Kétamine

G. Mion

La kétamine est une arylcycloalkylamine synthétisée il y a juste 50 ans. Son mode d'action original par blocage non compétitif des récepteurs-canaux N-méthyl-D-aspartate (NMDA) lui confère des propriétés très différentes des autres agents anesthésiques. Elle induit une anesthésie dissociative en activant le système limbique mais en déconnectant les voies thalamo-néo-corticales. Elle exerce peu d'effets dépresseurs cardiorespiratoires et est un agent de choix pour les situations d'urgence qui comportent une instabilité cardiocirculatoire. Associée à la succinylcholine, elle permet une induction en séquence rapide chez les patients en état de choc. Elle préserve la capacité résiduelle fonctionnelle, la pression partielle en oxygène du sang artériel (PaO_2) et possède un puissant effet bronchodilatateur. Elle est indiquée chez les patients allergiques ou asthmatiques. Ses effets neurologiques ont été complètement réévalués au cours des dernières années. Chez les patients ventilés, en association à des doses modérées d'agents GABAergiques, elle diminue la pression intracrânienne en préservant la pression de perfusion cérébrale. Elle a par ailleurs des propriétés antiépileptiques et, de façon expérimentale, neuroprotectrices. Elle n'a plus de raison d'être contre-indiquée en cas de lésion intracrânienne. Associée au propofol, elle peut être utilisée en sédation en ventilation spontanée dans de nombreuses situations, voire pour des gestes lourds en cas de situation dégradée. C'est le seul agent qui permet une amputation de dégagement en ventilation spontanée. Depuis une dizaine d'années, ses propriétés analgésiques et surtout antihyperalgésiques ont attiré l'attention sur son intérêt pour l'analgésie per- et postopératoire dans le cadre d'une stratégie multimodale. Associée aux morphinomimétiques, elle permet une diminution de leur consommation et de leurs effets secondaires (dépression respiratoire, nausées ou vomissements, troubles urinaires). Elle s'intègre dans le concept d'analgésie préventive des douleurs postopératoires chroniques. Elle a probablement une place dans le traitement des douleurs neuropathiques ou carcinologiques réfractaires aux traitements conventionnels. Sa seule contre-indication formelle est l'induction d'une tachycardie ou d'une poussée tensionnelle chez les hypertendus ou les coronariens non équilibrés, ce qui n'est pas un danger aux faibles doses antihyperalgésiques.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Kétamine ; NMDA ; Antihyperalgésique ; Analgésie préventive ; Analgésie multimodale ; Douleur chronique

Plan

- **Histoire** 2
- **Pharmacocinétique** 2
  - Propriétés physicochimiques 2
  - Pharmacocinétique et métabolisme 2
  - Autres voies d'administration 3
  - Populations spécifiques 3
- **Effets neurophysiologiques** 3
- **Mécanismes d'action** 3
  - Récepteurs opioïdes 3
  - Systèmes monoaminergiques 3
  - Système cholinergique 3
  - Récepteurs du glutamate 3
  - Action sur les autres canaux ioniques 5
- **Effets cardiovasculaires** 5
  - Mécanismes centraux 6
  - Effets directs sur le muscle lisse vasculaire 6
  - Effets cardiaques 6
  - Effets sur la circulation pulmonaire 6
- **Kétamine et fonction respiratoire** 6
  - Hématose 6
  - Perméabilité des voies aériennes supérieures 6
  - Réflexes protecteurs des voies aériennes supérieures 6
  - Kétamine et réactivité bronchique 7
  - Hypersécrétion et réactivité laryngée 7
- **Propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices** 7
- **Kétamine et encéphale** 7
  - Kétamine et hémodynamique cérébrale 7
  - Kétamine et épilepsie 7
  - Protection cérébrale 7
  - Neurotoxicité 8
- **Utilisation clinique** 8
  - Indications et contre-indications 8
  - Utilisation pratique de la kétamine en anesthésie 8
  - Analgésie postopératoire 8
  - Douleurs chroniques 9
  - Voies d'administration alternatives 9
  - Indications de la kétamine en réanimation 9
- **Conclusion** 9

Volume 0 > n°0 > xxx 2012
http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0289(12)57406-2

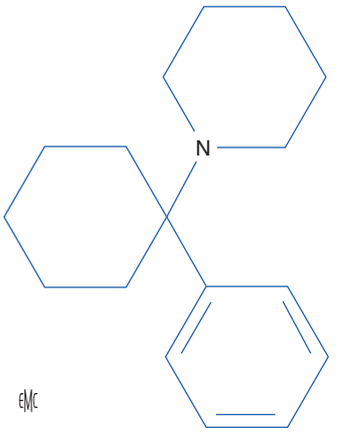

Figure 1. Phencyclidine.

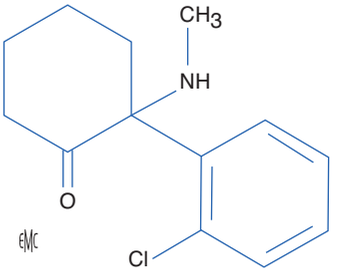

Figure 2. Kétamine.

Histoire

Dans les années 1950, les laboratoires Parke-Davis isolent la phencyclidine (PCP, Sernyl®, *angel-dust*) (Fig. 1), dotée de propriétés analgésiques et dépourvue d'effets dépresseurs cardio-respiratoires [1], mais inductrice de troubles psychiques prohibitifs. Après l'essai de la cyclohexamine, la kétamine (CI-581) est synthétisée en 1962 par Calvin Stevens. Moins puissante que la PCP, elle provoque moins de problèmes psychiques au réveil. Commercialisée en 1969 aux États-Unis, elle est utilisée pendant la guerre du Vietnam. Malgré une mise à l'écart en anesthésie, la revue de White fait le point en 1982 [2] d'une décennie de recherche. Les années 1990, consacrées à la pharmacologie du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) [3], revisitent les effets analgésiques, tant somatiques que viscéraux, de doses faibles qui limitent les effets secondaires [4, 5]. Le terme, inexact, d'« analgésique de surface » tombe en désuétude. Le renouveau de la kétamine, médicament « antihyperalgésique » [6] synergique des morphinomimétiques, s'intègre dans les stratégies modernes d'analgésie multimodale, préventive des douleurs postopératoires.

Pharmacocinétique

Propriétés physicochimiques

La kétamine (Fig. 2) est une arylcycloalkylamine hydrosoluble (2-[O-chlorophényl]-2-méthylaminocyclohexanone) de poids moléculaire 238 kDa et de pKa 7,5. Le Kétalar® est commercialisé en France sous forme de chlorhydrate en solution aqueuse (pH 3,5 à 5,5). C'est le mélange racémique de deux énantiomères. La S(+)-kétamine (structure dans l'espace en S, mais qui dévie la lumière à droite) est environ quatre fois plus puissante que la R(-)-kétamine et deux fois plus que le racémique. Provoquant moins d'effets secondaires, elle est disponible, isolée (Kétanesth®), en Allemagne, en Autriche et au Pays-Bas.

Tableau 1.
Paramètres pharmacocinétiques et concentrations artérielles efficaces de kétamine (mélange racémique) et de S(+)-kétamine.

Paramètre	Racémique	S(+)-kétamine
Cl (ml kg^{-1} min^{-1})	1,29 ± 0,09	2,18 ± 0,09
V1 (l/kg)	0,31 ± 0,05	0,41 ± 0,05
CE50 perte du contact verbal (µg/ml)	2,41 ± 0,90	1,11 ± 0,30
CE50 récupération du contact verbal (µg/ml)	1,48 ± 0,46	0,75 ± 0,21
CE50 perte du réflexe ciliaire (µg/ml)	3,68 ± 1,43	1,56 ± 0,32
CE50 récupération du réflexe ciliaire (µg/ml)	2,42 ± 0,84	1,14 ± 0,33

Cl : clairance d'élimination ; V_1 : volume du compartiment central ; CE_{50} : concentration pour laquelle on observe l'effet chez 50 % des patients.

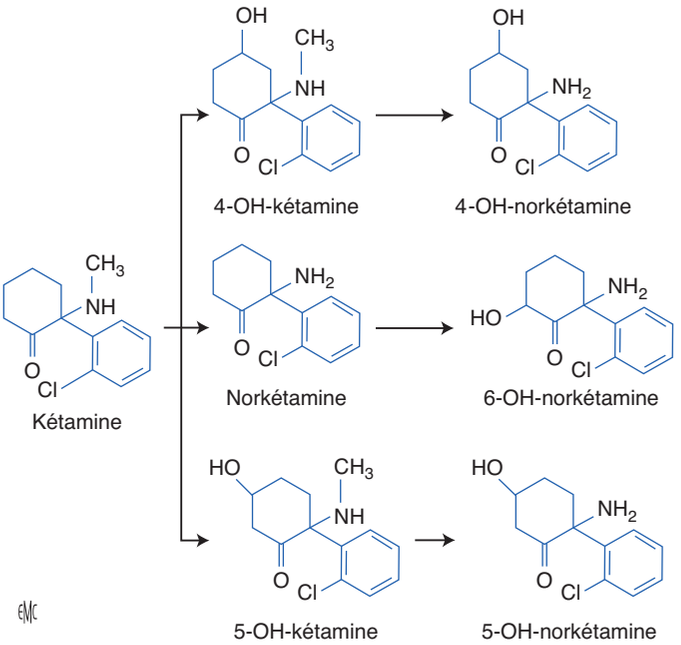

Figure 3. Métabolisme. La kétamine est surtout métabolisée en norkétamine (80 %), elle-même transformée essentiellement en 6-hydroxynorkétamine (15 %). La voie accessoire passe directement par la transformation de la kétamine en hydroxykétamine (5 %). OH : hydroxy-.

