Douleur analg. (2021) 34:3-15
DOI 10.3166/dea-2021-0162

MISE AU POINT / *UPDATE*

Pharmacologie de la kétamine

G. Mion

© Lavoisier SAS 2021

Résumé La kétamine bloque de façon non compétitive les récepteurs canaux N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Elle induit une anesthésie particulière, dite dissociative, en activant le système limbique, mais en déconnectant les voies thalamonéocorticales, notamment les aires associatives. La molécule comporte un carbone asymétrique qui explique l'existence de deux énantiomères. L'isomère S(+) ou eskétamine, qui dévie la lumière à droite, bloque trois à quatre fois plus le récepteur NMDA que l'isomère R(-). Il vient d'obtenir une AMM en France et y possède une autorisation temporaire d'utilisation dans l'indication de la dépression réfractaire. La demi-vie de distribution de la kétamine, dix minutes, permet un réveil rapide. La demi-vie d'élimination est de deux à trois heures. Elle est métabolisée au niveau du cytochrome P450 hépatique. La norkétamine est un métabolite actif qui possède 20 à 30 % de l'effet analgésique de la molécule mère et qui explique l'efficacité de l'administration orale. La kétamine exerce peu d'effets dépresseurs cardiorespiratoires. La préservation de la pression artérielle et du débit cardiaque est aussi efficace qu'avec l'étomidate. Elle possède un effet bronchodilatateur et préserve l'oxygénation en maintenant la ventilation spontanée (VS) et la capacité résiduelle fonctionnelle. Une titration prudente en commençant par de très faibles doses (bolus de 2 à 5 mg), augmentées progressivement, permet la sédation en VS, associée au propofol ou au midazolam. Ses effets neurologiques ont été complètement réévalués depuis une quinzaine d'années, et elle n'a plus de raison d'être contre-indiquée chez le cérébrolésé. Ses propriétés analgésiques et antihyperalgésiques sont depuis une vingtaine d'années au centre de son utilisation périopératoire dans le cadre d'une stratégie d'analgésie préventive multimodale, voire du nouveau concept d'OFA (*opioid free anesthesia*) et dans le traitement de la douleur. Au blocage des récepteurs NMDA qui explique les propriétés antihyperalgésiques, dont l'opposition à l'hyperalgésie induite par les opioïdes, s'ajoutent l'activation des voies monoaminergiques descendantes, un blocage des canaux sodiques, des propriétés antipro-inflammatoires pléiotropes. Il semble qu'une relation dose-effet implique de maintenir une concentration plasmatique efficace (supérieure à 100 ng/ml) par une perfusion continue. Elle est particulièrement indiquée et efficace en cas de douleurs importantes qui ouvrent les canaux NMDA et chez les patients addicts aux opioïdes (*use-dependence*).

Mots clés Kétamine · NMDA · Antihyperalgésique · Analgésie préventive · Analgésie multimodale · Douleur chronique

Le CI-581 ou kétamine est une arylcyclohexylamine synthétisée en 1962 par Calvin Stevens qui fut expérimentée chez l'homme par Edwards Domino en 1964 [1]. Commercialisée en 1969 aux États-Unis, elle fut utilisée pendant la guerre du Vietnam, mais malgré ses nombreuses qualités [2], elle a subi une mise à l'écart prolongée en anesthésie en raison de ses effets psychomimétiques. À partir des années 1990 et du développement de la pharmacologie du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) [3], la kétamine revient sur le devant de la scène périopératoire en raison de ses effets analgésiques à de faibles doses qui limitent ses effets secondaires [4,5]. Depuis les années 2000 et la découverte de l'hyperalgésie induite par les opioïdes, on assiste à une renaissance de la molécule. La kétamine, qualifiée de médicament « antihyperalgésique » [6], s'intègre dans les stratégies modernes d'analgésie multimodale, préventive des douleurs postchirurgicales persistantes, voire du concept nouveau d'anesthésie sans opioïdes, dite OFA (*opioid free anesthesia*) [7]. Elle est également devenue un antidépresseur d'action rapide par voie intranasale et un traitement de douleurs réfractaires aux opioïdes, aiguës et chroniques [8,9].

Propriétés physicochimiques

La kétamine (Fig. 1) est une arylcycloalkylamine hydrosoluble (2-(O-chlorophényl)-2-méthylamino-cyclohexanone) de poids moléculaire 238 et de pKa 7,5 [2]. Le carbone asymétrique génère deux énantiomères qui dévient la lumière dans des directions opposées. La S(+)-kétamine ou

G. Mion (✉)
Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Cochin,
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques,
F-75679 Paris cedex 14, France
e-mail : mion.georges@bbox.fr

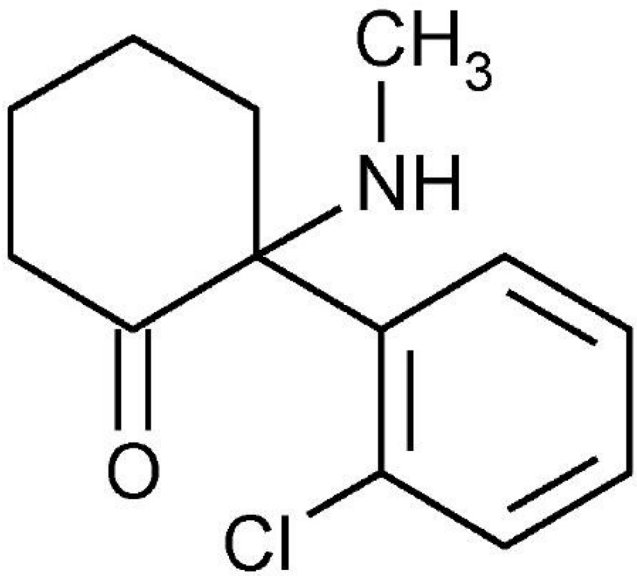

Fig. 1 Kétamine

eskétamine est quatre fois plus active que l'isomère lévogyre et deux fois plus que le mélange racémique qui est commercialisé en France sous forme de chlorhydrate en solution aqueuse (pH 3,5 à 5,5).

Pharmacocinétique et métabolisme

La kétamine est une molécule liposoluble faiblement liée aux protéines plasmatiques (10 à 30 %). Elle accède à ses récepteurs avec une demi-vie de transfert de moins d'une minute. Sa demi-vie de distribution est de 7 à 11 minutes [2]. Son volume de distribution à l'équilibre est d'environ 250 l pour 70 kg [10].

Elle est déméthylée par les enzymes microsomales principalement en norkétamine, métabolite actif dont la puissance est d'environ 20 à 30 % celle de la kétamine [2]. Ce métabolisme (Fig. 2) est essentiellement hépatique. La N-déméthylation est catalysée par les cytochromes CYP2B6, CYP3A4 et CYP2C9 du complexe P450 [11]. La clairance d'élimination élevée (20 ml/min par kg), dépend du débit sanguin hépatique [10]. La demi-vie d'élimination est de deux à trois heures [2], mais une méta-analyse récente trouve une demi-vie contextuelle beaucoup plus courte [10].

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

Chez les prématurés, la kétamine est difficilement métabolisée, alors que les enfants de plus de trois 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 %). Les inducteurs enzymatiques augmentent la clairance de la kétamine, les inhibiteurs enzymatiques ont l'effet inverse. Aucune étude n'est disponible chez le cirrhotique.

La kétamine est présentée sous forme d'ampoules administrables par voie IV ou intramusculaire (IM : biodisponibilité 93 %, avec un pic plasmatique à cinq minutes), mais en pratique peut être également administrée par voie intranasale (biodisponibilité d'environ 50 %, délai d'action environ dix minutes), intrarectale (biodisponibilité 25 %), pulvérisation locale et per os (PO). Per os, le délai d'action est de moins de 30 minutes, et la kétamine se comporte comme une prodrogue : la biodisponibilité (10–20 %) de la molécule mère est limitée par le premier passage hépatique, mais pour l'analgésie, l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en norkétamine (Fig. 4) est telle qu'il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose lorsqu'on passe de la voie IV à la voie orale [12].

