

# **Place de la kétamine au cours de la période per-opératoire**

**Françoise Grangier**

**Christelle Ducasse-Hourdier**

**Arnaud Bassez**

**Xavier Dupont**

**Service d'anesthésie-réanimation du Pr CHAUVIN  
Hôpital Ambroise Paré  
9 av Charles de Gaulle  
92100 Boulogne sur Seine**

**TEL : 0149095000**

**0149095422**

**FAX :0149095909**

[Xavier.dupont@apr.ap-hop-paris.fr](mailto:Xavier.dupont@apr.ap-hop-paris.fr)

## **Introduction : la kétamine**

La kétamine est un agent anesthésique général dérivé de la phencyclidine (1), synthétisé en 1962 et dont les premiers essais chez l'homme remontent à 1966. Elle est commercialisée en France sous la forme d'un mélange racémique au sein duquel l'isomère S exerce une action 4 fois plus puissante que le R, avec une toxicité moindre, notamment sur le plan des phénomènes hallucinatoires. L'anesthésie entraîne sur l'électro-encéphalogramme une dissociation entre les systèmes limbiques et thalamo-corticale, le patient peut conserver les yeux ouverts ainsi que des mouvements non systématisés. La kétamine exerce une action sympathomimétique indirecte ce qui permet le plus souvent de préserver l'état hémodynamique des patients. Les effets respiratoires sont peu marqués, avec une ventilation minute maintenue même si les réponses ventilatoires à l'hypercapnie et au CO<sub>2</sub> sont déprimées. Les réflexes pharyngo-laryngés sont préservés mais sans certitude sur la sécurité des voies aériennes. Ses indications anesthésiques préférentielles sont les états hémodynamiques précaires, notamment la tamponnade péricardique et les anesthésies en milieu défavorable. Les effets psychodysléptiques de la kétamine avec notamment phénomènes hallucinatoires et d'états d'agitation au réveil, ont conduit à marginaliser son utilisation comme anesthésique dans les pays développés.

L'action pharmacodynamique prépondérante de la kétamine est l'inhibition non compétitive des récepteurs N-méthyl-D-Aspartate (NMDA) impliqués dans la transmission de la douleur, et rend compte de ses effets analgésiques connus depuis le début de son utilisation et notamment mis à profit pour le traitement des patients grands brûlés. De nouvelles données neurophysiologiques sur la douleur et les phénomènes péri-opératoires viennent renouveler l'intérêt de la kétamine au cours de cette période.

## **Hypersensibilité post-opératoire à la douleur**

L'excès de nociception est majeur en péri-opératoire (traumatisme tissulaire). Mais l'équilibre entre les systèmes pronociceptifs et antinociceptifs est également perturbé au cours de cette période : Les systèmes anti-analgésiques comprenant les peptides anti-opioides cholecystokinine, neuropeptide FF et nociceptines, s'opposent

à la mise en jeu des systèmes analgésiques ; tandis que les systèmes hyperalgésiques génèrent à la fois douleur et sensibilisation à la douleur (2). Au niveau périphérique cette sensibilisation à la douleur est le fait de substances comme la bradykinine, l'histamine et les métabolites de l'acide arachidonique par la voie de la cyclo-oxygénase. Au niveau central, les récepteurs AMPA et surtout NMDA sont les principaux récepteurs pour les acides aminés excitateurs, permettant une plasticité du système nerveux central et entraînant une hyperalgésie primaire au niveau de la lésion et secondaire à distance celle-ci. Le couple glutamate-récepteur NMDA est un acteur majeur de ces phénomènes de plasticité neuronale responsable de l'hyperalgésie post-opératoire, qui se traduisent initialement par une augmentation de la sensation de douleur, interférant avec la récupération fonctionnelle rapide des patients, et à plus long terme par une hypersensibilité à la douleur et éventuellement à des douleurs chroniques post-opératoires, à plusieurs années de distances de l'intervention.