Pharmacocinétique et métabolisme (Tableau 1)

Cinq fois plus liposoluble que le thiopental, la kétamine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (10 % à 30 %). Le volume de distribution à l'équilibre est d'environ 2 à 3 l kg^{-1}. Elle accède à ses récepteurs avec une demi-vie de transfert de moins de 1 minute [7].

La molécule est oxydée par les enzymes microsomales en norkétamine, métabolite actif dont la puissance est d'environ 20 % celle de la kétamine. La N-déméthylation est catalysée par les cytochromes CYP2B6, CYP3A4 et CYP2C9 du complexe P450 [8]. Ce métabolisme (Fig. 3) n'est pas confiné au foie : les reins, l'intestin et les poumons interviennent. La clairance d'élimination élevée (20 ml min^{-1} kg^{-1}) dépend du débit sanguin hépatique (le coefficient d'extraction hépatique, élevé, n'est pas connu avec précision chez l'homme). La demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures [7].

La norkétamine apparaît dans le sang 2 à 3 minutes après l'administration intraveineuse et atteint un pic en 30 minutes. Son élimination est lente, avec un plateau qui persiste plus de 5 heures. Du fait de cette accumulation, les besoins en kétamine administrée en perfusion diminuent au cours du temps.

Autres voies d'administration

La voie intramusculaire a une biodisponibilité de 93 %, avec un pic plasmatique à 5 minutes. Per os, la biodisponibilité est limitée (10-20 %) par un effet de premier passage hépatique, mais la norkétamine procure un effet significatif. Le délai d'action per os est de 30 minutes. La biodisponibilité intrarectale est d'environ 25 % et celle de la voie nasale de 50 %.

Populations spécifiques

Les enfants de plus de 3 mois requièrent des doses plus élevées que les adultes. L'influence de la fonction rénale est faible. La kétamine et la norkétamine sont peu extraites par hémodialyse (10 %) ou hémodiafiltration (0,5 %). Les inducteurs enzymatiques augmentent la clairance de la kétamine, les inhibiteurs enzymatiques (clarithromycine) ont l'effet inverse [9].

■ Effets neurophysiologiques

La narcose est qualifiée d'anesthésie « dissociative ». Cet état cataleptique, dans lequel les yeux restent ouverts, est caractérisé par un nystagmus latéral qui apparaît pour une concentration plasmatique de 200 ng ml^{-1}, avec conservation des réflexes cornéen et photomoteur. On observe une hypertonie musculaire et éventuellement des mouvements [2]. Il y a dissociation fonctionnelle et électrophysiologique entre les systèmes thalamo-néo-cortical et limbique : la kétamine déprime les voies thalamo-néo-corticales, mais active le système limbique et déconnecte les afférences affectives et émotionnelles de la perception douloureuse. Les modifications électroencéphalographiques (EEG) (abolition de l'activité alpha et induction d'ondes théta) sont sans relation quantifiable avec la profondeur de la narcose. La kétamine ne diminue pas les potentiels évoqués auditifs ou somesthésiques. L'index bispectral (BIS) ne diminue pas et peut augmenter, mais reste utilisable pour le monitorage de la profondeur d'anesthésie lorsque la kétamine est associée au propofol.

Elle bloque les signaux afférents des faisceaux spinoréticulaires sans modifier la conduction des faisceaux spinothalamiques et déprime les noyaux thalamiques médiaux et la formation réticulaire médiane, relais des composants affectifs et émotionnels de la douleur.

Les doses nécessaires pour l'anesthésie pour obtenir respectivement une narcose dans 50 % (DE50) et dans 95 % (DE95) des cas sont de 0,6 et 1,3 mg kg^{-1} [10]. L'effet analgésique persiste tant que les concentrations plasmatiques restent supérieures à 100-160 ng ml^{-1}. Après administration orale, les concentrations analgésiques sont plus faibles (40 ng ml^{-1}), en raison de la contribution de la norkétamine.

La kétamine perturbe la mémorisation dès 70 ng ml^{-1}. Les phénomènes psychodysleptiques dits « de la phase de réveil » sont des perturbations des perceptions sensorielles, de l'humeur, de la notion de temps, de l'image corporelle, avec une sensation d'irréalité : flottement, dépersonnalisation, rêves éveillés ou hallucinations, rarement décorporation (*out-of-body experience* [OBE]). Ces effets apparaissent dès 50 ng ml^{-1} et augmentent linéairement entre 50 et 200 ng ml^{-1} [4] avec une anxiété ou des sentiments paranoïdes autour de 500 ng ml^{-1}. Le terme de « phénomènes d'émergence » n'est pas le plus adapté, puisqu'ils surviennent aussi lors de l'administrationintraveineuse directe de doses faibles. Rarement, la kétamine peut être à l'origine d'une *near-death experience* (NDE). La kétamine possède des effets antidépresseurs [11] et peut donner lieu à une toxicomanie, assez rare.

■ Mécanismes d'action

La kétamine interagit avec de nombreux sites de liaison : récepteurs monoaminergiques, cholinergiques ou opioïdes, canaux sodiques et calciques. Mais l'antagonisme des récepteurs NMDA est responsable des propriétés les plus spécifiques, effets amnésiants et psychosensoriels, analgésie et neuroprotection [12].

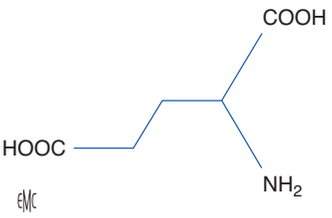

Figure 4. Glutamate.

Récepteurs opioïdes

L'affinité de la kétamine pour les récepteurs μ et κ est 10 et 20 fois inférieure à son affinité pour les récepteurs NMDA. Elle n'explique pas l'analgésie, mais certains effets psychomimétiques impliqueraient les récepteurs κ. En revanche, les interactions entre récepteurs opioïdes et NMDA rendent compte des propriétés antihyperalgésiques [13]. Les opioïdes exposent à des phénomènes dose-dépendants [14] aigus et chroniques de tolérance [15] et d'hyperalgésie [16] parfois controversés [17], qui persistent plusieurs jours. Par le biais d'une protéine kinase Cγ, l'activation des récepteurs μ provoque la phosphorylation du récepteur NMDA. Cette phosphorylation éjecte l'ion magnésium qui ferme normalement le canal, ce qui permet l'entrée du calcium dans la cellule et l'activation, en cascade, des phénomènes qui aboutissent à une *down-regulation* des récepteurs opioïdes (tolérance) et une réponse exacerbée de la transmission nociceptive (hyperalgésie) [18].

Systèmes monoaminergiques

La kétamine, qui inhibe le recaptage de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine renforcerait les contrôles supraspinaux inhibiteurs descendants [19]. Les α2-agonistes peuvent diminuer l'état hyperadrénergique et les phénomènes psychiques.

Système cholinergique

La kétamine a un effet inhibiteur direct sur les récepteurs cholinergiques, mais elle facilite la libération d'acétylcholine dans l'hippocampe [20]. Ce phénomène, corrélé à l'état d'éveil et aux capacités cognitives, expliquerait l'induction d'une activité onirique.

Récepteurs nicotiniques

Sans effet direct sur la plaque motrice, associée à un curare, la kétamine potentialise la dépression de la jonction neuromusculaire. Deux milligrammes par kilogramme de kétamine diminuent l'ED_{50} de la succinylcholine de 30 %. Elle inhibe les récepteurs nicotiniques centraux [21].

Récepteurs muscariniques

Les propriétés antimuscariniques de la kétamine favorisent le tonus orthosympathique et la bronchodilatation. L'inhibition du système muscarinique central qui intervient dans l'apprentissage, l'éveil et la nociception, jouerait en faveur du sommeil [22].

Récepteurs du glutamate

Aminoacide le plus abondant du système nerveux central (SNC), le glutamate (Fig. 4) intervient dans la mémorisation, la croissance neuronale, la plasticité synaptique, mais aussi dans des processus pathologiques comme les phénomènes d'hyperalgésie, l'épilepsie ou certaines maladies neurodégénératives. La kétamine inhibe le récepteur NMDA pour des concentrations comprises entre 2 et 50 μM. Les anesthésiques volatils halogénés (AVH), le protoxyde d'azote ou le xénon inhibent ce récepteur de façon moindre.

Lorsque la terminaison nerveuse est dépolarisée, le glutamate vésiculaire est libéré dans la fente synaptique par un mécanisme calcium-dépendant. Il est ensuite évacué et converti en glutamine, qui est recyclée (Fig. 5). C'est un agoniste mixte qui active

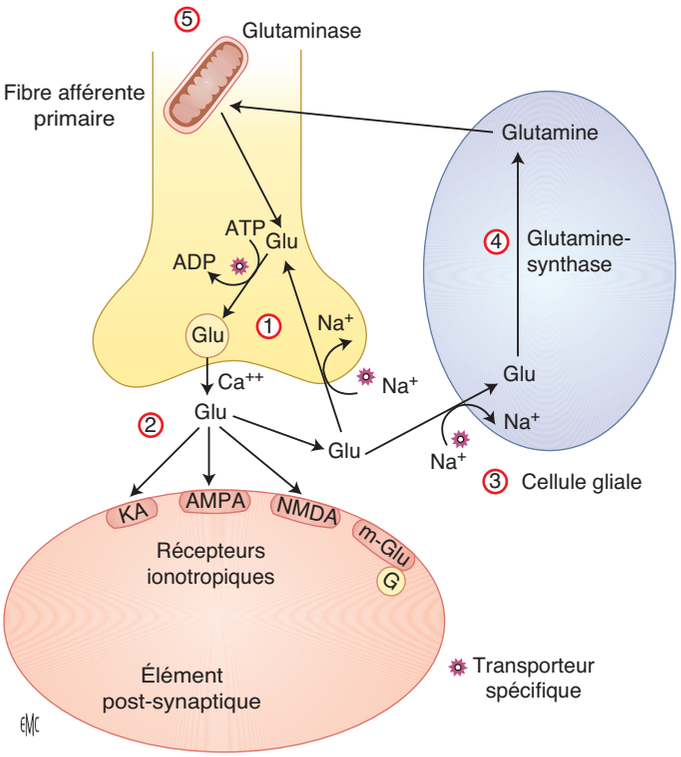

Figure 5. Synapse glutamatergique. Lorsque la terminaison nerveuse est dépolarisée, le glutamate vésiculaire est libéré dans la fente synaptique par un mécanisme calcium-dépendant. C'est un agoniste mixte qui active plusieurs classes de récepteurs sur une même cellule et sur les éléments pré- et post-synaptiques (les trois classes de récepteurs ionotropiques et les récepteurs métabotropiques). Il est ensuite évacué et converti par la glutamine synthase en glutamine, qui est recyclée. ADP : adénosine diphosphate ; ATP : adénosine triphosphate ; Glu : glutamate ; KA : kaïnate ; NMDA : N-méthyl-D-aspartate.

