



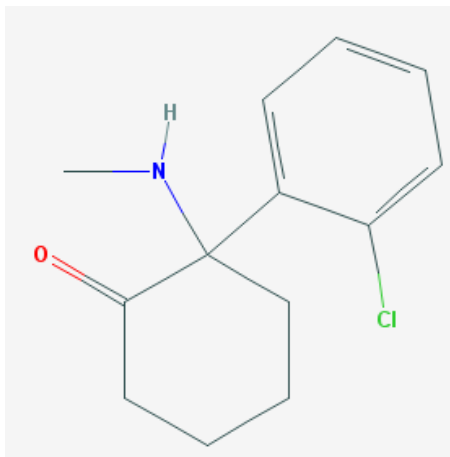
La Kétamine

- Molécule anesthésique utilisée depuis les années 1960
- Utilisée à visée antalgique depuis les années 2000
- Antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA
- Utilisée en per et postopératoire en anti-hyperalgésique
- Utilisation en pédiatrie, en psychiatrie, en douleur aiguë, et chronique non cancéreuse
- Effets indésirables cardiovasculaires, neurologiques, hépatiques, urologiques, respiratoires.



La molécule

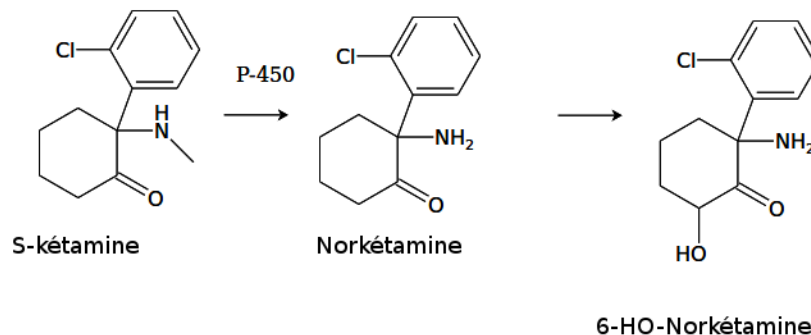
- Molécule anesthésique synthétique de formule $C_{13}H_{16}ClN_0$
- Synthétisée en 1962, brevetée en 1966, commercialisée en 1969, utilisée à la guerre du Vietnam
- Deux énantiomères d'activité pharmacologique différente : la S(+)-Kétamine et la R(-)-Kétamine
- Le Kétalar ©, disponible en France, est un mélange racémique de ces deux énantiomères, dont la S-Kétamine est deux à quatre fois plus puissante que la R-Kétamine.





Pharmacocinétique

- Le métabolisme de la Kétamine est principalement hépatique.
- A la sortie du système porte, lors du premier passage hépatique, la kétamine est métabolisée par des cytochromes du groupe P450 (le CYP2B6 et le CYP3A4) par N-déméthylation en norkétamine, son principal métabolite actif, à hauteur de 80 % environ.





Pharmacocinétique (suite)

- La norkétamine est retrouvée dans le sang deux à trois minutes après l'administration intraveineuse de Kétamine, son pic est atteint en trente à quarante minutes et persiste plus de cinq heures. Elle est considérée comme gardant une efficacité analgésique équivalente à 20 à 30% de la Kétamine.
- La demi-vie d'élimination de la Kétamine est de deux à trois heures, celle de la Norkétamine étant plus importante, il est plausible qu'elle participe à l'analgésie rémanente après injection de Kétamine.
- La biodisponibilité est de 100% par voie intraveineuse, de 93% par voie intramusculaire, mais seulement de 8 à 29% par voie orale. Cette faible biodisponibilité orale est due à un fort effet de premier passage hépatique. La biodisponibilité de la voie intranasale est estimée à 45%, étant donné l'absence de premier passage hépatique.



Sites d'action

- La Kétamine est un antagoniste non compétitif des récepteurs N-méthyl-d-aspartate (NMDA), qui sont des récepteurs du glutamate
- Les récepteurs NMDA sont présents sur la grande majorité des cellules du système nerveux central, particulièrement au niveau des structures impliquées dans la nociception comme les afférences primaires ou la corne postérieure de la moelle, et dans celles liées à la mémorisation, comme l'hippocampe.
- L'activation de la voie NMDA est considérée comme le principal phénomène responsable du phénomène d'hyperalgésie et de sensibilisation centrale
- La Kétamine est également liée faiblement aux récepteurs opioïdes, bien que son action analgésique ne soit pas inhibée par l'injection de Naloxone, ce qui suppose que son action antalgique n'est pas médiée par ces récepteurs.



