Kétamine

G. Mion

Résumé : *La kétamine est une aryl-cycloalkylamine commercialisée depuis plus de 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 dite dissociative en activant le système limbique, mais en déconnectant les voies thalamo-néocorticales. Elle exerce peu d'effets dépresseurs cardiorespiratoires. Associée à la succinylcholine, elle permet une induction en séquence rapide chez les patients en état de choc. Elle préserve l'oxygénation et possède un puissant effet bronchodilatateur. Elle est indiquée chez l'allergique et l'asthmatique. Elle possède des effets anti-pro-inflammatoires. Ses effets neurologiques ont été complètement réévalués au cours des dernières années. Chez les patients ventilés, en association aux agents GABA (acide gamma-aminobutyrique)-ergiques, elle diminue la pression intracrânienne (PIC) en préservant la pression de perfusion cérébrale (PPC). Elle a des propriétés antiépileptiques et, de façon expérimentale, neuroprotectrices. Elle n'a plus de raison d'être contre-indiquée en cas de lésion intracrânienne. Pure ou associée au propofol, elle peut être utilisée en sédation en ventilation spontanée (VS) dans de nombreuses situations, voire pour des gestes lourds en situation dégradée. Depuis 20 ans, ses propriétés analgésiques et antihyperalgésiques ont focalisé l'attention sur son intérêt pour l'analgésie per- et postopératoire dans le cadre d'une stratégie multimodale, voire du nouveau concept d'anesthésie sans opioïdes. Associée aux morphinomimétiques, elle permet une diminution de leur consommation et de leurs effets secondaires. Elle s'intègre dans le concept d'analgésie préventive des douleurs postopératoires persistantes (DPCP). Elle a 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, en particulier chez les hypertendus ou les coronariens non équilibrés, ce qui n'est pas un danger aux faibles doses titrées.*

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

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

Plan

- **Histoire** 2
- **Pharmacologie** 2
- **Effets neurophysiologiques** 3
- **Mécanismes d'action** 4
- **Effet antidépresseur et antisuicidaire** 5
- **Propriétés anti-pro-inflammatoires et immunomodulatrices** 5
- **Effets cardiovasculaires** 5
- **Kétamine et fonction respiratoire** 6
- **Kétamine et encéphale** 6
- **Réactions adverses** 7
- **Indications et contre-indications** 7
- **Utilisation pratique de la kétamine en anesthésie** 7
- **Analgésie postopératoire** 8
- **Douleur chronique** 9
- **L'arrivée en France de la S-kétamine** 9
- **Conclusion** 9
- **Annexe A. Récepteurs du glutamate** 9
- **Annexe B. Propriétés anti-pro-inflammatoires et immunomodulatrices** 12
- **Annexe C. Indications** 12
- **Annexe D. Analgésie postopératoire** 12
- **Annexe E. Douleur chronique** 13

Volume 0 > n°0 > xxx 2020
http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0289(21)42097-9

Histoire

C'est en 1926, aux laboratoires Parke-Davis de Détroit, dans le Michigan, que Maddox synthétise la phencyclidine (PCP) (Fig. 1), commercialisée 30 ans plus tard sous le nom de Sernyl® et qui deviendra, dans les années 1970, une drogue de rue connue sous le terme d'*angel dust*. La PCP était dotée de puissantes propriétés analgésiques, et dépourvue d'effets dépresseurs cardiorespiratoires, mais induisait une excitation psychique prohibitive qui conduira, en 1962, à la synthèse par Calvin Stevens d'une autre aryl-cyclohexylamine, le CI-581 ou kétamine. C'est Edwards Domino qui l'expérimente pour la première fois chez l'homme en 1964, et son épouse Toni qui suggère le terme d'anesthésie « dissociative » [1]. Moins puissante que la PCP, la kétamine provoque moins de problèmes psychiques au réveil. Commercialisée en 1969 aux États-Unis, elle est utilisée pendant la guerre du Vietnam, mais subira, malgré ses nombreuses qualités [2], une longue mise à l'écart en anesthésie. Les années 1990, qui consacrent la pharmacologie du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) [3, 4], revisitent les effets analgésiques tant somatiques que viscéraux des faibles doses de kétamine qui limitent ses effets secondaires [5] et rendent caduc le terme inexact d'analgésique « de surface ». Depuis les années 2000 et la découverte de l'hyperalgésie induite par les opioïdes, la renaissance de la kétamine, médicament « antihyperalgésique » [6] synergique des morphinomimétiques, s'intègre dans les stratégies modernes d'analgésie multimodale, préventive des douleurs post-opératoires, voire du concept d'anesthésie sans opioïdes, dite OFA (*opioid free anesthesia*) [7]. Elle devient également un antidépresseur rapide administrable par voie intranasale et un traitement de douleurs réfractaires aux opioïdes, aiguës et chroniques [8, 9].

Pharmacologie

Propriétés physico-chimiques

La kétamine (Fig. 2) est une aryl-cycloalkylamine hydrosoluble (2-[O-chloro-phényl] -2-méthylamino cyclohexanone) de poids moléculaire 238 et de pKa 7,5. Le mélange racémique de ses deux énantiomères (dextro et lévogyre) est commercialisé en France sous forme de chlorhydrate en solution aqueuse (pH 3,5 à 5,5). La S(+)-kétamine (structure dans l'espace « 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 et d'autres pays européens comme l'Autriche, l'Italie, les Pays-Bas et plusieurs pays scandinaves.

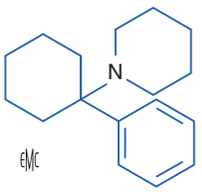

Figure 1. Phencyclidine.

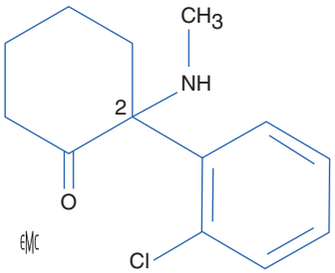

Figure 2. Kétamine.

Pharmacocinétique et métabolisme

La kétamine est une molécule liposoluble faiblement liée aux protéines plasmatiques (10–30 %). Elle accède à ses récepteurs avec une demi-vie de transfert de moins de 1 minute. Son volume de distribution à l'équilibre est d'environ 250 l pour 70 kg [10].

Elle est oxydée par les enzymes microsomales principalement en norkétamine, métabolite actif dont la puissance est d'environ 20 à 30 % celle de la kétamine. La N-déméthylation est catalysée par les cytochromes CYP2B6, CYP3A4 et CYP2C9 du complexe P450 [11]. Si les reins, l'intestin et les poumons interviennent, ce métabolisme est essentiellement hépatique (Fig. 3). La clairance d'élimination élevée (20 ml min^{-1} kg^{-1}) dépend du débit sanguin hépatique. La demi-vie d'élimination serait de 2 à 3 heures, mais une méta-analyse récente trouve une demi-vie contextuelle beaucoup plus courte [10].

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 plusieurs heures (Fig. 4). Du fait de cette accumulation, les besoins en kétamine administrée en perfusion diminuent au cours du temps.

La kétamine peut être administrée par pratiquement toutes les voies possibles : intramusculaire (biodisponibilité 93 %, avec un pic plasmatique à 5 min), intranasale (biodisponibilité d'environ

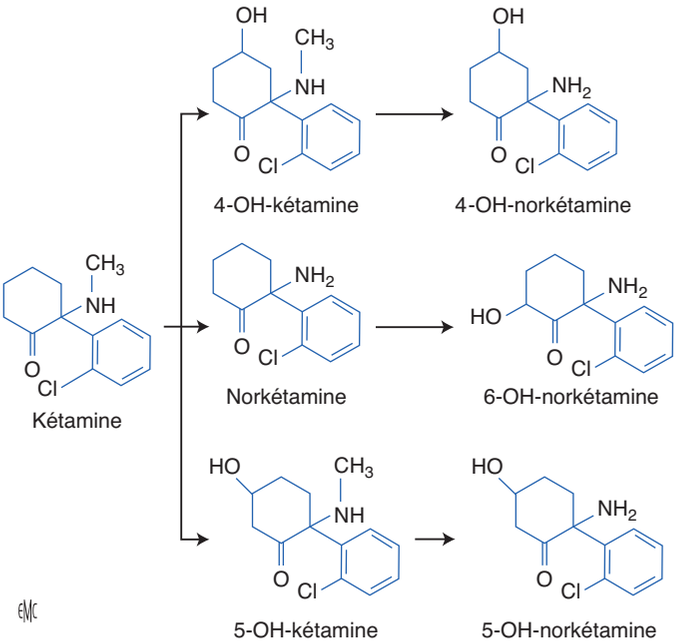

Figure 3. Métabolisme. La kétamine est surtout métabolisée en norkétamine (80 %), elle-même transformée essentiellement en 6-hydroxy-norkétamine (15 %). La voie accessoire passe directement par la transformation de la kétamine en hydroxy-kétamine (5 %).

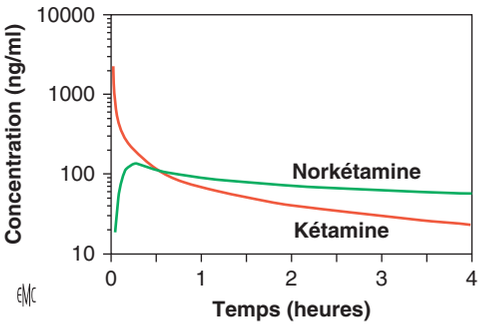

Figure 4. Évolution respectives des concentrations plasmatiques de kétamine et de son principal métabolite, actif, la norkétamine, après un bolus intraveineux. Reproduit avec l'autorisation de la revue *Douleur et analgésie*, Lavoisier.

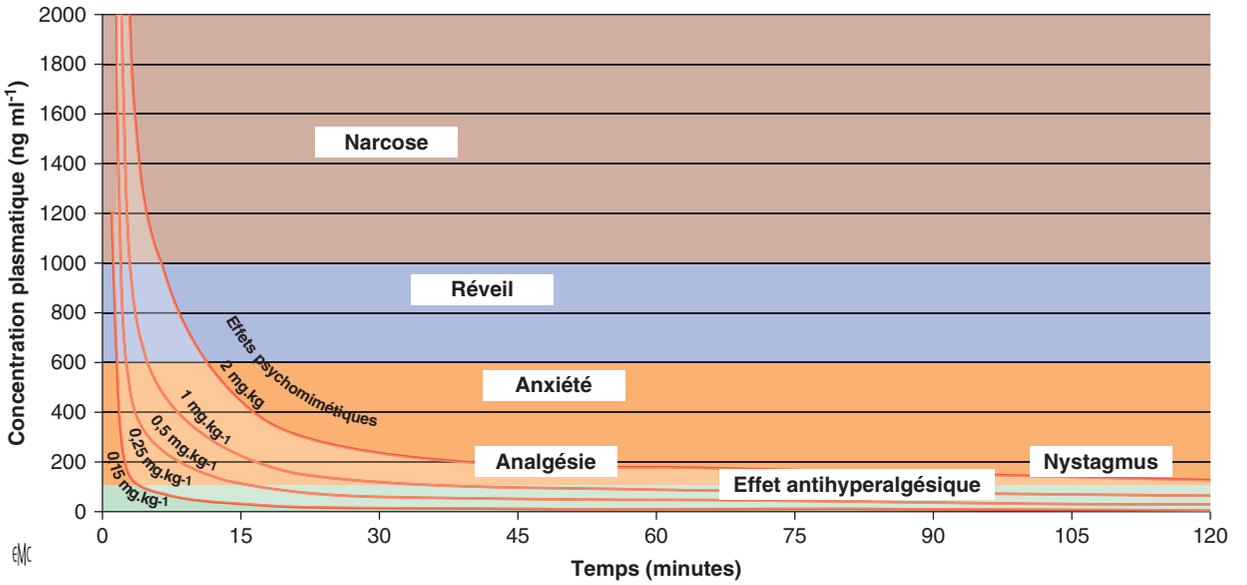

Figure 5. Pharmacodynamie. Correspondance entre les concentrations plasmatiques de kétamine et ses principaux effets. Au-dessus de 1000 ng ml^{-1}, la narcose est assurée et dure environ 10 minutes pour un bolus de 2 mg kg^{-1}. Le réveil survient entre 600 et 1000 ng ml^{-1}, c'est la zone de concentration plasmatique responsable des phénomènes psychomimétiques les plus violents, à éviter (le patient devrait dormir sous l'action d'un agoniste GABA [acide gamma-aminobutyrique]-ergique). La zone d'analgésie se situe entre 100 et 500 ng ml^{-1}, avec des effets psychomimétiques d'autant plus importants que la concentration est élevée. La concentration analgésique idéale se situe entre 100 et 200 ng ml^{-1} (nystagmus typique vers 200 ng ml^{-1}). En deçà de 100 ng ml^{-1}, la kétamine n'assure plus d'effet analgésique mais peut potentialiser l'analgésie morphinique (concentration antihyperalgésique). On ne décèle plus d'effet clinique au-dessous de 20 ng ml^{-1}. Un bolus de 1 mg kg^{-1} assure donc une durée d'analgésie d'un peu plus de 30 minutes seulement.