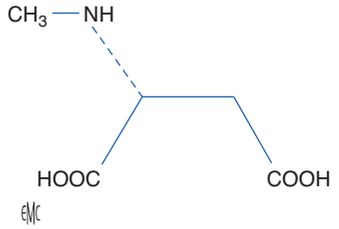

Figure 6. N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

plusieurs classes de récepteurs sur une même cellule et sur les éléments pré- et post-synaptiques. Les récepteurs ionotropiques sont des récepteurs-canaux cationiques activés par un ligand, identifiés par leur agoniste de synthèse le plus spécifique ; les récepteurs métabotropiques sont couplés à une protéine G. Trois classes de récepteurs ionotropiques peuvent être distinguées :

- les récepteurs AMPA, dont l'agoniste le plus spécifique est l'acide α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique (AMPA) ;
- les récepteurs au kaïnate, ou récepteurs KA ;
- les récepteurs NMDA, spécifiquement activés par le N-méthyl-D-aspartate (Fig. 6).

Ces récepteurs glutamatergiques sont présents sur pratiquement toutes les cellules du SNC, particulièrement dans les afférences primaires ou la corne postérieure de la moelle.

Récepteurs NMDA

Les récepteurs NMDA (Fig. 7A) sont des multimères hétéromériques perméables au calcium, ancrés dans la membrane par la protéine *postsynaptic density* 95 (PSD-95). Deux phosphoprotéines attachées à l'unité NR1 par la protéine Yotiao [23] modulent en sens inverse la phosphorylation du récepteur : une protéine kinase adénosine monophosphate cyclique (AMPc)-dépendante (PKA) et une protéine phosphatase de type I (PP1) [24]. Le site de liaison au glutamate sur l'unité NR2 et un site pour une molécule de glycine sur NR1 doivent être occupés simultanément pour activer le récepteur, mais le mécanisme régulateur essentiel est le bloc magnésien voltage-dépendant. Au potentiel membranaire de repos, les ions Mg^{2+} extracellulaires obstruent le canal du récepteur, même si les coagonistes sont liés à leurs sites (Fig. 7B). En cas de dépolarisation neuronale, les forces électrostatiques négatives qui attiraient l'ion Mg^{2+} s'effondrent et le cation est libéré [25], ce qui autorise un influx calcique proportionnel à la dépolarisation (Fig. 7C). Ce phénomène provoque la synthèse de messagers diffusibles, oxyde nitrique (NO) et prostaglandines, qui facilitent la libération présynaptique de glutamate, jouent un rôle dans la transmission (« nitroxidergique ») des messages douloureux et participent aux processus de sensibilisation centrale et d'hyperalgésie [26]. Le calcium entraîne aussi l'activation de kinases qui régulent l'activité des récepteurs et modulent l'expression de gènes dits précoces, tel *c-fos*. L'occupation facultative du site de liaison des polyamines potentialise l'ouverture du canal [27] et des « antagonistes des polyamines » comme l'ifenpridil, bloquent ce site. L'ion zinc Zn^{2+} colibéré avec le glutamate, de même que les ions H^+, participent à la régulation. L'alcalose favorise l'ouverture des canaux NMDA.

Récepteurs métabotropiques

Les récepteurs métabotropiques remplissent de nombreuses fonctions régulatrices selon le sous-type de récepteur ou la cellule concernée (Fig. 8).

Interactions des récepteurs du glutamate

La transmission glutamatergique joue un rôle crucial dans les fonctions cognitives corticales et limbiques, les fonctions sensorielles et motrices. Les potentiels post-synaptiques sont des entités composites et l'association des différents récepteurs dans une même synapse est le fondement de la plasticité synaptique. Dans la moelle, l'activation isolée des récepteurs NMDA ne dépolarise pas les neurones, mais prolonge les potentiels d'action si des impulsions excitatrices ont été initiées par des neurokines ou le glutamate. C'est l'activation des récepteurs AMPA qui génère un influx sodique responsable de la quasi-totalité de la neurotransmission excitatrice rapide dans le SNC. Leur activation répétée induit une dépolarisation post-synaptique qui favorise l'ouverture des récepteurs NMDA, dont le fonctionnement est par ailleurs modulé par la protéine kinase C activée par les récepteurs métabotropiques.

Ainsi, 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. La plasticité synaptique et la sensibilisation centrale sont sous-tendues par des phénomènes comme le *wind-up* (amplification de la réponse à une stimulation répétée ou somation temporelle) et la *long term potentiation* (LTP), qui sont contrecarrés par les antagonistes NMDA [28].

Mécanisme d'action des antagonistes NMDA

La kétamine, inhibiteur non compétitif du glutamate, se lie au site phencyclidine du récepteur NMDA, qui couvre partiellement le site intracanalaire de fixation du magnésium (Fig. 7D) [12] et serait le site d'action de peptides endogènes nommés endopsychosines [29]. L'affinité de la S(+)-kétamine pour ce site est trois à quatre fois supérieure à celle de la R(-)-kétamine [30]. La fixation intracanalaire de la kétamine diminue le temps d'ouverture du canal, tandis que sa fixation au niveau du domaine hydrophobe du récepteur diminuerait sa fréquence d'ouverture [31]. L'inhibition est d'autant

