

PRATIQUES D'UTILISATION DE LA KETAMINE

OBJECTIF

Ce document a pour objectif de présenter les différentes utilisations de la kétamine identifiées par les autorisations de mise sur le marché (AMM) et une analyse de la littérature.

LA KETAMINE – PRESENTATION GENERALE

La kétamine est un anesthésique général à forte dose et un analgésique à faible dose⁴.

L'action de la kétamine sur les récepteurs NMDA aux doses sub-anesthésiques³ en fait un produit agissant contre la sensibilisation centrale (c'est un anti-allodynique et anti-hyperalgésique) et contre la tolérance aux opioïdes, plutôt qu'un analgésique d'action directe.

La kétamine bloque l'action du glutamate par son action antagoniste sur les récepteurs NMDA. Ainsi, elle diminue la transmission glutamatergique et redémarre les circuits cérébraux de rétrocontrôle de la douleur (remise à zéro) d'où un **effet rémanent** observé, permettant des administrations discontinues.

Présentation :

- Solution injectable par voie IV (intraveineuse) ou IM (intramusculaire)
- Ampoule en verre pré-remplie
- Différents dosages :
 - ✓ 250 mg / 5 mL (soit une concentration de 50 mg/ml)
 - ✓ 50 mg / 5 mL (soit une concentration de 10 mg/ml)

Propriétés :

- Liposoluble,
- Peu lié aux protéines plasmatiques,
- Rapide passage de la BHE (barrière hémato-encéphalique) et BFP (barrière foeto-placentaire),
- Délai d'action court,
- Dégradation rapide par le cytochrome P450 au niveau hépatique,
- Excrétion essentiellement rénale sous forme de métabolites

PRATIQUES D'UTILISATION DANS L'AMM¹

Indications :

Elle est réservée à une utilisation en anesthésie (selon les indications AMM) :

- Utilisation en anesthésie générale :
 - soit comme agent anesthésique unique : particulièrement adapté aux interventions de courte durée, il permet également, grâce à des injections répétées ou à son utilisation en perfusion IV, d'obtenir une anesthésie prolongée durant plusieurs heures ;
 - soit comme inducteur d'anesthésie avant l'administration d'autres agents anesthésiques ;
 - soit comme potentialisateur d'agents anesthésiques de faible puissance, tel le protoxyde d'azote.
- Utilisation en obstétrique :
 - seule ou en association avec d'autres anesthésiques.

Précaution d'emploi :

- Réservé à l'usage HOSPITALIER. Les préparations injectables de kétamine appartiennent à la classe des stupéfiants¹⁴.
- Stockage dans des locaux fermés à clés¹⁵. Toutes entrées et sorties des stocks doit être TRACEE.
- Prescription sur ordonnance sécurisée uniquement par des **médecins spécialisés en anesthésie-réanimation ou en médecine d'urgence** et familiarisés avec l'utilisation des anesthésiques, ou sous leur contrôle, et disposant de tout le matériel d'anesthésie-réanimation nécessaire. La dispensation doit avoir lieu dans les 3 jours après la date de prescription.
- Les recommandations des sociétés savantes concernées doivent être respectées, notamment en cas d'utilisation en situation extra-hospitalière (situation d'urgence ou transport médicalisé, selon l'article 5121-96 du code de la santé publique).
- La posologie doit être adaptée à chaque cas particulier (se référer aux résumés caractéristiques des produits [RCP]).

CONTRE-INDICATIONS & EFFETS INDESIRABLES^{1, 2}

Contre-indications :

- hypersensibilité à la kétamine,
- HTA modérée à sévère non contrôlée, insuffisance cardiaque sévère, ou antécédents d'accident cérébrovasculaire,
- traumatisme crânien, masse ou hémorragie intracrânienne et autres causes d'hypertension intracrânienne,
- troubles psychiatriques sévères tels que schizophrénie et psychoses aiguës,
- blessure des yeux et hypertension intra-oculaire,
- épilepsie non contrôlée.

Incompatibilité : Ne pas associer dans la même seringue ou la même perfusion avec du Phénobarbital ou du Diazépam.

Conservation : A conserver à l'abri de la lumière, à une température ≤ 25 °C.

Surdosage & Effets indésirables (EI):

- La marge de sécurité de la kétamine est importante. Toutefois, un surdosage peut déterminer un retard prolongé du réveil ou une dépression respiratoire généralement modérée et transitoire, pouvant imposer une ventilation assistée plutôt que l'utilisation d'analeptiques.