50 %, délai d'action 5–10 min), intrarectale (biodisponibilité 25 %), pulvérisation locale et per os. Per os, le délai d'action est de moins de 30 minutes et la kétamine se comporte comme une prodrogue : sa biodisponibilité est limitée (10–20 %) par le premier passage hépatique, mais l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique de norkétamine est telle que pour l'analgésie, il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose lorsqu'on passe des voies intraveineuses à per os [12].

Pharmacodynamie

La perte de conscience survient chez la moitié des patients (DE_{50}) pour 0,4 à 0,5 mg kg^{-1} [13]. La DE_{50} pour l'absence de réponse à la stimulation chirurgicale est de 0,66 mg kg^{-1} [14]. L'effet analgésique persiste tant que les concentrations plasmatiques restent supérieures à 100–150 ng ml^{-1} (Fig. 5).

Influence du terrain

Chez les prématurés, la kétamine est très difficilement métabolisée alors que 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 le métabolisme de la kétamine ; les inhibiteurs enzymatiques ont l'effet inverse [15]. Aucune étude n'est disponible chez le cirrhotique.

■ Effets neurophysiologiques

Aspect clinique

Cliniquement, on observe un état cataleptique, dans lequel les yeux restent ouverts, avec un nystagmus latéral caractéristique qui apparaît vers 200 ng ml^{-1}, et conservation des réflexes cornéen et photomoteur, ainsi qu'une relative préservation des réflexes protecteurs des voies aériennes. On observe une hypertonie musculaire et des activités motrices.

La kétamine perturberait la mémorisation dès 70 ng ml^{-1}. Les phénomènes psychomimétiques sont des modifications des perceptions sensorielles, de l'image corporelle, de l'humeur, de la notion de temps, 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 à 200 ng ml^{-1} [5] 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 ne dépendent que de la concentration plasmatique et surviennent aussi lors de l'administration intraveineuse non titrée de doses relativement faibles. Rarement, la kétamine peut être à l'origine d'une *near death experience* (NDE). La kétamine possède des effets antidépresseurs très étudiés depuis les années 2000 [16] et peut donner lieu à une toxicomanie, assez rare.

Anesthésie dite dissociative

Dès les premières expérimentations cliniques à la fin des années 1960, Domino et Corssen, qui ont introduit le terme d'anesthésie dissociative, ont remarqué que la kétamine modifie l'électroencéphalogramme (EEG) d'une façon radicalement différente des agonistes GABAergiques. Le propofol et les anesthésiques volatils halogénés (AVH) en concentrations croissantes abolissent le rythme bêta observé en frontal à l'état d'éveil et font apparaître d'abord un rythme alpha, puis un décalage vers les ondes lentes, delta pour le propofol, delta et thêta pour les halogénés. Finalement, on observe des *burst-suppressions* avant un silence électrique lors du surdosage. La signature EEG spécifique de la kétamine est très différente (Fig. 6) : elle abolit l'activité alpha et induit des ondes thêta, mais aussi des ondes rapides bêta et gamma [17]. Cet aspect actif paradoxal proviendrait du blocage de récepteurs NMDA situés sur des interneurones GABAergiques, ce qui provoque des décharges excitatrices contemporaines, notamment, des rêves induits par les faibles concentrations de kétamine.

Les études en IRM fonctionnelle montrent que le propofol et les halogénés dépriment la cohérence entre les différentes zones corticales, notamment entre les cortex frontal et pariétal [18], et entre le thalamus et le cortex [19]. En revanche, si la kétamine supprime également les connexions frontopariétales [20], paradoxalement, elle active le cortex préfrontal et augmente, d'une façon dose-dépendante, sa connectivité avec certaines zones de l'hippocampe, du cortex cingulaire et de l'insula ; elle active également certaines régions thalamiques [21]. Cette activation est

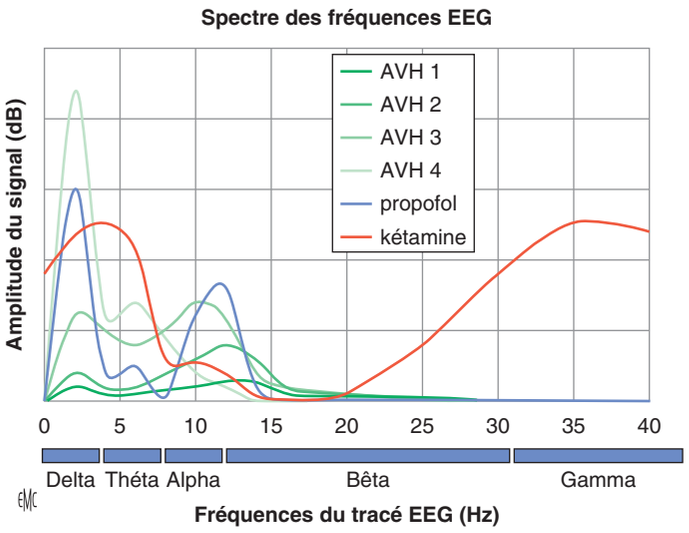

Figure 6. Effets électroencéphalogramme (EEG) des principaux hypnotiques. Alors que des concentrations croissantes d'anesthésiques volatils halogénés (AVH) ou le propofol génèrent des ondes lentes à l'EEG, la kétamine provoque des ondes lentes, mais aussi une bouffée caractéristique d'ondes rapides dans la fréquence bêta-gamma.

contemporaine de la bouffée EEG gamma et d'une augmentation de la transmission glutamatergique, non via les récepteurs NMDA bloqués, mais au travers des canaux acide α-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique (AMPA), au niveau du cortex et du système limbique [22].

En ce qui concerne l'effet analgésique, dans une étude imagerie par résonance magnétique (IRM) chez des volontaires sains, de faibles doses de kétamine (0,15 mg kg^{-1} h^{-1}) diminuaient, de façon dose-dépendante, l'aspect déplaisant de la douleur (55 %) davantage que son intensité (23 %), et parallèlement amoindrissaient l'activation par la douleur de l'aire somatosensorielle secondaire et d'un réseau reliant thalamus, insula, cortex cingulaire antérieur et préfrontal. Or, la partie antérieure du cortex cingulaire a été reliée à la perception émotionnelle de la douleur [23].

Ainsi, il y a bien une dissociation clinique, électrophysiologique et fonctionnelle entre les systèmes thalamo-néocortical et limbique : la kétamine déprime les voies thalamo-néocorticales, mais active le système limbique et déconnecte les afférences affectives et émotionnelles de la perception douloureuse.

Effet sur le monitorage des potentiels évoqués et de la profondeur d'anesthésie

La kétamine 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 intraveineux. Lorsque la kétamine est utilisée en perfusion et associée au propofol ou aux halogénés, certaines études montrent un BIS stable plus élevé de 15 à 20 points que dans le groupe sans kétamine. Parfois, lors d'anesthésies plus profondes, l'injection de kétamine provoque des silences électriques (BSR) et abaisse alors le BIS.

■ 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 action via les récepteurs HCN1 [24] et des interactions complexes avec le système GABAergique. Toutefois, l'antagonisme des récepteurs NMDA est impliqué dans les propriétés les plus spécifiques, effets amnésiants et psychosensoriels, analgésie et potentielle neuroprotection [25].

Récepteurs du glutamate

La kétamine agit principalement en bloquant de façon non compétitive les récepteurs NMDA qui sont une classe de récepteurs au glutamate perméables au calcium. L'influx calcique par ces récepteurs provoque la synthèse de messagers diffusibles, oxyde nitrique (NO) et prostaglandines, qui 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 aboutissent à l'« engrammage » du signal douloureux.

Comme la kétamine se fixe sur le site PCP à l'intérieur du canal, elle est d'autant plus active que le récepteur a été activé (par la douleur ou les morphinomimétiques) et que son canal est ouvert : c'est le principe de « use dependence ». L'affinité de la S(+)-kétamine pour ce site est 3 à 4 fois supérieure à celle de la R(−)-kétamine [27].

Le complément de ce chapitre se trouve dans l'Annexe A [25–36].

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 [37]. Les opioïdes exposent à des phénomènes dose-dépendants [38] aigus et chroniques de tolérance [39] et d'hyperalgésie [40] parfois controversés, qui persistent plusieurs jours. 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 *downregulation* des récepteurs opioïdes (tolérance) et une réponse exacerbée de la transmission nociceptive (hyperalgésie) [41].

Systèmes monoaminergiques

La kétamine, qui inhibe le recaptage de la noradrénaline, de la dopamine et de la sérotonine, renforce les contrôles supraspinaux inhibiteurs descendants [42]. C'est un point capital de son effet analgésique.

Système cholinergique

La kétamine a un effet inhibiteur direct sur les récepteurs cholinergiques, mais elle facilite la libération d'acétylcholine dans l'hippocampe [43]. 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 ; 2 mg kg^{-1} de kétamine diminuent l'ED_{50} de la succinylcholine de 30 %. Elle inhibe les récepteurs nicotiniques centraux [44].

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 [45].

Action sur les 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.

Action sur les canaux sodiques et potassiques

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

Inhibition des récepteurs HCN1 (Hyperpolarization-activated, Cyclic Nucleotide-gated channels)

Les canaux HCN1, de découverte relativement récente, 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. Aux concentrations cliniques, l'isomère S(+) davantage de l'isomère R(−) bloquent en effet le courant entrant activé par l'hyperpolarisation (I*h*) qui contribue au potentiel de membrane neuronal. Par ailleurs, chez la souris knock-out pour le gène des canaux HCN1, l'activité de la kétamine est diminuée.

■ Effet antidépresseur et antisuicidaire

C'est en 1975 qu'il faut rechercher le premier travail expérimental mentionnant un effet antidépresseur de la kétamine [46]. Alors que les antidépresseurs classiques agissent lentement (2–3 semaines) via des mécanismes monoaminergiques, une dose subanesthésique unique de kétamine (0,3–0,5 mg kg^{-1}) entraîne, au cours de la dépression majeure ou du trouble bipolaire, un effet antidépresseur puissant et rapide (moins de 1 heure), qui dure plusieurs jours.

Cet effet provient de mécanismes intracellulaires 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 de récepteurs NMDA sur des interneurones GABAergiques [47] provoque une libération de glutamate, notamment dans le cortex cingulaire antérieur (alors que les concentrations anesthésiques de kétamine la diminuent) et une amélioration de la transmission glutamatergique via les canaux AMPA, nécessaire à l'effet antidépresseur [48].

L'ensemble de ces mécanismes provoque une augmentation de la plasticité synaptique et de la synaptogénèse, et module la connectivité des cortex préfrontal et cingulaire antérieur.

