

## LA KÉTAMINE

### Rappels pharmacologiques, utilisations en anesthésie et nouveautés pour l'analgésie

R.C. SABY, V. MARDELLE, C. GIL, R. PETROGNANI, G. MION, J.P. CARPENTIER

• Travail du Département d'anesthésie-réanimation-urgences (R.C.S., Assistant-chef de clinique; V.M., Assistant des hôpitaux des armées; C.G., Interne des hôpitaux des armées; R.P., Professeur agrégé, Chef du service d'anesthésie; J.P.C., Professeur agrégé, Chef du département d'anesthésie-réanimation-urgences), Hôpital d'instruction des armées Laveran, Marseille et de l'Hôpital d'Instruction des Armées du Val de Grâce (G.M., Professeur agrégé), Paris, France.

• Correspondance : R.C. SABY, Département d'anesthésie-réanimation-urgences, Hôpital d'Instruction des Armées Laveran, BP 50, 13998 Marseille-Armées.

• Courriel : danu@hia-laveran.fr

*Med Trop* 2006; **66** : 125-129

**RÉSUMÉ** • La kétamine est un agent anesthésique dont les propriétés pharmacologiques, les différentes voies d'administration, la possibilité de réaliser des gestes invasifs en préservant la ventilation spontanée et le faible coût en font un agent de choix en milieu tropical. Les effets secondaires psychodysléptiques peuvent être prévenus par l'association de du midazolam ou du propofol, et l'hypersécrétion salivaire par de l'atropine. Ces dernières années, du fait de ses propriétés antihyperalgésiques, la kétamine est utilisée dans l'analgésie post-opératoire à des doses dix fois moins importantes que celles utilisées en anesthésie.

**MOTS-CLÉS** • Anesthésie - Analgésie - Kétamine - Récepteurs NMDA.

#### KETAMINE: DRUG FACTS, USES IN ANESTHESIA, AND NEW APPLICATIONS FOR ANALGESIA

**ABSTRACT** • Ketamine is an anesthetic drug of choice in tropical zones. In addition to excellent pharmacologic properties and low cost, it offers the possibility of using a variety of administration routes and of performing invasive procedures with spontaneous ventilation. Adverse psychodysleptic effects can be prevented by association with midazolam or propofol. Hypersalivation can be prevented with atropine. Recent experience has shown that thanks to its antihyperalgesic effects ketamine can be used for postoperative analgesia at doses ten times lower than for anesthesia.

**KEY WORDS** • Anesthesia - Analgesia - Ketamin - NMDA receptor-channel.

La kétamine, synthétisée en 1962, est une molécule dont les propriétés pharmacologiques se rapprochent de l'agent anesthésique intraveineux idéal. Elle est atoxique, non allergisante, sédatrice, anesthésique à fortes doses, analgésique à faible dose et ne provoque pas de dépression cardio-respiratoire marquée. Ses effets psychodysléptiques en ont limité les indications, mais ces cinq dernières années, les propriétés anti-hyperalgésiques obtenues à des doses dix fois inférieures à celles utilisées en anesthésie ont été à l'origine d'un regain d'intérêt pour cette molécule.

La kétamine est une arylcycloalkylamine dérivée de la phencyclidine, antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ces récepteurs font partie des récepteurs ionotropiques au glutamate, le neurotransmetteur excitateur le plus répandu au niveau des structures corticales et sous-corticales, qui est impliqué dans les phénomènes de nociception (1, 2).

siège d'un métabolisme significatif. Elle est oxydée par les enzymes microsomiales (cytochrome P450). Le principal métabolite, la nor-kétamine, a une puissance analgésique évaluée à 20 % de celle de la kétamine. La clairance d'élimination est élevée (20 mL.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>) et est dépendante du débit sanguin hépatique. La demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures. L'élimination se fait sous forme métabolisée dans les urines (90 %) et sous forme inchangée dans les urines (5 %) et dans les fèces (5 %). Le métabolisme varie peu en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (1, 2). Les concentrations plasmatiques efficaces pour l'anesthésie sont supérieures à 600 ng.mL<sup>-1</sup>. Elle génère une mémorisation pour des concentrations inférieures à 70 ng.mL<sup>-1</sup> et les effets psychodysléptiques apparaissent autour de 500 ng.mL<sup>-1</sup>. Les concentrations à visée anti-hyperalgésiques sont 6 à 10 fois moins importantes (100 ng/mL<sup>-1</sup>) (2).