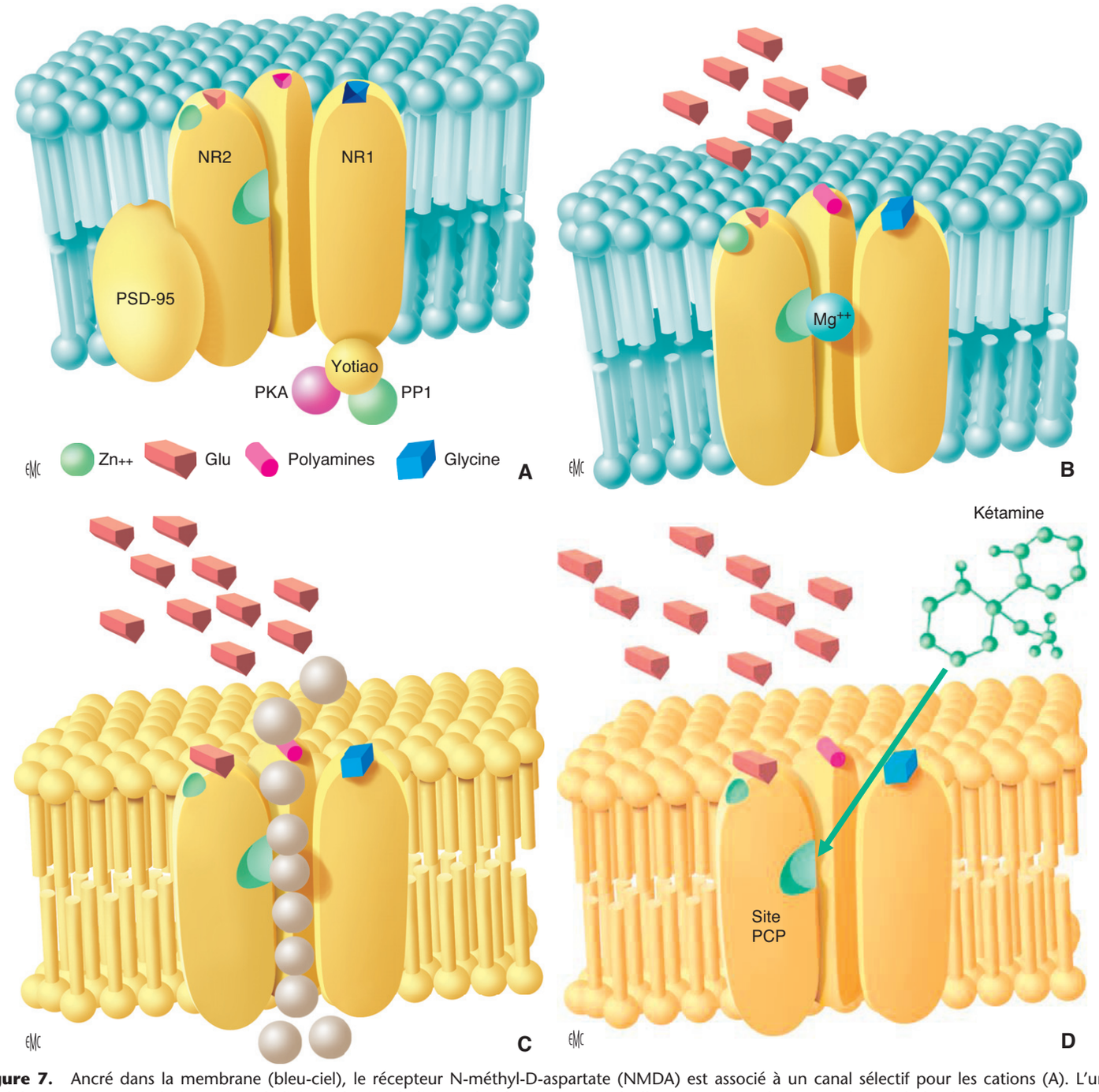

Figure 7. Ancré dans la membrane (bleu-ciel), le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) est associé à un canal sélectif pour les cations (A). L'unité modulatrice comporte plusieurs sites de liaison : le site de liaison du glutamate, activé sélectivement par le NMDA, le site de la glycine, qui agit comme coagoniste du glutamate, et le site de modulation par les polyamines. Lorsque les agonistes n'occupent pas les sites de liaison, le canal est fermé. Dans le cas contraire (B), le canal s'ouvre, mais à l'état normal, même en cas d'afflux de glutamate, il est obstrué par un ion Mg^{2+}. En revanche, toute dépolarisation membranaire (phospholipides représentés en jaune) provoque le départ de l'ion Mg^{2+} (bloc voltage-dépendant) et autorise un influx massif de calcium (sphères blanches) si les coagonistes occupent leur site de liaison (C). La molécule de kétamine ou d'autres dérivés de la phencyclidine inactivent le canal en se fixant sur le site phencyclidine (PCP), intracanalaire (représenté en vert) (D). PKA : protéine kinase adénosine monophosphate cyclique (AMPc)-dépendante ; PSD-95 : protéine *postsynaptic density* 95 ; NR : NMDA *receptor* ; PP1 : protéine phosphatase de type I.

plus nette que le canal NMDA a été au préalable ouvert par la fixation du glutamate ; c'est le concept fondamental de *use dependence* [32].

Action sur les autres canaux ioniques

Canaux calciques

Une réduction du courant calcique de type L explique une partie des effets bronchodilatateurs de la kétamine, les effets vasodilatateurs directs, une action relaxante sur le sphincter du bas œsophage et sur le muscle lisse intestinal.

Canaux sodiques et potassiques

Une action antagoniste sur les canaux sodiques rend compte de propriétés anesthésiques locales. Le racémique inhibe la relaxation du muscle lisse vasculaire induite par l'activation de canaux potassiques activés par l'adénosine triphosphate (ATP).

■ Effets cardiovasculaires

La kétamine provoque une augmentation de la fréquence (FC) et du débit cardiaques et de la pression artérielle (PA) [33].

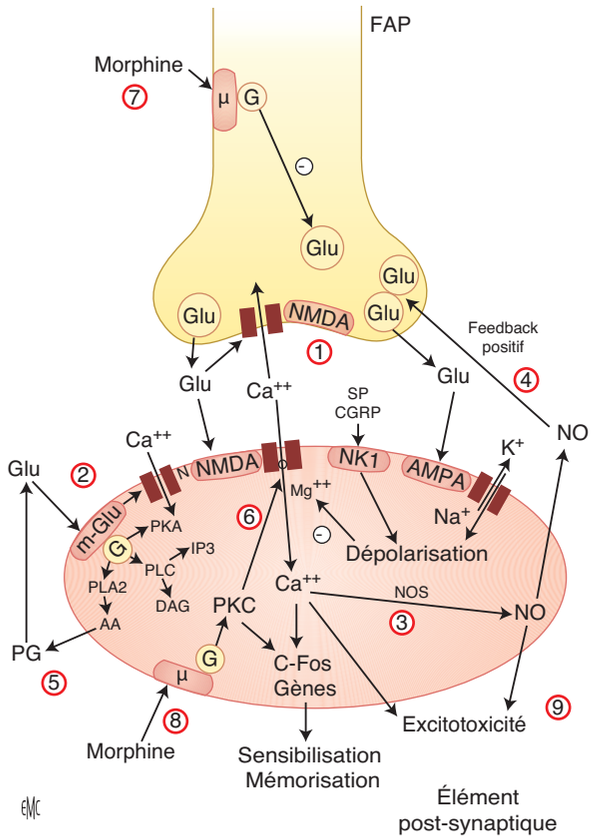

Figure 8. Rôle et interaction des récepteurs du glutamate. 1. Les fibres afférentes primaires (FAP) activent les récepteurs de l'acide α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique (AMPA) et les récepteurs NK1 aux neurokinines (substance P [SP] et *calcitonin gene-related peptide* [CGRP]). La dépolarisation lève le bloc magnésien du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ; 2. en fonction du type de leur protéine G, les récepteurs métabotropiques remplissent plusieurs fonctions : activation d'une phospholipase C (PLC) qui hydrolyse le phosphatidylinositol en inositol-triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG). L'IP3 est un second messager qui libère du calcium à partir de stocks intracellulaires. La synthèse de DAG active, comme le calcium, une protéine kinase C (PKC) ; libération d'acide arachidonique (AA) sous l'action de la phospholipase A2 (PLA2) et synthèse de prostaglandines (PG) ; augmentation du taux d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) intracellulaire qui influence l'activité de la protéine kinase A (PKA), par le biais d'une adénylate cyclase ; ouverture d'un canal calcique de type N ; 3. l'influx calcique active une oxyde nitrique synthase neuronale (NOS) calmoduline-dépendante et la production de monoxyde d'azote (NO) ; 4. le NO rétrodiffuse vers l'élément présynaptique, où il augmente la libération de glutamate (Glu), un des mécanismes centraux de la *long term potentiation* (LTP) ; 5. les PG joueraient également un rôle dans la LTP ; 6. la PKC active la cascade de la tyrosine kinase de type Src et module (*up-regulation*) le fonctionnement du canal N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ; 7. les opioïdes diminuent la libération présynaptique de neurotransmetteurs, glutamate et SP ; 8. la protéine G du récepteur μ active dans le même neurone la PKC qui provoque la désensibilisation du récepteur μ et la phosphorylation du récepteur NMDA. Celle-ci augmente la probabilité d'ouverture du canal et permet la levée du bloc magnésien ; 9. une augmentation incontrôlée de la concentration calcique intraneuronale, secondaire à l'activation excessive des récepteurs NMDA, induit une cascade d'événements nocifs dont l'issue ultime est la mort cellulaire (excitotoxicité).

Mécanismes centraux

L'essentiel des effets provient de la stimulation des centres sympathiques et de l'augmentation des catécholamines circulantes par inhibition du recaptage des catécholamines [2]. L'effet sympathomimétique central qui s'accompagne d'une atténuation du baroréflexe artériel est bloqué par les agents GABAergiques ou la clonidine. Enfin, l'inhibition de courants sodiques dans les neurones parasympathiques du noyau ambigu participe à la tachycardie [34].

Effets directs sur le muscle lisse vasculaire

Une inhibition des canaux calciques voltage-dépendants et du relargage intracellulaire du calcium provoquent une vasodilatation directe. Mais la kétamine potentialise les effets vasoconstricteurs de la noradrénaline sur les vaisseaux résistifs en présence d'un endothélium fonctionnel. En son absence, on observe l'effet inverse. Ces paradoxes expliqueraient, d'une part, une potentialisation sympathomimétique et, d'autre part, la baisse de PA parfois observée chez les patients choqués dont la fonction endothéliale est altérée [35].

Effets cardiaques

L'action de la kétamine sur la contractilité du myocarde varie d'une espèce à l'autre et selon que le myocarde humain est normal ou pathologique. Si des concentrations cliniques n'ont habituellement pas d'effet inotrope négatif [36], la kétamine diminue les fonctions systolique et diastolique en cas de cardiopathie ischémique [37]. Elle possède un faible pouvoir antiarythmique et diminue les arythmies induites par l'ischémie-reperfusion coronaire.

Effets sur la circulation pulmonaire

La kétamine n'est pas recommandée en cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ou d'embolie pulmonaire, car elle provoque une augmentation de 40 % des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) [2]. Toutefois, ces effets observés chez l'individu sain [2] sont la résultante d'effets systémiques vasoconstricteurs et d'effets vasodilatateurs directs et la kétamine semble appropriée pour l'induction des enfants porteurs de cardiopathies cyanogènes, chez lesquels les résistances pulmonaires varient peu [38].

■ Kétamine et fonction respiratoire

Hématose

La kétamine produit une stimulation ventilatoire, avec une augmentation de la ventilation minute (VE), mais sur certains terrains des apnées ont été observées, particulièrement en cas d'injection rapide (nourrissons déshydratés, patients âgés, insuffisants respiratoires) [39]. À l'inverse des autres hypnotiques, elle augmente le tonus des muscles respiratoires, la contractilité diaphragmatique [40] et la CRF [41] et préserve la PaO_2. Au contraire des anesthésiques volatils halogénés (AVH), elle n'entraîne pas d'atélectasies et d'augmentation du shunt pendant l'anesthésie en ventilation spontanée (VS). Toutefois, l'espace mort (V_d/V_T) et la $PaCO_2$ augmentent [42].

Perméabilité des voies aériennes supérieures

Contrairement au midazolam, en sédation, l'activité des muscles qui assurent la perméabilité et la protection des voies est conservée, sans épisodes obstructifs [43].

