

OBJECTIF

Ce document a pour objectif de présenter les différentes utilisations de la kétamine identifiées par son autorisation de mise sur le marché (AMM), les recommandations HAS et ANSM (hors AMM), une analyse de la littérature.

LA KETAMINE – PRESENTATION GENERALE

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

L'action de la kétamine sur les récepteurs NMDA aux doses sub-anesthésiques 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)
- 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'AMM

Indications : réservée à une utilisation en anesthésie

Précautions d'emploi :

- Réservé à l'usage hospitalier, stupéfiant.
- Stockage dans des locaux fermés à clés. Toutes entrées et sorties des stocks doit être tracées.
- 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.
- **Surveillance de la fonction hépatique et rénale de façon rapprochée (bilan hépatique, cytologie urinaire, apparition d'une hématurie)**

USAGE HORS AMM

Cf. recommandations de la HAS : limitée au traitement [de la douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte](#) (janvier 2020).

SUIVI À DOMICILE DE LA CO-ANTALGIE PAR KÉTAMINE :

- L'utilisation possible comme co-analgésique en association à un traitement opioïde lorsque celui-ci est insuffisant ou mal toléré (permettant de réduire les doses d'opioïdes) dans le traitement des douleurs rebelles.
- L'absence d'efficacité après 5 à 7 jours implique l'arrêt du traitement.
- L'instauration du traitement doit être faite en hospitalisation par une équipe spécialisée en raison d'effets indésirables graves potentiels (atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes, hépatiques et cardiovasculaires).
- Ces effets sont majorés lors d'une utilisation prolongée ou répétée, ce qui nécessite une évaluation régulière et rigoureuse.
- Le suivi peut être réalisé à domicile, en EHPAD ou autre établissement médico-social, par un professionnel de santé expérimenté, **en lien avec une structure douleur et/ou soins palliatifs et le recours éventuel à une HAD.**
- Le médecin généraliste est partie prenante et doit être informé.

L'ANSM a émis (2010) 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*).

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

CONTRE-INDICATIONS & EFFETS INDESIRABLES

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.

Incompatibilités : 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.

Effets indésirables : Atteintes hépatiques et uro-néphrologiques graves

Des données montrent :

- Une augmentation du nombre d'atteintes hépatobiliaires (à type de cholestase ou cholangite) et d'atteintes rénales et urologiques (cystite non infectieuse, cystite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hydronéphrose), le plus souvent graves, après utilisation prolongée ou répétée de kétamine,
- Une augmentation globale du recours à la kétamine hors-AMM, fréquemment dans le cadre d'utilisations prolongées, principalement dans les douleurs chroniques dont la fibromyalgie.
- La remontée croissante de cas de dépendance liés à l'utilisation prolongée ou répétée, de cas d'abus ou de mésusage de la kétamine

Suite à ces signalements, l'ANSM rappelle de respecter les posologies préconisées et de limiter l'exposition dans le temps ;

En cas de prise répétée ou prolongée :

- de surveiller la fonction hépatique de façon rapprochée (bilan hépatique complet transaminases, GGT, PAL et bilirubine)
- de surveiller la fonction rénale et la cytologie urinaire de façon rapprochée, la survenue d'une hématurie devant conduire à rechercher une atteinte du tractus urinaire
- en cas d'atteinte hépatobiliaire, rénale ou urologique non expliquée par une autre étiologie, penser à évoquer un usage répété.

Ketamine-induced cholangiopathy in ARDS patients. Intensive Care Med 47, 1173–1174 (2021); Repeated or Continuous Medically Supervised Ketamine Administration Associated with Hepatobiliary Adverse Events: A Retrospective Case Series. Drug Saf 44, 1365–1374 (2021); Toxicity patterns associated with chronic ketamine exposure. Toxicol Anal Clin; 35:113-23 (2023)

- Risque de dépendance ou/et d'accoutumance, **médicament à risque de mésusage**

- 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.
- des atteintes hépatiques telles qu'inflammation des voies biliaires et diminution de la sécrétion de la bile (cholangite)
- des atteintes uro-néphrologiques telles que : cystite non infectieuse, cystite interstitielle (syndrome de la vessie douloureuse) qui peuvent engendrer une hyponéphrose (obstruction haute), hématurie, insuffisance rénale aiguë

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 .

SOURCES DOCUMENTAIRES

- ANSM 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).
- HAS janvier 2020 Antalgie des douleurs rebelles et pratiques sédatives chez l'adulte : prise en charge médicamenteuse en situations palliatives jusqu'en fin de vie
- Arrêté 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
- Articles du Code de la Santé Publique : R.5175 ; R.5132-36