Les voies d'administrations de la kétamine sont multiples. Par voie intra-musculaire (IM) la biodisponibilité est bonne (93 %), en revanche *per os*, elle est limitée par un effet premier passage hépatique important qui est de l'ordre de 20 %. Chez l'enfant, la biodisponibilité de la kétamine intra-rectale (IR) est de 25 %. Elle est souvent utilisée en sédation chez l'enfant, mais sa cinétique n'est pas clairement établie même si les paramètres pharmacocinétiques rapportés au poids corporel sont peu différents de ceux de l'adulte.

#### Pharmacocinétique et métabolisme

La kétamine est une molécule très liposoluble et faiblement liée aux protéines (10 à 30 %). Son métabolisme est essentiellement hépatique, mais l'intestin, le rein et les poumons sont également le

# Pharmatrop

Cependant l'enfant requière des doses plus élevées que l'adulte. Par voie nasale cette biodisponibilité est de 50 %, mais cette voie ne peut pas être utilisée car les grands volumes nécessaires conduisent à ce qu'une partie importante de la dose soit avalée, avec comme conséquence une variabilité inter-individuelle dans le délai et l'intensité de l'effet. D'autre part, il existe une sensation de brûlure au niveau de la muqueuse nasale. Par voie intraveineuse (IV), dont la tolérance est excellente, le délai d'action est court (30 à 60 sec) et par voie IM, le pic plasmatique est obtenu en 5 min. La demi-vie de distribution est courte (7 à 11 min), et la demi-vie d'élimination prolongée explique les phénomènes tardifs psychodysléptiques (1, 2). La kétamine utilisée par voie péridurale ou intrathécale (rachianesthésie) procurerait des effets analgésiques discrets. En revanche elle potentialise les effets analgésiques des morphiniques et des anesthésiques locaux. Le passage rapide dans la circulation systémique pourrait expliquer la fréquence des phénomènes psychodysléptiques observés après injection intrathécale ou péridurale. Bien qu'aucune toxicité locale n'ait été décrite chez l'homme, une toxicité spinale (lésions neuronales, avec œdème, démyélinisation et dégénérescence focale) est régulièrement observée chez l'animal. Cette toxicité serait liée au conservateur utilisé, le chlorobutanol. Cette toxicité serait également liée à la concentration de la solution ; une solution à 1 % n'entraînerait aucune lésion, alors qu'une solution à 3 % induirait des démyélinisations, et celle à 5 % des allodynies et des paralysies. Dans l'état actuel, avec cette présentation, l'utilisation de kétamine administrée par voie périmédullaire n'est pas recommandée.

## Pharmacodynamie

### Effets sur le système nerveux central

La kétamine procure une anesthésie dite dissociative, c'est à dire résultant d'une dissociation électrophysiologique entre les systèmes thalamocortical et limbique. Elle déprime les noyaux thalamiques médians et déconnecte les afférences émotionnelles qui composent la perception douloureuse. Un état proche de la catalepsie, sans communication avec le monde extérieur, les yeux ouverts et animés parfois d'un nystagmus lent avec respect du réflexe photomoteur, une hypertonie et des mouvements sans lien avec les stimuli douloureux, sont les traits caractéristiques de l'anesthésie à la kétamine. La profondeur de l'anesthésie est jugée sur l'absence de mouvement de retrait lors des stimulations nociceptives. Cet état d'anesthésie dissociative s'accompagne d'une amnésie et d'une analgésie intense (2).

Les effets secondaires cognitifs et dissociatifs de la phase de réveil sont uniques parmi les agents anesthésiques : perturbations sensorielles, visuelles et auditives provoquant des hallucinations, perturbations de l'humeur et de l'image corporelle, sensation de flottement, de dépersonnalisation, rêve éveillé, délire (1).