Réflexes protecteurs des voies aériennes supérieures

À la dose de 1 mg kg^{-1} en intraveineuse, la kétamine protège partiellement du risque d'inhalation par rapport au diazépam, au propofol ou à des doses subhypnotiques d'AVH [44]. Bien que

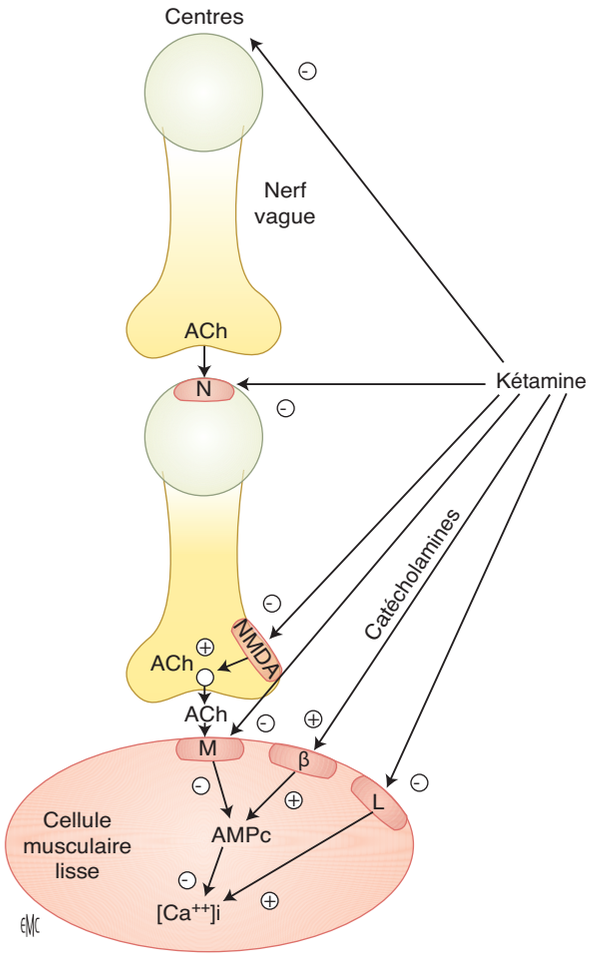

Figure 9. Fibre musculaire lisse bronchique avec son innervation vagale et les principaux récepteurs concernés (nicotinique [N], muscarinique [M], canal calcique de type L, bêta-récepteur adrénergique). Les actions facilitatrices sont représentées par le signe + les actions inhibitrices par le signe −. La kétamine inhibe la commande centrale et la transmission nicotinique au niveau ganglionnaire. Par le biais de l'augmentation des catécholamines circulantes, la kétamine favorise l'augmentation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) dans la cellule (alors que son action directe serait plutôt inverse), donc la diminution de la concentration calcique intracellulaire ([Ca^{++}]i). Elle diminue la libération d'acétylcholine (ACh) par l'intermédiaire des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Elle exerce une action inhibitrice sur les récepteurs muscariniques, qui diminuent la concentration d'AMPc, et sur le courant calcique de type L. L'ensemble de ces phénomènes diminue la quantité de calcium disponible pour la contraction du muscle lisse bronchique.

préservant la tonicité des muscles et les réflexes pharyngolaryngés, elle ne dispense pas d'une intubation et d'une manœuvre de Sellick en cas d'estomac plein.

Kétamine et réactivité bronchique

Anesthésique de choix chez les asthmatiques, la kétamine exerce un effet bronchodilatateur plus puissant que le propofol [45], comparable à celui des AVH. Les mécanismes d'action impliquent des effets anti-inflammatoires et des effets centraux et périphériques résumés dans la Figure 9. L'effet direct est plus marqué sur des fibres néonatales.

Hypersécrétion et réactivité laryngée

L'accroissement marqué des sécrétions salivaires rend souhaitable l'administration prophylactique d'un antisialagogue. En cas d'intubation, la réactivité laryngée rend indispensable l'utilisation d'un curare (risque rare de laryngospasme).

■ Propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices

La kétamine diminue la mortalité dans plusieurs modèles de sepsis [46]. Elle diminue l'agression pulmonaire, l'HTAP et l'extravasation de liquide dans l'interstitium induites par la libération d'endotoxine. Elle inhibe l'activation des leucocytes et la production de molécules adhésives, de cytokines et de radicaux libres [47]. Des études cliniques ont confirmé ces propriétés qui mettraient en jeu des récepteurs purinergiques [38] avec de faibles doses de kétamine (0,25 à 0,5 mg kg^{-1}) [48].

■ Kétamine et encéphale

Le dogme selon lequel la kétamine provoque une augmentation du débit sanguin cérébral (DSC) et de la consommation cérébrale d'oxygène ($CMRO_2$) doit être reconsidéré. Censée provoquer une vasodilatation cérébrale et une élévation de la pression intracrânienne (PIC), elle est restée longtemps contre-indiquée en cas d'hypertension intracrânienne (HIC) [10]. La possibilité de l'utiliser dans ce contexte a été réévaluée [49]. Par ailleurs, les agents anti-NMDA et la kétamine ont des effets neuroprotecteurs variables dans des situations pathologiques où l'excitotoxicité glutamatergique jouerait un rôle [50].

Kétamine et hémodynamique cérébrale

La kétamine n'a pas d'effet direct sur les vaisseaux cérébraux [51] et les variations de DSC sont toujours la résultante des augmentations de $PaCO_2$ et de la pression artérielle moyenne (PAM). Les études qui montrent que la kétamine augmente la PIC ont été effectuées sur des animaux ou des patients en VS, alors que la PIC des animaux ventilés (VC) diminue [52, 53]. Les augmentations de DSC et de PIC accompagnées d'hypertension artérielle dues à l'effet excitateur central de la kétamine, qui stimule le métabolisme cérébral, sont bloqués par l'administration d'un agoniste GABAergique [54]. Chez des traumatisés crâniens ou des patients neurochirurgicaux en VC, sédatés par le propofol [55] ou l'isoflurane [56], la kétamine provoque une diminution de PIC et de $CMRO_2$ (11-15 %) avec une préservation de l'autorégulation et du couplage entre débit et métabolisme cérébraux [57]. Elle induit une dépression de l'activité EEG, avec des aspects de *burst*-suppression.

Par ailleurs, la kétamine préserve la pression de perfusion cérébrale (PPC) [58] et semble actuellement un choix rationnel chez le traumatisé crânien en état de choc hémorragique [59]. De la même façon, la kétamine pourrait aider à préserver la PPC dans un cadre de réanimation, où son utilisation en sédation a été associée à un recours moindre en catécholamines exogènes par rapport à une sédation à base de morphinomimétiques.

Kétamine et épilepsie

L'inhibition des récepteurs NMDA confère à la kétamine des propriétés antiépileptiques [60]. À partir des années 1980, elle a pu être utilisée pour le traitement d'états de mal épileptiques (EME) [61], lorsque les thérapeutiques de référence avaient échoué [62]. Elle peut être employée en cas d'éclampsie [2], alors que le maintien de la PPC est critique.

Protection cérébrale

Selon le concept d'excitotoxicité défini par John Olney [63], une cascade d'événements liés à l'afflux intraneuronal de calcium provoqué par le glutamate est proposée dans la pathogénie de l'ischémie cérébrale, du traumatisme crânien et des maladies de Charcot, Huntington, Alzheimer ou Parkinson [64]. L'hypoxie cérébrale provoque une augmentation du glutamate extracellulaire, qui n'est plus extrait de la synapse, mais libéré des cellules lésées [65]. Par ailleurs, l'ischémie conduit à la synthèse de polyamines. L'ion Ca^{2+} active alors de nombreuses enzymes (Fig. 8)

qui peuvent provoquer la mort neuronale. Dans les heures qui suivent la lésion, les antagonistes NMDA sont expérimentalement capables de limiter l'apoptose neuronale ou les lésions cérébrales induites par l'hypoxie ou le traumatisme crânien [66]. Toutefois, la kétamine est moins efficace que le MK-801 et n'exerce des propriétés neuroprotectrices chez le rat qu'à forte dose.

Neurotoxicité

Les anti-NMDA possèdent une neurotoxicité proportionnelle à leur puissance (vacuolisation de certains neurones) [67] et la kétamine à forte dose est capable expérimentalement d'induire des phénomènes d'apoptose sur le cerveau en développement [38].

■ Utilisation clinique

La kétamine a des indications en anesthésie, pour la narcose et la sédation, en analgésie, pour la douleur aiguë et chronique et en réanimation.

Indications et contre-indications

Du fait des avantages cardiorespiratoires, certaines indications de l'urgence restent privilégiées, comme l'induction en séquence rapide [68], l'état de choc, la tamponnade, l'intubation au cours de l'asthme aigu grave [39] et les situations d'exceptions, notamment l'amputation pour libérer un blessé incarcéré dans un véhicule ou sous un pan de mur. Non histaminolibératrice, la kétamine est un agent de choix chez les sujets allergiques [69], notamment la parturiente asthmatique. Utilisée sans incident chez le myopathe, elle n'est pas inductrice d'hyperthermie maligne, mais ne doit probablement pas être employée en cas de porphyrie.

En ce qui concerne la sédation en VS, la kétamine à doses titrées est indiquée pour les gestes douloureux de courte durée lorsque l'estomac est vide, particulièrement pour les gestes itératifs ou lorsque l'accès intraveineux est compromis. Elle est intéressante lors des pansements, parages, brûlures [70], réductions de fractures ou de luxations, la pose de drains ou de cathéters et la supplémentation d'une anesthésie locorégionale (ALR).

Les seules contre-indications absolues sont l'induction d'une tachycardie ou d'une poussée tensionnelle en cas d'anévrisme, d'HTA et de maladie coronarienne non équilibrées ou d'hyperthyroïdie. Le glaucome ou les plaies oculaires ne sont que des contre-indications relatives qui doivent être évaluées pour chaque cas (l'augmentation de pression intraoculaire est discutée).

