



COMMENT (ET POURQUOI) J'UTILISE LA KÉTAMINE)

Marc De Kock

Université Catholique de Louvain. Cliniques Universitaires St Luc.
Bruxelles (Belgique).

La kétamine est une molécule connue depuis pratiquement un demi-siècle. Ses propriétés intéressant l'anesthésie-réanimation sont cependant loin d'être totalement élucidées.

La kétamine est un dérivé de la phénylpipéridine (PCP ou «ngel dust») synthétisé en 1962 par le laboratoire Parke-Davis (Calvin Stevens). Il était destiné à devenir «l'anesthésique idéal» à un moment où les médications disponibles pour l'anesthésie-réanimation étaient encore particulièrement toxiques et peu maniables.

Il faudra cependant attendre le début des années 1970 pour sa commercialisation. C'est incontestablement la guerre du Vietnam qui établira sa double notoriété. C'est en effet au cours de ce conflit que ses qualités d'agent anesthésique de «champ de bataille» seront reconnues ainsi que ses propriétés psycho-actives qui, utilisées en association avec d'autres drogues, consacreront un usage «récréationnel» encore important à ce jour (vitamine k ou spécial k).

La kétamine est l'agent de l'anesthésie «dissociative». Ce qualificatif lui fut attribué pour deux raisons : tout d'abord pour une raison clinique, afin de qualifier l'état dans lequel se trouvait le patient, celui-ci n'étant pas en coma aréactif mais plutôt dissocié de son environnement. Un état qui était totalement différent de celui que procuraient les vapeurs anesthésiques ou les agents intraveineux de l'époque. L'autre raison est électroencéphalographique. Lors d'enregistrement chez des sujets sous kétamine, on retrouve une dissociation électrophysiologique entre le thalamus et le système limbique.

Outre cet état dissocié, l'anesthésie à la kétamine présente deux caractéristiques originales. Cette anesthésie permet le maintien des constantes hémodynamiques même dans les circonstances de choc. La respiration spontanée est maintenue et les réflexes laryngés sont préservés, voir exacerbés. Ceci explique pourquoi, encore à l'heure actuelle, la kétamine reste l'agent anesthésique de choix en pré-hospitalier. Une autre caractéristique de ce produit, moins favorable celle-là, est d'induire des manifestations psychodysphoriques allant de simples troubles cognitifs ou de la mémoire jusqu'à des épisodes de dépersonnalisation et des bouffées de psychose schizophrénique chez un sujet par ailleurs tout à fait normal (la kétamine est utilisée à ce titre en recherche

psychiatrique car un médicament actif sur les syndromes psychotiques induits par celle-ci sera actif chez les patients atteints de ce type de psychose). Cette dernière caractéristique constitue un frein certain à une utilisation plus répandue de la kétamine.

D'un point de vue pharmacologique, la kétamine est une drogue lipophile qui se fixe peu aux protéines plasmatiques (10-30 %), ce qui justifie son grand volume de distribution. Son action est rapide et sa demi-vie courte. Elle est métabolisée par le foie et son accumulation dans les graisses est courante en usage prolongé. Elle est active par quasi toutes les routes (intraveineuse, intramusculaire, sublinguale, intrarectale,...).

La kétamine se présente comme un mélange racémique. L'isomère S(+) est le plus actif [trois fois plus puissant que le R(-)]. Il est commercialisé depuis plusieurs années mais à part une titration peut-être plus aisée, il ne présente aucun avantage significatif sur le mélange racémique. En particulier, il n'est pas exempt d'effets secondaires psychotomimétiques comme initialement pensé [1].

Le mode d'action de la kétamine est particulièrement complexe. Ce produit est réputé pour interagir avec de nombreux systèmes biologiques par l'intermédiaire ou non de récepteurs. La liste suivante en donne quelques exemples non exhaustifs :

- Interaction avec les récepteurs opiacés μ , δ , κ [2].
- Interaction avec les récepteurs cholinergiques [3].
- Interaction avec les récepteurs monoaminergiques [4-5].
- Interaction avec les récepteurs purinergiques (adénosine) [6].
- Interaction avec les récepteurs NMDA (n-méthyl-d-aspartate) neurotransmission excitatoire [7-8].

Depuis une dizaine d'année, l'usage de la kétamine tend à se répandre dans la période péri-opératoire d'une intervention programmée. Ce nouvel usage doit être attribué aux propriétés anti-hyperalgésiques de cette drogue. Les données observées tant en expérimentations animales qu'en clinique humaine montrent que la kétamine réduit significativement l'hyperalgésie postopératoire consécutive au traumatisme chirurgical et celle due à l'utilisation pendant l'opération de fortes doses d'opiacés. Dans ce résumé, nous ne reviendrons pas en détail sur ce sujet, mais référons le lecteur à l'excellente revue de Richebe et al. [9].

Nous nous attarderons par contre sur une propriété moins connue mais particulièrement originale qui est l'effet anti-pro inflammatoire spécifique de la kétamine.

Le corps humain évolue constamment dans un environnement, tantôt amical, tantôt hostile. Le facteur déterminant de sa survie est basé sur le principe d'homéostasie. Lors de toute modification de l'environnement ou toute agression, tout est mis en œuvre afin, dans le meilleur des cas, de retrouver l'état d'équilibre initial, ou le cas échéant, de déplacer le point d'équilibre dans une zone compatible avec la survie.