### **Tolérance aiguë aux morphiniques**

La tolérance à une substance est la réduction progressive de ces effets obligeant à en augmenter les doses pour maintenir le même effet. Ce phénomène est connu depuis longtemps au cours des administrations prolongées d'opiacés, attribué notamment à une régulation du nombre de récepteurs. Des travaux récents (4) montrent que l'administration de morphinique pendant la durée relativement brève d'interventions chirurgicales entraîne une hypersensibilité douloureuse vraie, avec abaissement du seuil de douleur, perceptible en post-opératoire comme le serait un phénomène de « tolérance aiguë » aux morphiniques, par une baisse de leur efficacité antalgique. Plus l'exposition aux opioïdes est élevée (en durée comme en dose), plus l'hypersensibilité à la douleur est grande et plus leur baisse d'efficacité antalgique relative est importante. L'activation du récepteur morphinique  $\mu$  entraînerait une réaction en chaîne aux effets inverses impliquant entre autre la voie des récepteurs NMDA, puisque l'administration péri-opératoire de leurs antagonistes permet de restaurer l'efficacité antalgique des opioïdes.

### **Analgesie « périopératoire »**

La prise en charge de la douleur post-opératoire doit répondre à plusieurs objectifs : Efficacité, et notamment adaptation au sein de protocoles de réhabilitation post-

opératoire permettant d'accélérer la récupération fonctionnelle des patients. Faible morbidité : Le rapport risques/bénéfices doit être évalué avant d'indiquer chaque thérapeutique. Continuité : Il ne doit pas y avoir d'intervalle sans analgésie efficace et le relais entre les différentes phases, opératoire et post-opératoires doit être parfait. Le concept d'analgésie multimodale (4) et anticipé répond au mieux à ces différents impératifs : multimodale en raison de l'association de différents moyens analgésiques de mécanismes d'action différents, additionnant leur efficacité antalgique mais pas leurs effets indésirables, anticipé car la prescription de chaque agent doit tenir compte de son délai d'action afin d'éviter les intervalles durant lesquels le patient n'est pas traité.

L'analgésie préventive, qui suppose que l'efficacité d'une thérapeutique anti-douleur est majorée lorsque celle-ci est employée avant la survenue du stimulus douloureux, n'est pas démontré par des études scientifiques.

L'analgésie péri-opératoire doit donc reposer sur plusieurs techniques, loco-régionale et systémiques, morphiniques et non morphiniques.

La place de la kétamine comme antalgique au sein de la prise en charge de la douleur péri-opératoire s'impose : Il est difficile de différencier l'hyperalgésie post-opératoire liée au traumatisme tissulaire chirurgical et celle liée à l'administration péri-opératoire de morphiniques mais l'action de la kétamine s'oppose à ces 2 phénomènes avec une efficacité significative dès les doses infra-anesthésiques.

Plusieurs études de qualité ont été menées dans divers types de chirurgie et avec différentes doses et modalités d'administration de la kétamine. Les résultats montrent un effet antihyperalgésique significatif pour des bolus infra-anesthésiques isolés de 0,15 mg/kg au cours d'interventions telles que les cholecystectomies ou les ligamentoplasties arthroscopique de genou. Les consommations de morphiniques au repos et à la mobilisation sont réduites et la rééducation articulaire est facilitée. Aucun effet indésirable n'est remarqué à ces doses très faibles qui peuvent être utilisées en ambulatoire. L'efficacité n'est pas améliorée par l'administration pré-opératoire mais augmente avec la dose, jusqu'à 0,5 mg/kg en bolus suivi par 600 µg/kg/H pendant l'intervention au cours d'une étude chez des patientes bénéficiant de laparotomies. De rares effets psychodysléptiques peuvent être notés.

L'analyse de la littérature permet de proposer plusieurs schéma thérapeutiques selon le caractère douloureux de la chirurgie :

Pour des interventions peu douloureuses éventuellement réalisées en hôpital de jour : bolus unique de 0,15 mg/kg.