Utilisation pratique de la kétamine en anesthésie

Posologies

La dose habituelle est de 2 mg kg^{-1} en intraveineuse, en diminuant par deux les doses en cas d'instabilité hémodynamique. Chez l'enfant entre 3 et 18 mois, la dose est plutôt de 3 mg kg^{-1}. En intramusculaire et en intrarectal, la dose est de 8 à 10 mg kg^{-1}. L'association d'atropine et de faibles doses de midazolam qui diminuent les effets psychiques [71] est recommandée. La kétamine peut être avantageusement associée au propofol, qui atténue les effets hémodynamiques et psychiques et avec lequel les posologies sont additives [72] (certains auteurs l'utilisent dans une même seringue [73]).

Anesthésie en ventilation spontanée avec l'association kétamine-propofol

Pour la réalisation d'un geste court ou superficiel chez un patient à jeun, une anesthésie en VS évite les intubations trachéales itératives et les périodes de jeûne postopératoire associées. On peut proposer une dose initiale de 0,5 à 1 mg kg^{-1}, puis l'entretien par 2,5 mg kg^{-1} h^{-1} de chacun des agents. La kétamine se titre initialement par bolus de 5 à 10 mg intraveineux puis, lorsque l'administration de propofol est commencée, de 0,25 à 0,5 mg kg^{-1} en fonction des réactions du patient ou des augmentations de FC. Le propofol est titré en fonction de la PA et de la FC, mais en se gardant d'une bradypnée.

Anesthésie en ventilation contrôlée

Pour des gestes lourds dans un contexte dégradé, une anesthésie sans morphiniques associant propofol-kétamine et curare est possible : propofol 2 mg kg^{-1} associé à une dose de 1 mg kg^{-1} de kétamine pour l'induction ; l'entretien fait appel au propofol à posologies dégressives ou en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) et par la kétamine en perfusion ou en bolus à raison d'environ 2 mg kg^{-1} h^{-1}. En cas d'état de choc, le propofol n'est administré que lorsque l'état hémodynamique est stabilisé. Chaque heure d'anesthésie doit faire avancer de 15 minutes l'horaire de la dernière injection de kétamine par rapport à la fin de l'intervention : une demi-heure pour une intervention de 2 heures, 45 minutes pour 3 heures, etc. Le concept d'AIVOC se heurte à l'accumulation de norkétamine, mais reste utilisable [74].

Analgésie postopératoire

Deux phénomènes liés aux interactions entre récepteurs opioïdes et NMDA altèrent le traitement de l'information fournie par les fibres afférentes primaires (plasticité synaptique), aboutissant aux tableaux d'allodynie et d'hyperalgésie [16] : l'agression répétée des tissus périphériques, qui provoque la dépolarisation et la sensibilisation des neurones de la corne postérieure, et l'exposition aux dérivés de la morphine, qui met en jeu les systèmes « anti-opioïdes ». L'association aux opioïdes de kétamine à faibles doses antagonise ces phénomènes et permet une meilleure analgésie, une épargne morphinique et de moindres effets indésirables [75]. On peut proposer la gradation suivante [76] :

- effet analgésique vis-à-vis de la douleur aiguë, chirurgicale, aux doses « subanesthésiques » (0,5 mg kg^{-1} intraveineuses) ;
- effet « antihyperalgésique », aux doses « subanalgésiques » (0,25 mg kg^{-1}) ;
- atténuation de la tolérance aux morphiniques, sans effet analgésique direct, à la dose la plus faible (0,07-0,15 mg kg^{-1}).

À ces doses, l'augmentation de la FC et de la PA est minime et la sédation modérée, sans altération des fonctions cognitives pour un débit inférieur à 2,5 µg kg^{-1} min^{-1}, ni hallucinations ou cauchemars dont l'incidence varie de 5 % à 30 % avec les doses hypnotiques [31]. L'incidence des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) [77] et de la rétention urinaire semble plus faible qu'avec la morphine seule. Ce concept d'analgésie « balancée », ou multimodale, est en pleine expansion. La kétamine a également été proposée pour l'analgésie postopératoire des patients ayant une addiction aux opioïdes [78] ou pour les douleurs résistantes à la morphine en salle de surveillance postinterventionnelle [79].

Analgésie préventive

La perfusion de kétamine à faible dose diminue le réflexe nociceptif de flexion RIII, témoin chez l'homme du phénomène de *wind-up* [80], un des aspects de la « mémorisation » du stimulus douloureux. Le but de l'analgésie préemptive serait de prévenir cette mémorisation, mais dans une méta-analyse, seules trois de huit études étaient en faveur d'un effet préemptif des antagonistes NMDA [81]. Des effets préemptifs de la kétamine sont peu probables, car le concept de *use-dependance* implique que le canal soit ouvert pour que la kétamine accède au site PCP. En revanche, la molécule est d'autant plus efficace que des messages nociceptifs ont déjà dépolarisé les neurones de la corne postérieure [82]. Le travail de De Kock et al. [32] met en lumière le véritable enjeu : il démontre que l'utilisation, non pas pré-, mais peropératoire, de kétamine diminue l'incidence et l'intensité des douleurs résiduelles jusqu'au sixième mois postopératoire d'une chirurgie lourde. Cette prophylaxie des douleurs chroniques est qualifiée d'« analgésie préventive ».

Tableau 2.
Proposition de conduite pratique pour l'analgésie postopératoire.

Type de chirurgie	Dose du premier bolus	Entretien peropératoire	Relais postopératoire
Chirurgie majeure	0,5 mg kg^{-1}	0,25 mg kg^{-1} toutes les 30 min ou perfusion de 0,5 mg kg^{-1} h^{-1} interrompue une heure avant la fin de l'intervention	PSE pendant 48 heures (120 µg kg^{-1} h^{-1} pendant 24 heures puis 60 µg kg^{-1} h^{-1}) en parallèle à la morphine administrée en PCA
Chirurgie moyennement douloureuse	0,25 mg kg^{-1}	Perfusion peropératoire de 0,25 mg kg^{-1} h^{-1} (ou en bolus)	Administration postopératoire de la kétamine dans la PCA de morphine

PSE : perfusion à la seringue électrique ; PCA : *patient controlled analgesia*.

Administration en perfusion continue

Les effets analgésiques de la kétamine apparaissent à des concentrations plasmatiques bien plus basses (100-150 ng ml^{-1}) que ses effets hypnotiques (700 ng ml^{-1}). À des doses qui sont dix fois plus faibles que les posologies anesthésiques, l'analgésie ne dépasse pas 30 minutes. Il est ainsi préférable de l'administrer en perfusion continue, à la seringue électrique (PSE), une alternative controversée étant l'administration dans la seringue de *patient controlled analgesia* (PCA). Dans une étude utilisant le logiciel Stanpump® pour administrer une concentration de 100 ng ml^{-1}, les patients du groupe kétamine consommaient moitié moins de morphine en PCA dans les 48 premières heures postopératoires (28 versus 54 mg), sans hallucinations et avec des NVPO moins fréquentes [83]. Le schéma « antihyperalgésique » de Guignard et al. [14] : bolus initial de 0,15 mg kg^{-1} relayé par une perfusion de 2 µg kg^{-1} min^{-1}, qui correspond à une concentration d'environ 80 ng ml^{-1}, diminue la consommation postopératoire moyenne de morphine de 69 à 46 mg en chirurgie abdominale. La qualité de l'analgésie et l'épargne morphinique sont meilleures si la perfusion est prolongée de 24 à 48 heures [84].

Administration en « patient controlled analgesia »

Un mélange de kétamine et de morphine dans la même seringue est stable pendant 24 heures [85]. Les résultats pour la kétamine en PCA, qui n'est pas recommandée par le comité des référentiels de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) [86], sont contradictoires dans la mesure où les doses de kétamine (qui vont de 0,5 à 5 mg ml^{-1}) et les chirurgies sont très inhomogènes. Les études positives rapportent une diminution de la consommation de morphine (de 25 % à 45 %), une analgésie supérieure, moins d'effets secondaires (dépression respiratoire, NVPO, prurit et rétention urinaire). Les études négatives rapportent des effets dysphoriques sans épargne morphinique. Comme la dose administrée dépend de la quantité de morphine délivrée, 1 mg de kétamine par mg de morphine semble souvent trop faible [87]. Si on ajoute aux 11 études de la revue de Carstensen et Moller [88] trois études randomisées publiées depuis, on cumule 1 161 patients dont la moitié ont reçu de la kétamine racémique dans leur PCA-morphine. La dose médiane de kétamine par bolus tend à être plus importante dans les neuf études positives (2 mg ml^{-1}, interquartile 1-5) que dans les cinq études négatives (1 mg ml^{-1}, interquartile 0,75-1,5). Comme des bolus de 5 mg ont des effets psychiques marqués, des bolus de 2 à 3 mg de kétamine pourraient représenter l'idéal [88].

Conduite pratique pour l'analgésie postopératoire

En s'inspirant d'Himmelseher et Durieux [89], on peut proposer les protocoles du Tableau 2.

Douleurs chroniques

La *use-dependance* explique les bons résultats de la kétamine dans les douleurs chroniques, dans laquelle l'hyperactivité des récepteurs NMDA joue un rôle majeur. De nombreuses publications rapportent l'efficacité de la kétamine lors de douleurs chroniques ou néoplasiques insupportables [90], devenues résistantes à de fortes doses de morphine ou réfractaires aux traitements conventionnels. La kétamine permet souvent d'interrompre l'escalade thérapeutique ou de soulager des douleurs persistant depuis des années et de prendre un relais per os. Elle autorise d'emblée une diminution par deux de la dose de morphine, voire son interruption, avec un bénéfice respiratoire.