En 2000, Berman et al. réalisent le premier essai contrôlé randomisé [49], et en 2002, Kudoh et al. démontrent que la kétamine améliore l'état postopératoire des patients déprimés [50]. Depuis, plus de 500 articles ont été publiés sur ce thème. La kétamine est désormais proposée comme traitement alternatif aux sismothérapies (ECT) en cas d'épisode dépressif majeur avec risque imminent de passage à l'acte suicidaire [51]. Malgré les dangers potentiels d'une utilisation prolongée, des administrations réitérées (0,5 mg kg^{-1} quotidiens pendant 1 mois) sont efficaces dans le traitement de fond de la dépression. Une forme intranasale de S-kétamine (Spravato®, 28 mg) est actuellement utilisable en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) à l'hôpital en France dans cette indication.

■ Propriétés anti-pro-inflammatoires et immunomodulatrices

Ce chapitre est présent dans l'Annexe B [47, 52–56].

■ Effets cardiovasculaires

À dose anesthésique, la kétamine injectée seule provoque une augmentation de la fréquence (FC) et du débit cardiaques et de la pression artérielle (PA). Les faibles doses purement analgésiques n'ont pratiquement pas d'effet hémodynamique, mais une dose de 0,25 mg kg^{-1} de S-kétamine conserve un effet stimulant cardiovasculaire, qui est aboli par 3 mg kg^{-1} de propofol [57].

Mécanismes centraux

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 qui s'accompagne d'une atténuation du baroréflexe artériel est bloqué par les agents GABAergiques ou les alpha-2 agonistes. Enfin, l'inhibition de courants sodiques dans les neurones parasympathiques du noyau ambigu participe à la tachycardie [58]. Lors des comparaisons cliniques, la stabilité hémodynamique n'était pas différente entre l'étomidate et la kétamine [59, 60].

Effets myocardiques

Les effets directs proviennent du blocage de canaux sodiques, calciques et NMDA cardiaques. In vitro, la kétamine protège le myocarde ischémique de la surcharge calcique [61]. Elle exerce un effet inotrope négatif très modéré sur le cardiomyocyte humain [62]. Ainsi, 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 [63]. Lors d'inductions pour pontage aortocoronaire (2 mg kg^{-1}), où elle augmente les résistances périphériques et dans une moindre mesure, pulmonaires, elle préserve mieux la PA que le propofol sans entraîner de modifications du segment ST ni d'élévation de la troponinémie [64].

Toutefois, chez des patients de réanimation, elle diminuait la contractilité dans la moitié des cas, avec baisse du débit cardiaque et de la PA pour un tiers d'entre eux [56].

Effets rythmiques

La kétamine augmente la période réfractaire relative et possède un faible pouvoir anti-arythmique [2].

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 [65].

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 marquée des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) [2]. Ces effets sont la résultante d'effets systémiques et d'effets vasodilatateurs directs. Lors d'inductions (2 mg kg^{-1}) pour remplacement de valve mitrale, les RVP étaient multipliées par trois et la kétamine diminuait légèrement le volume systolique, mais l'augmentation de fréquence permettait le maintien du débit cardiaque [66]. La kétamine reste toutefois appropriée pour l'induction des enfants porteurs de cardiopathies cyanogènes.

Kétamine et fonction respiratoire

Hématose

La kétamine produit en général une stimulation ventilatoire, avec une augmentation de la ventilation minute (VE) par le biais d'une augmentation de la fréquence respiratoire, mais sur certains terrains, des cas d'apnées ont été observés, particulièrement en cas d'injection rapide ou de fortes doses (nourrissons déshydratés, patients âgés, insuffisants respiratoires) [67]. À l'inverse des autres hypnotiques, elle augmente le tonus des muscles respiratoires, la contractilité diaphragmatique et la CRF (capacité résiduelle fonctionnelle) [68] et préserve ainsi la PaO_2. En effet, au contraire des AVH, elle n'entraîne ni atélectasies ni augmentation du shunt pendant l'anesthésie en ventilation spontanée (VS). Toutefois, l'espace mort (V_d/V_T) et la $PaCO_2$ augmentent [69].

Perméabilité des voies aériennes supérieures

Lors d'une 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 [70].

Réflexes protecteurs des voies aériennes supérieures

À la dose de 1 mg kg^{-1} en intraveineux, la kétamine protège partiellement du risque d'inhalation par rapport au diazépam, au propofol ou à des concentrations sub-hypnotiques d'AVH [71]. Bien que préservant la tonicité des muscles et les réflexes pharyngolaryngés, elle ne dispense pas d'une intubation et d'une manœuvre de Sellick si l'estomac est plein.

Kétamine et réactivité bronchique

Anesthésique de choix chez l'asthmatique, la kétamine exerce un effet bronchodilatateur plus puissant que le propofol, comparable à celui des AVH et bloque expérimentalement le bronchospasme [72]. Les mécanismes d'action impliquent des effets anti-inflammatoires et des effets centraux et périphériques résumés dans la Figure 7. Toutefois, les faibles doses semblent inefficaces et une étude Cochrane n'a pas pu conclure définitivement à l'utilité de la kétamine dans l'asthme [73].

Hypersécrétion et réactivité laryngée

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

Kétamine et encéphale

La kétamine, censée provoquer une vasodilatation cérébrale et une élévation de la pression intracrânienne (PIC), est restée longtemps contre-indiquée en cas d'hypertension intracrânienne (HIC), mais ce dogme a été largement reconsidéré depuis 15 ans [74]. 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 [75].

Kétamine et hémodynamique cérébrale

La kétamine n'a pas d'effet direct sur les vaisseaux cérébraux [76] et les variations observées de débit sanguin cérébral (DSC) résultent des augmentations de $PaCO_2$ et de pression artérielle moyenne (PAM). Les études qui montraient des élévations de PIC sous kétamine avaient été effectuées sur des animaux en VS, alors que chez les animaux ventilés (VC), la kétamine diminue la PIC [77]. 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 bloquées par l'administration d'un agoniste GABAergique [78]. Chez des traumatisés crâniens ou des patients neurochirurgicaux en VC, sédatés par le propofol ou l'isoflurane, la kétamine provoque une diminution de PIC et de consommation d'oxygène cérébrale ($CMRO_2$) avec une préservation de l'autorégulation et du couplage entre débit et métabolisme cérébraux [79]. 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) et semble actuellement un choix rationnel chez le traumatisé crânien en état de choc hémorragique [74]. 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 agents vasopresseurs par rapport à une sédation à base de morphinomimétiques.

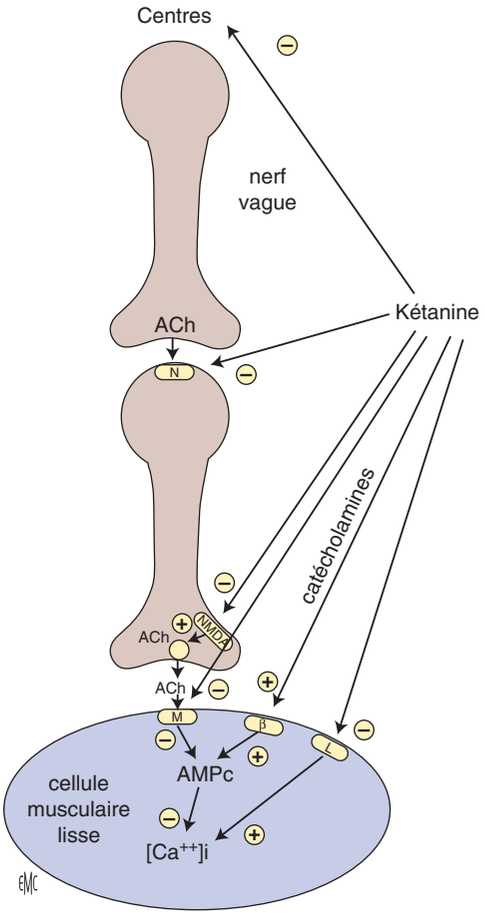

Figure 7. Effets bronchodilatateurs de la kétamine. Une fibre musculaire lisse bronchique a été représentée, ainsi que son innervation vagale et les principaux récepteurs à sa surface. La kétamine inhibe la commande centrale et la transmission nicotinique au niveau ganglionnaire. Par le biais de l'augmentation des catécholamines circulantes, la kétamine favorise l'augmentation de l'AMPc dans la cellule (alors que son action directe serait plutôt inverse), donc la diminution de la concentration calcique intracellulaire. Elle diminue la libération d'acétylcholine 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.

Kétamine et épilepsie

L'inhibition des récepteurs NMDA confère à la kétamine des propriétés antiépileptiques. À partir des années 1980, elle a pu être utilisée pour le traitement d'états de mal épileptiques, lorsque

les thérapeutiques de référence avaient échoué [80]. 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, 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 [81]. L'hypoxie cérébrale provoque une augmentation du glutamate extracellulaire, libéré des cellules lésées, qui n'est plus extrait de la synapse. Par ailleurs, l'ischémie conduit à la synthèse de polyamines. L'ion Ca^{2+} active alors de nombreuses enzymes (cf. Fig. A.6) 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 [82]. Toutefois, la kétamine est moins efficace que le MK-801 et n'exerce des propriétés neuroprotectrices chez le rat qu'à forte dose.

Kétamine et dysfonction cognitive postopératoire

Certains travaux ont rapporté une diminution de la confusion postopératoire chez des patients ayant reçu de la kétamine pendant la période opératoire. Une première étude chez deux groupes de 29 patients ayant bénéficié d'une circulation extracorporelle (CEC) avait montré en 2009 que le groupe qui avait reçu 0,5 mg kg^{-1} de kétamine en peropératoire avait subi dix fois moins d'épisodes confusionnels (3 vs 31 %) que le groupe contrôle. Cependant, l'étude PODCAST consécutive, qui avait randomisé trois groupes de plus de 200 patients, n'avait pu confirmer ce résultat. Elle avait en revanche démontré l'inefficacité d'un bolus unique, y compris de 1 mg kg^{-1}, à diminuer la douleur postopératoire et la consommation de morphine [83]. Toutefois, une méta-analyse récente de six études randomisées penchait pour un effet protecteur de la kétamine, plus à distance, vis-à-vis de la dysfonction cognitive postopératoire, potentiellement attribuable à la diminution de la neuro-inflammation [84].

■ Réactions adverses

Allergie

Les réactions allergiques à la kétamine, connues depuis les années 1970, sont excessivement rares. Quelques cas ont été publiés, dont un seul, récent, de choc anaphylactique [85].

Neurotoxicité

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

Hépatotoxicité

Des cas de dilatations biliaires avec cholestase non obstructive ont été rapportés chez 10 % de toxicomanes à la kétamine [86], mais également lors de traitements prolongés, notamment de douleurs chroniques [87]. Des défaillances hépatiques aiguës, exceptionnelles, ont été observées chez des brûlés. La surveillance du bilan hépatique est donc indispensable lors de tout traitement prolongé 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, essentiellement rencontrés en Extrême-Orient [88]. Initialement décrite comme la survenue de cystites ulcérantes, cette atteinte urinaire concerne également le haut appareil, avec des atteintes urétérales et 15 % d'hydronéphroses. Un infarctus rénal a été décrit [89]. Les mécanismes invoqués sont une atteinte inflammatoire de contact, une atteinte dysimmunitaire, des lésions d'apoptose urothéliale induites par un mécanisme purinergique [90].

■ 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

Ce sous-chapitre est détaillé dans l'Annexe C [59, 67, 91, 92].

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'hypertension artérielle et d'hyperthyroïdie non équilibrées ou en cas d'anévrisme. Dans ces cas, l'administration de doses 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 prudente, en commençant par des bolus intraveineux de 2 à 5 mg [93].

Depuis une quinzaine d'années, la neurotraumatologie n'est définitivement plus une CI [74]. De même, la kétamine n'est pas contre-indiquée en cas d'épilepsie.