Pour des interventions plus douloureuses : bolus de 0,25 mg/kg puis boli répétés/30min de 0,125 mg/kg ou administration continue de 2µg/kg/min

Enfin pour les actes au plus fort potentiel douloureux : bolus de 0,5 mg/kg puis boli répétés/30min de 0,25 mg/kg ou administration continue de 5 µg/kg/min et enfin 2 µg/kg/min pendant les premières 48 H post-opératoires.

D'autres travaux sont nécessaires pour affiner ces doses et évaluer l'efficacité de l'isomère S de la kétamine qui devrait permettre de réduire les doses et le risque d'effets indésirables.

### **Utilisation pratique de la kétamine par l'IADE**

L'infirmier(e) anesthésiste, comme le précise l'article R 4311-12 du 29 juillet 2004 est habilité(e), à condition qu'un médecin anesthésiste réanimateur puisse intervenir à tout moment, à la prise en charge de la douleur en per et post-opératoire. L'utilisation de la Kétamine impose donc, en fonction de l'anesthésie et de la douleur induite par la chirurgie de se référer à la pharmacocinétique du produit afin d'obtenir une analgésie efficace et d'éviter les effets psychodysléptiques au réveil. Il a été remarqué, après étude, que la dose et les effets psychodysléptiques de la Kétamine sont variables en fonction de l'heure d'injection (début ou fin d'intervention). Il est donc préférable que le Kétalar soit administré en début d'intervention à des doses de 0.15 à 0.4 mg/kg afin d'éviter l'apparition de troubles psychodysléptiques, si l'administration s'effectue peu de temps avant le réveil, il faut se limiter à 0.15 mg/kg même si ces troubles sont très rarement rencontrés en SSPI. Le type d'anesthésie conditionne aussi l'utilisation de la Kétamine, en particulier l'anesthésie loco-régionale en chirurgie orthopédique. Les blocs dits « complets » (bloc interscalénique par exemple) ne nécessitent pas son emploi, en revanche la Kétamine est indiquée en association avec un bloc qui ne couvre pas totalement la zone à opérer ( exemple : bloc fémoral. L'efficacité du Kétalar est aussi démontrée en chirurgie viscérale où certaines interventions entraînent une douleur chronique en post-opératoire comme la thoracotomie, la mastectomie, l'amputation, l'anastomose colo anale (rectum fantôme)...

Au fil de ces dernières années, dans notre pratique quotidienne la Kétamine a trouvé sa place parmi les antalgiques non morphiniques administrés en per-opératoire et cet hypnotique d'hier est devenu un antalgique d'aujourd'hui.(1)

## **Conclusion**

L'administration per opératoire de kétamine antagoniste NMDA dès les faibles doses infra-anesthésiques, est très efficace pour limiter les phénomènes hyperalgésiques post-opératoires. Elle améliore la qualité de l'analgésie et réduit la consommation de morphiniques post-opératoire. Elle pourrait diminuer l'incidence des douleurs chroniques post-opératoires. L'efficacité augmente avec la dose qui doit donc être adaptée au potentiel douloureux de chaque intervention. Les effets indésirables sont très rares et les indications sont donc très larges.

## **Bibliographie**

1. Aubrun F, Paqueron X, Riou B. Conférences d'actualisation SFAR 2000
2. Richebe P, Rivat C, Rivalan B et coll. Ann Fr Anesthésiol réanim 25, 1349-1359, 2005
3. Joly V, Richebe P, Guignard B et coll. Anesthesiology 103 : 147-155, 2005
4. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. Anesthesiology 96 : 725-741, 2002
5. Dr Michèle Curatolo, médecin chef de service, Dr Urs Eichenberger, médecin chef. Unité de traitement de la douleur, institut d'anesthésiologie, université de Berne, hôpital de l'île, Berne. Un ancien anesthésique, un nouvel analgésique ? 2003