La vasodilatation cérébrale associée à l'augmentation de la pression artérielle entraîne une augmentation du débit sanguin cérébral (DSC) et par conséquent de la pression intracrânienne. La kétamine possède des propriétés neuroprotectrices sur l'ischémie neuronale en limitant les effets cytotoxiques du glutamate libéré en excès et se comporte comme un antiépileptique (1).

### Effets sur le système cardiovasculaire

L'administration de kétamine entraîne une stimulation du système cardiovasculaire dose-dépendante marquée par une augmentation de la fréquence cardiaque sans augmentation significative du volume d'éjection systolique, de la pression artérielle et du débit cardiaque (1,2).

L'action sur le myocarde est controversée, mais il semble que la kétamine ne provoque pas d'effet inotrope négatif, et aurait plutôt une action inotrope positive. Cet effet diffère selon l'état du myocarde. Du fait de ces effets hémodynamiques elle augmente la consommation du myocarde en oxygène (1).

Les résistances vasculaires pulmonaires sont augmentées entraînant une augmentation des pressions artérielles pulmonaires et un accroissement du shunt intrapulmonaire.

A dose analgésique, les effets cardiovasculaires sont limités.

### Effets respiratoires

La kétamine maintient, voire augmente, le tonus musculaire, accroît la contractilité du diaphragme avec pour conséquence une stimulation de la ventilation et une augmentation de la ventilation minute (1, 2). La préservation de l'activité des muscles respiratoires intercostaux maintient la stabilité de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et explique également le bénéfice observé sur l'oxygénation. Lorsqu'elle est utilisée dans un but de sédation, l'activité des groupes musculaires assurant la perméabilité et la protection des voies aériennes est habituellement conservée. Elle ne provoque pas de dépression respiratoire post-opératoire.

Parallèlement à ces effets bénéfiques, elle ne protège que partiellement le poumon du syndrome d'inhalation, d'autant plus qu'elle déclenche une abondante sécrétion salivaire et trachéo-bronchique (effet muscarinique). L'existence de ces propriétés protectrices ne dispense pas d'une intubation trachéale lorsque l'estomac est plein. L'utilisation d'un curare est alors impérative car, utilisée seule, la kétamine ne déprime pas suffisamment la fonction ventilatoire et ne permet pas le relâchement musculaire nécessaire à la laryngoscopie.

La kétamine exerce un effet bronchodilatateur et prévient efficacement ou abolit le wheezing observé au décours de l'intubation de l'asthmatique.

### Effets sur l'utérus

La kétamine à posologie élevée (> 1 mg.kg<sup>-1</sup>) a une action ocytotique, entraînant une hypertonie utérine. Ces posologies élevées ont un effet délétère sur le score d'Apgar chez le nouveau-né. En revanche, pour des posologies plus faibles, l'action sur le tonus utérin est négligeable et le score d'Apgar à une minute est normal. Aux doses préconisées elle entraîne une diminution de la contractilité spontanée du myomètre. Elle traverse rapidement le placenta, mais à des doses inférieures à 1 mg.kg<sup>-1</sup>, il n'y a pas d'effets délétères. A des doses supérieures, il existe une dépression néonatale et des cas d'hypertonie musculaire ont été décrits.

Le débit sanguin utérin est augmenté permettant une bonne pression de perfusion et le maintien d'un bon flux utéroplacentaire. La kétamine ne produit pas de trouble cardiovasculaire chez le fœtus (1).

### Autres effets

La kétamine augmente la pression intraoculaire et le tonus musculaire. Elle a été utilisée sans incident chez le myopathe et chez les sujets aux antécédents d'hypertension maligne peranesthésique. Elle potentialise l'effet des curares. Elle peut entraîner des hyperglycémies du fait de l'augmentation des catécholamines et du cortisol. Enfin, la kétamine est un agent peu histaminolibérateur.

