

Le point sur les médicaments de l'anesthésie : la kétamine

Dr Pierre Bouzat
Pôle Anesthésie Réanimation
CHU de Grenoble

1.Introduction

La kétamine est un dérivé du cyclohexane, analogue de la phencyclidine, antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA au glutamate et très liposoluble. Il s'agit d'un ancien produit de l'anesthésie et de l'analgésie puisque sa synthèse remonte en 1962 par Calvin Stevens pour les laboratoires Parkes-Davis à la recherche d'un produit anesthésique et analgésique. Cette molécule fût d'abord introduite en médecine vétérinaire en 1965. Son utilisation clinique est ensuite apparue pendant la Guerre du Vietnam pour les anesthésies de courte durée. Rapidement, ce produit fût remplacé par d'autres agents anesthésiques dans les années 70 comme l'étomidate ou le propofol.

La pharmacocinétique de la kétamine dépend de son mode d'administration intramusculaire ou intra-veineux. Ainsi, son délai d'action est de moins de 1 minute en IV et de 3 à 5 minutes en IM. Sa durée d'action est de 15 minutes en IV et de 30 minutes en IM. L'anesthésie provoquée par cet agent est de nature « dissociative » puisqu'il déconnecte le système thalamocortical du système limbique, dissociant le système nerveux central de tout stimulus extérieur (douleur, vision, audition). Cet état cataleptique d' « isolement sensoriel » provoque une puissante analgésie, sédation et amnésie alors que la stabilité cardiovasculaire et respiratoire est maintenue de même que les réflexes des voies aériennes supérieures. Une analgésie complète permet la réalisation de procédures chirurgicales très douloureuses. Une particularité de cet agent est l'absence de continuum dose-réponse contrairement aux autres agents de la sédation et de l'analgésie. Ainsi, l'état de dissociation à la kétamine est obtenu pour 1 mg/Kg en IV et 3-4 mg/Kg en IM. A des doses moindres, la kétamine entraîne une analgésie et une désorientation. Une fois que la dissociation est atteinte l'augmentation des posologies n'entraîne pas d'approfondissement de la sédation. Ainsi l'objectif d'une titration en kétamine est de simplement maintenir l'état de dissociation [1].

Son excellente tolérance hémodynamique comme ses propriétés analgésiques et anesthésiques ont actuellement réhabilité la kétamine dans de nombreuses situations cliniques.

Parmi elles, trois situations spécifiques méritent d'être développées : l'utilisation de la kétamine en situation d'instabilité hémodynamique, pour l'anesthésie procédurale et dans le cadre d'une stratégie d'analgésie péri-opératoire.

2. Utilisation de la kétamine en situation d'instabilité hémodynamique

Les effets cardiovasculaires de la kétamine sont liés à l'inhibition de la recapture des catécholamines endogènes, exerçant un effet sympathomimétique indirect. Cet effet se traduit par une augmentation modérée du rythme cardiaque, de la pression artérielle, du débit cardiaque ainsi qu'une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde [1]. Aucune donnée n'indique cependant si l'augmentation du débit coronaire par cet état hyperdynamique compense l'augmentation de l'extraction en oxygène myocardique. Ainsi l'hypertension artérielle non équilibrée et la maladie coronarienne non équilibrée constituent des contre-indications à l'utilisation de ce produit. Il n'existe cependant aucun cas rapporté d'ischémie myocardique liée à la kétamine aux urgences et l'utilisation de la kétamine en chirurgie cardiaque coronarienne a été décrite chez les sujets âgés dans de nombreuses études où l'effet sympathomimétique était contre-balançé par les autres agents anesthésiques [2]. En revanche, l'absence d'effet dépresseur cardiovasculaire constitue un avantage dans les situations d'instabilité hémodynamique. Ainsi, la kétamine a été proposée pour remplacer l'étomidate pour l'induction à séquence rapide chez le patient instable afin d'éviter les conséquences cortico-surréaliennes de l'injection d'étomidate. L'étude Ketased a ainsi comparé 234 patients traités par étomidate à 235 patients traités par kétamine pour l'induction anesthésique au SAMU et en réanimation en France [3]. La dose de kétamine utilisée était de 2 mg/Kg associée à la succinylcholine (1 mg/Kg). Les auteurs n'ont retrouvé aucune différence en terme de score SOFA hémodynamique entre les deux groupes montrant un maintien identique de l'hémodynamique alors que la fonction surrénalienne était significativement plus perturbée dans le groupe étomidate. Il est à noter qu'aucune différence de mortalité n'a été constatée entre les deux groupes de patients. Ainsi la kétamine s'avère être une alternative à l'étomidate pour les patients à risque d'insuffisance surrénalienne.