Pharmacodynamie

La kétamine déprime les voies thalamonéocorticales, mais active le système limbique et déconnecte les afférences affectives et émotionnelles de la perception douloureuse [2]. L'anesthésie dite dissociative possède une signature électroencéphalographique (EEG) : la kétamine abolit l'activité alpha et induit des ondes thêta, mais aussi des ondes rapides bêta et gamma [13]. Cet aspect paradoxal (actif) semble provenir du blocage de récepteurs NMDA situés sur des interneurones gabaergiques, provoquant des décharges excitatrices contemporaines, notamment des rêves induits par les faibles concentrations de kétamine. Elle ne diminue pas les potentiels évoqués auditifs ou somesthésiques. L'index bispectral (BIS) ou l'entropie augmentent en général d'une quinzaine de points pendant 20 à 30 minutes lors d'un bolus IV, mais restent stables lorsque la kétamine est utilisée en perfusion et associée au propofol ou aux halogénés. Parfois, lors d'anesthésies plus profondes, l'injection de kétamine provoque des silences électriques (BSR) et abaisse alors le BIS.

La perte de conscience survient chez la moitié des patients (DE_{50}) pour 0,4 à 0,5 mg/kg [14]. La DE_{50} pour l'absence de réponse à la stimulation chirurgicale est de 0,66 mg/kg [15]. Pour un bolus de 2 mg/kg l'anesthésie (concentration plasmatique supérieure à 1 000 ng/ml) dure environ dix minutes (Fig. 5). L'effet analgésique persiste tant que les concentrations restent supérieures à 100–150 ng/ml (deux à trois heures pour un bolus de 2 mg/kg mais seulement 30 minutes pour 0,5 mg/kg).

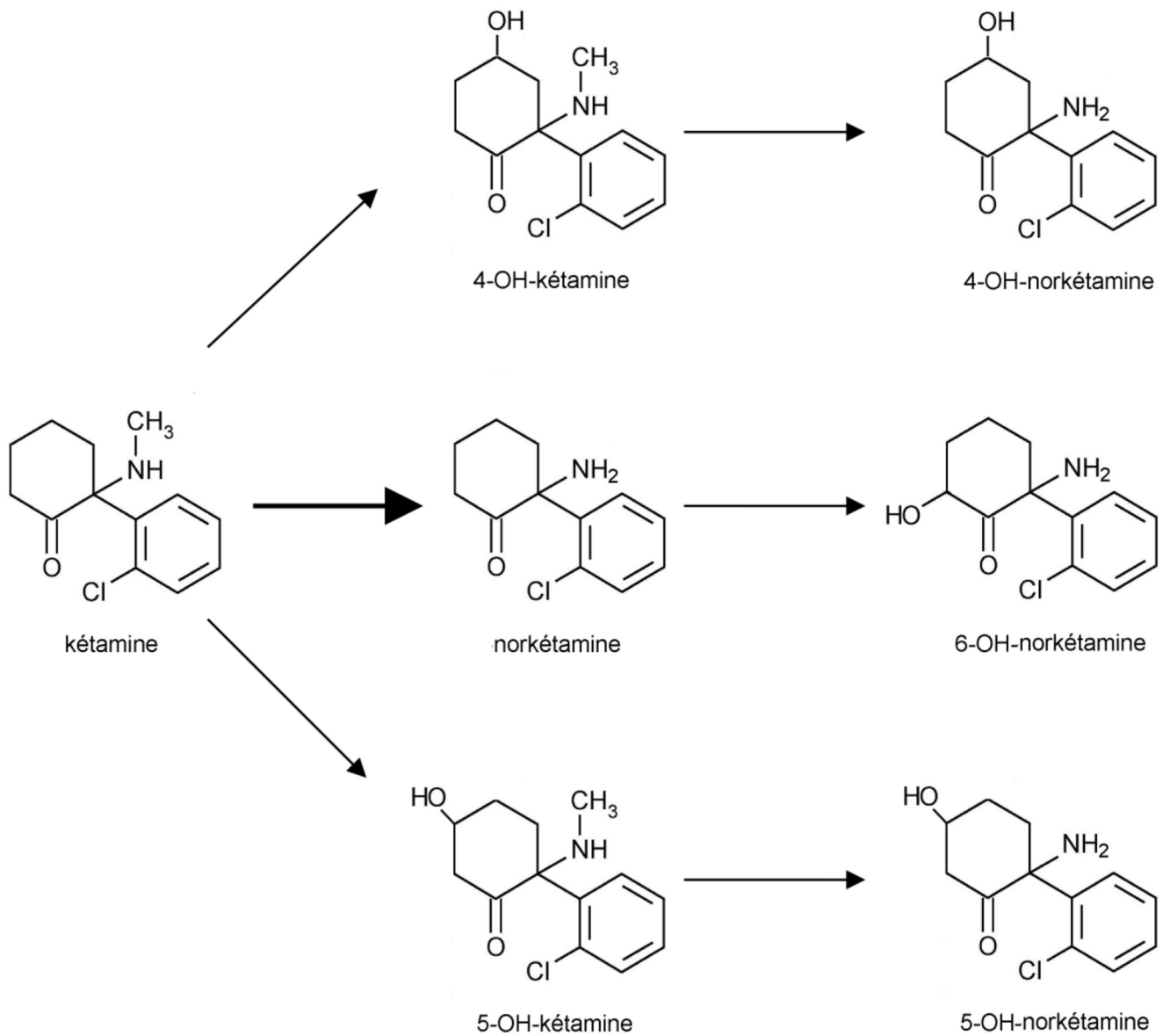

Fig. 2 Métabolisme. La kétamine est surtout métabolisée en norkétamine (80 %), elle-même transformée essentiellement en 6-hydroxy-norkétamine (15 %). La voie accessoire passe directement par la transformation de la kétamine en hydroxy-kétamine (5 %)

Cliniquement, on observe un état cataleptique, dans lequel les yeux restent ouverts, avec un nystagmus latéral caractéristique qui apparaît vers 200 ng/ml, l'exacerbation des réflexes ostéotendineux et la conservation des réflexes cornéen et photomoteur, ainsi qu'une préservation des réflexes protecteurs des voies aériennes. On observe une hypertonie musculaire et des activités motrices.

Les phénomènes psychomimétiques sont des perturbations des perceptions sensorielles, de l'image corporelle, de l'humeur, de la notion de temps et d'espace, avec une sensation d'irréalité : flottement, dépersonnalisation, rêves éveillés ou hallucinations, rarement décorporation (*out of body experience*, OBE), voire *near death experience* (NDE). Ces effets sont dose-dépendants ; ils apparaissent dès 50 ng/ml et augmentent linéairement entre 50 et 200 ng/ml [4], avec une anxiété ou des sentiments paranoïdes autour de 500 ng/ml (Fig. 5). La kétamine possède par ailleurs des effets antidépresseurs très étudiés depuis les années 2000 [16] et peut donner lieu à une toxicomanie, assez rare.

Mécanismes d'action

La kétamine interagit avec de nombreux systèmes : récepteurs monoaminergiques, cholinergiques ou opioïdes, canaux sodiques et calciques. Plus récemment a été mise en évidence une

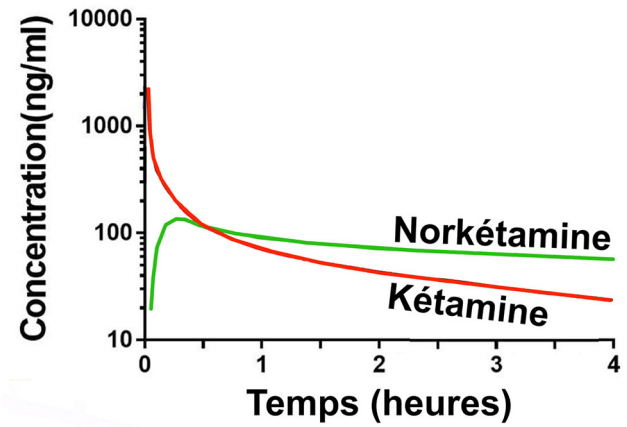

Fig. 3 Évolution des concentrations plasmatiques de kétamine et de norkétamine après un bolus IV unique