## Kétamine et anesthésie

### Indications

Du fait de ses propriétés, la kétamine reste l'agent de référence de l'anesthésie de l'état de choc en particulier hémorragique, de l'insuffisant cardiaque, de la tamponnade, de l'asthme aigu grave et du brûlé. L'absence de dépression cardiorespiratoire marquée, la possibilité de préserver la ventilation spontanée permettent son utilisation pour des gestes courts, des pansements notamment en pédiatrie et chez le brûlé. La voie IM favorise la réalisation de ces actes lorsque l'accès vasculaire est difficile (enfant). Elle permet la mise en place d'un abord vasculaire lorsque celui-ci est difficile et chez les enfants lorsqu'ils sont agités. Elle fait partie de l'arsenal de l'induction à séquence rapide de l'estomac plein, en particulier chez le patient hypovolémique, âgé ou choqué.

Dans un environnement défavorable, médecine de catastrophe ou de guerre, patient incarcéré ou dans les pays en voie de développement, elle trouve toute son indication (pénurie en oxygène, condition de prise en charge, faible coût). D'autre part, les multiples voies d'administration utilisables représentent un avantage indéniable.

La kétamine a une place dans la prise en charge des traumatisés crâniens, du fait de ses qualités neuroprotectrices et anti-épileptiques. L'association de propofol ou de midazolam bloque l'augmentation de l'activité neuronale induite par la kétamine et par voie de conséquence, l'augmentation du DSC. Cette administration de la kétamine chez le traumatisé crânien peut se faire sans compromettre l'hémodynamique cérébrale sous couvert d'une sédation appropriée. La préservation de la pression artérielle moyenne (PAM) avec pour objectif le maintien de la pression de perfusion cérébrale reste la priorité lorsque la perte d'autorégulation cérébrale rend le système nerveux vulnérable à toute baisse de la PAM.

### Contre-indications

Les contre-indications de la kétamine découlent de ses propriétés pharmacologiques. Son action stimulante sur le système cardiovasculaire la contre-indique chez l'hypertendu non équilibré, en cas de coronaropathie non équilibrée ou d'infarctus du myocarde récent et dans la thyrotoxicose. L'hypertension intracrânienne (HIC) dans le cadre d'un processus expansif intracérébral reste une contre-indication.

En cas de prééclampsie et d'éclampsie son utilisation est controversée. En effet la kétamine utilisée à l'induction offre l'avantage

de préserver l'état hémodynamique tout en limitant l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle chez des femmes déjà sous traitement antihypertenseur. D'autre part, elle procure un effet neuroprotecteur et anticonvulsivant.

Elle est à éviter en cas de plaie du globe oculaire du fait de l'augmentation de la pression intraoculaire et son utilisation doit être prudente chez le porphyrique.

Certaines contre-indications sont relatives : il faut signaler l'hyperthyroïdie, et du fait des manifestations psychodysléptiques possibles, les maladies psychiatriques, l'éthylisme, la toxicomanie.

### Posologies

Lors de l'induction anesthésique IV, chez l'adulte, la posologie est comprise entre 2 et 3 mg.kg<sup>-1</sup>. Dans l'état de choc, elle sera diminuée entre 0,5 et 1,5 mg.kg<sup>-1</sup>. Chez l'enfant de moins de 18 mois, elle est de 3 à 4 mg.kg<sup>-1</sup> et de 2 mg.kg<sup>-1</sup> pour l'enfant plus grand. Pour la sédation de la femme enceinte, il ne faut pas dépasser 1 mg.kg<sup>-1</sup>. Les posologies utilisées pour la voie IM et IR sont respectivement de 5 à 10 mg.kg<sup>-1</sup> et de 8 à 10 mg.kg<sup>-1</sup>. Mais les délais d'action sont plus long et imposent de savoir attendre. L'entretien de l'anesthésie sera réalisé par des bolus répétés avec 25 % de la dose initiale ou en continu avec des doses variant de 15 à 45 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> soit 4 à 5 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> lorsqu'elle est utilisée seule.

### Prévention des effets secondaires

La kétamine utilisée isolément expose à trois catégories principales d'effets secondaires : les effets psychodysléptiques, les réactions adrénergiques et l'augmentation de la pression intracrânienne (PIC).