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

Maladies rares

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 incidents cliniques, mais la constatation éventuelle d'anomalies biologiques [94]. La kétamine peut être utilisée avantageusement chez le patient parkinsonien.

■ Utilisation pratique de la kétamine en anesthésie

Posologie pour la narcose

La dose habituelle de 2 mg kg^{-1} en intraveineux procure une narcose d'environ 10 minutes à l'issue desquelles peut être réinjectée une demi-dose. Pour les interventions prolongées, une perfusion (2,5 mg kg^{-1} h^{-1}) est souhaitable.

En cas d'instabilité hémodynamique, l'utilisation de la kétamine ne dispense pas d'un apport de vasopresseur et il ne faut pas dépasser 1 mg kg^{-1} sous peine de risquer un désamorçage brutal si les réserves en catécholamines sont épuisées, voire un arrêt cardiaque, exceptionnel [95].

Chez l'enfant entre 3 à 18 mois, la dose est plutôt de 3 mg kg^{-1}.

Tableau 1.
Trois régimes posologiques pour l'utilisation périopératoire de la kétamine.

Schéma	Catégorie	Bolus (mg kg^{-1})	Perfusion (mg kg^{-1} h^{-1})	Concentration plasmatique (ng ml^{-1})	Remarques
Analgésique					
Doses subanesthésiques	Vis-à-vis de la douleur aiguë ou chirurgicale	0,5–1	0,5	200–300	Effets psychomimétiques Sédation très marquée
Préventif					
Doses intermédiaires	Effet analgésique présent mais moindre	0,25–0,5	0,2–0,3	100–150	Sédation moins marquée. Effets psychiques rares
Antihyperalgésique					
Doses très faibles Proposées pour le postopératoire	Pas d'effet analgésique direct, association aux morphiniques	0,07–0,15	0,05–0,15	20–100	Peu d'effets secondaires Moins efficace en dehors de certains contextes

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 est recommandée.

Anesthésie en ventilation spontanée avec l'association kétamine–propofol

Pour la réalisation itérative d'un geste court chez un patient à jeun, une anesthésie en VS évite les intubations trachéales répétées et les périodes de jeûne postopératoire associées. La kétamine peut être avantageusement associée au propofol ; leur association est additive [96]. Certains l'utilisent dans une même seringue (kétofol). Le propofol atténue les effets hémodynamiques et surtout psychiques de la kétamine, la kétamine modère les effets hypotenseurs et dépresseurs respiratoires du seul propofol.

Peu de praticiens savent qu'un bolus intraveineux de kétamine de seulement 5 mg peut parfois entraîner des effets psychomimétiques prohibitifs. C'est pourquoi la kétamine doit être titrée avec précaution, parfois en débutant avec seulement 2 mg, les bolus pouvant ensuite être augmentés à 5 puis 10 mg et, seulement lorsque l'administration de propofol a débuté, de 0,25 à 0,5 mg kg^{-1} en fonction des réactions du patient ou des augmentations de fréquence cardiaque. L'incrémentation peut être rapide, dans la mesure où l'effet attendu survient dans un délai de 1 minute environ. Le propofol est titré en fonction de la réponse psychique et de la fréquence respiratoire, en se gardant d'une bradypnée.

OFA (*opioid free anesthesia*) en ventilation contrôlée

Anesthésie sans morphiniques associant seulement propofol–kétamine

Pour des gestes lourds dans un contexte d'exception, on peut utiliser une anesthésie exclusivement intraveineuse (TIVA) qui permet de se passer de morphiniques et d'halogénés : 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 en perfusion à doses dégressives ou en anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) et par la kétamine en perfusion ou en bolus à raison d'environ 2,5 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 [97].

Association à la lidocaïne et aux alpha-2 agonistes

De nombreux protocoles d'OFA ont été proposés récemment. Nous prendrons l'exemple de celui que nous utilisons à l'hôpital Cochin à Paris. L'anesthésie commence par l'administration de clonidine (1–2 µg kg^{-1}) si le patient n'a pas de trouble conductif. La kétamine (0,5 mg kg^{-1}) est administrée 15 secondes avant l'injection de propofol pour éviter la douleur. L'injection de curare a lieu dès la perte de conscience. Un bolus de lidocaïne (1,5 mg kg^{-1}) est administré 1 minute avant l'intubation trachéale. La narcose est entretenue par un halogéné ou du propofol en AIVOC. L'entretien de l'analgésie est assuré par une perfusion de lidocaïne (2 mg kg^{-1} h^{-1}) et de kétamine (0,25 mg kg^{-1} h^{-1}) jusqu'à l'extubation. Kétamine et lidocaïne, qui ont une action synergique, peuvent être associées dans la même seringue [98]. Un schéma possible associe deux ampoules de kétamine (5 ml, 10 mg ml^{-1}) à quatre ampoules de lidocaïne (10 ml, 20 mg ml^{-1}), soit 50 ml à la vitesse de 0,1 ml kg^{-1} h^{-1}. Certaines équipes poursuivent la perfusion à demi-dose pendant 24 heures, ce qui suppose l'administration sur une voie dédiée disposant d'une valve anti-retour et une formation de l'équipe infirmière en raison des risques d'accident en cas de bolus de lidocaïne.

■ Analgésie postopératoire

L'agression chirurgicale des tissus et l'exposition aux dérivés de la morphine qui ouvrent les canaux NMDA aboutissent aux tableaux d'allodynie et d'hyperalgésie. L'association aux opioïdes de kétamine à faibles doses (Tableau 1) permet une meilleure analgésie, une épargne morphinique d'environ 40 % et de moindres effets indésirables.

À ces doses faibles, l'augmentation de la FC et de la PA sont minimes et la sédation modérée, sans altération des fonctions cognitives, ni hallucinations ou cauchemars [39]. En cas d'OFA, l'incidence des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) et de la rétention urinaire semble plus rare.

Des compléments, en particulier bibliographiques, sont présents dans l'Annexe D pour les trois sous-chapitres suivants [35, 36, 38, 40, 83, 99–119].

Analgésie préventive

Le travail de De Kock et al. démontre que l'utilisation peropératoire de kétamine en perfusion peut diminuer l'incidence et l'intensité des douleurs postopératoires persistantes (DPCP) jusqu'au sixième mois après une chirurgie lourde [36]. Dans les études où la kétamine diminue la fréquence des DPCP, la concentration plasmatique est en général double de celles où la kétamine s'est révélée inefficace, mais cette constatation a des exceptions, et dans certaines chirurgies, la kétamine semble moins efficace.

Administration en perfusion continue

Un objectif secondaire de l'étude PODCAST a démontré que l'injection d'un bolus isolé de kétamine (0,5 ou 1 mg kg^{-1}) ne parvenait à diminuer ni la douleur, ni la consommation de morphine postopératoires. Les études qui ont retrouvé une analgésie préventive (plusieurs mois après l'intervention) ont toutes employé une

perfusion de kétamine en relais du bolus initial qui ne procure qu'une analgésie de moins de 30 minutes. Il est ainsi préférable d'administrer une perfusion continue, à la seringue électrique (cf. Fig. D.1), une alternative controversée étant l'administration dans la seringue de PCA (*patient-controlled analgesia*).

Dans le travail de Zakine et al., la qualité de l'analgésie et l'épargne morphinique étaient meilleures si la perfusion était prolongée de 24 à 48 heures en postopératoire (en diminuant la dose par deux le 2e jour).

Administration en PCA

Un mélange de kétamine et de morphine dans la même seringue reste stable pendant 24 heures. Dans ce cas, des bolus de 2 à 3 mg de kétamine par milligramme de morphine semblent l'idéal.

Traitement de la douleur aiguë en SSPI

La kétamine est désormais également utilisée pour des douleurs aiguës résistantes à la morphine [120] en salle de surveillance post-interventionnelle (mais aussi dans les services d'urgence), ce qui est formalisé notamment dans le consensus publié conjointement par l'American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, l'American Academy of Pain Medicine et l'American Society of Anesthesiologists (ASA) en 2018 [9]. Dans cette indication, 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 par minute.

Voies d'administration alternatives

Par voie nasale, 0,5 à 1 mg kg^{-1} (et jusqu'à 6 mg kg^{-1}, moitié moins pour la S[+]-kétamine) permettent une diminution de l'EVA en une dizaine de minutes, jusqu'à 50 % de diminution en 1 heure, sans effets psychiques notables. Utilisée seule en péridural (sans adjuvant), 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 [121]. La voie caudale semble intéressante. L'administration intrathécale de kétamine (1–10 mg j^{-1}), en principe contre-indiquée, peut être utilisée à titre compassionnel chez des patients en stade terminal de cancer [122].

Conduite pratique de l'analgésie postopératoire

Dans une optique d'analgésie préventive, on peut proposer le schéma suivant :

- bolus de 0,5 mg kg^{-1} suivi d'une perfusion de 0,25 mg kg^{-1} h^{-1}. Ces doses utilisées dans l'étude de De Kock en 2001 [41] correspondent à une concentration plasmatique de 140 ng ml^{-1} ;
- le bolus est administré soit à l'induction et, dans ce cas, 15 secondes seulement avant le propofol, dont il diminue la douleur à l'injection, pour éviter les désagréments d'un état dissociatif, soit après l'induction ;
- la perfusion peut être arrêtée à la fin de l'intervention (mais l'extubation reste possible si la perfusion a été poursuivie) ;
- certaines équipes poursuivent en effet la perfusion pendant 24 ou 48 heures (0,12 mg kg^{-1} h^{-1} pendant 24 heures puis 0,06 mg kg^{-1} h^{-1}), en parallèle à la morphine administrée en PCA ;
- une alternative éventuelle est l'administration postopératoire de la kétamine en PCA, en administrant des doses de kétamine en bolus de 2 à 3 mg par milligramme de morphine.

■ Douleur chronique

Ce chapitre est traité dans l'Annexe E [8, 12, 87, 88, 123–126].

■ L'arrivée en France de la S-kétamine

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, lévogyre, et deux fois plus que le racémique.

Provoquant moins d'effets secondaires [127], la S(+)-kétamine est disponible en Allemagne (Kétanesth®), aux Pays-Bas (Esketiv®) et dans d'autres pays européens comme l'Autriche, l'Italie, plusieurs pays scandinaves. Elle a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en mai 2019. 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 PA et de la fréquence cardiaque. Dans la plupart des cas, la S(+)-kétamine 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 [128], effets cognitifs et psychomimétiques moins problématiques. En effet, la S(+)-kétamine possède une clairance supérieure d'un tiers à celle de l'isomère R(−) [10]. 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 est un agent anesthésique qui bénéficie d'un index thérapeutique élevé. Son principal inconvénient reste son impact en termes d'effets psychomimétiques qui peuvent toutefois être gérés si les praticiens apprennent à la titrer avec prudence et à la combiner avec le propofol. L'arrivée en France de l'énantiomère dextrogyre, qui vient d'obtenir une AMM, pourrait dans ce domaine modifier la donne.

Son utilisation pour l'analgésie postopératoire s'est considérablement développée ces 20 dernières années. Toutefois, si la majorité des médecins anesthésistes l'utilisent désormais, son emploi ne devrait plus se limiter au bolus de 15 mg systématiquement injecté à l'induction anesthésique. Cette pratique obsolète est le plus souvent inefficace en termes d'analgésie postopératoire ou de réduction des besoins en morphiniques. Dans la chirurgie douloureuse, pourvoyeuse de DPCP ou sur les terrains particuliers des malades douloureux chroniques ou addicts aux opioïdes, la kétamine devrait être utilisée selon les recommandations de la SFAR, c'est-à-dire sous la forme d'une perfusion peropératoire. Son intérêt dans le cadre de l'OFA en vue de diminuer l'hyperalgésie induite par les opioïdes ou les complications respiratoires des morphiniques chez les patients victimes de syndromes d'apnée obstructive du sommeil fera certainement l'objet de nombreux travaux dans les années qui viennent.