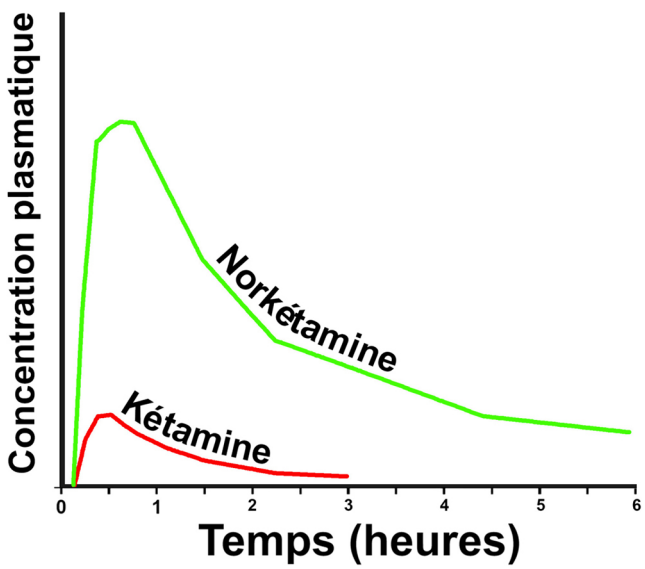

Fig. 4 Évolution des concentrations plasmatiques de kétamine et de norkétamine après une prise orale

action via les récepteurs HCN1 (*hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated channels*) [17] et des interactions complexes avec le système GABAergique. Toutefois, c'est l'antagonisme non compétitif des récepteurs NMDA, qui a été le plus exploré [18].

Action au niveau des récepteurs NMDA du glutamate

La transmission glutamatergique joue un rôle crucial dans les fonctions sensorielles, motrices et les fonctions cognitives corticales et limbiques. Le glutamate, aminoacide le plus abondant du système nerveux central (SNC), intervient dans la croissance neuronale, la plasticité synaptique, la mémorisation, mais aussi des processus pathologiques comme les phénomènes d'hyperalgésie, l'épilepsie ou certaines maladies neurodégénératives. Les récepteurs glutamatergiques sont présents sur pratiquement toutes les cellules du SNC, particulièrement dans les afférences primaires ou la corne postérieure de la moelle. Le glutamate est un agoniste mixte qui active plusieurs classes de récepteurs (ionotropiques et métabotropiques) sur une même cellule et sur les éléments pré- et postsynaptiques. Les récepteurs ionotropiques sont des récepteurs canaux cationiques activés par un ligand, identifiés par leur agoniste de synthèse le plus spécifique. On en distingue trois classes :

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

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 LTP (*long-term potentiation*), qui sont contrecarrés par les antagonistes des récepteurs NMDA [19].

L'activation des récepteurs AMPA génère un influx sodique responsable de la quasi-totalité de la neurotransmission excitatrice rapide dans le SNC. Leur activation répétée (par exemple lors d'une procédure chirurgicale) induit une dépolarisation postsynaptique qui favorise secondairement l'ouverture des récepteurs NMDA.

En effet, pour activer les récepteurs NMDA (Fig. 6), leurs sites de fixation (ABD) pour le glutamate et la glycine (coagonistes) doivent être occupés simultanément, condition nécessaire mais non suffisante. Le mécanisme régulateur essentiel est un bloc magnésien voltage-dépendant : même si les coagonistes sont liés à leurs sites, lorsque la membrane est polarisée, un ion magnésium obstrue le canal du récepteur. En cas de dépolarisation neuronale, les forces électrostatiques négatives qui attiraient l'ion Mg^{++} s'effondrent et le cation est expulsé [20], ce qui autorise un influx calcique proportionnel à la dépolarisation.

L'influx calcique provoque la synthèse de messagers diffusibles, oxyde nitrique (NO) et prostaglandines, qui facilitent en retour la libération présynaptique de glutamate, jouent un rôle dans la transmission des messages douloureux et participent aux processus de sensibilisation centrale et d'hyperalgésie [21]. Le calcium entraîne également l'activation de kinases qui régulent l'activité des récepteurs et modulent l'expression de gènes dits précoces, ce qui aboutit à un engrammage de l'information douloureuse.

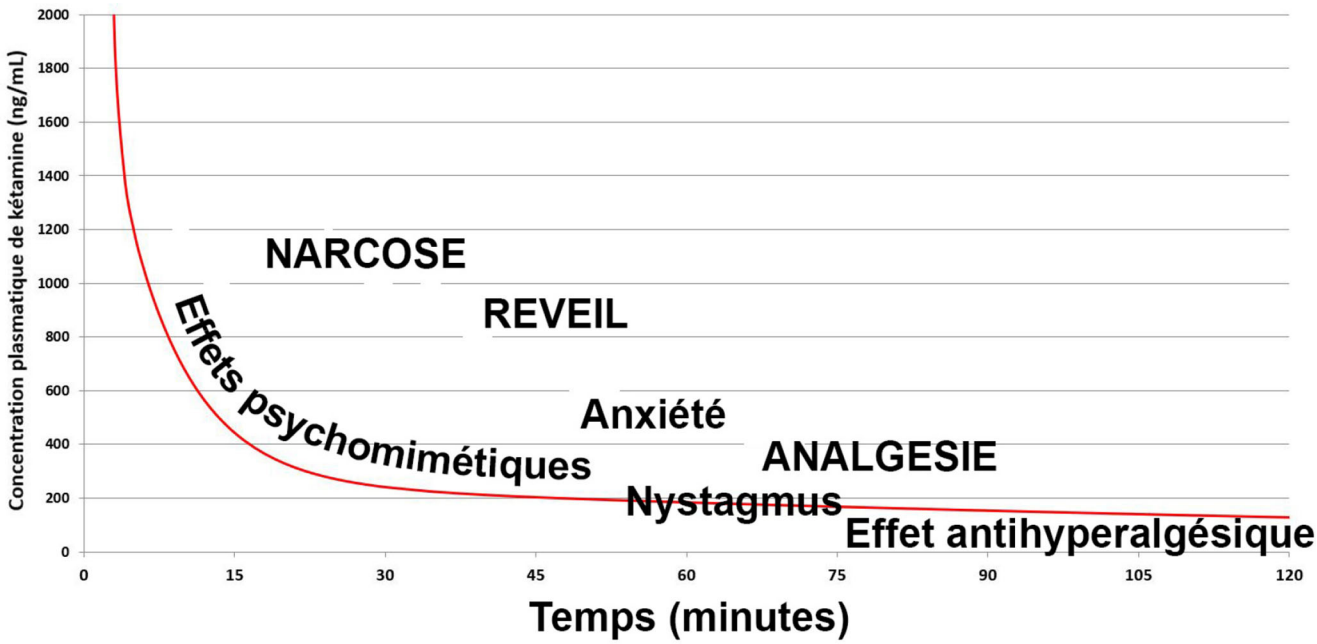

Fig. 5 Relations concentration–effet pour un bolus IV de 2 mg/kg

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. 6) [16]. L'affinité de l'eskétamine pour ce site est trois à quatre fois supérieure à celle de la R(-)-kétamine [22]. Comme le mode d'action principal est la fixation intracanalaire de la kétamine, l'inhibition est d'autant plus efficace que le canal NMDA est ouvert par le glutamate, c'est le concept fondamental de *use dependence* [23]. La kétamine ne peut accéder au site PCP si le canal est fermé, elle n'a donc pas accès à ce site avant le début de la procédure chirurgicale. C'est ce qui explique que l'injection avant l'incision n'est pas plus efficace que l'injection après l'incision (absence d'effet préemptif [24]), et que l'efficacité de la kétamine est d'autant plus marquée que le canal est ouvert par exemple chez les malades douloureux chroniques ou addicts aux opioïdes (*use dependence*).

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 [25]. Les opioïdes exposent à des phénomènes dose-dépendants aigus et chroniques de tolérance et d'hyperalgésie qui persistent plusieurs jours [26]. Par le biais d'une protéine-kinase C, l'activation des récepteurs μ provoque la phosphorylation du récepteur NMDA qui lève le bloc magnésien du canal, permettant 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) [27]. La kétamine s'oppose à ces phénomènes dits d'hyperalgésie induite par les opioïdes.