L'association d'une benzodiazépine (midazolam ou diazépam) à faible dose, voire d'un neuroleptique (dropéridol, 75 µg.kg<sup>-1</sup> avant induction), permet de diminuer l'expression des phénomènes psychodysléptiques (1,3). L'association à un hypnotique (propofol, midazolam ou diazépam) permet d'obtenir un profil de narcose plus classique et à la kétamine de tirer partie de ses effets analgésiques et d'exprimer d'éventuelles qualités neuroprotectrices sans nuire à l'hémodynamique cérébrale. L'hypersécrétion salivaire et bronchique rend indispensable le recours préventif (délai d'action 30 minutes) à l'atropine (5 µg.kg<sup>-1</sup>).

### Association au midazolam (Tableau I)

Les demi-vies de distribution et d'élimination de la kétamine sont proches de celle du midazolam. L'association de kétamine

Tableau I - Protocoles associant midazolam et kétamine.

Auteurs	Utilisation	Protocole
Restall <i>et Coll</i> (3)	Anesthésie	- Induction : midazolam 0,07 mg.kg <sup>-1</sup> - 2 minutes plus tard : kétamine 1 mg.kg <sup>-1</sup> - Entretien : kétamine 200 mg + midazolam 5 mg + vécuronium 12 mg QSP 50 mL de sérum salé 0,9 % - Vitesse en mL.h <sup>-1</sup> = Poids/2 soit : - kétamine 2 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> - midazolam 50 µg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> - vécuronium 120 µg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>
Pellier <i>et Coll</i> (4)	Examens douloureux oncologie pédiatrique	- Kétamine 0,5 à 2 mg.kg <sup>-1</sup> + midazolam 0,025 mg.kg <sup>-1</sup>
Jahangir <i>et Coll</i> (5)	Sédation	- Bolus IV de kétamine à 0,5 mg.kg <sup>-1</sup> - Puis kétamine 200 mg + midazolam 40 mg QSP 500 mL sérum salé 0,9 % - Nombre de gouttes/minute = Poids/4 soit : - kétamine 5 µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> - midazolam 1 µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>

# Pharmatrop

Tableau II - Protocoles associant propofol et kétamine

Auteurs	Utilisation	Protocole
Guit et Coll (6)	Chirurgie lourde	- Induction : propofol 2 mg.kg <sup>-1</sup> + kétamine 1 mg.kg <sup>-1</sup> - Entretien : posologies dégressives de propofol 12 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> (30 min), puis 9 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> (30 min) puis 6 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> + kétamine 2 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> ± curares pour la myorésolution
Escarment et Coll (7)	Chirurgie simple	- Induction : propofol 1 mg.kg <sup>-1</sup> + kétamine 0,75 mg.kg <sup>-1</sup> - Entretien : 2,5 mg.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup> de chacun des produits
Friberg et Coll (8)	Chirurgie plastique en ventilation spontanée	- Prémédication : midazolam et glycopyrrolate (diminution des effets sécrétoires) - Induction : propofol titré jusqu'à disparition du contact verbal et du réflexe cornéen puis kétamine 50 mg - Entretien : selon réaction à l'AL, bolus de kétamine 25 à 50 mg + propofol 10 mg.min <sup>-1</sup> en moyenne
Badrinath et Coll (9)	Biopsie mammaire Anesthésie locale	- Propofol 90 µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> + kétamine 18 µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>
White et Coll (10)	Chirurgie ambulatoire	- Propofol 30 à 90 µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> + kétamine 4 à 18 µg.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>

à de très faibles doses de midazolam lors d'examen complémentaires douloureux, ou de pose d'une voie veineuse centrale procure une anesthésie de courte durée (10 min), extrêmement satisfaisante sans désaturation en ventilation spontanée en air ambiant, avec une bonne stabilité hémodynamique et une analgésie efficace (4). Le protocole de Restall et Coll (3) procure une bonne stabilité cardiovasculaire et a été proposé pour l'anesthésie des blessés de guerre.