De nouvelles indications se sont peu à peu dégagées et commencent à être encadrées par des recommandations consensuelles, comme le traitement de douleurs aiguës ou chroniques rebelles aux morphinomimétiques, ou l'utilisation dans les dépressions réfractaires. Son intérêt pour la sédation en réanimation et dans les soins palliatifs semblent également promis à un avenir.

Déclaration de liens d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

■ Annexe A. Récepteurs du glutamate

Amino-acide le plus abondant du système nerveux central (SNC), le glutamate (Fig. A.1) intervient dans la croissance neuronale, la transmission et la plasticité synaptique, la mémorisation,

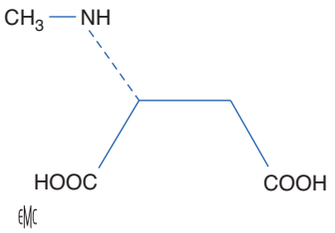

Figure A.1. Glutamate. 8

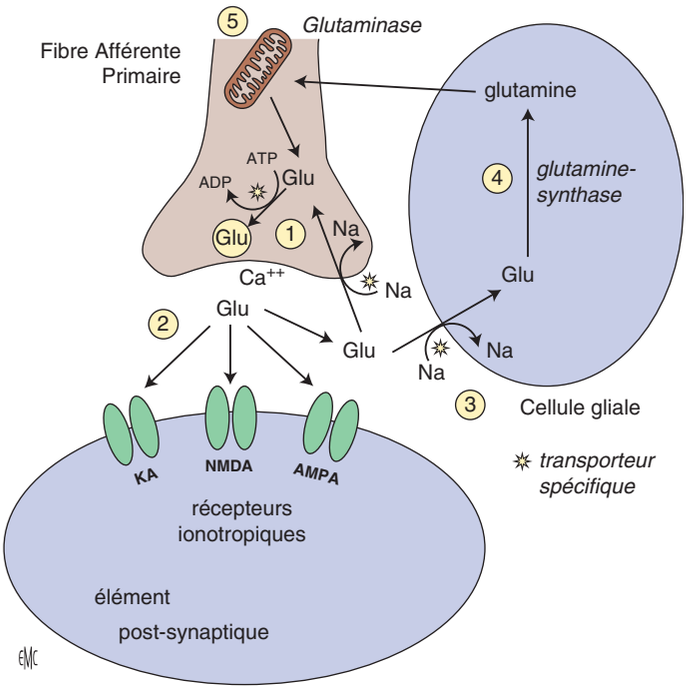

Figure A.2. Synapse glutamatergique tripartite. La synapse est composée d'une terminaison nerveuse, du corps d'un second neurone et d'une cellule gliale. Le glutamate est pris en charge et concentré dans les vésicules par un mécanisme adénosine triphosphate (ATP)-dépendant hautement spécifique (1). Lorsque la terminaison nerveuse est dépolarisée, le glutamate vésiculaire est libéré dans la fente synaptique par un mécanisme calcium-dépendant et exerce ses effets post-synaptiques par l'intermédiaire des familles distinctes de récepteurs (2). Il est ensuite éliminé de la fente synaptique par un transporteur sodium-dépendant, également très spécifique, localisé sur les neurones, mais aussi sur les cellules gliales (3) à l'intérieur desquelles il est converti en glutamine par la glutamine-synthétase (4). L'inactivation du glutamate permet à la neurotransmission d'être efficace et ponctuelle et évite la désensibilisation des récepteurs et les lésions cellulaires. La glutamine est recyclée dans les terminaisons nerveuses où elle est transformée en glutamate par la glutaminase mitochondriale activée par le phosphate (5).

la pensée, mais aussi lorsque les capacités de clairance astrogliale sont dépassées [28], dans des processus pathologiques (excitotoxicité) 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. Lorsque la terminaison nerveuse est dépolarisée, le glutamate vésiculaire est libéré dans la fente synaptique par un mécanisme calcium-dépendant. Il est ensuite recapté par les transporteurs des astrocytes où il est converti en glutamine qui est recyclée (synapse tripartite, Fig. A.2).

C'est un agoniste mixte qui active plusieurs classes de récepteurs (ionotropiques et métabotropiques) sur une même cellule et sur les éléments pré- et post-synaptiques. Les récepteurs métabotropiques, pré- et postsynaptiques, sont couplés à différentes protéines G qui régulent les fonctions neuronales et astrocytaires. Les récepteurs ionotropiques sont des récepteurs-canaux cationiques activés par un ligand, identifiés par leur agoniste de

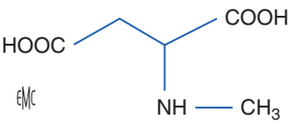

Figure A.3. NMDA (N-méthyl-D-aspartate).

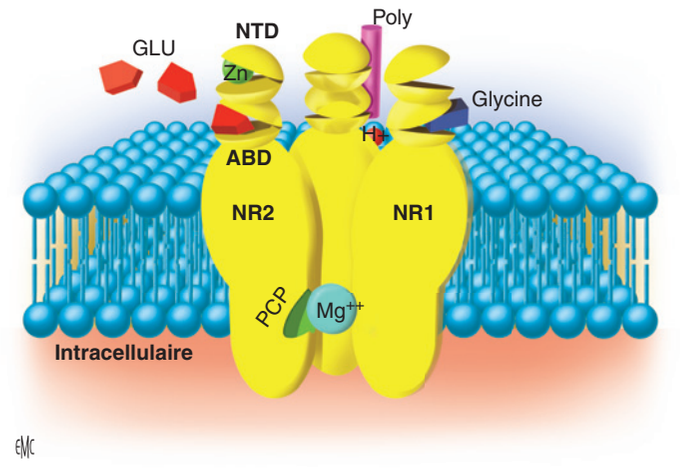

Figure A.4. Récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ancré dans la membrane (bleu-ciel), le récepteur NMDA est associé à un canal sélectif pour les cations. Il est constitué de quatre sous-unités qui comportent chacune quatre domaines transmembranaires (dont un segment M2 qui constitue le canal), un domaine N-terminal (*N-terminal domain* NTD), et un site de liaison des co-agonistes (*agonist-binding domain* ABD) qui ont une forme rappelant un coquillage. Le site de liaison du glutamate (polyèdre rouge) activé sélectivement par le NMDA réside sur une unité NR2, le site de la glycine (polyèdre bleu foncé) sur une unité NR1. Il y a par ailleurs des sites de modulation par les polyamines (cylindre magenta), le zinc (sphère verte) et les protons (sphère rouge). Lorsque les agonistes n'occupent pas les sites de liaison, le canal est fermé et lorsque la membrane est normalement polarisée, il est obstrué par un ion Mg^{2+} (sphère bleu-ciel), même en présence de glutamate.

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 (AMPA) et les récepteurs au kainate (KA), perméables au sodium, sont impliqués dans la transmission glutamatergique rapide. Les récepteurs NMDA sont spécifiquement activés par le N-méthyl-D-aspartate (Fig. A.3).

Récepteurs NMDA

Les récepteurs NMDA (Fig. A.4) sont des multimères hétéromériques perméables au calcium, ancrés dans la membrane par la protéine PSD-95 (*Postsynaptic density* 95). Deux phosphoprotéines attachées à l'unité NR1 par la protéine Yotiao [29] modulent en sens inverse la phosphorylation du récepteur : une protéine kinase AMPc dépendante (PKA) et une protéine phosphatase de type I (PP1) [30]. On décrit des récepteurs NMDA post-synaptiques, impliqués dans la trophicité et la survie neuronale, et des récepteurs extrasynaptiques, qui ne sont activés que par des concentrations élevées de glutamate et plutôt impliqués dans l'excitotoxicité [28].

Le site de liaison au glutamate sur l'unité NR2 et un site pour une molécule co-agoniste sur NR1 (glycine pour les récepteurs extrasynaptiques ou D-sérine pour les récepteurs post-synaptiques) doivent être occupés simultanément pour activer le récepteur, mais cette condition n'est pas suffisante. Le récepteur est simultanément activé par les co-agonistes et par la dépolarisation (on le qualifie de détecteur de coïncidence) [28] : au potentiel membranaire de repos, c'est-à-dire lorsque la membrane est normalement polarisée, des ions Mg^{2+} obstruent le canal du récepteur (bloc magnésien voltage-dépendant), même si les co-agonistes sont liés à leurs sites.

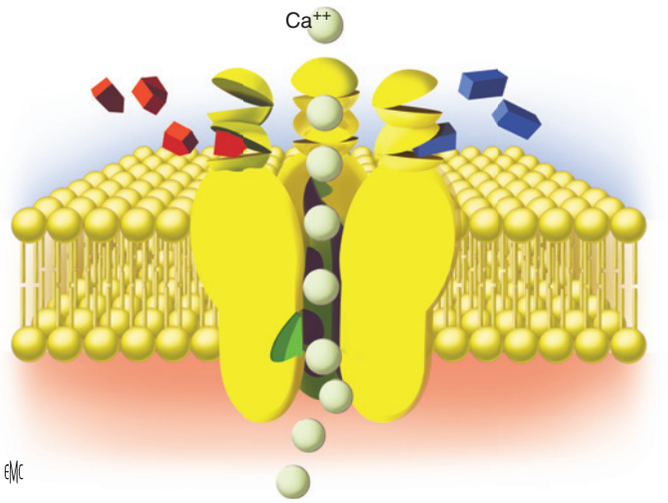

Figure A.5. Ouverture du canal N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Une dépolarisation membranaire (phospholipides représentés en jaune) provoque le départ de l'ion Mg^{2+} (bloc voltage-dépendant) et autorise un influx calcique (sphères blanches) si les co-agonistes occupent leur site de liaison.

En cas de dépolarisation neuronale provoquée par l'influx sodique via les récepteurs AMPA et KA, les forces électrostatiques négatives qui attiraient l'ion Mg^{++} s'effondrent et le cation est expulsé [31], ce qui autorise un influx calcique proportionnel à la dépolarisation (Fig. A.5).

Ce phénomène provoque la synthèse de messagers diffusibles, 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 d'un site de liaison des polyamines, bloqué par des « antagonistes des polyamines » comme l'ifenprodil, potentialise l'ouverture du canal [32]. L'ion zinc Zn^{2+} co-libéré avec le glutamate, de même que les ions H+ participent à la régulation (l'alcalose facilite l'ouverture du canal).

Interactions des récepteurs du glutamate

La transmission glutamatergique joue un rôle crucial dans les fonctions sensorielles et motrices, les fonctions cognitives corticales et limbiques. 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 l'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, via l'expulsion du magnésium, l'ouverture des récepteurs NMDA. Le fonctionnement des récepteurs NMDA est par ailleurs modulé par une protéine kinase C activée par les récepteurs métabotropiques. Ces derniers remplissent de nombreuses fonctions régulatrices selon le sous-type de récepteur ou la cellule concernée (Fig. A.6).

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 la LTP (*long-term potentiation*) et le *wind-up* (amplification de la réponse à une stimulation répétée ou somation temporelle) qui sont contrecarrés par les antagonistes des récepteurs NMDA [33].