Systèmes monoaminergiques

La kétamine, qui inhibe le recaptage de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine, renforce les contrôles supraspinaux inhibiteurs descendants [28]. Inversement, 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 [29]. Ce phénomène corrélé à l'état d'éveil et aux capacités cognitives expliquerait en partie l'induction d'une activité onirique. 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. Le syndrome

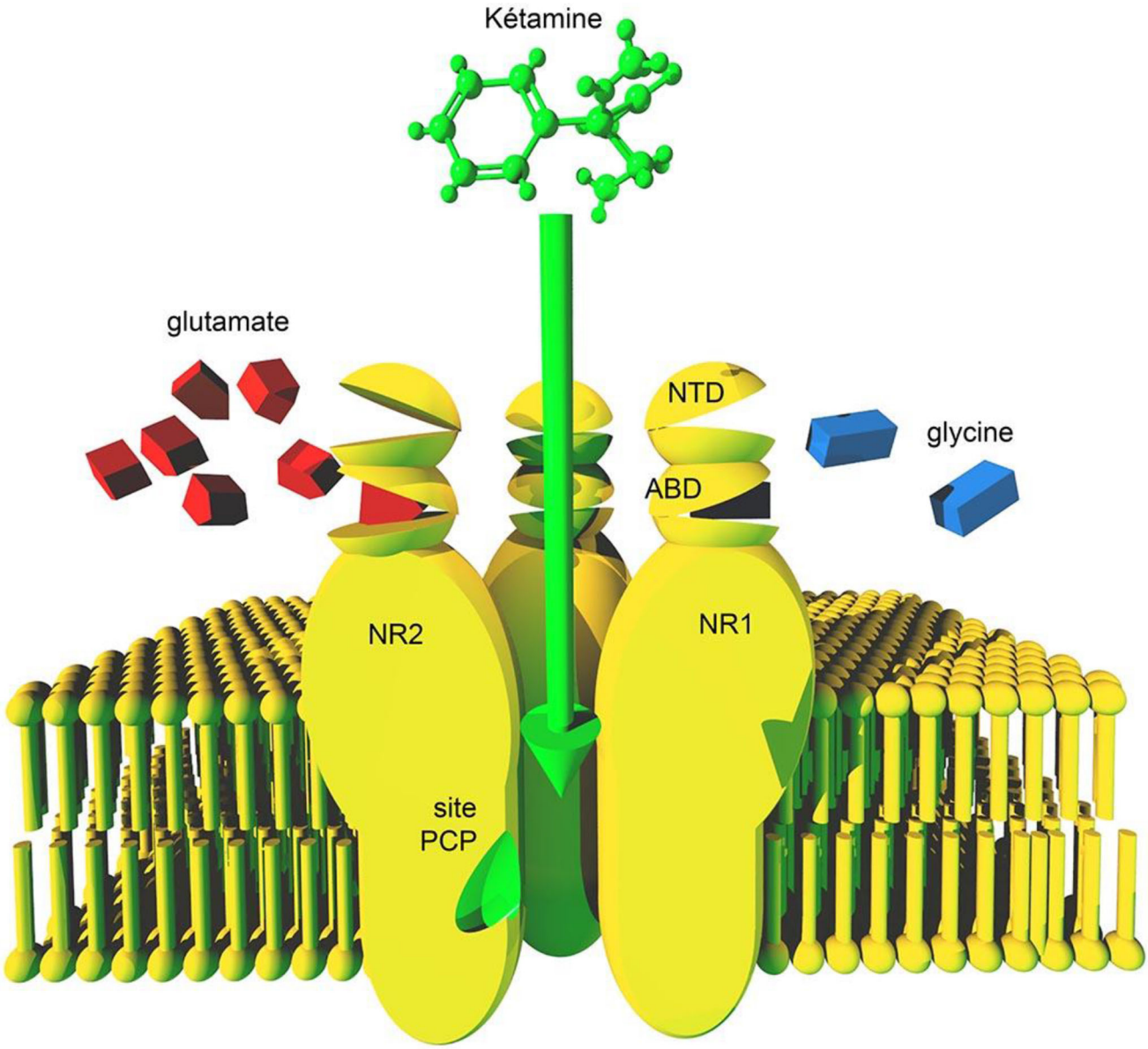

Fig. 6 Récepteur NMDA. Ancré dans la membrane, le récepteur NMDA hétéromérique (quatre unités) est associé à un canal sélectif pour les cations (Na^+ mais surtout Ca^{2+}). Chaque unité comporte un site de liaison (*agonist binding domain* [ABD]), pour le glutamate sur NR2 (polyèdre rouge) activé sélectivement par le NMDA, pour la glycine sur NR1 (polyèdre bleu) qui agit comme coagoniste du glutamate. Un site de modulation par les polyamines n'a pas été représenté. Lorsque les agonistes n'occupent pas les sites de liaison, le canal est fermé. Dans le cas contraire, le canal s'ouvre, mais à l'état normal, il est obstrué par un ion Mg^{2+}. En revanche, toute dépolarisation membranaire provoque le départ de l'ion Mg^{2+} (bloc voltage-dépendant) et autorise un influx de calcium si les coagonistes occupent leur site de liaison. La molécule de kétamine inactive le canal en se fixant sur le site PCP, intracanalaire, à peu près au niveau du site de fixation du magnésium. NTD : domaine N-terminal

anticholinergique central participe aux troubles cognitifs de la phase de réveil.

Action sur les canaux calciques

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

Action sur les canaux sodiques

Une action antagoniste sur les canaux sodiques rend compte de propriétés anesthésiques locales.

Inhibition des récepteurs HCN1

Les canaux HCN1 sont impliqués dans des effets pacemaker au niveau neuronal et cardiaque et dans certaines maladies neurodégénératives, dans la douleur et dans l'épilepsie. En 2009, il fut mis en évidence que leur blocage pourrait expliquer une partie des effets hypnotiques de la kétamine [30], mais également de ses effets dissociatifs.

Effets sur les systèmes physiologiques

Propriétés anti-proinflammatoires

La kétamine diminue la mortalité dans plusieurs modèles de sepsis [31]. Dans une étude de chirurgie chez le rat, elle préservait mieux l'activité NK (*natural killer*) que le fentanyl, et les rats qui avaient reçu de la kétamine étaient affligés de moins de métastases [32]. Elle diminue l'agression pulmonaire, l'hypertension artérielle pulmonaire et l'extravasation induites par la libération d'endotoxine. Elle inhibe l'activation des leucocytes et la production de molécules adhésives, de cytokines, de radicaux libres et de NO. Elle favorise aussi l'apoptose des cellules inflammatoires [33].

Dans une étude randomisée où une technique d'OFA était évaluée pour des pontages coronaires sous circulation extracorporelle (CEC), les taux d'interleukines (IL)-6 et 8 proinflammatoires étaient diminués par trois, alors que l'IL-10 anti-inflammatoire augmentait d'un même facteur dans le groupe eskétamine (1–3 mg/kg en bolus puis 2–3 mg/kg par heure en perfusion) par rapport au groupe qui recevait du sufentanil [34]. En revanche, dans une autre série de pontages (sans CEC) où la kétamine était utilisée en bolus unique (0,5 mg/kg), aucun effet anti-inflammatoire n'était observé [35].

Finalement, par ces effets pléiotropes, la kétamine aide à éviter une réaction inflammatoire exacerbée. Les mécanismes impliqués sont une action très en amont dans la réaction inflammatoire, au niveau de la reconnaissance du lipopolysaccharide par les *toll-like* récepteurs, de l'inhibition du TNF alpha (*tumor necrosis factor*) et du facteur NFkappaB. Les récepteurs NMDA pourraient être concernés, ainsi que certains récepteurs purinergiques (A2a) impliqués dans la régulation de la réponse inflammatoire [32]. L'ensemble de ces propriétés antipro-inflammatoires interviendraient dans les effets antihyperalgésiques de la molécule et dans la diminution de la dysfonction cognitive postopératoire observée dans certaines études.

Système cardiovasculaire

Les faibles doses purement analgésiques n'ont pratiquement pas d'effet hémodynamique.

À dose anesthésique, la kétamine injectée seule provoque une augmentation de la fréquence (FC) et du débit cardiaques et de la pression artérielle (PA). L'essentiel de ces effets provient de la stimulation des centres sympathiques et de l'augmentation des catécholamines circulantes par inhibition de leur recaptage [2]. L'effet sympathomimétique central est bloqué par les agents gabaergiques ou les alpha-2-agonistes.

