



## LA KETAMINE (Kétalar®)

La Kétamine plus exactement, le chlorhydrate de kétamine) est synthétisée pour la première fois en 1962 par les laboratoires Parkes-Davis. A l'époque on recherche une molécule aux propriétés hypnotiques et analgésiques combinées permettant une alternative plus sûre au PCP (phencyclidine) utilisé comme anesthésiant mais qui présente l'inconvénient d'entraîner des hallucinations et d'avoir en outre une neurotoxicité propre.



La Kétamine, prometteuse, est introduite en médecine vétérinaire en 1965, puis elle est utilisée pour la 1<sup>ère</sup> fois chez l'homme, lors de la guerre du Viêt Nam (1965) pour les anesthésies brèves. Provoquant des sensations proches d'une expérience de mort imminente, elle est mise de côté au profit de nouveaux hypnotiques (propofol, étomidate).

Dans les années 70, la Kétamine fait son chemin dans les milieux festifs aux côtés de l'ecstasy et du GHB.

Ce n'est qu'à la fin du 20<sup>ème</sup> siècle que l'on redécouvre ses qualités analgésiques et hypnotiques appréciées en pré hospitalier.

### Pharmacologie et mécanisme d'action

La Kétamine est un dérivé de la Phéncyclidine (PCP) se présentant comme un mélange de 2 énantiomères : l'isomère S (+) responsable de l'effet analgésique et l'isomère R (-) responsable des phénomènes hallucinatoires.



Elle agit sur plusieurs cibles avec des effets différents ; Elle est :

- Antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA) localisés dans le système nerveux central :  
⇒ Action antalgique, effets centraux (hallucination, amnésie...), anesthésie dissociative, effet anticonvulsivant.
- Agoniste de certains récepteurs opioïdes (mu et Kappa)  
⇒ Analgésie
- Effet sympathicotoniques (inhibition du recaptage des catécholamines surtout par l'énantiomère S (+)) :  
⇒ élévation de la pression, de la fréquence cardiaque

La molécule de chlorhydrate de Kétamine est très liposoluble ce qui explique les concentrations élevées obtenues au niveau du cerveau après injection (plus une molécule est liposoluble et plus elle pénètre facilement dans le SNC) mais aussi le risque d'accumulation en cas d'injection répétée ou continue (redistribution dans le tissu adipeux).

La Kétamine doit être injectée lentement (sur ~1min) afin d'éviter une montée trop rapide de la concentration cérébrale et ainsi de favoriser des effets centraux non souhaités ( de type « bad trip »)

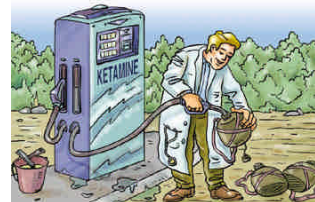
La molécule injectée est métabolisée par le foie (cytochrome P450) en norkétamine qui possède 1/3 de sa puissance

anesthésique initiale mais des effets plus prolongés. Les métabolites sont ensuite éliminés par voie urinaire, seuls 4% étant éliminés sous forme inchangée.

La Kétamine est un inducteur enzymatique, responsable d'une certaine tachyphylaxie lors d'administration prolongée.

En cas de prise p.o on observe un effet de 1<sup>er</sup> passage important.

### Effets de la Kétamine



**Sur le SNC :** La Kétamine provoque une anesthésie dite « dissociative » (appelée ainsi car elle se traduit par une dissociation à l'EEG entre le système thalamocortical et limbique). Concrètement, elle déconnecte le patient des afférences affectives qui transmettent la perception de la douleur.

Cliniquement le patient sous kétamine apparaît dans un état proche de la catalepsie hypertonique, gardant les yeux ouverts animés d'un nystagmus lent. Il devient indifférent à l'entourage.

L'antalgie ainsi réalisée est intense, déjà à petite dose, de par son action sur les récepteurs opioïde et NMDA.

La Kétamine provoque une perturbation des perceptions visuelles (vision colorée) et auditives ; des hallucinations, des troubles de l'humeur et parfois une sensation de décorporation, ainsi qu'une amnésie.

Il convient donc lors de son utilisation en pré-hospitalier, l'effet « sédation » restant superficiel, d'éviter les stimuli inutiles (cris, questions répétées, gyrophares, flashes etc....)