Le système immunitaire est l'un des facteurs clef de cette homéostasie. Il perçoit et réagit à toute modification de l'environnement. La réaction inflammatoire qu'il engendre rend les différents processus de défense et de guérisons possibles (fièvre, éradication de pathogènes, cicatrisation, mémoire de l'agression...). Cependant, une activation trop importante ou mal limitée de l'immunité n'est pas dénuée d'effets secondaires. Aussi, SIRS, TRALI, ALI

et ARDS, maladies inflammatoires au long cours (arthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, ... néoplasies) ne sont probablement que le résultats de réactions inflammatoires exacerbées ou imparfaitement auto-limitées. Plus surprenant encore, les états de chocs secondaires à une infection sont en grande partie dûs à l'exacerbation de cette réaction inflammatoire. Suntharalingam et al. illustrent ces propos en injectant un médiateur inflammatoire hors de tout contexte infectieux à des volontaires sains [10]. Les complications sont superposables à celles rencontrées lors d'infections graves. Cette étude illustre bien l'effet paradoxal d'une réaction inflammatoire en excès.

L'importance de l'adéquation de la réponse immunitaire par rapport à la modification environnementale est capitale et implique donc une régulation minutieuse. Comme la plupart des systèmes du corps humain, la régulation du système immunitaire repose sur deux acteurs dont les actions s'opposent. Schématiquement, on peut décrire un versant pro-inflammatoire et un autre anti-inflammatoire, la résultante de ces deux forces déterminant l'ampleur de la réponse inflammatoire. Ce schéma est néanmoins compliqué par une foule de boucles de rétro-contrôle modulant cette réponse dans l'espace et le temps. De plus, la nécessité de réagir à tout type de stimuli implique également que ce système est sensible à toute modification des autres systèmes présents dans le corps humain. Le système immunitaire est par conséquent sous l'influence d'autres entités comme le système autonome ou endocrinien.

La régulation du système immunitaire est particulièrement sensible à un grand nombre de médicaments et pas uniquement à ceux qui lui sont spécifiquement dédiés comme les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non-stéroïdiens. Les agents anesthésiques par exemple ou les analgésiques de type morphinique ont des interactions reconnues. Parmi ses substances, une se démarque des autres de par le fait qu'elle inhibe la généralisation de l'inflammation tout en préservant les phénomènes inflammatoires locaux indispensables. Cette molécule est la kétamine.

Cette constatation est basée sur des faits cliniques qui remontent déjà à plusieurs années. En effet, les patients atteints de chocs septiques graves traités dans une unité de soins intensifs et sédatisés par de la kétamine ont un taux de survie supérieur à ceux qui, dans les mêmes conditions, reçoivent un autre sédatif que la kétamine. Depuis, plusieurs études expérimentales ont confirmé cette observation et se sont attachées à expliquer le mécanisme sous jacent [11, 12]. La kétamine réduit spécifiquement la production des cytokines pro-inflammatoires en réduisant le précurseur nucléaire de leur transcription $\text{nf}\kappa\text{b}$. Les mécanismes aboutissant à cet effet sont probablement une interaction avec le système des récepteurs prurinerigiques (récepteurs à adénosine A2A) [11] et/ou un renforcement de l'arc réflexe anti-inflammatoire cholinergique [13].

Cette propriété de régulation de l'état inflammatoire en période péri-opératoire est un autre argument important plaidant pour l'utilisation de la kétamine en anesthésie-réanimation.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Pfenninger EG, Durieux ME, Himmelseher S. Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *Anesthesiology* 2002;96:357-366

- [2] Abelson KS, Goldkuhl RR, Nylund A, Hoglund AU. The effect of ketamine on intraspinal acetylcholine release : involvement of spinal nicotinic receptors. *Eur J Pharmacol* 2006;534:122-8
- [3] Abelson KS, Goldkuhl RR, Nylund A, Hoglund AU. The effect of ketamine on intraspinal acetylcholine release : involvement of spinal nicotinic receptors. *Eur J Pharmacol* 2006;534:122-8
- [4] Koizuba S, Obata H, Sasaki M, Saito S, Goto F. Systemic ketamine inhibits hypersensitivity after surgery via descending inhibitory pathways in rats. *Can J Anaesth* 2005;52:498-505
- [5] Kawamata T, Omote K, Sonoda H, Kawamata M, Namiki A. Analgesic mechanisms of ketamine in the presence and absence of peripheral inflammation. *Anesthesiology* 2000;93:520-8.
- [6] Mazar J, Rogachev B, Shaked G, Ziv NY, Czeiger D, Chimovitz C, Zlotnik M, Mukmenev I, Byk G, Douvdevani A. Involvement of adenosine in the antiinflammatory action of ketamine. *Anesthesiology* 2005;102:1174-81
- [7] Oye I. Ketamine analgesia, NMDA receptors and the gates of perception. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:747-49
- [8] Rabben T, Skjelbred P, Oye I. Prolonged analgesic effect of ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor inhibitor, in patients with chronic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;289:1060-6
- [9] Richebe P, Rivat C, Rivalan B, Maurette P, Simonnet G : Kétamine à faibles doses : antihyperalgésique, non analgésique. *Annales francaises d'anesthésie-réanimation* 2005;24:1349-59.
- [10] Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltis N. Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *NEJM* 2006; 355:1018-1028
- [11] Mazar J, Rogachev B, Shaked G, Ziv NY, Czeiger D, Chaimovitz C, Zlotnik M, Mukmenev I, Byk G, Douvdevani A. Involvement of adenosine in the antiinflammatory action of ketamine. *Anesthesiology* 2005;102:1174-81
- [12] Shibakawa YS, Sasaki Y, Goshima Y, Echigo N, Kamiya Y, Kurahashi K, Yamada Y, Andoh T. Effects of ketamine and propofol on inflammatory responses of primary glial cell cultures stimulated with lipopolysaccharide. *Br J Anaesth* 2005;95:803-10.
- [13] Czura C, Rosas-ballina M, Tracey K. Cholinergic regulation of inflammation, in *Psychoneuroimmunology*. Robert Adler Editor 2006; 85-95