Les doses rapportées sont très variées : bolus de 5 à 50 mg de kétamine, intraveineux ou intramusculaire [91], perfusion intraveineuse de 10 mg h^{-1}, perfusion sous-cutanée (SC) de 60 µg kg^{-1} h^{-1} (5 mg h^{-1}) à 150 µg kg^{-1} h^{-1} dans la paroi abdominale. L'halopéridol (2 à 4 mg par jour), qui limite les effets psychiques, peut être incorporé dans la même seringue. La voie orale et la sonde nasogastrique [92] peuvent être utilisées en relais ou d'emblée, avec des doses quotidiennes de 120 à 600 mg en trois à cinq prises. Lorsqu'il s'agit d'un relais per os, les doses proposées sont d'un tiers de la dose parentérale qui a été nécessaire [93]. Les effets cognitifs sont souvent mineurs. La perfusion sous-cutanée peut provoquer un prurit au site d'injection. La kétamine peut souvent être interrompue en 1 à 2 semaines, les traitements trop courts n'étant pas efficaces. Un traitement de plusieurs mois est envisageable, mais avec un risque de toxicité, notamment urologique (cystite ulcéreuse) [94, 95], hépatique [96] ou cognitive.

L'efficacité analgésique de la kétamine varie selon les études de 14 % à 67 %, avec des effets secondaires dans 30 % des cas, cédant à la diminution des doses. Au total, le recours à la kétamine peut être tenté lorsque les autres traitements analgésiques ont échoué. En milieu hospitalier, la prescription par un praticien expérimenté expose à peu d'effets secondaires et si des protocoles sont mis en place, certains patients peuvent percevoir à la pharmacie hospitalière la quantité nécessaire au traitement per os hebdomadaire.

Voies d'administration alternatives

Par voie nasale, 1 mg kg^{-1} (moitié moins pour la S(+)-kétamine) permettent une diminution de 50 % de l'échelle visuelle analogique (EVA) en une dizaine de minutes, sans effets psychiques notables. Utilisée seule en administration péridurale, la kétamine n'a pas d'effet analgésique, mais des études cliniques montrent que des doses de 30 à 60 mg ont un effet additif avec les anesthésiques locaux ou les opioïdes [97]. La voie caudale semble intéressante [98]. L'administration intrathécale de kétamine (1 à 10 mg par jour), en principe contre-indiquée, peut être utilisée à titre compassionnel chez des patients en stade terminal de cancer [99].

Indications de la kétamine en réanimation

Une sédation à base de kétamine associée au midazolam ou au propofol à faibles doses améliore la stabilité hémodynamique de ces patients, qui nécessitent le plus souvent un recours aux catécholamines en perfusion, favorise le transit intestinal des malades dénutris dont l'alimentation entérale est entravée par l'utilisation des morphinomimétiques et pourrait avoir des propriétés bénéfiques chez les patients septiques.

■ Conclusion

Utilisée depuis plus de 40 ans, la kétamine est un agent anesthésique qui bénéficie d'un index thérapeutique élevé. Ses indications en anesthésie pour les patients en état critique n'ont pas été

remises en cause. Son utilisation en analgésie postopératoire semble acceptée depuis une dizaine d'années. Son emploi en réanimation et dans la gestion de la douleur chronique se développe peu à peu.

Références

[1] Cazalaà JB. Aspects historiques de l'anesthésie intraveineuse et de la kétamine. In: Mion G, editor. *Kétamine*. Paris: Arnette; 2003. p. 1–8.

[2] White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982;**56**:119–36.

[3] Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P, Zbinden AM. The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg* 1995;**81**:63–8.

[4] 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**:82–8.

[5] Granry JC, Dube L, Turroques H, Conreux F. Ketamine: new uses for an old drug. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000;**13**:299–302.

[6] Kissin I, Bright CA, Bradley Jr EL. Acute tolerance to continuously infused alfentanil: the role of cholecystokinin and N-methyl-D-aspartate-nitric oxide systems. *Anesth Analg* 2000;**91**:110–6.

[7] Servin F. Pharmacocinétique moderne de la kétamine. In: Mion G, editor. *Kétamine*. Paris: Arnette; 2003. p. 9–15.

[8] Noppers I, Niesters M, Aarts L, Smith T, Sarton E, Dahan A. Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010;**11**:2417–29.

[9] Noppers I, Olofsen E, Niesters M, Aarts L, Mooren R, Dahan A, et al. Effect of Rifampicin on S-ketamine and S-norketamine Plasma Concentrations in Healthy Volunteers after Intravenous S-ketamine Administration. *Anesthesiology* 2011;**114**:1435–45.

[10] Fletcher D. Kétamine. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie–Réanimation, 36-305-B-30, 2002 : 7p.

[11] Zarate Jr C, Machado-Vieira R, Henter I, Ibrahim L, Diazgranados N, Salvadore G. Glutamatergic modulators: the future of treating mood disorders? *Harv Rev Psychiatry* 2010;**18**:293–303.

[12] Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998;**87**:1186–93.

[13] Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res Brain Res Rev* 1999;**30**:289–304.

[14] Guignard B, Coste C, Costes H, Sessler DI, Lebrault C, Morris W, et al. Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. *Anesth Analg* 2002;**95**:103–8.

[15] Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance;intraoperative remifentanil increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;**93**:409–17.

[16] Eisenach JC. Preemptive hyperalgesia, not analgesia? *Anesthesiology* 2000;**92**:308–9.

[17] Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanil-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001;**87**:866–9.

[18] Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg* 2002;**94**:1263–9.

[19] Kawamata T, Omote K, Sonoda H, Kawamata M, Namiki A. Analgesic mechanisms of ketamine in the presence and absence of peripheral inflammation. *Anesthesiology* 2000;**95**:520–8.

[20] Sato K, Wu J, Kikuchi T, Wang Y, Watanabe I, Okumura F. Differential effects of ketamine and pentobarbitone on acetylcholine release from the rat hippocampus and striatum. *Br J Anaesth* 1996;**77**:381–4.

[21] Furuya R, Oka K, Watanabe I, Kamiya Y, Itoh H, Andoh T. The effects of ketamine and propofol on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and P2X purinoceptors in PC12 cells. *Anesth Analg* 1999;**88**:174–80.

[22] Carras PM, Mion G, Pats B. Syndrome stuporeux post-opératoire ou syndrome anticholinergique central ? *Cah Anesthesiol* 1992;**40**:212–3.

[23] Feliciello A, Cardone L, Garbi C, Ginsberg MD, Varrone S, Rubin CS, et al. Yotiao protein, a ligand for the NMDA receptor, binds and targets cAMP-dependent protein kinase II. *FEBS Lett* 1999;**464**:174–8.

[24] Westphal RS, Tavalin SJ, Lin JW, Alto NM, Fraser ID, Langeberg LK, et al. Regulation of NMDA receptors by an associated phosphatase-kinase signaling complex. *Science* 1999;**285**:93–6.

[25] Chen L, Huang LY. Protein kinase C reduces Mg2+ block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. *Nature* 1992;**356**:521–3.

[26] Omote K, Kawamata T, Kawamata M, Nakayama Y, Hazama K, Namiki A. Activation of peripheral NMDA-nitric oxide cascade in formalin test. *Anesthesiology* 2000;**93**:173–8.

[27] Kergozien S, Bansard JY, Delcros JG, Havouis R, Moulinoux JPh. Polyamine deprivation provokes an antalgic effect. *Life Sci* 1996;**58**:2209–15.

[28] Guirimand F, Dupont X, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans. *Anesth Analg* 2000;**90**:408–14.

[29] Jansen KL. Near-death experience and the NMDA receptor. *Br Med J* 1989;**298**:1708–9.

[30] Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K. The stereoselective effects of ketamine isomers on heteromeric N-methyl-D-aspartate receptor channels. *Anesth Analg* 2000;**91**:225–9.

[31] Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;**82**:111–25.

[32] De Kock M, Lavand'homme P, Hilde, Waterloos. « Balanced analgesia » in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001;**92**:373–80.

[33] Riou B. Effets cardiovasculaires de la kétamine. In: Mion G, editor. *Kétamine*. Paris: Arnette; 2003. p. 109–20.

[34] Irnaten M, Wang J, Chang KS, Andresen MC, Mendelowitz D. Ketamine inhibits sodium currents in identified cardiac parasympathetic neurons in nucleus ambiguus. *Anesthesiology* 2002;**96**:659–66.

[35] Akata T, Izumi K, Nakashima M. Mechanisms of direct inhibitory action of ketamine on vascular smooth muscle in mesenteric resistance arteries. *Anesthesiology* 2001;**95**:452–62.

[36] Gelissen HP, Epema AH, Henning RH, Krijnen HJ, Hennis PL, den Hertog A. inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. *Anesthesiology* 1996;**84**:397–403.

[37] Jakobsen CJ, Torp P, Vester AE, Folkersen L, Thougaard A, Sloth E. Ketamine reduce left ventricular systolic and diastolic function in patients with ischaemic heart disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;**54**:1137–44.

[38] De Kock M. Kétamine en anesthésie pédiatrique : utile, futile ou … ? *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;**26**:524–8.

[39] Mion G, Tortosa JC, Petitjeans F. Kétamine et fonction respiratoire. *Ann Fr Anesth Reanim* 2001;**20**:732–3.

[40] Tokics L, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H, Hedenstierna G. Computerized tomography of the chest and gas exchange measurements during ketamine anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;**31**:684–92.

[41] Mankikian B, Cantineau JP, Sartene R, Clergue F, Viars P. Ventilatory pattern and chest wall mechanics during ketamine anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1986;**65**:492–9.

[42] Clergue F, Barakat T, Fusciardi J, Viars P. Depression of ventilation by ketamine in man. Effect of resistive loading. *Anesthesiology* 1984;**61**:A471.

[43] Drummond GB. Comparison of sedation with midazolam and ketamine: effects on airway muscle activity. *Br J Anaesth* 1996;**76**:663–7.

