

8. Quelles associations ?

8.1. Association au midazolam ou au propofol

Bien que les faibles doses n'entrainent théoriquement pas d'effets psychomimétiques notables, on est parfois surpris de la mauvaise tolérance psychique, voire hémodynamique (tachycardie, hypertension) de bolus i.v. aussi faibles que 10 voire 5 mg. C'est la raison pour laquelle il est prudent de titrer l'injection i.v. de kétamine, en commençant par exemple par un bolus de 2,5 mg, que ce soit dans le cadre de la sédation associée à un geste douloureux ou de l'injection de 0,3 - 0,4 $mg.kg^{-1}$ de kétamine à l'induction anesthésique, dans le but de diminuer la douleur induite par le propofol [33].

Toutefois, compte tenu de l'imprédictibilité de la réponse, la meilleure façon de prévenir ou de traiter les effets psychomimétiques de la kétamine reste dans ce contexte de l'associer au midazolam (0,03 $mg.kg^{-1}$ titrés, plus souvent utiles chez l'adulte que chez l'enfant) ou, mieux, au propofol, avec lequel elle partage un effet additif [34]. Le mélange à parts égales est appelé kétofol [35]. L'utilisation d'atropine à visée antisialagogue est rarement utile.

8.2. Interactions au sein d'une analgésie multimodale

Très peu d'études sont disponibles [36], le **tableau 1** résume ce que l'on sait de l'association de kétamine avec les autres analgésiques. Une étude a montré que les mélanges sont chimiquement compatibles [37].

paracétamol	néfopam	tramadol	AINS	lidocaïne	gabapentine
faiblement additive	kétamine ≥ néfopam	additive ou synergique	association compatible	faiblement additive	synergique

Tableau 1. Type d'interactions décrites selon le peu d'études disponibles (cliniques ou seulement expérimentales)

9. La kétamine pour la sédation en réanimation

Compte tenu de l'emploi universel des morphinomimétiques à forte dose et de façon prolongée en réanimation, la kétamine peut être utile dans l'optique de diminuer la tolérance et le risque de syndrome de sevrage à l'arrêt de la sédation. En 2008, la conférence de consensus commune Sfar-SRLF a suggéré la possibilité de l'introduire en sédation-analgésie des patients de réanimation, pour ses effets bénéfiques sur la modulation de l'inflammation, la stabilité

hémodynamique, notamment cérébrale, et le respect du transit digestif par rapport à une sédation à base de morphiniques. Plus récemment, des travaux ont montré que la kétamine pourrait paradoxalement réduire l'incidence postopératoire du délirium et une étude multicentrique destinée à confirmer ces résultats est actuellement en cours [2].

10. Limites de l'utilisation de la kétamine

Au terme de cet inventaire de l'indéniables intérêt d'un anesthésique dont la sécurité n'est pas remise en cause à l'issue d'un demi-siècle d'utilisation, il ne faut pas se voiler la face : la kétamine racémique possède un certain nombre d'inconvénients, non rédhibitoires, mais sous réserve d'une procédure d'utilisation rigoureuse, qui commence par la définition des effets espérés, et passe par une titration prudente.

Les avantages recherchés pour la sédation (amnésie puissante, mais surtout préservation de la ventilation spontanée et de l'oxygénation) peuvent aboutir à l'effet inverse en cas d'hypersialorrhée et d'inhalation de salive : en raison l'exacerbation des réflexes laryngés, un laryngospame peut brutalement compromettre l'hématose. Pour cette raison, des recommandations américaines récentes suggèrent de l'éviter chez l'enfant de moins de 3 mois [34]. D'autre part, l'administration de kétamine en bolus pour l'analgésie puis à la seringue électrique pour la prévention des douleurs chroniques postopératoires se paye souvent par une sédation prolongée, parfois par un retard de réveil mal perçu par les équipes de SSPI. C'est dire s'il faut appliquer des protocoles locaux consensuels et tenir compte des caractéristiques du terrain (cirrhose par exemple, bien qu'aucune étude ne soit disponible dans ce domaine).

Une utilisation raisonnée, titrant la kétamine sur l'effet recherché, abouti à une incidence très basse d'effets adverses : laryngospasme : 0,3%, dépression respiratoire : 0,8%, agitation problématique : 1,4% [34].

Conclusion

Depuis une vingtaine d'années, de très nombreux travaux ont montré l'intérêt d'intégrer la kétamine dans un protocole d'analgésie multimodale, à la fois dans le but d'améliorer l'analgésie, de diminuer la consommation postopératoire de morphine et de prévenir les douleurs postopératoires chroniques. Les concentrations analgésiques sont dix fois plus faibles que celles procurant la narcose, les concentrations antihyperalgésiques encore dix fois plus faibles.

Dans l'état actuel de nos connaissances, on sait que la kétamine n'a probablement pas d'effet préemptif, et que ses effets préventifs requièrent des doses peropératoires supérieures aux

doses purement antihyperalgésiques, qui permettent seulement de diminuer la consommation de morphine. Plutôt que de naviguer entre les écueils de l'inefficacité et des effets psychomimétiques, il parait urgent d'envisager des études contrôlées de grande envergure pour déterminer quels protocoles d'administration sont susceptibles d'avoir l'index thérapeutique le plus favorable. La commercialisation de l'isomère dextrogyre, souhaitable, se heurte depuis longtemps à des obstacles d'ordre essentiellement commercial.

Déclaration d'intérêts

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêts

Références

1 Icaza EE, Mashour GA. Altered states: psychedelics and anesthetics. Anesthesiology 2013 ; 119 : 1255-60.

2 Avidan MS, Fritz BA, Maybrier HR et al. The Prevention of Delirium and Complications Associated with Surgical Treatments (PODCAST) study: protocol for an international multicentre randomised controlled trial. BMJ Open 2014 ; 4 : e005651.