Par ailleurs, la molécule possède un effet neuroprotecteur sur le SNC (lié à son action anti NMDA) particulièrement bienvenue au cours d'ischémie ou de traumatisme cérébral. Enfin, la Kétamine s'est révélée être un anticonvulsivant puissant, d'un point de vue clinique et électrique, également de par son action anti NMDA.

Injection	Délai d'action	Durée d'action
IV	< 1 min	5-15 min
IM, Intra-rectal	3-5min	15-30min

Les effets psychodysleptiques peuvent être atténués par l'association à une benzodiazépine et évidemment en diminuant au maximum (!) les stimuli autour du patient. Dans cette indication les benzodiazépine sont à privilégier car l'association à l'Haloperidol (Haldol) ou au droperidol augmente le QTc (élève le risque d'arythmie)

**Sur l'hémodynamique cérébrale :** En cas d'hypercapnie, on observe naturellement une vasodilatation cérébrale dont le but « protecteur » est d'augmenter le débit sanguin et la pression intracranienne .

Si La kétamine est utilisée dans ces conditions on constate une augmentation de la pression intracranienne, ce qui n'est pas le cas si la capnie est contrôlée.

La Kétamine peut ainsi être utilisée chez les TCC. A condition que le patient soit normocapnique. (généralement sous ventilation mécanique) elle offre alors un effet neuroprotecteur supplémentaire

**Sur le système cardio-vasculaire :** La Kétamine provoque une augmentation de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque et par conséquent, du débit cardiaque, ce qui en fait une bonne molécule dans des situations de choc et de tamponnade.

Ces effets sont médiés par une augmentation du tonus sympathique lié à une stimulation du système nerveux central et à une inhibition de la recapture des catécholamines, qui contre-balance les effets vasodilatateurs directs sur les muscles lisses.

Lors d'une déplétion des réserves en catécholamine, l'effet vasodilatateur prédomine et la Kétamine provoque alors une hypotension artérielle.....

Toutefois par l'augmentation de la demande en O<sub>2</sub> du cœur, la Kétamine se voit contre-indiquée en cas de maladie coronarienne aiguë.

**Sur la respiration :** La Kétamine ne déprime pas la ventilation, sauf en cas de surdosage ou d'injection trop rapide, où l'on peut observer des apnées.

Elle préserve la tonicité des muscles respiratoires ainsi que les réflexes pharyngo-laryngés permettant un maintien du contrôle des voies aériennes par le patient et permet ainsi de garder ce dernier en ventilation spontanée.

C'est également un médicament intéressant chez le patient asthmatique du fait de son effet bronchodilatateur.

Toutefois il faut rester attentif car la Kétamine provoque une hypersalivation et une hypersécrétion bronchique. Une aspiration est à garder près de soi. L'hypersécrétion bronchique et salivaire peut-être prévenue par l'administration d'Atropine (0.01 - 0.02 mg/Kg, min 0.1mg).

Un laryngospasme survient de façon occasionnelle (~1/1000 et principalement chez l'enfant) surtout après stimulation des cordes vocales par un instrument ou des sécrétions. Mais dans la plupart des cas il se résout spontanément en moins d'une minute.

**Préserve une ventilation spontanée. Mais attention à l'hypersécrétion salivaire et bronchique qui peut menacer les voies aériennes (Atropine à portée de main !)**

**Sur la musculature :** Elle augmente le tonus musculaire. Une rigidité musculaire, sans conséquence, peut parfois être observée, idéalement prévenue par l'association avec une benzodiazépine.

En outre la Kétamine potentialise l'effet des curares non dépolarisants.

**En Obstétrique :** Des contractions sont observées lors du 1<sup>er</sup> trimestre. Le tonus utérin de base n'est pas modifié mais la Kétamine peut potentialiser les contractions utérines (dose >1mg/Kg). Elle est parfois utilisée lors du travail sans modifier le score d'Appgar, ni les échanges gazeux au niveau du cordon.

La Kétamine passant la barrière placentaire et compte tenu du peu d'étude des effets sur le fœtus, elle n'est pas recommandée chez la femme enceinte. ⚠

**Divers :** Administrée par voie intraveineuse, la Kétamine ne provoque ni douleur, ni de toxicité. N'étant pas histaminolibératrice, cette molécule n'est pas ou peu allergisante.