In vitro, la kétamine exerce un effet inotrope négatif modéré sur le cardiomyocyte humain [36]. Elle diminue les fonctions systolique et diastolique en cas de cardiopathie ischémique lors d'augmentation de la postcharge mais sans diminution de la fraction d'éjection [37] et préserve mieux la PA que le propofol lors d'inductions pour pontage aortocoronaire [38].

Elle possède un faible pouvoir antiarythmique [2]. Le blocage des récepteurs calciques explique un effet vasodilatateur direct qui n'est pas toujours compensé par l'augmentation des catécholamines [39]. Lors des comparaisons cliniques, la stabilité hémodynamique n'était pas différente entre l'étomidate et la kétamine [40–43].

Système respiratoire

La kétamine produit une dépression ventilatoire modérée, mais sur certains terrains des cas d'apnées, rares, ont été observés, particulièrement en cas d'injection rapide ou de fortes doses (nourrissons déshydratés, patients âgés, insuffisants respiratoires) [44]. À l'inverse des autres hypnotiques, elle augmente le tonus des muscles respiratoires, la contractilité diaphragmatique et la CRF [45] et préserve la PaO_2. Au contraire des anesthésiques volatils halogénés (AVH), elle n'entraîne pas d'atélectasies ni d'augmentation du shunt pendant l'anesthésie en ventilation spontanée (VS).

En sédation, en contraste avec le midazolam ou le propofol, l'activité des muscles qui assurent la perméabilité et la protection des voies est conservée, sans épisodes obstructifs [46]. La kétamine protège du risque d'inhalation par rapport au diazépam, au propofol ou à des doses subhypnotiques d'AVH [47]. Bien que préservant la tonicité des muscles et les réflexes pharyngolaryngés, elle ne dispense pas d'une intubation si l'estomac est plein.

Anesthésique de choix chez l'asthmatique, la kétamine exerce un effet bronchodilatateur plus puissant que le propofol [48] et peut bloquer un bronchospasme. Elle est utilisée par certaines équipes pour la sédation de l'asthme aigu grave [49]. Les mécanismes d'action impliquent des effets anti-inflammatoires, un effet calcium-bloqueur et des effets centraux et périphériques.

Kétamine et encéphale

La kétamine est restée longtemps contre-indiquée en cas d'hypertension intracrânienne (HIC), mais ce dogme a été largement reconsidéré depuis déjà 15 ans [50]. La kétamine n'a

pas d'effet direct sur les vaisseaux cérébraux, et les variations de débit sanguin cérébral (DSC) résultent des augmentations de $PaCO_2$ et de pression artérielle. Chez des traumatisés crâniens ou des patients neurochirurgicaux en ventilation contrôlée, sédatés par le propofol ou l'isoflurane, la kétamine provoque une diminution de pression intracrânienne (PIC) et de consommation d'oxygène cérébrale ($CMRO_2$), avec une préservation de l'autorégulation [51]. Par ailleurs, elle préserve la pression de perfusion cérébrale (PPC) et constitue un choix rationnel chez le traumatisé crânien en état de choc hémorragique [46]. L'inhibition des récepteurs NMDA confère à la kétamine des propriétés antiépileptiques [52]. 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 [53].

Effets antidépresseur et antisuicidaire

La forme intranasale d'eskétamine (Spravato® : 28 mg) est désormais proposée comme traitement alternatif aux sismothérapies (ECT) en cas d'épisode dépressif majeur avec risque imminent de passage à l'acte suicidaire. Malgré les dangers potentiels d'une utilisation prolongée, des administrations réitérées (0,5 mg/kg quotidien pendant un mois) sont efficaces dans le traitement de fond de la dépression.

Alors que les antidépresseurs classiques agissent lentement (deux à trois semaines) via des mécanismes monoaminergiques, une dose subanesthésique unique de kétamine (0,3–0,5 mg/kg) entraîne, au cours de la dépression majeure ou du trouble bipolaire, un effet antidépresseur puissant et rapide (moins d'une heure), qui dure plusieurs jours. Cet effet provient de mécanismes en partie distincts du blocage des récepteurs NMDA. On observe une stimulation de la sécrétion de BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) qui se fixe sur le récepteur TrkB (*tropomyosin receptor kinase B*), dans l'hippocampe et le cortex préfrontal, l'activation subséquente de diverses protéines dont la principale est mTOR (*mammalian target of rapamycin*, une protéine kinase essentielle dans la synthèse protéique et la croissance cellulaire) et l'inhibition de la glycogène synthase kinase-3 (comme le fait le lithium). Par ailleurs, le blocage des récepteurs NMDA sur des interneurones gabaergiques provoquerait une amélioration de la transmission glutamatergique via les canaux AMPA, nécessaire à l'effet antidépresseur [54]. L'ensemble de ces mécanismes provoquent une augmentation de la plasticité synaptique et de la synaptogenèse et modulent la connectivité des cortex préfrontal et cingulaire antérieur [55].

Effets indésirables

En utilisation ponctuelle, la kétamine est très peu toxique. En revanche, l'utilisation prolongée dans le cadre du traitement de la douleur chronique ou de la dépression doit faire prendre en compte des toxicités sur de multiples appareils, qui ont été observées essentiellement chez les toxicomanes, mais aussi lors d'utilisation de fortes doses réitérées chez les brûlés.

Allergie

Les réactions allergiques à la kétamine, connues depuis les années 1970, sont excessivement rares.

Neurotoxicité

Les anti-NMDA possèdent une neurotoxicité proportionnelle à leur puissance (vacuolisation de certains neurones) [56]. Des lésions médullaires ont pu être observées avec l'utilisation (compassionnelle) intrarachidienne. La kétamine à forte dose est capable d'induire expérimentalement des phénomènes d'apoptose sur le cerveau en développement. On observe des altérations cognitives chez les toxicomanes.

Hépatotoxicité

Des cas de dilatations biliaires avec cholestase non obstructive ont été rapportés chez 10 % des toxicomanes à la kétamine [57], mais également lors de traitements prolongés, notamment de douleurs chroniques [58]. Des défaillances hépatiques aiguës, exceptionnelles, ont été observées chez des brûlés. La surveillance du bilan hépatique est donc indispensable lors de tout traitement réitéré par la kétamine.

Toxicité urologique

L'uropathie induite par la kétamine (KIU ou *ketamine induced uropathy*) est une entité découverte en 2007 chez les toxicomanes à la kétamine [59]. Initialement décrite comme la survenue de cystites ulcérantes, cette atteinte urinaire concerne également le haut appareil, avec des atteintes urétérales et 15 % d'hydronéphroses.

Indications et contre-indications

La kétamine a des indications en anesthésie, pour la narcose et la sédation, en analgésie, pour la douleur aiguë et chronique, en réanimation pour les gestes douloureux et la sédation et de façon plus récente comme antidépresseur d'action rapide.

Indications

Ses avantages cardiorespiratoires plaident pour la kétamine dans certaines indications de l'urgence comme l'induction

en séquence rapide [37,60], l'état de choc (en diminuant par deux la dose d'induction en raison de la diminution du volume de distribution), l'intubation au cours de l'asthme aigu grave [41]. Certaines situations d'exception, comme la tamponnade (en raison du maintien de la VS et des conditions de charge) ou l'amputation de désincarcération chez un traumatisé, dont les voies aériennes et les accès veineux ne sont pas accessibles (maintien de la VS, voie IM), sont des indications électives de la kétamine.

Pour la sédation en VS, la kétamine à faibles doses soigneusement titrées est indiquée pour les gestes douloureux de courte durée lorsque l'estomac est vide, particulièrement pour les gestes itératifs ou en IM lorsque l'accès IV est compromis. Elle est intéressante lors des pansements, parages, brûlures [61], réductions de fractures ou de luxations, la pose de drains ou de cathéters et la supplémentation d'une anesthésie locorégionale (ALR).