Considérant ces mêmes propriétés hémodynamiques, la kétamine peut être utilisée en perfusion continue pour le maintien de l'anesthésie chez les patients en état de choc notamment hémorragique [4]. Une limitation à l'utilisation de la kétamine pour la sédation des patients en traumatologie a longtemps été l'existence d'une hypertension intracrânienne non contrôlée. Cependant, il existe désormais de nombreuses preuves dans la littérature que la

kétamine n'augmente pas la pression intracrânienne lorsque les paramètres systémiques influençant la pression intracrânienne sont parallèlement contrôlés (capnie, oxygénation systémique et maintien de la pression artérielle) [5]. La kétamine peut donc être utilisée pour la sédation des patients à risque d'hypertension intracrânienne afin de diminuer les doses des autres agents anesthésiques vasodilatateurs. Par ailleurs, Son action anti-NMDA pourrait avoir des propriétés neuroprotectrices et anti-convulsivantes intéressantes chez les patients cérébrolésés.

3.Utilisation de la kétamine pour l'anesthésie procédurale

La kétamine possède des propriétés idéales pour la réalisation d'un geste court, ponctuellement douloureux. En effet, son délai d'action est court et sa durée d'action brève tout en assurant un état de dissociation. De plus, elle maintient la fonction respiratoire et les réflexes des voies aériennes supérieures. Ainsi, son utilisation s'est progressivement généralisée pour la réalisation des gestes courts et douloureux chez l'enfant et l'adulte comme la réduction des fractures de membre, les drainages thoraciques ou les pansements des patients brûlés. Les modalités pratiques néanmoins méritent d'être décrites. Tout d'abord, l'injection de kétamine (1 mg/Kg chez l'adulte en IV et 2 mg/Kg en IV chez l'enfant) doit se faire sur 30 ou 60 secondes pour éviter tout phénomène d'apnée. L'adjonction de midazolam (0,03 mg/Kg) peut être nécessaire chez l'adulte pour diminuer les phénomènes d'agitation, ce complément est inutile chez l'enfant. L'ajout systématique d'atropine, pour diminuer l'hypersalivation, n'est pas justifié. Les vomissements peuvent être déclenchés par la kétamine à la phase de réveil et peuvent nécessiter un traitement anti-émétique par ondansetron. La contention physique est parfois nécessaire pour réduire les mouvements involontaires et l'ajout d'anesthésique local en cas de dissociation complète est inutile. La réalisation de cette anesthésie procédurale ne se conçoit que dans un environnement adapté à la gestion des complications anesthésiques, sous monitoring cardiorespiratoire classique [1].

L'efficacité de cette anesthésie procédurale et le confort du patient sont cependant améliorés par la prescription concomitante d'autres médicaments analgésiques, lorsque la réalisation d'actes douloureux est régulière chez le même patient. Ainsi, pour la réalisation de pansement chez les patients brûlés, l'ajout de tramadol et de dexmétomidine a montré une efficacité supérieure à la kétamine seule [6, 7]. Par ailleurs, en cas de glaucome ou de plaies oculaires, les études ayant montré des résultats contradictoires sur l'effet de la kétamine sur la pression intraoculaire, il n'est actuellement pas recommandé d'utiliser ce produit [2].