Indications

- En France, la seule Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), reste en tant qu'anesthésique général.
- En psychiatrie : AMM du SPRAVATO © (eskétamine) en association à un ISRS ou un ISRN, chez les patients adultes de moins de 65 ans pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents de deux classes différentes au cours de l'épisode dépressif actuel sévère et en cas de contre-indication ou résistance à l'électroconvulsivothérapie ou pour les patients n'y ayant pas accès ou l'ayant refusé. L'hypothèse principale est celle de l'antagonisme glutamatergique de la Kétamine.



Indications (suite)

Douleur Peropératoire

- La Kétamine est utilisée dans le cadre de l'analgésie per opératoire en association aux opioïdes en PCA, avec des résultats très positifs sur le plan de la diminution de la douleur, la diminution de la consommation d'opioïde, et la réduction des nausées et vomissements post-opératoires.
- Elle est considérée par la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) comme le meilleur anti-hyperalgésique de par sa bonne tolérance et son efficacité.



Indications (suite)

Douleur Aiguë et liée aux soins

- La Kétamine est utilisée aux urgences ou en pré-hospitalier, en traumatologie par exemple avant une réduction de fracture ou de luxation
- Les revues de la littérature démontrent une efficacité , en précisant que ses effets sont dépendants de la localisation de la douleur, et en retrouvant une incidence plus élevée d'effets indésirables neuro-psychiatriques, par comparaison aux opioïdes qui eux présentent une incidence accrue de troubles cardio-respiratoires,
- La Kétamine est utilisée avec efficacité chez les grands brûlés, à la fois à visée antalgique mais également sédative, pour les douleurs chroniques ou en prévention des douleurs induites par les pansements par exemple.



Indications (suite)

Douleur Chronique

- Ses propriétés anti-hyperalgésiques ont logiquement amené à son utilisation dans le contexte de la douleur chronique non cancéreuse.
- Elle est utilisée dans un nombre important de pathologies, incluant les douleurs neuropathiques, les syndromes douloureux chroniques, la migraine, la fibromyalgie, les ischémies de membres... De nombreuses études démontrent une efficacité à court terme (durant quelques heures suivant la perfusion), mais certaines tendent à démontrer une efficacité pouvant durer des mois.
- Cette efficacité rémanente, dans les douleurs neuropathiques, semble être liée à des doses plus importantes de Kétamine, durant des périodes plus longues.



Indications (suite)

Douleur Chronique

- La SFETD a publié en novembre 2019 un guide de bonnes pratiques des Structures Douleur Chronique , dans laquelle elle propose un cadre sécuritaire d'utilisation de la Kétamine. Elle reconnaît comme indication la prise en charge des douleurs chroniques réfractaires sévères, après échec des traitements recommandés, et des douleurs rebelles en situation palliative avancée.
- Elle propose de réaliser un bilan biologique initial afin de dépister un risque d'insuffisance hépatique, et de surveiller le bilan hépatique en cas d'administration répétée. Elle préconise une administration par voie intraveineuse sur une à plusieurs heures ; elle recommande une surveillance par cardioscope en cas d'administration de dose $>$ à 0.5mg/kg/h, et une prémédication par une benzodiazépine en cas de dose $>$ à 1.5mg/kg/j afin de réduire l'incidence des effets indésirables psychodysléptiques. L'indication de poursuivre une prise en charge par Kétamine doit reposer sur une amélioration de la douleur et/ou de la qualité de vie d'au moins 30%.