Depuis une vingtaine d'années, la kétamine est de plus en plus utilisée dans l'analgésie postopératoire, mais aussi le traitement des douleurs chroniques réfractaires et de certains syndromes douloureux aigus. L'agression répétée des tissus périphériques lors des procédures chirurgicales, qui provoque la dépolarisation et la sensibilisation des neurones de la corne postérieure de la moelle et l'exposition aux dérivés de la morphine qui met en jeu les systèmes « antiopioïdes », dont l'ouverture des canaux NMDA, sont deux phénomènes qui altèrent le traitement de l'information fournie par les fibres afférentes primaires (plasticité synaptique), aboutissant aux tableaux d'allodynie et d'hyperalgésie. 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 [62]. La revue générale de Jouguelet-Lacoste, et al., qui collige 2 482 patients retrouve une réduction globale de la consommation de morphine de 40 % [63].

Contre-indications

Les seules contre-indications (CI) absolues sont liées aux risques d'une tachycardie ou d'une poussée tensionnelle en cas de maladie coronarienne, d'HTA et d'hyperthyroïdie non équilibrées ou en cas d'anévrisme. Dans ces cas, l'administration de bolus hypnotiques de kétamine est dangereuse, pouvant favoriser une poussée angineuse, un œdème pulmonaire, voire un arrêt cardiaque. L'utilisation de la kétamine à visée analgésique n'est en revanche pas contre-indiquée chez ces patients, sous réserve d'une titration très prudente [64].

Depuis une quinzaine d'années, la neurotraumatologie n'est définitivement plus une CI [46]. De même, la kétamine n'est pas contre-indiquée en cas d'épilepsie.

Le glaucome ou les plaies oculaires ne sont que des CI relatives qui doivent être évaluées pour chaque cas (l'augmentation de pression intraoculaire est discutée).

Utilisée sans incident chez le myopathe, la kétamine n'est pas inductrice d'hyperthermie maligne. En ce qui concerne la porphyrie, les avis sont partagés avec quelques publications d'anesthésies sans incident clinique, mais la constatation éventuelle d'anomalies biologiques [65].

Posologie

Narcose

Un bolus de 2 mg/kg en i.v. procure une narcose d'environ dix minutes à l'issue desquelles peut être réinjectée une demi-dose. Pour les interventions prolongées, une perfusion (40 µg/kg par minute ou 2,5 mg/kg par heure) est souhaitable.

Chez l'enfant entre trois et 18 mois, la dose est plutôt de 3 mg/kg.

En cas d'instabilité hémodynamique, il ne faut pas dépasser 1 mg/kg.

De même en obstétrique, l'effet utérotonique impose de ne pas dépasser 1 mg/kg.

En i.m. et en i.r., la dose est de 8 à 10 mg/kg.

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. La kétamine peut être associée au propofol qui atténue ses effets hémodynamiques et psychiques et apporte un effet additif sur la narcose [66].

La kétamine se titre initialement par bolus de 2, 5, puis 10 mg en i.v. et, lorsque l'administration de propofol est commencée, de 0,25 à 0,5 mg/kg en fonction des réactions du patient ou des augmentations de FC. Le propofol est titré en fonction de la PA et de la fréquence respiratoire, en se gardant d'une bradypnée.

Analgésie per- et postopératoire

On peut schématiquement distinguer trois fourchettes parmi les faibles doses (Tableau 1).

Le schéma analgésique a été proposé pour les interventions très douloureuses, mais se paye d'une sédation postopératoire très marquée [67].

Le schéma préventif est celui qui est préconisé par la SFAR en peropératoire [68] en vue d'une diminution de la douleur et de la consommation de morphine postopératoires, et potentiellement pour la prévention des douleurs postchirurgicales persistantes, comme dans le travail de De Kock et al. [23]. La méta-analyse de McNicol et al.

Tableau 1 Posologies proposées pour l'analgésie postopératoire

Effet	Catégorie	Bolus (mg/kg)	Perfusion (mg/kg par heure)	Concentration plasmatique (ng/ml)	Remarques
Analgésique Doses *subanesthésiques*	Vis-à-vis de la douleur aiguë ou chirurgicale	1–0,5	0,5	200–300	Effets psychomimétiques mais surtout sédation très marquée
Préventif Doses intermédiaires	Effet analgésique présent mais moindre	0,25–05	0,2–0,3	100–150	Sédation moins marquée. Effets psychiques rares
Antihyperalgésique Doses très faibles	Sans effet analgésique direct, association aux morphiniques	0,07–0,15	0,05–0,15	20–100	Pas d'effets secondaires, mais peu efficace en dehors de certains contextes

retrouve en effet une diminution de 30 % de ces douleurs à trois et six mois [69]. Les données sur cette stratégie, qualifiée d'analgésie préventive [70], reposent cependant sur un nombre limité d'études (une vingtaine) et de patients (un millier, randomisés dans les groupes kétamine), avec des schémas d'administration très variables d'une étude à l'autre [71,72]. Elle semble moins bien fonctionner dans les chirurgies pourvoyeuses de douleurs neuropathiques (thoracotomie, chirurgie du sein, amputation) [73], pour lesquelles les résultats sont négatifs ou contradictoires [74,75].

Le schéma purement antihyperalgésique (concentrations très faibles) est inefficace lorsque la kétamine est utilisée seule et seulement efficace pour diminuer la consommation de morphine lorsqu'elle lui est associée [76], particulièrement chez des catégories spécifiques de patients : addiction aux opioïdes [77] ou douleur chronique préopératoire. Toutefois, l'utilisation de kétamine est en général d'autant plus efficace que la douleur attendue est importante (*use-dependence*).

En ce qui concerne la prévention des douleurs postopératoires chroniques, les études qui ont retrouvé une analgésie préventive (plusieurs mois après l'intervention) ont souvent employé une perfusion de kétamine [78–81] en relais du bolus initial qui procure une analgésie inférieure à 30 minutes. Effectivement, l'étude PODCAST a montré que l'injection d'un bolus isolé de kétamine (0,5 ou 1 mg/kg) ne parvenait à diminuer ni la douleur ni la consommation de morphine postopératoires [82]. Dans le travail de Zakine et al., la qualité de l'analgésie et l'épargne morphinique étaient meilleures si la perfusion (2 puis 1 µg/kg/min) était prolongée de 24 à 48 heures en postopératoire [83]. La méta-analyse de Chaparro et al. conclut également que l'administration d'une perfusion de kétamine au-delà de la 24e heure postopératoire est plus à même de prévenir l'apparition de douleurs persistantes [71].

Une alternative à la perfusion continue est l'administration dans la seringue de morphine administrée en PCA (*patient controlled analgesia*). Plusieurs méta-analyses récentes confirment son efficacité [84,85]. Un mélange de kétamine et de morphine dans la même seringue reste stable pendant 24 heures [86]. Si on cumule plus de 1 000 patients enrôlés dans des études randomisées entre 1996 et 2017, dont la moitié ont reçu de la kétamine en bolus, combinée à un opioïde via une PCA, on observe que la dose moyenne de kétamine par bolus tend à être plus importante dans 18 études positives (2,3 mg/ml) que dans 10 études négatives (1,1 mg/ml). Comme des bolus de 5 mg ont des effets psychiques parfois marqués, des bolus de 2 à 3 mg de kétamine pourraient représenter l'idéal. Dans certains cas, la kétamine a pu être administrée pure en PCA avec succès.

Enfin, la kétamine est également utilisée pour des douleurs aiguës résistantes à la morphine en salle de surveillance post-interventionnelle ou dans les services d'urgences [87,88]. Dans cette indication, pour éviter les effets psychomimétiques, il faut éviter d'injecter un bolus, mais plutôt prescrire une courte perfusion de 10 ou 15 mg à raison d'un maximum de 1 mg/min.

Voies d'administration alternatives

Par voie nasale, 1 mg/kg permet une diminution de 50 % de l'EVA en une dizaine de minutes, sans effets psychiques notables. Utilisée seule en péridural, 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 [89]. L'administration intrathécale de kétamine (1 à 10 mg/j), en principe contre-indiquée, peut être utilisée à titre compassionnel chez des patients en stade terminal de cancer [90,91].

Arrivée de l'eskétamine

La S(+)-kétamine ou eskétamine (structure spatiale « 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 [92], l'eskétamine est disponible, isolée (Kétanesth®), en Allemagne et dans d'autres pays européens comme l'Autriche, l'Italie, les Pays-Bas (Esketiv®) et plusieurs pays scandinaves. Elle a obtenu une AMM en mai 2019 en France. Le spray nasal (Spravato®), commercialisé aux États-Unis comme antidépresseur d'action rapide dans les dépressions réfractaires aux antidépresseurs classiques, peut être administré en France à l'hôpital sous ATU depuis mai 2020.

