



# **FAUT-IL DONNER DE LA KÉTAMINE À TOUT LE MONDE?**

## **Dominique Fletcher**

Service d'anesthésie Hôpital Raymond Poincaré 104 boulevard  
Raymond Poincaré 92904 Garches. Unité Inserm 792 hôpital Ambroise Paré,  
104 boulevard Charles de Gaulle 92200 Boulogne.

E.mail: dominique.fletcher@rpc.aphp.fr

## **INTRODUCTION**

Quelles sont les connaissances sur les avantages et risques de l'utilisation de la kétamine en péri-opératoire permettant de définir les modalités d'utilisation ? C'est à cette question que cet exposé doit répondre pour définir des règles actuelles d'utilisation de l'antihyperalgésique de référence, la kétamine.

### **1. AVANTAGES LIÉS À L'UTILISATION DE LA KÉTAMINE**

#### **1.1. LA KÉTAMINE EST UN ANTIHYPERALGÉSIQUE AVEC UN EFFET ANALGÉSIQUE PRÉVENTIF PROLONGÉ**

Un effet analgésique préventif s'exprime par une réduction des scores de douleur, une réduction des besoins en morphine et plus rarement des effets secondaires morphiniques pendant une période > 5 demi-vies. Les antagonistes NMDA sont une famille de produits ayant cette propriété [1]. Dans une analyse qualitative de cet effet préventif, 58 % des 24 études analysées démontraient un effet préventif de la kétamine. Ce point est capital car il explique la rentabilité clinique de l'administration unique peropératoire de kétamine. Pour avoir une vision plus précise de l'impact de la kétamine il fallait analyser quantitativement l'effet sur l'analgésie postopératoire. Une analyse quantitative de 53 études sur la kétamine péri-opératoire, dont 16 études sur la kétamine peropératoire, a permis de montrer que l'administration d'une dose moyenne de 0,4 mg.kg<sup>-1</sup> de kétamine intraveineuse en peropératoire permettait d'obtenir une réduction moyenne des scores de douleur (sur une EVA de 0 à 10 cm) de - 0,89 cm à 6 h, - 0,42 à 12 h, - 0,35 à 24 h et - 0,27 à 48 h. La dose cumulée de morphine à 24 heures était réduite significativement par la kétamine (WMD -15,7mg) [2].

La kétamine semble également pouvoir réduire l'incidence des nausées et vomissements en péri-opératoire grâce à l'épargne morphinique qu'elle occasionne [3].

## **1.2. LA KÉTAMINE PEROPÉRATOIRE EST BIEN TOLÉRÉE ; LES MODALITÉS D'ADMINISTRATION SONT MIEUX CONNUES**

La kétamine peut être administrée soit en peropératoire (bolus unique, répété ± perfusion continue) ou en postopératoire dans une pompe PCA ou en perfusion continue. La kétamine peropératoire chez un patient anesthésié et à faible dose (dose moyenne de  $0,4 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) n'a que très peu d'effets secondaires à type d'hallucinations (OR 1,49 (95 % CI 0,18-12,6), NNH 286). Ces hallucinations peu fréquentes ont une incidence indépendante de l'utilisation concomitante de benzodiazépines [2].

Le moment de l'administration peropératoire n'a pas d'importance (pas d'effet préemptif). En effet, la comparaison d'une administration préopératoire à une administration en fin d'intervention ne montre pas de bénéfice à l'administration préopératoire [4, 5]. On recommande donc plutôt une administration après l'induction anesthésique.

On connaît maintenant la concentration cible efficace de la kétamine qui est de  $20\text{-}100 \text{ ng.ml}^{-1}$ . On peut ainsi mieux faire le lien entre la concentration sanguine et la dose de kétamine lors d'un bolus unique ( $0,1\text{-}0,15 \text{ mg.kg}^{-1} = 60\text{-}90 \text{ ng.ml}^{-1}$ ;  $0,5 \text{ mg.kg}^{-1} = 300 \text{ ng.ml}^{-1}$ ) de bolus répétés ( $20 \text{ mg.6 h}^{-1} = 20 \text{ ng.ml}^{-1}$ ;  $100 \text{ mg.6 h}^{-1} = 100 \text{ ng.ml}^{-1}$ ). On sait également qu'une perfusion continue de kétamine permet une concentration efficace ( $> 30 \text{ ng.ml}^{-1}$ ) dès la dose de  $1 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . De façon intéressante, cette faible dose de kétamine a été montrée cliniquement efficace pour l'analgésie en association avec une analgésie péridurale [6].