Indications (suite)

Douleur Chronique Cancéreuse

- Les études sont les moins nombreuses dans le contexte de la douleur chronique cancéreuse. Elle y est majoritairement utilisée en co-antalgie avec des opioïdes. Une revue de littérature datant de 2017 conclut à l'absence de bénéfice démontré de l'utilisation de la Kétamine dans ce contexte. Ses auteurs concluent cependant que les éléments disponibles sont insuffisants pour permettre de tirer des conclusions, et expriment le besoin de plus d'études cliniques.
- Une revue française datant de 2019 conclut que « malgré l'absence de données claires et solides dans la littérature, le bon sens médical pousse à utiliser de manière raisonnée ce traitement dans des situations inextricables ».



Effets indésirables

- Effets cardiovasculaires : tachycardie, hypertension artérielle systémique et pulmonaire, augmentation du débit et de la consommation cardiaque ;
- Effets neurologiques : effets psychodysléptiques : modification de la perception de la réalité : modification de la perception interne, avec hallucinations auditives, idées paranoïdes, anxiété, ainsi qu'impossibilité de contrôler ses pensées. La perception externe est également altérée, provoquant une déréalisation, des hallucinations visuelles, une altération de la perception des couleurs et des sons. Les patients décrivent également une sensation « d'ivresse médicamenteuse », qui peut être soit fortement déplaisante soit au contraire euphorisante. Les revues de la littérature retrouvent une incidence allant jusqu'à 16% pour les effets psychodysléptiques. La bibliographie propose « classiquement » l'utilisation de benzodiazépines pour prévenir l'apparition de ces effets, mais les revues de la littérature ne sont pas concluantes quant à leur efficacité.



Effets indésirables

- Effets hépatiques : En juin 2017, l'ANSM a signalé la survenue de cas d'atteintes hépatiques graves susceptibles d'être liées à l'utilisation répétée et/ou prolongée de kétamine à doses élevées. L'incidence de ces effets semble être accrue avec la majoration des doses et la répétition des prises, bien que les enzymes hépatiques se normalisent à l'arrêt du traitement .
- Effets urologiques : Les cystites induites par la Kétamine ont été surtout décrites chez les consommateurs récréatifs . Elles se présente typiquement sous la forme d'hématurie douloureuse, dysurie et douleurs post-mictionnelles



Contre-indications

- Antécédent d'AVC ou d'infarctus du myocarde, HTA déséquilibrée, insuffisance cardiaque sévère, hypertension intracrânienne, troubles psychiatriques psychotiques.



En pratique

- La Kétamine s'utilise très majoritairement par voie intraveineuse
- En douleur aiguë, utilisation sous forme de bolus de 0,15mg/kg à 0,5mg/kg, seule ou en association à un traitement opioïde. Association possible à une benzodiazépine pour majorer l'effet sédatif.
- En douleur chronique, utilisation très variable d'une équipe à l'autre ; sous forme de perfusion sur une durée d'une ou plusieurs heures, voire en continu sur 24h.
- Posologie adaptée selon la tolérance et l'efficacité.



En pratique à l'ICL

- « Cures de Kétamine » : Perfusion quotidienne, continue de Kétamine, administrée pendant 5h, par voie intraveineuse, à dose progressivement croissante, en démarrant à environ 0,7mg/kg/5h, durant 5 jours consécutifs
- La posologie est majorée en cas d'efficacité insuffisante et de tolérance satisfaisante
- Une étude rétrospective réalisée à l'ICL retrouve une efficacité antalgique significative à partir d'1mg/kg/5h, puis une amélioration de l'antalgie dose dépendante.
- La tolérance était globalement très bonne, environ 10 % des patients ayant présenté une hypertension artérielle, 10 % des patients des effets neurologiques à type de sédation ou de vertiges.
- Parfois utilisée en continu en phase palliative avancée
- Surveillance de la tension artérielle toutes les 30 minutes durant la perfusion



En conclusion

- « Vieille » molécule, mais nouvelles utilisations
- Efficacité et tolérance démontrées en per-opératoire, en traumatologie, en douleur chronique non cancéreuse et cancéreuse
- Modalités d'utilisations pas encore clairement protocolisées
- Nécessité de définir les profils de patients répondeurs
- Plusieurs études nationales en cours, par exemple : Kétacancer : Étude prospective, multicentrique de l'utilisation de la kétamine dans le traitement des douleurs chroniques réfractaires au sein des structures douleur des centres de lutte contre le cancer français



- Merci pour votre attention