- Les EI « très fréquents à fréquents » retrouvés dans les indications de l'AMM :

- des hallucinations qui peuvent conduire à l'usage détourné de la spécialité, cauchemars, désorientation (les affections psychiatriques surviennent généralement à la phase de réveil),
- une accélération de la fréquence cardiaque, une élévation de la tension artérielle. (A l'inverse, une hypotension et une bradycardie sont parfois signalées)
- un nystagmus,
- des nausées, vomissements et/ou hypersalivation,
- un érythème ou douleur et/ou rash morbilliformes transitoire au point d'injection,
- une dépression respiratoire modérée et transitoire ou une apnée, notamment après injection IV rapide de fortes doses.

La prise de ce médicament est incompatible avec la conduite de véhicule ou l'utilisation de machines.

La déclaration des effets indésirables permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout EI suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Sites internet : www.ansm.sante.fr et www.pharmacovigilance-tours.fr.

LA REVUE DE LA LITTÉRATURE ET PRATIQUE D'UTILISATION HORS AMM³⁻¹²

D'autres utilisations thérapeutiques de la kétamine sont publiées. Elles correspondent à des utilisations hors AMM.

Dans le cadre d'une prescription hors AMM (loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé), le médecin :

⇒ a l'obligation d'**informer le patient**

- que la prescription de la spécialité pharmaceutique n'est pas conforme à son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et qu'il y a absence d'alternative médicamenteuse appropriée,
- des effets indésirables majorés et des risques encourus.

⇒ doit porter sur l'ordonnance la mention « **prescription hors autorisation de mise sur le marché** », motiver sa prescription dans le dossier médical et informer le patient sur les conditions de non prise en charge par l'assurance maladie.

Il est retrouvé une utilisation de la kétamine dans :

- les douleurs complexes avec hypersensibilité locorégionale,
- les douleurs neuropathiques rebelles,
- la fibromyalgie (après étayage psychologique),
- les douleurs cancéreuses rebelles,
- le sevrage aux opiacés.

L'ANSM a émis des recommandations de bonne pratique d'utilisation de la kétamine hors AMM, chez les patients en phase avancée ou terminale d'une affection grave et incurable qui présentent des douleurs rebelles (voies IV, sous-cutanée ou *per os*)⁴.

En dehors de cette situation, l'utilisation de la kétamine dans les douleurs chroniques relève donc d'une prescription **hors AMM**.

SOURCES DOCUMENTAIRES

¹Résumés Caractéristique Produit (RCP)- Kétamine sur : base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr – septembre 2016

²Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs: Médicaments utilisés en anesthésie – Kétamine – Organisation Mondiale de la Santé, 1991

³Ketamine: Does life begin at 40?, Hocking G, et al., Pain: Clinical updates. International Association for the study of Pain. 2007;Vol. 15(Issue 3) june

⁴ANSM Recommandations de Bonne Pratique (RBP) sur les douleurs rebelles en situation palliative avancée. Modalités d'utilisation, notamment hors-AMM, de certains médicaments : anesthésiques locaux par voie périmédullaire, parentérale et topique ; fentanyl, sufentanil ; kétamine ; MEOPA ; méthadone ; midazolam ; morphine par voie périmédullaire et intracérébroventriculaire ; propofol Paris: AFSSAPS (2010). <http://www.ansm.fr>

⁵Intravenous Infusions in Chronic Pain Management - Boleslav Kosharsky, Wilson Almonte, Naum Shaparin, Marco Pappagallo and Howard Smith - Pain Physician 2013; 16:231-249

⁶Ketamine for chronic pain; risk and benefit, Niester et coll.br – J Clin Pharmacol. Feb 2014, 77(2), 357-367

⁷Effets de la kétamine administrée par voie IV pendant 3 jours sur les douleurs de fibromyalgie – Muller et coll, Douleurs, 2005,6, 3

⁸Effets de la kétamine sur les douleurs neuropathiques périphériques, Lauwers et coll, Douleurs, 2004 – col 5 suppl 1

⁹Kétamine et soins palliatifs, Roullier F, Revue internationale de soins palliatifs, 2008/3 (vol 23)

¹⁰Ketamine as an adjuvant o opioids for cancer pain, Bell RF, EcclestonC, Kalso EA cochrane Database Syst Rev, 2012 Nov 14 ;11 :CD003351

¹¹Upatient IV ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome : a double-blind placebo controlled study, Schwartzman et coll., pain 2009

¹²Ketamine treatment for intractable pain with a patient with sever RCRPS, Shirani et coll., paun.physicina, 2008 ; 11:33:339-342

¹³Travail réalisé en collaboration avec le Dr A. Philippe – Spécialiste de la Douleur – CH de Luynes

¹⁴Arrêté du 19 janvier 2017 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants, publié au JORF n°0022 du 26 janvier 2017 et qui entre en vigueur le 24 avril 2017

¹⁵Articles du Code la Santé Publique : R.5175 ; R.5132-36