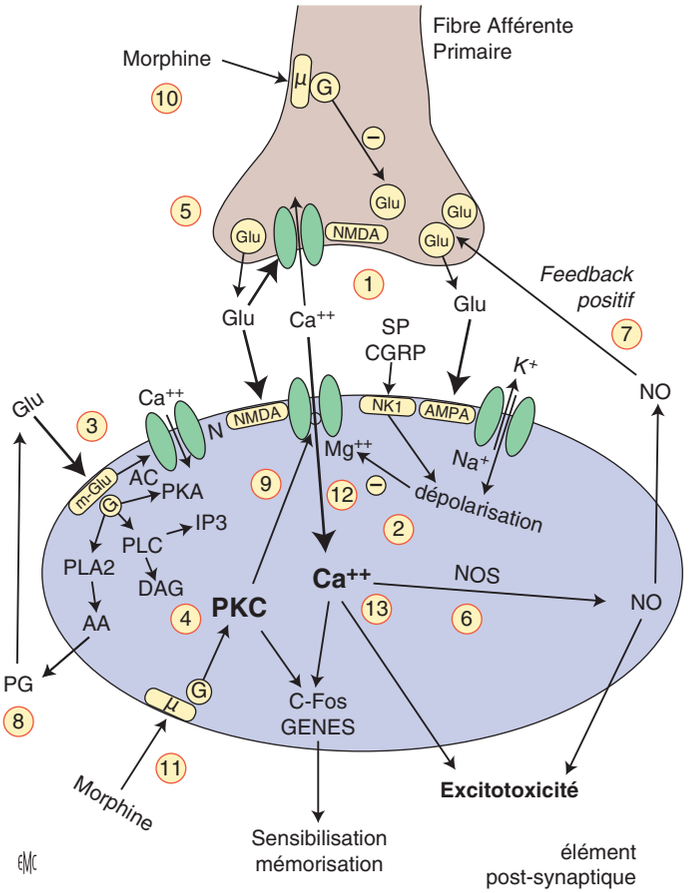

Figure A.6. Rôle et interaction des récepteurs du glutamate. (1) Les fibres afférentes primaires (FAP) activent les récepteurs AMPA et les récepteurs aux neurokinines (SP et CGRP). La dépolarisation lève le bloc magnésien du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). (2) Des récepteurs kainate (KA) présynaptiques atténuent la libération de glutamate. (3) En fonction du type de leur protéine G, les récepteurs métabotropiques remplissent plusieurs fonctions : (a) activation d'une phospholipase C qui hydrolyse le phosphatidyl - inositol en inositol - triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG). L'IP3 est un second messager qui libère du calcium à partir de stocks intracellulaires. (b) libération d'acide arachidonique (AA) sous l'action de la phospholipase A2 (PLA2) et synthèse de prostaglandines (PG) ; (c) augmentation du taux d'AMPc intracellulaire qui influence l'activité de la protéine kinase A (PKA), par le biais d'une adénylate-cyclase (AC) ; (d) ouverture d'un canal calcique de type N. (4) La synthèse de DAG active, comme le calcium, une protéine kinase C (PKC). (5) Certains récepteurs métabotropiques qui modulent le degré de dépolarisation de l'élément présynaptique peuvent subir une désensibilisation. (6) L'influx calcique active une NO-synthase neuronale (NOS) calmoduline dépendante et la production de monoxyde d'azote (NO). (7) Le NO rétrodiffuse vers l'élément présynaptique où il augmente la libération de glutamate, un des mécanismes centraux de la *long-term potentiation* (LTP). (8) Les PG joueraient également un rôle dans la LTP. (9) La PKC active la cascade de la tyrosine kinase de type Src et module (*up-regulation)* le fonctionnement du canal NMDA. (10) Les opioïdes diminuent la libération présynaptique de neurotransmetteurs, glutamate et substance P. (11) la protéine G du récepteur μ active dans le même neurone l'isoforme γ de la PKC qui provoque la désensibilisation du récepteur μ et la phosphorylation du récepteur NMDA. (12) Celle-ci augmente la probabilité d'ouverture du canal et permet la levée du bloc magnésien malgré la polarisation de la membrane. (13) 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).

Mécanisme d'action des antagonistes NMDA

La kétamine inhibe le récepteur NMDA dès la concentration de 1 μM. Les AVH, le protoxyde d'azote ou le xénon inhibent ce récepteur de façon moindre.

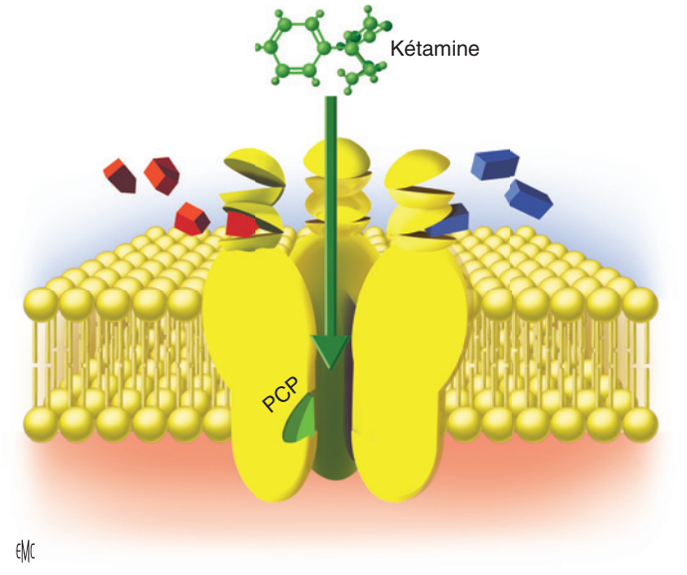

Figure A.7. Blocage non compétitif du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) par la kétamine. La molécule de kétamine inactive le canal en se fixant sur le site phencyclidine (PCP), intracanalaire (représenté en vert) (C), ce qui suppose que le canal est ouvert (*use-dependence*).

La kétamine, inhibiteur non compétitif du glutamate, se lie au site PCP du récepteur NMDA, qui couvre partiellement le site intracanalaire de fixation du magnésium (Fig. A.7) [25] et serait le site d'action de peptides endogènes nommés endopsychosines [34]. L'affinité de la S(+)-kétamine pour ce site est 3 à 4 fois supérieure à celle de la R(−)-kétamine [27]. 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 [35]. Le fait que le mode d'action principal est la fixation intracanalaire de la kétamine (« comme un pied dans l'entrebâillement d'une porte ») explique que l'inhibition est d'autant plus efficace que le canal NMDA est ouvert, c'est le concept fondamental de *use-dependence* [36].

■ Annexe B. Propriétés anti-pro-inflammatoires et immunomodulatrices

La kétamine diminue la mortalité dans plusieurs modèles de sepsis [52]. Dans une étude de chirurgie chez le rat, elle préservait mieux l'activité *natural killer* que le fentanyl, et les rats qui avaient reçu de la kétamine étaient affligés de moins de métastases [53].

Elle diminue l'agression pulmonaire, l'HTAP 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 [54].

Dans une étude randomisée où une technique d'OFA était évaluée pour des pontages coronaires sous CEC, les taux d'interleukines (IL) 6 et 8 pro-inflammatoires étaient diminués par trois alors que l'IL-10 anti-inflammatoire augmentait d'un même facteur dans le groupe S(+)kétamine (1–3 mg kg^{-1} en bolus puis 2–3 mg kg^{-1} h^{-1} en perfusion) par rapport au groupe qui recevait du sufentanil [55]. En revanche, dans une autre série de pontages (sans CEC) où la kétamine était utilisée à faible dose (bolus unique de 0,5 mg kg^{-1}), aucun effet anti-inflammatoire n'était observé [47].

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 lipopolysacharide par les *Toll-like* récepteurs, de l'inhibition du TNF alpha et du facteur NFkappaB. Les récepteurs NMDA pourraient être concernés, ainsi que certains récepteurs purinergiques (A2a) impliqués dans la régulation de la réponse inflammatoire [56]. L'ensemble de ces propriétés anti-pro-inflammatoires interviendrait dans les effets antihyperalgésiques de la molécule et dans la diminution de la dysfonction cognitive postopératoire observée dans certaines études.

■ Annexe C. Indications

Ses avantages cardiorespiratoires plaident pour la kétamine dans certaines indications de l'urgence, notamment préhospitalière, comme l'induction en séquence rapide [59], 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 [67]. Toutefois, le choix de la kétamine ne dispense pas du recours préventif aux vasopresseurs car des hypotensions peuvent survenir chez les patients choqués quand l'effet vasodilatateur direct prédomine sur la libération de catécholamines [91].

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 intramusculaire), sont des indications électives de la kétamine.

Non histaminolibérateur, la kétamine est un agent de choix chez les sujets allergiques, notamment la parturiente asthmatique.

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 intramusculaire lorsque l'accès intraveineux est compromis. Elle est intéressante lors des pansements, parages, brûlures, 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 se taille une part de plus en plus grande dans l'analgésie postopératoire, mais aussi le traitement des douleurs chroniques réfractaires et de certains syndromes douloureux aigus.

En réanimation, une sédation à base de kétamine, associée aux morphinomimétiques, au midazolam ou au propofol à faibles doses, améliore la stabilité hémodynamique des patients qui nécessitent 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.

Nous ne détaillerons pas l'utilisation de la kétamine (notamment par voie intranasale) comme antidépresseur d'action rapide, réservé aux dépressions réfractaires et aux pulsions suicidaires, qui s'écarte du contexte de l'anesthésie-réanimation. Tout au plus, signalerons-nous l'intérêt de son usage dans un contexte de soins palliatifs [92] où elle peut améliorer la fin de vie des patients douloureux ou en détresse psychique.

■ Annexe D. 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 [40] : l'agression répétée des tissus périphériques, 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 « anti-opioïdes », dont l'ouverture des canaux NMDA.

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 [99]. La revue générale de Jouguelet-Lacoste collige 2482 patients et trouve une réduction globale de la consommation de morphine de 40 % [100].

Kissin a proposé, il y a 20 ans, une catégorisation des faibles doses [101], qu'on peut aujourd'hui actualiser en considérant

davantage la concentration plasmatique et les vitesses de perfusion correspondantes plutôt qu'une administration en bolus. On peut schématiquement distinguer trois niveaux parmi les faibles doses (Tableau 1).

Le schéma analgésique a été proposé pour les interventions très douloureuses, mais se paye par une sédation postopératoire extrêmement marquée. Le schéma préventif (cf. infra) est celui qui est actuellement préconisé en peropératoire en vue d'une diminution de la douleur et de la consommation de morphine postopératoires avec, à la clé, la possibilité de prévenir les douleurs post-chirurgicales persistantes (DPCP). Le schéma purement antihyperalgésique (concentrations très faibles), en vertu de la *use-dependence*, est surtout efficace pour diminuer la consommation de morphine d'une catégorie spécifique de patients (addiction aux opioïdes [102] ou douleur chronique). C'est celui qui est utilisé lorsqu'on prolonge la perfusion de kétamine dans les premiers jours postopératoires.

À ces doses faibles, l'augmentation de la FC et de la PA sont, en général, minimes et la sédation modérée, sans altération des fonctions cognitives, ni hallucinations ou cauchemars dont l'incidence varie de 5 à 30 % avec les doses hypnotiques [35]. En cas d'OFA, l'incidence des NVPO [103] et de la rétention urinaire semblent plus rares qu'avec la morphine seule. Ce concept d'analgésie « balancée » ou multimodale est en pleine expansion.

Analgésie préventive

La perfusion de kétamine à faible dose diminue le réflexe nociceptif de flexion R_{III}, témoin chez l'être humain du « wind-up » [104], un des aspects de l'engrammage du stimulus nociceptif. Le but de l'analgésie dite préemptive, c'est-à-dire en injectant l'agent anesthésique avant l'incision, serait de prévenir cette mémorisation. Or, dans une méta-analyse, seules trois de huit études étaient en faveur d'un effet préemptif des antagonistes NMDA [105]. Des effets préemptifs de la kétamine sont donc peu probables car le concept de « use-dependence » implique que le canal soit ouvert pour que la kétamine accède au site PCP intracanalaire. En revanche, la molécule sera d'autant plus efficace que des messages nociceptifs auront déjà dépolarisé les neurones de la corne postérieure et ouvert le canal.