4. Utilisation de la kétamine en péri-opératoire

Les propriétés analgésiques de la kétamine peuvent être également mises à profit dans une stratégie péri-opératoire de gestion de la douleur. En effet, les phénomènes de tolérance aux opioïdes et d'hyperalgésie retardée sont médiés par les récepteurs NMDA. Du fait de son caractère anti-NMDA, la kétamine prévient l'hyperalgésie liée aux opioïdes dans plusieurs modèles expérimentaux de douleur. Ainsi l'utilisation de la kétamine en péri-opératoire a montré un effet sur la réduction de la consommation de morphine en post-opératoire dans différentes chirurgies. Idéalement, la kétamine doit être administrée en per-opératoire puis en post-opératoire jusqu'à la 48^{ème} heure. Les doses utilisées sont de 0,5 mg/Kg en induction puis un relai continu à la posologie de 2 µg/Kg/min [8]. Le principal avantage de cette stratégie est la réduction des effets indésirables liés à la consommation excessive de morphiniques. Cependant, récemment, Song et al. ont montré une diminution de la consommation de morphiniques mais également une augmentation de l'incidence des nausées et vomissements post-opératoires (NVPO) chez des patients susceptibles aux NVPO [9]. Ainsi, l'utilisation de la kétamine chez des patients à risque de NVPO doit s'accompagner d'une stratégie de prévention des NVPO en péri-opératoire.

La kétamine est également une molécule de choix pour la stratégie d'analgésie chez les patients consommateurs chroniques de morphinomimétiques (ancien toxicomanes ou douloureux chroniques). Récemment, Gharaei et al ont montré qu'une injection unique de kétamine à la dose de 0,1 mg/Kg à l'induction anesthésique pouvait réduire la consommation de rémifentanyl en per-opératoire chez 190 patients traités par morphiniques depuis au moins 6 semaines admis au bloc opératoire pour lithotripsie [10].

5. Conclusion

La kétamine est à la fois une molécule du passé et du présent. Ces propriétés anti-NMDA ainsi que sa pharmacocinétique en font une thérapeutique intéressante pour l'analgésie périopératoire et l'anesthésie procédurale. Son respect du système cardiovasculaire lui confère également un intérêt chez les patients instables sur le plan hémodynamique. Cette molécule n'est cependant pas dénuée d'effets indésirables qui doivent être connus pour limiter son mésusage.

Références

1. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B: Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med* 2011, 57:449-461.
2. Strayer RJ, Nelson LS: Adverse events associated with ketamine for procedural sedation in adults. *Am J Emerg Med* 2008, 26:985-1028.
3. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, Dhaouadi M, Ricard-Hibon A, Vivien B, Bertrand L, Beltramini A, Gamand P, Albizzati S, et al: Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009, 374:293-300.
4. Smischney NJ, Beach ML, Loftus RW, Dodds TM, Koff MD: Ketamine/propofol admixture (ketofol) is associated with improved hemodynamics as an induction agent: a randomized, controlled trial. *J Trauma Acute Care Surg* 2012, 73:94-101.
5. Bourgoin A, Albanese J, Wereszczynski N, Charbit M, Vialet R, Martin C: Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. *Crit Care Med* 2003, 31:711-717.
6. Zor F, Ozturk S, Bilgin F, Isik S, Cosar A: Pain relief during dressing changes of major adult burns: ideal analgesic combination with ketamine. *Burns* 2010, 36:501-505.
7. Kundra P, Velayudhan S, Krishnamachari S, Gupta SL: Oral ketamine and dexmedetomidine in adults' burns wound dressing--A randomized double blind cross over study. *Burns* 2013, 39:1150-1156.
8. Zakine J, Samarcq D, Lorne E, Moubarak M, Montravers P, Beloucif S, Dupont H: Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesth Analg* 2008, 106:1856-1861.
9. Song JW, Shim JK, Song Y, Yang SY, Park SJ, Kwak YL: Effect of ketamine as an adjunct to intravenous patient-controlled analgesia, in patients at high risk of postoperative nausea and vomiting undergoing lumbar spinal surgery. *Br J Anaesth* 2013, 111:630-635.
10. Gharaei B, Jafari A, Aghamohammadi H, Kamranmanesh M, Poorzamani M, Elyassi H, Rostamian B, Salimi A: Opioid-sparing effect of preemptive bolus low-dose ketamine for moderate sedation in opioid abusers undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy: a randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2013, 116:75-80.