[44] Sundman E, Witt H, Sandin R, Kuylenstierna R, Boden K, Ekberg O, et al. Pharyngeal function and airway protection during subhypnotic concentrations of propofol, isoflurane, and sevoflurane. Volunteers examined by pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry. *Anesthesiology* 2001;**95**:1125–32.

[45] Brown RH, Wagner EM. Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents: propofol versus ketamine. *Anesthesiology* 1999;**90**:822–8.

[46] Takahashi T, Kinoshita M, Shono S, Habu Y, Ogura T, Seki S, et al. The effect of ketamine anesthesia on the immune function of mice with postoperative septicemia. *Anesth Analg* 2010;**111**:1051–8.

[47] Loix S, De Kock M, Henin P. The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg* 2011;**62**:47–58.

[48] Bartoc C, Frumento RJ, Jalbout M, Bennett-Guerrero E, Du E, Nishanian E. A randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the anti-inflammatory effects of ketamine in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;**20**:217–22.

[49] Bazin JE. Effects of anesthetic agents on intracranial pressure. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997;**16**:445–52.

[50] Reeker W, Warner C, Möllenberg O, Mielke L, Kochs E. High-dose S(+)-ketamine improves neurological outcome following incomplete cerebral ischemia in rats. *Can J Anesth* 2000;**47**:572–8.

[51] Ohata H, Iida H, Nagase K, Dohi S. The effects of topical and intravenous ketamine on cerebral arterioles in dogs receiving pentobarbital or isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2001;**93**: 697–702.

[52] Schwedler M, Miletich DJ, Albrecht R. Cerebral blood flow and metabolism following ketamine administration. *Can Anaesth Soc J* 1982;**29**:222–6.

[53] Pfenninger E, Grunert A, Bowdler I, Kilian J. The effect of ketamine on intracranial pressure during haemorrhagic shock under the conditions of both spontaneous breathing and controlled ventilation. *Acta Neurochir* 1985;**78**:113–8.

[54] Strebel S, Kaufmann M, Maitre L, Schaefer HG. Effects of ketamine on cerebral blood flow velocity in humans. Influence of pretreatment with midazolam or esmolol. *Anaesthesia* 1995;**50**: 223–8.

[55] Albanese J, Arnaud S, Rey M, Thomachot L, Alliez B, Martin C. Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. *Anesthesiology* 1997;**87**:1328–34.

[56] Mayberg TS, Lam AM, Matta BF, Domino KB, Winn HR. Ketamine does not increase cerebral blood flow velocity or intracranial pressure during isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing craniotomie. *Anesth Analg* 1995;**81**:84–9.

[57] Långsjö JW, Kaisti KK, Aalto S, Hinkka S, Aantaa R, Oikonen V, et al. Effects of subanesthetic doses of ketamine on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology* 2003;**99**:614–23.

[58] Mion G, Rüttimann M, Le Gulluche Y. Kétamine pour l'anesthésie intraveineuse exclusive du blessé de guerre : des arguments nouveaux. *Med Armees* 1997;**25**:385–90.

[59] Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg* 2005;**101**:524–34.

[60] 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.

[61] Sybert JW, Kyff JV. Ketamine treatment of status epilepticus. *Anesthesiology* 1983;**58**:203.

[62] Mion G, Rüttimann M. Kétamine à visée anticonvulsivante. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997;**16**:1045–6.

[63] Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994;**330**: 613–22.

[64] 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.

[65] Sakai F, Amaha K. Midazolam and ketamine inhibit glutamate release via a cloned human brain glutamate transporter. *Can J Anaesth* 2000;**47**:800–6.

[66] Wood AM, Bristow DR. N-methyl-D-aspartate receptor desensitisation is neuroprotective by inhibiting glutamate-induced apoptotic-like death. *J Neurochem* 1998;**70**:677–87.

[67] Church J, Zeman S. Ketamine promotes hippocampal CA1 pyramidal neuron loss after short-duration ischemic insult in rats. *Neurosci Lett* 1991;**123**:65–8.

[68] Jabre P, Combes X, Lapostolle F, Dhaouadi M, Ricard-Hibon A, Vivien B, et al. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;**374**:293–300.

[69] Kimura K, Adachi M, Kubo K. Histamine release during the induction of anesthesia with propofol in allergic patients: a comparison with the induction of anesthesia using midazolam-ketamine. *Inflamm Res* 1999;**48**:582–7.

[70] 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.

[71] Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain - a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005;**113**:61–70.

[72] David H, Shipp J. A randomized controlled trial of ketamine/propofol versus propofol alone for emergency department procedural sedation. *Ann Emerg Med* 2011;**57**:435–41.

[73] Andolfatto G, Willman E. A prospective case series of single-syringe ketamine-propofol (Ketofol) for emergency department procedural sedation and analgesia in adults. *Acad Emerg Med* 2011;**18**: 237–45.

[74] Gray C, Swinhoe CF, Myint Y, Mason D. Target controlled infusion of ketamine as analgesia for TIVA with propofol. *Can J Anaesth* 1999;**46**:957–61.

[75] Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB, Célèrier E, Pain L, Simonnet G. Fentanyl enhancement of carrageenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats. Prevention by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine. *Anesthesiology* 2002;**96**:381–91.

[76] Kissin I, Bright CA, Bradley Jr EL. 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**:1483–8.

[77] Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(**1**): CD004603.

[78] Haller G, Waeber JL, Infante NK, Clergue F. Ketamine combined with morphine for the management of pain in an opioid addict. *Anesthesiology* 2002;**96**:1265–6.

[79] Weinbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg* 2003;**96**: 789–95.

[80] Bossard AE, Guirimand F, Fletcher D, Gaude-Joindreau V, Chauvin M, Bouhassira D. Interaction of a combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers. *Pain* 2002;**98**:47–57.

[81] Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002;**96**:725–41.

[82] Célèrier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effects of ketamine. *Anesthesiology* 2000;**92**:465–72.

[83] Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with i.v. patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999;**83**:393–6.

[84] Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S, 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.

[85] Lau MH, Hackman C, Morgan DJ. Compatibility of ketamine and morphine injections. *Pain* 1998;**75**:389–90.

[86] Comité douleur-anesthésie loco-régionale et le comité des référentiels de la SFAR. Recommandations formalisées d'experts 2008. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008;**27**:1035–41.

[87] Mion G, Tourtier JP, Rousseau JM. Ketamine in PCA: what is the effective dose? *Eur J Anaesthesiol* 2008;**25**:1040–1.

[88] Carstensen M, Moller 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.

[89] Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005;**102**:211–20.

[90] McQueen AL, Baroletti SA. Adjuvant ketamine analgesia for the management of cancer pain. *Ann Pharmacother* 2002;**36**:1614–9.

[91] Mion G, Rüttimann M, Daniel L. Kétamine à doses infra-anesthésiques pour le traitement d'une douleur de type neuropathique. *Ann Fr Anesth Reanim* 1997;**16**:81–2.

[92] Koulmann P, De Saint-Maurice G, Gnaho A, Mion G, Saïssy JM. Uncontrollable pain in intensive care unit: ketamine contribution. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;**23**:162–3.

[93] Fitzgibbon EJ, Hall P, Schroder C, Seely J, Viola R. Low dose ketamine as an analgesic adjuvant in difficult pain syndromes. A strategy for conversion from parenteral to oral ketamine. *J Pain Symptom Manage* 2002;**23**:165–70.

[94] Smith HS. Ketamine-induced urologic insult (KIUI). *Pain Physician* 2010;**13**:E343–6.

[95] Meng E, Chang HY, Chang SY, Sun GH, Yu DS, Cha TL. Involvement of purinergic neurotransmission in ketamine induced bladder dysfunction. *J Urol* 2011;**186**:1134–41.

[96] Noppers IM, Niesters M, Aarts LP, Bauer MC, Drewes AM, Dahan A, et al. Drug-induced liver injury following a repeated course of ketamine treatment for chronic pain in CRPS type 1 patients: A report of 3 cases. *Pain* 2011;**152**:2173–8.

[97] Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, Martin J, Jelen-Esselborn S, Kochs E. Small-dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2001;**92**:1290–5.

[98] Schnabel A, Poepping DM, Kranke P, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Efficacy and adverse effects of ketamine as an additive for paediatric caudal anaesthesia: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2011;**107**:601–11.

[99] 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 Reanim* 1996;**15**:271–6.

Pour en savoir plus

Mion G. Kétamine. seconde édition. Paris: Arnette; 2012.

Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology* 2002;**96**:357–66.

Reynaud-Maurupt C, Akoka S. Usages détournés de la kétamine en France 2001-2003. « Ket-riding » ou les nouveaux voyages immobiles. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies-OFDT. www.legislation-psy.com/IMG/pdf/ketamine.pdf.

Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004;**99**:482–95.

Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;**103**: 147–55.

Noppers I, Niesters M, Swartjes M, Bauer M, Aarts L, Geleijnse N, et al. Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: A randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial. *Eur J Pain* 2011;**15**: 942–9.

Venâncioa C, Magalhãesa A, Antunesa L, Summaviellea T. Impaired spatial memory after ketamine administration in chronic low doses. *Curr Neuropharmacol* 2011;**9**:251–5.

G. Mion, Ancien interne des Hôpitaux de Paris, professeur agrégé du Val-de-Grâce (georges.mion@bbox.fr).
Pôle anesthésie réanimations thorax exploration, Groupe hospitalier Cochin-Broca-Hôtel-Dieu, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Mion G. Kétamine. EMC - Anesthésie-Réanimation 2012;0(0):1-12 [Article 36-305-B-30].

Disponibles sur www.em-consulte.com

Arbres décisionnels | Iconographies supplémentaires | Vidéos/ Animations | Documents légaux | Information au patient | Informations supplémentaires | Auto-évaluations | Cas clinique