Le travail de De Kock et al. [36] met en lumière le véritable enjeu : il démontre que l'utilisation non pas pré-, mais peropératoire de kétamine en perfusion peut diminuer l'incidence et l'intensité des DPCP jusqu'au 6e mois après une chirurgie lourde. Cette prophylaxie des douleurs chroniques est qualifiée d'analgésie préventive [106]. Ce concept reste discuté, et pour le moment, démontré sur un nombre relativement restreint de patients [107]. La méta-analyse de McNicol et al. mesure une diminution de 30 % des douleurs chroniques postopératoires à 3 et 6 mois [108], mais celle de Klatt et al. ne retrouve un effet, modéré, qu'à 1 mois [109]. Dans les études où la kétamine diminue la fréquence des DPCP, la concentration plasmatique est en général double de celles où la kétamine s'est révélée inefficace, mais cette constatation a des exceptions et dans certaines chirurgies, la kétamine semble moins efficace.

En tout état de cause, l'utilisation peropératoire d'une perfusion de kétamine (0,25 mg kg^{-1} h^{-1}) n'est pas aussi efficace que l'analgésie péridurale pour la prévention des douleurs à 6 mois, mais les deux peuvent être utilement combinées [110].

Administration en perfusion continue

Un objectif secondaire de l'étude PODCAST a démontré que l'injection d'un bolus isolé de kétamine (0,5 ou 1 mg kg^{-1}) ne parvenait à diminuer ni la douleur, ni la consommation de morphine postopératoires [83].

Effectivement, les études qui ont retrouvé une analgésie préventive (plusieurs mois après l'intervention) ont toutes employé une perfusion de kétamine [111–114] en relais du bolus initial qui ne procure qu'une analgésie de moins de 30 minutes. Il est ainsi préférable d'administrer une perfusion continue, à la seringue électrique (Fig. D.1), une alternative controversée étant l'administration dans la seringue de PCA (*patient-controlled analgesia*).

Le schéma « antihyperalgésique » de Guignard et al., qui diminuait la consommation postopératoire de morphine de 69 à 46 mg en chirurgie abdominale, était constitué d'un bolus initial de 0,15 mg kg^{-1} relayé par une perfusion de 2 µg kg^{-1} min^{-1} (soit 0,12 mg kg^{-1} h^{-1} et une concentration d'environ 60 ng ml^{-1}) [38]. 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 vs 54 mg), sans hallucinations et avec des NVPO moins fréquentes [115].

Dans le travail de Zakine et al., la qualité de l'analgésie et l'épargne morphinique étaient meilleures si la perfusion était prolongée de 24 à 48 heures en postopératoire (en diminuant la dose par deux le 2e jour) [116].

Dès 2005, la revue d'Himmelseher et Durieux parue dans *Anesthesiology* [117] proposait les schémas qui sont actuellement largement acceptés (Fig. D.1) et repris dans les récentes recommandations de la SFAR. L'administration de faibles doses de kétamine en perfusion chez un patient sous anesthésie générale est recommandée en première intention en cas de chirurgie à risque de douleur aiguë intense ou pourvoyeuse de DPCP et chez les patients vulnérables à la douleur, en particulier, ceux sous opioïdes au long cours ou présentant une toxicomanie aux opiacés.

Administration en PCA

Un mélange de kétamine et de morphine dans la même seringue reste stable pendant 24 heures [118]. Les résultats pour la kétamine en PCA sont contradictoires dans la mesure où les bolus 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 50 à 25 %), une analgésie supérieure, moins d'effets secondaires (dépression respiratoire, NVPO, prurit et rétention urinaire) et peu d'effets psychiques (hallucinations). Plusieurs méta-analyses récentes confirment ces données [119]. Les études négatives, deux fois moins nombreuses, rapportent des effets dysphoriques sans épargne morphinique. Comme la dose administrée dépend de la quantité de morphine délivrée, 1 mg de kétamine par milligramme de morphine semble trop faible. D'autre part, la simulation montre que des bolus de 1 mg ne peuvent permettre d'atteindre une concentration efficace. Si on cumule plus de 1000 patients enrôlés dans des études randomisées entre 1996 et 2017, dont la moitié ont reçu de la kétamine racémique en bolus, combinée à un opioïde via une PCA, on constate en effet que la dose moyenne de kétamine par bolus tend à être plus importante dans 18 études positives (2,3 mg ml^{-1}, interquartile 1–3) que dans dix études négatives (1,1 mg ml^{-1}, interquartile 0,8–1,4). Comme des bolus de 5 mg ont des effets psychiques parfois marqués, des bolus de 2–3 mg de kétamine pourraient représenter l'idéal.

Par ailleurs, dans de rares cas d'allergie vraie ou supposée à la morphine, la kétamine a pu être administrée pure en PCA avec succès.

■ Annexe E. Douleur chronique

L'utilisation de la kétamine pour traiter des douleurs chroniques, neuropathiques ou néoplasiques devenues résistantes à de fortes doses de morphine ou réfractaires aux traitements conventionnels a fait l'objet d'innombrables publications depuis les années 1990. Les doses rapportées et les voies d'administration sont très hétérogènes, ce qui explique des résultats variables. La kétamine a pu être administrée en bolus, en perfusions intraveineuses ou sous-cutanées (qui provoque un prurit au site d'injection), par voie intramusculaire [123], dans une sonde nasogastrique ou per os. Cependant, plusieurs méta-analyses ont été publiées [124–126] et comme pour la douleur aiguë, l'utilisation de la kétamine pour le traitement de la douleur chronique a fait l'objet d'un consensus américain [8].

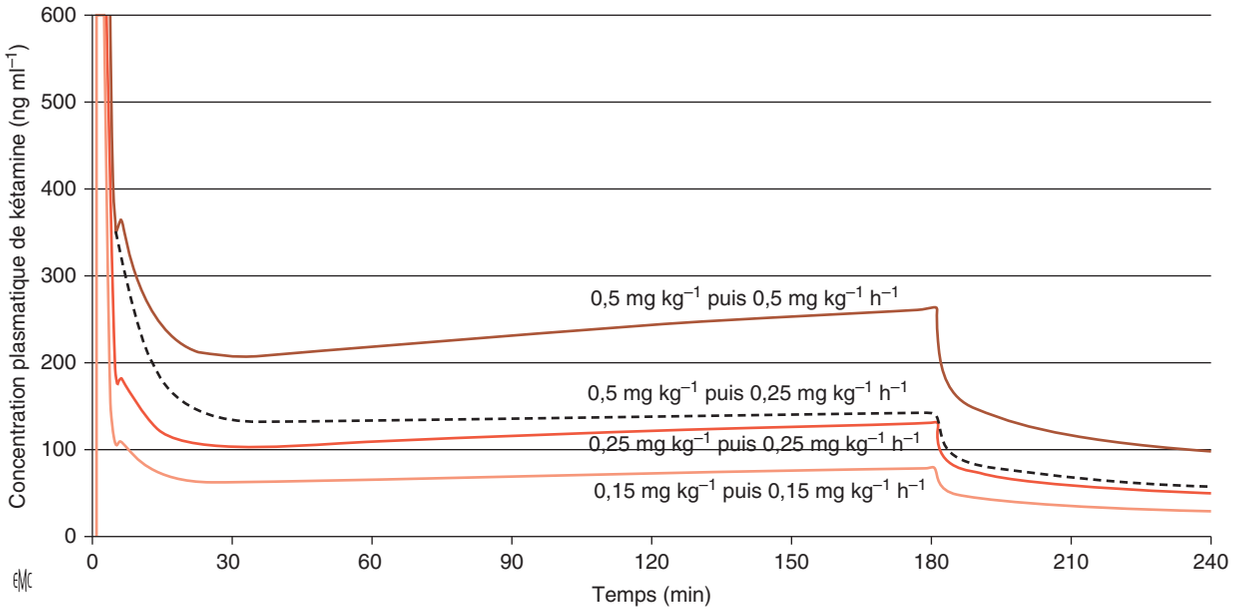

Figure D.1. Schémas d'administration peropératoire de la kétamine. La figure montre les concentrations plasmatiques de kétamine obtenues selon les trois schémas posologiques du Tableau 1. La courbe en pointillés représente le schéma préconisé par la Société française d'anesthésie et de réanimation en cas d'intervention pourvoyeuse de douleurs postopératoires importantes (bolus de 0,5 mg kg^{-1} puis perfusion peropératoire de 0,25 mg kg^{-1} h^{-1}).

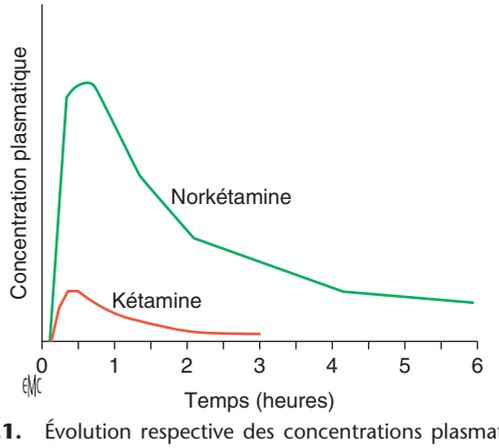

Figure E.1. Évolution respective des concentrations plasmatiques de kétamine et de norkétamine après une prise orale. L'aire sous la courbe des concentrations de norkétamine est largement supérieure à celle de la molécule mère qui se comporte donc seulement comme une prodrogue lors d'une administration par voie orale. Reproduit avec l'autorisation de la revue *Douleur et analgésie*, Lavoisier.

La *use-dependence* explique l'efficacité potentielle de la kétamine dans les douleurs chroniques, où l'hyperactivité des récepteurs NMDA joue souvent un rôle majeur. La kétamine permet parfois d'interrompre l'escalade thérapeutique ou de soulager des douleurs persistant depuis des années. Elle autorise d'emblée une diminution par deux de la dose de morphine, voire son interruption progressive.

La voie orale peut être utilisée en relais d'un test intraveineux ou d'emblée avec une première prise en hospitalisation de jour, en commençant par des doses quotidiennes de 0,5 mg kg^{-1} réparties en trois ou quatre prises. La dose moyenne efficace est de 2 mg kg^{-1} (1 à 3 mg kg^{-1} par jour) et peut être atteinte en quelques jours [12]. Lorsqu'il s'agit d'un relais per os, on peut reprendre la dose administrée en intraveineux, la kétamine se présentant alors comme une prodrogue vis-à-vis de la norkétamine dont la moindre efficacité est compensée par l'aire sous la courbe des concentrations (Fig. E.1).

Les effets cognitifs sont souvent mineurs. Après quelques semaines de traitement, les traitements trop courts n'étant pas efficaces, la kétamine peut être interrompue en 1 à 2 semaines. Un traitement de plusieurs mois devrait être exceptionnel, et à vrai dire, compassionnel, en raison du risque de toxicité, notamment urologique (cystite ulcéreuse) [88], hépatique [87] ou cognitive.

L'efficacité de la kétamine varie selon les études et les indications [126], mais on peut espérer une efficacité durable au-delà de la cure dans un tiers des cas, une amélioration transitoire dans un autre tiers et un échec pour le dernier tiers, avec cependant souvent une diminution des doses d'opioïdes même si l'intensité douloureuse est peu améliorée.

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.

■ Références

[1] Mion G. Ketamine story. Past, present and future. *Eur J Anaesthesiol* 2017;**34**:571–5.

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

[3] Yamamura T, Harada K, Okamura A, Kemmotsu O. Is the site of action of ketamine anesthesia the N-methyl-D-aspartate receptor? *Anesthesiology* 1990;**72**:704–10.

[4] 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.

[5] 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.

[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] Frauenknecht J, Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs. opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia* 2019;**74**:651–62.

[8] Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, et al. 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* 2018;**43**:521–46.

[9] Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, et al. 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* 2018;**43**:456–66.

[10] Kamp J, Olofsen E, Henthorn TK, van Velzen M, Niesters M, Dahan A, et al. Ketamine pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2020;**133**: 1192–213.

[11] 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.

[12] Marchetti F, Coutaux A, Bellanger A, Magneux C, Bourgeois P, Mion G. Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: a retrospective five years study of 55 patients. *Eur J Pain* 2015;**19**:984–93.

[13] Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of ci-581, a new dissociative anesthetic, in man. *Clin Pharmacol Ther* 1965;**6**: 279–91.