Les deux isomères provoquent une activation similaire du système sympathique, avec une même augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque [93]. Dans la plupart des cas, l'eskétamine à été comparée à deux fois la dose du racémique, en raison de sa meilleure puissance anesthésique et analgésique. Cette administration d'une dose plus faible conduit en général à des effets secondaires moindres qu'avec le racémique : émergence plus brève [94], effets cognitifs et psychodysleptiques moins problématiques. En effet, l'eskétamine possède une clairance supérieure d'un tiers à celle de l'isomère R(-) [10,95]. De la moindre dose nécessaire, on pourrait espérer une diminution potentielle de la toxicité en cas d'administration au long cours.

Conclusion

Utilisée depuis plus d'un demi-siècle, la kétamine n'a pas encore livré tous ses secrets, et les très nombreux travaux qui continuent à être publiés font fréquemment part de nouvelles découvertes sur ses mécanismes d'action. Une très vaste bibliographie a vu le jour ces 20 dernières années dans le domaine de l'analgésie postopératoire, mais aussi du traitement de la douleur chronique et de la dépression réfractaire aux traitements habituels.

Des études plus larges et plus précises sur les liens entre sa concentration plasmatique et l'effet analgésique, notamment la prévention des douleurs persistantes, sont néanmoins nécessaires pour parvenir à un consensus sur l'utilisation per- et postopératoire de la kétamine. L'arrivée sur le marché de l'eskétamine pourrait encore faire bouger les lignes de ce champ de recherche extrêmement fertile.

Liens d'intérêt : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt

Références

1. Mion G (2017) Ketamine story. Past, present and future. Eur J Anaesthesiol 34:571–5
2. White PF, Way WL, Trevor AJ (1982) Ketamine its pharmacology and therapeutic uses. Anesthesiology 56:119–36
3. Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, et al (1995) The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. Anesth Analg 81:63–8
4. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, et al (1998) Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers: relationship to steady-state plasma concentrations. Anesthesiology 88:82–8
5. Granry JC, Dube L, Turroques H, Conreux F (2000) Ketamine: new uses for an old drug. Curr Opin Anaesthesiology 13:299–302
6. Kissin I, Bright CA, Bradley EL Jr (2000) Acute tolerance to continuously infused alfentanil: the role of cholecystokinin and N-methyl-D-aspartate-nitric oxide systems. Anesth Analg 91:110–6
7. Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E (2019) Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia 74:651–62
8. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, et al (2018) Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for chronic pain from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. Reg Anesth Pain Med 43:521–46
9. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, et al (2018) Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. Reg Anesth Pain Med 43:456–66
10. Kamp J, Olofsen E, Henthorn TK, et al (2020) Ketamine pharmacokinetics. Anesthesiology doi:10.1097/ALN.0000000000003577. Epub ahead of print. PMID: 32997732
11. Noppers I, Niesters M, Aarts L, et al (2010) Ketamine for the treatment of chronic non-cancer pain. Expert Opin Pharmacother 11:2417–29
12. Marchetti F, Coutaux A, Bellanger A, et al (2015) Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: a retrospective five years study of 55 patients. Eur J Pain 19:984–93
13. Akeju O, Song AH, Hamilos AE, et al (2016) Electroencephalogram signatures of ketamine anesthesia-induced unconsciousness. Clin Neurophysiol 127:2414–22
14. Domino EF, Chodoff P, Corssen G (1965) Pharmacologic effects of ci-581, a new dissociative anesthetic, in man. Clin Pharmacol Ther 6:279–91
15. Hui TW, Short TG, Hong W, et al (1995) Additive interactions between propofol and ketamine when used for anesthesia induction in female patients. Anesthesiology 82:641–8
16. Zarate C Jr, Machado-Vieira R, Henter I, et al (2010) Glutamatergic modulators: the future of treating mood disorders? Harv Rev Psychiatry 18:293–303
17. Chen X, Shu S, Bayliss DA (2009) HCN1 channel subunits are a molecular substrate for hypnotic actions of ketamine. J Neurosci 29:600–9
18. Kohrs R, Durieux ME (1998) Ketamine: teaching an old drug new tricks. Anesth Analg 87:1186–93
19. Guirimand F, Dupont X, Brasseur L, et al (2000) The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R(III) nociceptive flexion reflex and pain in humans. Anesth Analg 90:408–14

20. Chen L, Huang LY (1992) Protein kinase C reduces Mg2+ block of NMDA-receptor channels as a mechanism of modulation. Nature 356:521–3
21. Omote K, Kawamata T, Kawamata M, et al (2000) Activation of peripheral NMDA-nitric oxide cascade in formalin test. Anesthesiology 93:173–8
22. Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K (2000) The stereoselective effects of ketamine isomers on heteromeric N-methyl-D-aspartate receptor channels. Anesth Analg 91:225–9
23. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H (2001) "Balanced analgesia" in the perioperative period: is there a place for ketamine? Pain 92:373–80
24. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB (2002) A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. Anesthesiology 96:725–41
25. Mao J (1999) NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. Brain Res Brain Res Rev 30:289–304
26. Guignard B, Coste C, Costes H, et al (2002) Supplementing desflurane-remifentanil anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements. Anesth Analg 95:103–8
27. Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, et al (2002) The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. Anesth Analg 94:1263–9
28. Kawamata T, Omote K, Sonoda H, et al (2000) Analgesic mechanisms of ketamine in the presence and absence of peripheral inflammation. Anesthesiology 95:520–8
29. Sato K, Wu J, Kikuchi T, et al (1996) Differential effects of ketamine and pentobarbitone on acetylcholine release from the rat hippocampus and striatum. Br J Anaesth 77:381–4
30. Chen X, Shu S, Bayliss DA (2009) HCN1 channel subunits are a molecular substrate for hypnotic actions of ketamine. J Neurosci 29:600–9
31. Takahashi T, Kinoshita M, Shono S, et al (2010) The effect of ketamine anesthesia on the immune function of mice with postoperative septicemia. Anesth Analg 111:1051–8
32. Forget P, Collet V, Lavand'homme P, De Kock M (2010) Does analgesia and condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, ketamine and clonidine on natural killer activity at different ages. Eur J Anaesthesiol 27:233–40
33. De Kock M, Loix S, Lavand'homme P (2013) Ketamine and peripheral inflammation. CNS Neurosci Ther 19:403–10
34. Welters ID, Feurer MK, Preiss V, et al (2011) Continuous S-(+)-ketamine administration during elective coronary artery bypass graft surgery attenuates pro-inflammatory cytokine response during and after cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth 106:172–9
35. Cho JE, Shim JK, Choi YS, et al (2009) Effect of low-dose ketamine on inflammatory response in off-pump coronary artery bypass graft surgery. Br J Anaesth 102:23–8
36. Gelissen HP, Epema AH, Henning RH, et al (1996) inotropic effects of propofol, thiopental, midazolam, etomidate, and ketamine on isolated human atrial muscle. Anesthesiology 84:397–403
37. Jakobsen CJ, Torp P, Vester AE, et al (2010) Ketamine reduce left ventricular systolic and diastolic function in patients with ischaemic heart disease. Acta Anaesthesiol Scand 54:1137–44
38. Basagan-Mogol E, Goren S, Korfali G, et al (2010) Induction of anesthesia in coronary artery bypass graft surgery: the hemodynamic and analgesic effects of ketamine. Clinics (Sao Paulo) 65:133–8
39. Akata T, Izumi K, Nakashima M (2001) Mechanisms of direct inhibitory action of ketamine on vascular smooth muscle in mesenteric resistance arteries. Anesthesiology 95:452–62
40. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, et al (2009) Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 374:293–300
41. Price B, Arthur AO, Brunko M, et al (2013) Hemodynamic consequences of ketamine vs etomidate for endotracheal intubation in the air medical setting. Am J Emerg Med 31:1124–32
42. Aghdaii N, Ziyaeifard M, Faritus SZ, Azarfarin R (2015) Hemodynamic responses to two different anesthesia regimens in compromised left ventricular function patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: etomidate-midazolam versus propofol-ketamine. Anesth Pain Med 5:e27966
43. Smischney NJ, Nicholson WT, Brown DR, et al (2019) Ketamine/propofol admixture vs etomidate for intubation in the critically-ill: keep pace randomized clinical trial. J Trauma Acute Care Surg 87:883–91. doi: 10.1097/TA.0000000000002448
44. Mion G, Tortosa JC, Petitjeans F (2001) Kétamine et fonction respiratoire. Ann Fr Anest Reanim 20:732–3
45. Mankikian B, Cantineau JP, Sartene R, et al (1986) Ventilatory pattern and chest wall mechanics during ketamine anesthesia in humans. Anesthesiology 65:492–9
46. Drummond GB (1996) Comparison of sedation with midazolam and ketamine: effects on airway muscle activity. Br J Anaesth 76:663–7
47. Sundman E, Witt H, Sandin R, et al (2001) Pharyngeal function and airway protection during subhypnotic concentrations of propofol, isoflurane, and sevoflurane. Volunteers examined by pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry. Anesthesiology 95:1125–32
48. Brown RH, Wagner EM (1999) Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents: propofol versus ketamine. Anesthesiology 90:822–8
49. Goyal S, Agrawal A (2013) Ketamine in status asthmaticus: a review. Indian J Crit Care Med 17:154–61
50. Himmelseher S, Durieux ME (2005) Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? Anesth Analg 101:524–34
51. Albanese J, Arnaud S, Rey M, et al (1997) Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. Anesthesiology 87:1328–34
52. Mion G, Tourtier JP, Petitjeans F, et al (2003) Neuroprotective and antiepileptic activities of ketamine in nerve agent poisoning. Anesthesiology 98:1517
53. Bell JD (2017) In vogue: ketamine for neuroprotection in acute neurologic injury. Anesth Analg 124:1237–43
54. Iadarola ND, Niciu MJ, Richards EM, et al (2015) Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. Ther Adv Chronic Dis 6:97–114
55. Chen MH, Lin WC, Tu PC, et al (2019) Antidepressant and antisuicidal effects of ketamine on the functional connectivity of prefrontal cortex-related circuits in treatment-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled, randomized, longitudinal resting fMRI study. J Affect Disord 259:15–20
56. Church J, Zeman S (1991) Ketamine promotes hippocampal CA1 pyramidal neuron loss after short-duration ischemic insult in rats. Neurosci Lett 123:65–8
57. Wong GL, Tam YH, Ng CF, et al (2014) Liver injury is common among chronic abusers of ketamine. Clin Gastroenterol Hepatol 12:1759–62.e1
58. Noppers IM, Niesters M, Aarts LP, et al (2011) 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 152:2173–8
59. Shahani R, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ (2007) Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. Urology 69:810–2