La dose cumulée de kétamine par jour doit rester faible. En effet, dès la dose de  $30 \text{ mg.j}^{-1}$  au quotidien, l'effet analgésique maximal semble obtenu sans bénéfice d'une augmentation de dose [3].

## **1.3. LA KÉTAMINE POSTOPÉRATOIRE EST MOINS BIEN TOLÉRÉE MAIS PEUT ACCROÎTRE L'EFFICACITÉ ANALGÉSIQUE**

L'utilisation de la kétamine postopératoire peut se faire soit en association dans une pompe de PCA [7] soit sous forme de perfusion continue. L'administration par pompe PCA doit se faire par une combinaison de kétamine et morphine ( $1 \text{ mg.ml}^{-1}$ ) de chaque molécule [7]. Dans une série descriptive sur l'utilisation de la kétamine dans la pompe PCA, il a été observé que l'incidence des hallucinations était de 6 % et l'interruption du traitement pour hallucinations graves était de 2 % [8].

Une seule étude à ce jour a permis de répondre à l'intérêt de la poursuite du traitement en péri-opératoire [9]. La poursuite de l'administration de kétamine en postopératoire, sous forme de perfusion continue, pourrait donc offrir un surcroît d'analgésie par rapport à l'administration peropératoire pure avec une réduction de la consommation de morphine et de l'incidence des NVPO [9].

## **1.4. LA KÉTAMINE PEUT RÉDUIRE L'HYPERALGÉSIE ET LA DOULEUR CHRONIQUE POST-CHIRURGICALE**

L'hyperalgésie est évaluée par des tests nociceptifs standardisés qui permettent de mesurer l'importance et la surface de l'allodynie péri-cicatricielle. La kétamine peropératoire permet de réduire cette hyperalgésie postopératoire et l'incidence de la douleur chronique postchirurgicale (DCPC) [10, 11].

Une hyperalgésie accrue apparaît après de fortes doses de rémifentanyl peropératoires [12]. La kétamine peropératoire réduit l'hyperalgésie induite par les morphiniques [12]. Il est important de noter que cet effet sur l'hyperalgésie en postopératoire immédiat est associé à une limitation de la douleur chronique postchirurgicale (DCPC) [10, 11].

### **1.5. LA KÉTAMINE PEUT AVOIR UN IMPACT FONCTIONNEL AU-DELÀ D'UN SURCROÎT D'ANALGÉSIE**

La kétamine n'est pas uniquement un co-analgésique qui permet de réduire les scores de douleur et de réduire les effets secondaires morphiniques comme les nausées-vomissements, elle peut aussi avoir un effet sur la fonction péri-opératoire.

La kétamine peut être utile en association avec les anesthésiques locaux [13]. Il est en effet démontré que l'administration continue de kétamine permet d'améliorer l'analgésie et la récupération fonctionnelle après chirurgie de prothèse totale de genou [13]. Il est donc potentiellement utile d'associer cet hyperalgésique à des analgésiques d'action périphérique. L'association aux autres analgésiques non morphiniques n'a pas été clairement évaluée.

Dans un autre modèle de chirurgie orthopédique, l'utilisation peropératoire de kétamine à faible dose permet d'améliorer la fonction dans les suites d'une chirurgie de ménisectomie après traitement par une analgésie balancée de qualité où après ligamentoplastie du genou [4, 14].

## **2. INCONVÉNIENTS LIÉS À L'UTILISATION DE LA KÉTAMINE EN PÉRI-OPÉRATOIRE**

Une administration postopératoire par PCA occasionne fréquemment des hallucinations (6,2 % au global et 2,1 % responsable d'un arrêt du traitement) [8].

Une administration de kétamine chez un patient non anesthésié est responsable assez fréquemment (NNH = 21) d'effets secondaires [2].

L'administration de kétamine en postopératoire demande une formation des personnels que ce soit en perfusion continue ou dans la pompe PCA.