## Association au propofol (Tableau II)

L'association kétamine-propofol procure une anesthésie stable caractérisée par une stabilité hémodynamique, une analgésie post-opératoire de qualité et l'absence de phénomène psychodysléptique au réveil (6). Le propofol atténue les effets d'excitation centrale et la stimulation sympathique induite par la kétamine, combat les phénomènes hallucinatoires et apporte le bénéfice de ses propriétés anti-émétiques, alors que la kétamine permet de se passer d'opioïdes en raison de ses qualités analgésiques. Cette association permet de réaliser des actes courts ou peu douloureux en ventilation spontanée, mais aussi des actes longs, douloureux sous ventilation artificielle en se passant de morphiniques (6,7).

## Kétamine et analgésie

La douleur postopératoire n'est pas seulement liée à un excès de nociception, elle fait intervenir les sensibilisations périphériques et centrales du système nerveux. L'inhibition des récepteurs NMDA peut prévenir ou diminuer les phénomènes de sensibilisation d'origine centrale susceptible de faire le lit de douleurs chroniques (11,12).

La kétamine, à faible dose, limite les phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie postopératoire, améliore la qualité de l'analgésie et diminue la consommation d'analgésiques. Lors de l'association kétamine-morphine, il existe une potentialisation de l'effet antinociceptif de la morphine et une atténuation des phénomènes de tolérance, permettant une épargne morphinique de 20 à 50 %. Elle peut interférer avec d'autres médicaments analgésiques, prolonger un bloc anesthésique local et augmenter la durée de l'analgésie des anti-inflammatoires non stéroïdiens (11,12).

En pratique, la réalisation d'un bolus de 0,15 à 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> en peropératoire permet pour certains de diminuer la consommation

de morphine dans les 24 premières heures (11, 13). Lorsque ce bolus est suivi d'une perfusion de 1 à 4 µg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, cela prévient en partie l'hyperalgésie postopératoire de manière prolongée (14,15). Des préparations associant kétamine et morphine (0,5 ou 1 mg.mL<sup>-1</sup>) ont été étudiées (16,17), permettant l'administration par pompe autocontrôlée par le patient (PCA) afin de diminuer les besoins en morphiniques. Ces mélanges, aux doses utilisées en clinique, sur une gamme large de pH, sont stables pour des durées allant jusqu'à 4 jours à température ambiante (18).

Une récente revue des études contrôlées est plus pondérée sur l'efficacité de l'association kétamine-opioïdes dans l'analgésie postopératoire. Seulement 54 % des études ont constaté un petit avantage (en bolus ou en perfusion) dans les 24 premières heures. Le gain analgésique quantitatif en score d'échelle visuelle analogique (EVA), bien que significatif, n'apparaissait pas comme cliniquement important. Surtout l'analgésie n'est pas améliorée par l'association morphine-kétamine administrée par PCA versus morphine seule (19). L'utilisation de la kétamine s'avérerait efficace chez les gros consommateurs de morphine en postopératoire (20), pour prévenir l'hyperalgésie de la paroi et les douleurs chroniques fréquentes en postopératoire (15). L'avantage d'une moindre consommation de morphine, quand il est noté, ne s'accompagne pas d'une diminution significative des nausées et des vomissements (13,19,21).

La kétamine semble être une alternative dans la prise en charge de douleurs chroniques lorsque les autres traitements analgésiques ont échoué (douleurs neuropathiques, oncologie...) (1, 22). Une étude randomisée récente ne confirme pas l'impression de certains cas cliniques rapportés sur l'efficacité de la kétamine dans les douleurs persistantes après amputation (membre fantôme) (23). Aux posologies utilisées en analgésie, les effets secondaires psychodysléptiques sont rares (1).

## Conclusion

La kétamine reste un anesthésique bien adapté aux situations de catastrophe et de pénurie. Les multiples modalités d'administration représentent un avantage indéniable, ainsi que sa sécurité d'emploi, même entre les mains de personnels non spécialisés. Son intérêt nouveau dans la prise en charge de la douleur est sans aucun doute à prendre en compte.