**Indication et posologie :** La Kétamine présente l'avantage de pouvoir être administrée par presque toutes les voies : intraveineuse, intramusculaire, intrarectale, orale et même en épidurale.

Dans nos véhicules SMUR, la Kétamine se présente sous forme de deux flacons de 10mg/ml et 50mg/ml (à ne pas confondre..)



La Kétamine est utilisée essentiellement dans 3 indications :

➤ **Analgésie pure (0,1 - 0,2 mg/Kg)**

Elle peut-être administrée en monothérapie ou en association avec un antalgique morphinique  
A ce dosage on constate peu d'effets psychodysléptiques

➤ **Sédation de courte durée : (0,2 - 2mg/Kg)**

A ce dosage elle permet de réduire une fracture, d'effectuer une immobilisation, un relevage. A partir de 0,5 mg/Kg on observe une perte de contact verbale.

**La kétamine (Kétalar®) est typiquement une drogue que l'on titre. La posologie sert essentiellement de « dose-repère ». Le court délai d'action lors d'injection IV permet d'interrompre l'administration dès l'effet obtenu (Titration) !**

➤ **Anesthésie générale**

Dose d'induction 2 – 3 mg/Kg (adulte)

La Kétamine permet une anesthésie en ventilation spontanée.

**Contre-indications :**

- HTA (>180/100 mmHg)
- Maladie coronarienne non équilibrée
- Infarctus du myocarde récent
- Prééclampsie / Eclampsie
- Hypersensibilité à la Kétamine

**Contres indications relatives :**

- Hyperthyroïdie non traitée
- Hypertension intracrânienne si capnie non contrôlée
- Chirurgie ophtalmique
- Chirurgie bronchique
- Trouble psychiatrique (associer une benzodiazépine)

**Utilisation récréative :**

La Kétamine est une substance illicite qui est utilisée à but récréative depuis les années 70. On la retrouve sous le nom de : *Ket, Spécial K, Kit Kat, Keller, Vitamine K, Kéa, Kitty, Super K, Poudre d'ange ...*

Elle est surtout sniffée, injectée ou prise per os.

L'effet immédiat est un fort sentiment d'apaisement, suivi d'une phase hallucinoïde.

Les usagers expérimentent des sensations extrasensorielles et parfois décrivent des expériences de mort clinique ou de décorporation. Les effets sont à leur maximum durant ~4h puis diminuent brusquement.

Elle est souvent associée à d'autres produits psychoactifs comme l'ecstasy, le GHB, les Methamphetamines, le cannabis ou l'alcool.

L'usage chronique de Kétamine provoque une dépendance psychique et peut affecter la mémoire à court et à long terme. Des troubles psychologiques du type paranoïa et égocentrisme ont été rapportés chez des utilisateurs réguliers.... Occasionnellement le consommateur peut consulter en raison d'une anxiété, de douleurs thoraciques, de palpitations, d'hallucinations. Toutefois la plupart du temps on ne retrouve qu'une tachycardie et une hypertension. Les symptômes se résolvant en outre rapidement.

**Au bilan :**

La kétamine est analgésique et anesthésique puissant qui se prête particulièrement bien aux conditions de la médecine préhospitalière

Elle possède en effet une marge de sécurité importante (dose toxique = 5x dose d'anesthésie générale).

De plus, ses effets cardio-respiratoires permettent son utilisation dans les situations où les voies aériennes ne sont pas facilement accessibles et où la situation hémodynamique du patient ne permet pas l'utilisation des opiacés.

Quelques contre-indications sont à connaître. Mais surtout, on doit garder en tête **que le secret du succès de l'utilisation de la Kétamine réside dans la titration « à la demande » du produit, bien plus que dans l'administration d'une dose donnée !**

Réf :

Indication préhospitalières de la Kétamine : G.Mion, L.Gasser, Urgences pratique 2007

La Kétamine : pharmacologie et utilisation pratique en milieu hostile JP. Page 2005 Compendium suisse des médicaments

Kétamine : D. Fletcher Encycl Med Chir Anesthésie- Réanimation 2002