La kétamine ne doit pas être utilisée par voie spinale.

## **3. CE QUE L'ON NE SAIT PAS ENCORE SUR L'UTILISATION DE LA KÉTAMINE EN PÉRI-OPÉRATOIRE**

La variabilité interindividuelle probable de l'action de la kétamine (parallèle de la variabilité de l'hyperalgésie) est encore difficile à appréhender.

Certains terrains sont intuitivement plus sensibles à l'action de la kétamine (douleur préopératoire, analgésiques morphiniques préopératoires, hyperalgésie importante pré ou postopératoire) mais la démonstration reste à faire.

La prolongation d'un traitement peropératoire par une administration postopératoire a été démontrée une seule fois efficace et c'est important. Mais d'autres travaux doivent approfondir cette question avant de recommander une utilisation postopératoire.

On a moins de données chez l'enfant et chez le sujet très âgé (> 75 ans).

On manque de données concernant les modalités d'association de la kétamine aux autres antihyperalgésiques (gabapentine) et analgésiques classiques (néfopam, anti-inflammatoires non stéroïdiens, paracétamol).

## **CONCLUSION**

Recommandations pour l'utilisation de la kétamine en péri-opératoire :

- La kétamine peut être utilisée en peropératoire quel que soit le type de chirurgie.
- Les règles d'administration de la kétamine durant l'anesthésie sont : kétamine à débiter en peropératoire avec des doses bolus entre 0,15 et 0,50 mg.kg<sup>-1</sup> puis relais à la dose de 0,125 à 0,25 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> si chirurgie supérieure à 2 h, à arrêter 30 min avant la fin de l'anesthésie.
- Dans le cadre d'une anesthésie générale, il est recommandé d'administrer le premier bolus de kétamine après l'induction pour éviter les effets indésirables psychodysléptiques.
- Il n'est pas recommandé d'utiliser l'association morphine et kétamine dans la PCA. L'indication ne se discute qu'en cas de consommation prévisible ou avérée importante de morphinique postopératoire.
- La prolongation de l'administration de kétamine en postopératoire sous forme de perfusion continue à faible dose (1 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) ne se justifie que lors de besoin morphinique important prévisible ou avéré et lors de l'échec des traitements habituels. Les patients très douloureux en préopératoire et consommateurs de morphinique en préopératoire sont une indication potentielle.
- En cas de chirurgie très ou modérément douloureuse, il est recommandé d'utiliser en peropératoire de faibles doses de kétamine pour prévenir l'apparition de douleurs postopératoires chroniques.

---

## **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004;98:1385-400
- [2] Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain - a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005;113:61-70
- [3] Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004603
- [4] Menigaux C, Fletcher D, Dupont X et al. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth Analg* 2000;90:129-35
- [5] Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005;100:757-73
- [6] Suzuki M, Kinoshita T, Kikutani T et al. Determining the plasma concentration of ketamine that enhances epidural bupivacaine-and-morphine-induced analgesia. *Anesth Analg* 2005;101:777-84
- [7] Svetcic G, Gentilini A, Eichenberger U et al. Combinations of morphine with ketamine for patient-controlled analgesia: a new optimization method. *Anesthesiology* 2003;98:1195-205
- [8] Svetcic G, Eichenberger U, Curatolo M. Safety of mixture of morphine with ketamine for postoperative patient-controlled analgesia: an audit with 1026 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:870-5
- [9] Zakine J, Samarcq D, Lorne E et al. Postoperative ketamine administration decreases morphine consumption in major abdominal surgery: a prospective, randomized, double-blind, controlled study. *Anesth Analg* 2008;106:1856-61

- [10] De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. 'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine? *Pain* 2001;92:373-80
- [11] Eisenach JC. Preventing chronic pain after surgery: who, how, and when? *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:1-3
- [12] Joly V, Richebe P, Guignard B et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;103:147-55
- [13] Adam F, Chauvin M, Du Manoir B et al. Small-dose ketamine infusion improves postoperative analgesia and rehabilitation after total knee arthroplasty. *Anesth Analg* 2005;100:475-80
- [14] Menigaux C, Guignard B, Fletcher D et al. Intraoperative small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth Analg* 2001;93:606-12