# Pharmatrop

La kétamine est essentiellement utilisée sous forme d'un mélange racémique de deux énantiomères qui ont des propriétés pharmacologiques différentes. La S(+) kétamine a une affinité 2 à 4 fois plus forte que l'isomère R(-) pour le site de liaison à la phency-

clidine du récepteur NMDA. Les effets sympathiques et hémodynamiques sont identiques, mais la différence d'affinité se traduit par une puissance anesthésique et analgésique meilleure et des effets secondaires moindres : période d'émergence plus brève, effets cognitifs et

## RÉFÉRENCES

- 1 - MION G - Kétamine. Arnette Groupe Liaison SA ed, Rueil Malmaison, 2003, 253 p
- 2 - FLETCHER D - Kétamine. Encycl Med Chir, Elsevier SAS ed (Paris), 36-305-B-30, 2002 : 7P
- 3 - RESTALL J, TULLY AM, WARD PJ, KIDD AG - Total intravenous anaesthesia for military surgery. A technique using ketamine midazolam and vecuronium. *Anaesthesia* 1988 ; **43** : 46-9.
- 4 - PELLIER I, MONRIGAL JP, LE MOINE *et Coll* - Use of intravenous ketamine-midazolam association for pain procedures in children with cancer. A prospective study. *Paediatr Anaesth* 1999 ; **9** : 61-8.
- 5 - JAHANGIR SM, ISLAM F, AZIZ L - Ketamine infusion for post-operative analgesia in asthmatics: a comparison with intermittent morphine. *Anesth Analg* 1993 ; **76** : 45-9.
- 6 - GUIT JB, KONING HM, COSTER ML *et Coll* - Ketamine as analgesic for total intravenous anaesthesia with propofol. *Anaesthesia* 1991 ; **46** : 24-7.
- 7 - ESCARMENT J, CANTAIS E, LE DANTEC P *et Coll* - Propofol et kétamine pour la réalisation de pansements de brûlés. *Cah anesthésiol* 1995 ; **43** : 31-4.
- 8 - FRIEDBERG BL. Propofol-ketamine technique: dissociative anesthesia for office surgery (a 5-year review of 1264 cases). *Aesthetic Plast Surg* 1999 ; **23** : 70-5.
- 9 - BADRINATH S, AVRAMOV MN, SHADRICK M *et Coll* - The use of ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 2000 ; **90** : 858-62.
- 10 - WHITE PF - The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002 ; **94** : 577-85.
- 11 - CHAUVIN M. Composante hyperalgésique de la douleur post-opératoire : rôle de la kétamine. *Cah Anesthésiol* 2003 ; **51** : 185-90.
- 12 - RICHEBE P., MAURETTE P, SIMMONET G - La kétamine : substance antihyperalgésique, non analgésique. In « Conférence d'actualisation de la société française d'anesthésie-réanimation ». Elsevier ed, 2004, pp 731-45.
- 13 - ELIA N, TRAMER MR - Ketamine and postoperative pain, a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005 ; **113** : 61-70.
- 14 - STUBHAUG A, BREIVIK H, EIDE PK *et Coll* - Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 ; **41** : 1124-32.
- 15 - 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.
- 16 - JAVERY KB, USSERY TW, STEGER HG *et Coll* - Comparison of morphine and morphine with ketamine for post-operative analgesia. *Can J Anaesth* 1996 ; **43** : 212-5.
- 17 - MURDOCH CJ, CROOKS BA, MILLER CD - Effect of the addition of ketamine to morphine in patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 2002 ; **57** : 484-8.
- 18 - SCHMID R, KOREN G, KLEIN J, KATZ J - The stability of a ketamine-morphine solution. *Anesth Analg* 2002 ; **94** : 898-900.
- 19 - SUBRAMANIAM K, SUBRAMANIAM B, STEINBROOK RA - Ketamine as adjuvant analgesic to opioids : a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004 ; **99** : 482-95.
- 20 - WEINBROUM AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine resistant pain. *Anesth Analg* 2003 ; **96** : 789-95.
- 21 - SCHMID RL, SANDLER AN, KATZ J - Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999 ; **82** : 111-25.
- 22 - LAURETTI GR, LIMA IC, REIS MP *et Coll* - Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology* 1999 ; **90** : 1528-33.
- 23 - HAYES C, ARMSTRONG-BROWN A, BURSTAL R - Perioperative intravenous ketamine infusion for prevention of persistent post-amputation pain: a randomized, controlled trial. *Anaesth Intensive Care* 2004 ; **32** : 330-8.