[14] Hui TW, Short TG, Hong W, Suen T, Gin T, Plummer J. Additive interactions between propofol and ketamine when used for anesthesia induction in female patients. *Anesthesiology* 1995;**82**:641–8.

[15] 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.

[16] 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.

[17] Akeju O, Song AH, Hamilos AE, Pavone KJ, Flores FJ, Brown EN, et al. Electroencephalogram signatures of ketamine anesthesia-induced unconsciousness. *Clin Neurophysiol* 2016;**127**:2414–22.

[18] Malekmohammadi M, AuYong N, Price CM, Tsolaki E, Hudson AE, Pouratian N. Propofol-induced changes in α-β sensorimotor cortical connectivity. *Anesthesiology* 2018;**128**:305–16.

[19] Malekmohammadi M, Price CM, Hudson AE, DiCesare JAT, Pouratian N. Propofol-induced loss of consciousness is associated with a decrease in thalamocortical connectivity in humans. *Brain* 2019;**142**:2288–302.

[20] Lee U, Ku S, Noh G, Baek S, Choi B, Mashour GA. Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane. *Anesthesiology* 2013;**118**:1264–75.

[21] Dawson N, McDonald M, Higham DJ, Morris BJ, Pratt JA. Subanesthetic ketamine treatment promotes abnormal interactions between neural subsystems and alters the properties of functional brain networks. *Neuropsychopharmacology* 2014;**39**:1786–98.

[22] Gass N, Schwarz AJ, Sartorius A, Schenker E, Risterucci C, Spedding M, et al. Sub-anesthetic ketamine modulates intrinsic BOLD connectivity within the hippocampal-prefrontal. Circuit in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2014;**39**:895–906.

[23] Sprenger T, Valet M, Woltmann R, Zimmer C, Freynhagen R, Kochs EF, et al. Imaging pain modulation by subanesthetic S-(+)-ketamine. *Anesth Analg* 2006;**103**:729–37.

[24] Chen X, Shu S, Bayliss DA. HCN1 channel subunits are a molecular substrate for hypnotic actions of ketamine. *J Neurosci* 2009;**29**:600–9.

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

[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] 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.

[28] Rudy CC, Hunsberger HC, Weitzner DS, Reed MN. The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Aging Dis* 2015;**6**:131–48.

[29] 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.

[30] 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.

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

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

[33] 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.

[34] Jansen KLR. Near-death experience and the NMDA receptor. *BMJ* 1989;**298**:1708–9.

[35] 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.

[36] 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.

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

[38] 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.

[39] 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.

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

[41] 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.

[42] 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.

[43] 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.

[44] 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.

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

[46] Sofia RD, Harakal JJ. Evaluation of ketamine HCl for anti-depressant activity. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1975;**214**:68–74.

[47] Cho JE, Shim JK, Choi YS, Kim DH, Hong SW, Kwak YL. Effect of low-dose ketamine on inflammatory response in off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth* 2009;**102**:23–8.

[48] Iadarola ND, Niciu MJ, Richards EM, Vande Voort JL, Ballard ED, Lundin NB, et al. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis* 2015;**6**:97–114.

[49] Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;**47**:351–4.

[50] Kudoh A, Takahira Y, Katagai H, Takazawa T. Small-dose ketamine improves the postoperative state of depressed patients. *Anesth Analg* 2002;**95**:114–8.

[51] Witt K, Potts J, Hubers A, Grunebaum MF, Murrough JW, Loo C, et al. Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis of treatment trials. *Aust N Z J Psychiatry* 2020;**54**:29–45.

[52] 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.

[53] Forget P, Collet V, Lavand'homme P, De Kock M. Does analgesia and condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, ketamine and clonidine on natural killer activity at different ages. *Eur J Anaesthesiol* 2010;**2**:233–40.

[54] De Kock M, Loix S, Lavand'homme P. Ketamine and peripheral inflammation. *CNS Neurosci Ther* 2013;**19**:403–10.

[55] Welters ID, Feurer MK, Preiss V, Müller M, Scholz S, Kwapisz M, et al. Continuous S-(+)-ketamine administration during elective coronary artery bypass graft surgery attenuates pro-inflammatory cytokine response during and after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2011;**106**:172–9.

[56] Waxman K, Shoemaker WC, Lippmann M. Cardiovascular effects of anesthetic induction with ketamine. *Anesth Analg* 1980;**59**:355–8.

[57] Timm C, Linstedt U, Weiss T, Zenz M, Maier C. Sympathomimetic effects of low-dose S(+)-ketamine. Effect of propofol dosage. *Anaesthesist* 2008;**57**:338–46.

[58] 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.

[59] 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.

[60] Aghdaii N, Ziyaeifard M, Faritus SZ, Azarfarin R. 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* 2015;**5**:e27966.

[61] Luo AT, Cao ZZ, Xiang Y, Zhang S, Qian CP, Fu C, et al. Ketamine attenuates the Na + -dependent Ca2+ overload in rabbit ventricular myocytes in vitro by inhibiting late Na+ and L-type Ca2+ currents. *Acta Pharmacol Sin* 2015;**36**:1327–36.

[62] 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.

[63] 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.

[64] Neuhäuser C, Preiss V, Feurer MK, Müller M, Scholz S, Kwapisz M, et al. Comparison of S-(+)-ketamine with sufentanil-based anaesthesia for elective coronary artery bypass graft surgery: effect on troponin T levels. *Br J Anaesth* 2008;**100**:765–71.

[65] 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.

[66] Spotoft H, Korshin JD, Sørensen MB, Skovsted P. The cardiovascular effects of ketamine used for induction of anaesthesia in patients with valvular heart disease. *Can Anaesth Soc J* 1979;**26**:463–7.

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

[68] 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.

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

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

[71] 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.

[72] Hirshman CA, Downes H, Farbood A, Bergman NA. Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma. *Br J Anaesth* 1979;**51**:713–8.

[73] Jat KR, Chawla D. Ketamine for management of acute exacerbations of asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;**11**. CD009293.

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

[75] Bell JD. In vogue: ketamine for neuroprotection in acute neurologic injury. *Anesth Analg* 2017;**124**:1237–43.

[76] 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.

[77] 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 Neurochirurgica* 1985;**78**:113–8.

[78] 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.

[79] 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.

[80] Mion G, Rüttimann M. Kétamine à visée anticonvulsivante. *Ann Fr Anest Rean* 1997;**16**:1045–6.

[81] 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.

[82] 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.

[83] Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, Jacobsohn E, Vlisides PE, Pryor KO, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet* 2017;**390**:267–75.

[84] Hovaguimian F, Tschopp C, Beck-Schimmer B, Puhan M. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018;**62**:1182–93.

[85] Mathais Q, Paleiron N, Vatin L, Bordes J, Gaillard PE. Ketamine-induced anaphylactic shock during elective parotidectomy: a case report. *Eur J Anaesthesiol* 2019;**36**:70–1.

[86] Lo RS, Krishnamoorthy R, Freeman JG, Austin AS. Cholestasis and biliary dilatation associated with chronic ketamine abuse: a case series. *Singapore Med J* 2011;**52**:e52–5.

[87] 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.

[88] Shahani R1, Streutker C, Dickson B, Stewart RJ. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology* 2007;**69**:810–2.

[89] Chen CL, Cha TL, Wu ST, Tang SH, Tsao CW, Meng E. Renal infarction secondary to ketamine abuse. *Am J Emerg Med* 2013;**31**:1153, 1153.e3-5.

[90] Baker SC, Shabir S, Georgopoulos NT, Southgate J. Ketamine-induced apoptosis in normal human urothelial cells: a direct, N-methyl-D-aspartate receptor-independent pathway characterized by mitochondrial stress. *Am J Pathol* 2016;**186**:1267–77.

[91] Miller M, Kruit N, Heldreich C, Ware S, Habig K, Reid C, et al. Hemodynamic response after rapid sequence induction with ketamine in out-of-hospital patients at risk of shock as defined by the shock index. *Ann Emerg Med* 2016;**68**:181–8, e2.

[92] Prommer EE. Ketamine for pain: an update of uses in palliative care. *J Palliat Med* 2012;**15**:474–83.

[93] Mion G. Acute pulmonary edema associated with ketamine use in a patient with coronary artery disease. *Am J Emerg Med* 2017;**35**:1573–4.

[94] Kanbak M. Ketamine in porphyria. *Anesth Analg* 1997;**84**:1395.

[95] Dewhirst E, Frazier WJ, Leder M, Fraser DD, Tobias JD. Cardiac arrest following ketamine administration for rapid sequence intubation. *J Intensive Care Med* 2013;**28**:375–9.

[96] 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.

[97] 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.

[98] Christie JM, Jones CW, Markowsky SJ. Chemical compatibility of regional anesthetic drug combinations. *Ann Pharmacother* 1992;**26**:1078–80.

[99] 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.

[100] Jouguelet-Lacoste J, La Colla L, Schilling D, Chelly JE. The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. *Pain Med* 2015;**16**:383–403.

[101] 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.

[102] 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.

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

[104] 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.

[105] 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.

[106] 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.

[107] Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;**2013**(7):CD008307.

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

[109] Klatt E, Zumbrunn T, Bandschapp O, Girard T, Ruppen W. Intra- and postoperative intravenous ketamine does not prevent chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Pain* 2015;**7**:42–54.

[110] Lavand'homme P, De Kock M, Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology* 2005;**103**:813–20.

[111] Remérand F, Le Tendre C, Baud A, Couvret C, Pourrat X, Favard L, et al. The early and delayed analgesic effects of ketamine after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Anesth Analg* 2009;**109**:1963–71.

[112] Perrin SB, Purcell AN. Intraoperative ketamine may influence persistent pain following knee arthroplasty under combined general and spinal anaesthesia: a pilot study. *Anaesth Intensive Care* 2009;**37**:248–53.
[113] Aveline C, Roux AL, Hetet HL, Gautier JF, Vautier P, Cognet F, et al. 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* 2014;**30**:749–54.
[114] Nielsen RV, Fomsgaard JS, Nikolajsen L, Dahl JB, Mathiesen O. Intraoperative S-ketamine for the reduction of opioid consumption and pain one year after spine surgery: a randomized clinical trial of opioid-dependent patients. *Eur J Pain* 2019;**23**:455–60.
[115] Adriaenssens G, Vermeyen KM, Hoffmann VL, Mertens E, Adriaensen HF. Postoperative analgesia with intravenous patient-controlled morphine: effect of adding ketamine. *Br J Anaesth* 1999;**83**:393–6.
[116] 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.
[117] Himmelseher S, Durieux ME. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005;**102**:211–20.
[118] Lau MH, Hackman C, Morgan DJ. Compatibility of ketamine and morphine injections. *Pain* 1998;**75**:389–90.
[119] Assouline B, Tramèr MR, Kreienbühl L, Elia N. 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* 2016;**157**:2854–64.
[120] 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.
[121] 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.
[122] 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.
[123] Mion G, Rüttimann M, Daniel L. Kétamine à doses infra-anesthésiques pour le traitement d'une douleur de type neuropathique. *Ann Fr Anest Rean* 1997;**16**:81–2.
[124] Orhurhu V, Orhurhu MS, Bhatia A, Cohen SP. Ketamine infusions for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2019;**129**:241–54.
[125] Michelet D, Brasher C, Horlin AL, Bellon M, Julien-Marsollier F, Vacher T, et al. Ketamine for chronic non-cancer pain: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2018;**22**:632–46.
[126] Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**6**:CD003351.
[127] White PF, Schuttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in volunteers. *Br J Anaesth* 1985;**57**:197–203.
[128] Arendt-Nielsen L, Nielsen J, Petersen-Felix S, Schnider TW, Zbinden AM. Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain. *Br J Anaesth* 1996;**77**:625–31.

G. Mion, Professeur, Docteur (mion.georges@bbox.fr).
Département d'anesthésie-réanimation, Hôpital Cochin, 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 2020;0(0):1-17 [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