3 Mion G, Villevieille T. Ketamine pharmacology: an update. (Pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). Special issue Ketamine. CNS Neurosci Ther 2013 ; 19 : 370-80.

4 Mei XP, Zhang H, Wang W et al. Inhibition of spinal astrocytic c-Jun N-terminal kinase (JNK) activation correlates with the analgesic effects of ketamine in neuropathic pain. J Neuroinflammation 2011 ; 8 : 6 (10 pages).

5 Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. Arch Gen Psychiatry 2006 ; 63 : 856-64.

6 Thangathurai D, Mogos M. Ketamine alleviates fear, depression, and suicidal ideation in terminally ill patients. J Palliat Med 2011 ; 14 : 389.

7 Guignard B, Bossard AE, Coste C et al. Acute opioid tolerance ; intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. Anesthesiology 2000 ; 93 : 409-417.

8 Célèrier E, Rivat C, Jun Y et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats : preventive effects of ketamine. Anesthesiology 2000 ; 92 : 465-472.

9 Loftus RW, Yeager MP, Clark JA, Brown JR, Abdu WA, Sengupta DK, Beach ML. Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. Anesthesiology 2010 ; 113 : 639-46.

10 Jabre P, Combes X, Lapostolle F et al. (KETASED Collaborative Study Group). Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2009 ; 374 : 293-300.

11 Himmelseher S, Durieux ME. Revising a Dogma: Ketamine for Patients with Neurological Injury ? Anesth Analg 2005 ; 101 : 524–34.

12 Gutstein HB, Johnson KL, Heard MB, Gregory GA : Oral ketamine preanesthetic medication in children. Anesthesiology 1992 ; 76 : 28-33.

13 Suzuki M, Kinoshita T, Kikutani T, et al. Determining the plasma concentration of ketamine that enhances epidural bupivacaine-and-morphine-induced analgesia. Anesth Analg 2005 ; 101 : 777-84.

14 Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance : can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations ? Anesth Analg 2000 ; 91 : 1483-1488.

15 Guirimand F, Dupont X, Brasseur L et al. The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the RIII nociceptive flexion reflex and pain in humans. Anesth Analg 2000 ; 90 : 408-414.

16 Ilkjaer S, Petersen KL, Brennum J et al. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. Br J Anaesth 1996 ; 76 : 829-834.

17 Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D et al. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. Pain Med 2015 ; 16 : 383-403.

18 Ilkjaer S, Nikolajsen L, Hansen TM et al. Effect of i.v. ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. Br J Anaesth 1998 ; 81 : 707-712.

19 De Kock M, Lavand'homme P, Hilde Waterloos. « Balanced analgesia » in the perioperative period : is there a place for ketamine ? Pain 2001 ; 92 : 373-380.

20 Møiniche S, Mikkelsen S, Wetterslev J, Dahl JB. A qualitative systematic review of incisional local anaesthesia for postoperative pain relief after abdominal operations. Br J Anaesth 1998 ; 81 : 377-83.

21 McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. Acta Anaesthesiol Scand 2014 ; 58 : 1199-213.

22 Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, et al. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013 ; 7 : CD008307.

23 Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL et al. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine : effect of adding ketamine. Br J Anaesth. 1999 ; 83 : 393-396.

24 Guignard B, Coste C, Costes H et al. Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. Anesth Analg 2002 ; 95 : 103-108.

25 Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for Perioperative Pain Management. Anesthesiology 2005 ; 102 : 211–20.

26 Zakine J, Samarcq D, Lorne E et al. Postoperative Ketamine Administration Decreases Morphine Consumption in Major Abdominal Surgery: A Prospective, randomized, Double-Blind, Controlled Study. Anesth Analg 2008;106:1856 –61.

27 Mion G. Kétamine. Seconde édition. Paris : Arnette 2012, 280 pages.

28 Carstensen M, Møller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. Br J Anaesth 2010 ; 104 : 401-6.

29 Marchetti F, Coutaux A, Bellanger A et al. Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: a retrospective five years study of 55 patients. Eur J Pain 2014, Nov 10. doi: 10.1002/ejp.624. [Epub ahead of print].

30 Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD003351

31 Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. Anesth Analg 2003 ; 97 : 1730-9.

32 Muller A, Lemos D. Douleurs cancéreuses : effet bénéfique de l'adjonction de kétamine au mélange morphine - clonidine - lidocaïne administré par voie intrathécale. Ann Fr Anesth Réanim 1996 ; 15 : 271-276.

33 Wang M, Wang Q, Yu YY et al. An effective dose of ketamine for eliminating pain during injection of propofol: a dose response study. Ann Fr Anesth Reanim 2013 ; 32 : e103-6.

34 Green SM, Roback MG, Kennedy RM et al. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. Ann Emerg Med. 2011;57:449-61.

35 Smischney NJ, Beach ML, Loftus RW, Dodds TM, Koff MD. Ketamine/propofol admixture (ketofol) is associated with improved hemodynamics as an induction agent: a randomized, controlled trial. J Trauma Acute Care Surg 2012 ; 73 : 94-101.

36 Martinez V, Cymerman A, Ben Ammar S et al. The analgesic efficiency of combined pregabalin and ketamine for total hip arthroplasty: a randomised, double-blind, controlled study. Anaesthesia 2014 ; 69 : 46-52.

37 Hamdi M, Lentschener C, Bazin C et al. Compatibility and stability of binary mixtures of acetaminophen, nefopam, ketoprofen and ketamine in infusion solutions. Eur J Anaesthesiol 2009 ; 26: 23-7