60. Morris C, Perris A, Klein J, Mahoney P (2009) Anaesthesia in haemodynamically compromised emergency patients: does ketamine represent the best choice of induction agent? Anaesthesia 64:532–9
61. McGuinness SK, Wasiak J, Cleland H, et al (2011) A systematic review of ketamine as an analgesic agent in adult burn injuries. Pain Med 12:1551–8
62. Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB, et al (2002) Fentanyl enhancement of carrageenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats. Prevention by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine. Anesthesiology 96:381–91
63. Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE (2015) The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. Pain Med 16:383–403
64. Mion G (2017) Acute pulmonary edema associated with ketamine use in a patient with coronary artery disease. Am J Emerg Med 35:1573–4
65. Kanbak M (1997) Ketamine in porphyria. Anesth Analg 84:1395
66. David H, Shipp J (2011) A randomized controlled trial of ketamine/propofol versus propofol alone for emergency department procedural sedation. Ann Emerg Med 57:435–41
67. Himmelseher S, Durieux ME (2005) Ketamine for perioperative pain management. Anesthesiology 102:211–20
68. Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, et al (2019) Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. Anaesth Crit Care Pain Med 38:405–11
69. McNicol ED, Schumann R, Haroutounian S (2014) A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent post-surgical pain. Acta Anaesthesiol Scand 58:1199–213
70. Célèrier E, Rivat C, Jun Y, et al (2000) Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effects of ketamine. Anesthesiology 92:465–72
71. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, et al (2013) Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD008307
72. Klatt E, Zumbrunn T, Bandschapp O, et al (2015) Intra- and postoperative intravenous ketamine does not prevent chronic pain: a systematic review and meta-analysis. Scand J Pain 7:42–54
73. Humble SR, Dalton AJ, Li L (2015) A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. Eur J Pain 19:451–65
74. Dualé C, Sibaud F, Guastella V, et al (2009) Perioperative ketamine does not prevent chronic pain after thoracotomy. Eur J Pain 13:497–505
75. Suzuki M, Haraguti S, Sugimoto K, et al (2006) Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy. Anesthesiology 105:111–9
76. Suzuki M, Kinoshita T, Kikutani T, et al (2005) Determining the plasma concentration of ketamine that enhances epidural bupivacaine-and-morphine-induced analgesia. Anesth Analg 101:777–84
77. Haller G, Waeber JL, Infante NK, Clergue F (2002) Ketamine combined with morphine for the management of pain in an opioid addict. Anesthesiology 96:1265–6
78. Remérand F, Le Tendre C, Baud A, et al (2009) The early and delayed analgesic effects of ketamine after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. Anesth Analg 109:1963–71
79. Perrin SB, Purcell AN 2009 Intraoperative ketamine may influence persistent pain following knee arthroplasty under combined general and spinal anaesthesia: a pilot study. Anaesth Intensive Care 37:248–53
80. Aveline C, Roux AL, Hetet HL, et al (2014) Pain and recovery after total knee arthroplasty: a 12-month follow-up after a prospective randomized study evaluating nefopam and ketamine for early rehabilitation. Clin J Pain 30:749–54
81. Nielsen RV, Fomsgaard JS, Nikolajsen L, et al (2019) Intraoperative S-ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: a randomized clinical trial of opioid-dependent patients. Eur J Pain 23:455–60
82. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, et al (2017) Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. Lancet 390:267–75
83. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, et al (2008) Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. Anesth Analg 106:1856–61
84. Wang L, Johnston B, Kaushal A, et al (2016) Ketamine added to morphine or hydromorphone patient-controlled analgesia for acute postoperative pain in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Can J Anaesth 63:311–25
85. Assouline B, Tramèr MR, Kreienbühl L, Elia N (2016) Benefit and harm of adding ketamine to an opioid in a patient-controlled analgesia device for the control of postoperative pain: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials with trial sequential analyses. Pain 157:2854–64
86. Lau MH, Hackman C, Morgan DJ (1998) Compatibility of ketamine and morphine injections. Pain 75:389–90
87. Weinbroum AA (2003) A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. Anesth Analg 96:789–95
88. Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, et al (2018) Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. Reg Anesth Pain Med 43:456–66
89. Himmelseher S, Ziegler-Pithamitsis D, Argiriadou H, et al (2001) Small-dose S(+)-ketamine reduces postoperative pain when applied with ropivacaine in epidural anesthesia for total knee arthroplasty. Anesth Analg 92:1290–5
90. Muller A, Lemos D (1996) Douleurs cancéreuses : effet bénéfique de l'adjonction de kétamine au mélange morphine–clonidine–lidocaïne administré par voie intrathécale. Ann Fr Anesth Reanim 15:271–6
91. Benrath J, Scharbert G, Gustorff B, et al (2005) Long-term intrathecal S(+)-ketamine in a patient with cancer-related neuropathic pain. Br J Anaesth 95:247–9
92. White PF, Schuttler J, Shafer A, et al (1985) Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. Br J Anaesth 57:197–203
93. Doenicke A, Angster R, Mayer M, et al (1992) The action of S-(+)-ketamine on serum catecholamine and cortisol. A comparison with ketamine racemate. Anaesthesist 41:597–603
94. Arendt-Nielsen L, Nielsen J, Petersen-Felix S, et al (1996) Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain. Br J Anaesth 77:625–31
95. Kamp J, Jonkman K, van Velzen M, et al (2020) Pharmacokinetics of ketamine and its major metabolites norketamine, hydroxynorketamine, and dehydronorketamine: a model-based analysis. Br J Anaesth 125:750–61. doi: 10.1016/j.bja.2020.06.067. Epub 2020 Aug 21. PMID: 32838982