Intérêt de la kétamine intra-nasale dans le traitement de la douleur aiguë du blessé traumatique

C. Dubecq[a], Ph. Taton[b], G. Morand[a]

a Antenne médicale spécialisée, Citadelle Général Berger, BP 12 – 64109 Bayonne Cedex.
b Cellule appui médical des forces spéciales, Antenne médicale d'Uzein, Camp Aspirant Zirnheld BP1139 – 64011 Pau Cedex.

Article reçu le 27 juin 2016, accepté le 12 décembre 2016.

Résumé

La kétamine est un agent narco analgésique particulièrement adapté aux situations médicales précaires. Ses qualités pharmaco-cinétiques et la relativisation récente de ses contre-indications en font une molécule très actuelle dans la prise en charge initiale du blessé traumatique. Son administration par voie intra nasale apparaît comme simple et rapide en complément de l'emploi d'un opioïde par voie sous cutanée dans la prise en charge de la douleur au combat. Par un travail collaboratif avec la Pharmacie centrale des armées, la cellule appui médical des forces spéciales s'est intéressée à la création d'un dispositif permettant une administration intra-nasale de kétamine répondant ainsi à la faisabilité d'une analgésie combinée auto administrée.

Mots-clés : Analgésie combinée. Dispositif individuel. Kétamine. Voie intra-nasale.

Abstract

BENEFITS OF INTRANASAL KETAMINE IN THE TREATMENT OF ACUTE PAIN AFTER TRAUMATIC INJURIES.

Ketamine is a narco-analgesic agent well suited to precarious medical situations. It has become a very common molecule in the initial treatment of traumatic injuries because of its pharmacologic qualities, and also because its medical contraindications have become less controversial. Its intra nasal administration is a simple and quick complement to a subcutaneous opioid in the management of pain in battlefields. The Special Forces Medical Support Unit has worked with the French Army Central Pharmacy to create a device for the intranasal administration of ketamine, thus yielding a self-administered combined analgesia.

Keywords : Combined analgesia. Individual device. Intra nasal administration. Ketamine.

Introduction

La kétamine est un agent narco analgésique considéré par certains comme la molécule idéale en situation d'exception. D'action rapide et de courte durée, elle est sédative, anesthésique à fortes doses, analgésique à faibles doses, et ne provoque que rarement une dépression cardio-respiratoire marquée. C'est une molécule maniable et polyvalente, adaptée à l'analgésie en situation précaire en raison de ses multiples voies d'administration : intra-veineuse, intramusculaire, intra-nasale, orale, et intra-rectale. Les contre-indications de la kétamine sont actuellement relativisées et remises en cause par de nouvelles études.

Ses qualités pharmaco-cinétiques, ses effets cardio-vasculaires stimulants, la discrétion de ses effets ventilatoires ainsi que la perspective d'administration par voie Intra-nasale (IN) en font une molécule d'intérêt dans l'analgésie initiale du blessé traumatique ainsi que celle du blessé de guerre.

L'analgésie de première intention dans le sauvetage au combat de premier niveau est représentée actuellement par l'emploi d'un opioïde en sous cutané (syrette de 10 mg de chlorhydrate de morphine) (1). La voie IN, malgré son accès simple et rapide, est pour l'instant peu employée en médecine d'urgence. Le développement d'un protocole analgésique basé sur l'utilisation complémentaire de kétamine IN associée à la morphine en sous cutanée nous apparait une voie d'avenir à exploiter sans retard.

C. DUBECQ, médecin principal, praticien des armées. Ph. TATON, médecin en chef, praticien certifié. G. MORAND, médecin, praticien des armées.
Correspondance : Monsieur le médecin en chef Ph. TATON, Cellule appui médical des forces spéciales, Antenne médicale d'Uzein, Camp Aspirant Zirnheld BP1139 – 64011 Pau Cedex.
E-mail : philippe.taton@intradef.gouv.fr

Mécanismes d'action de la kétamine

La kétamine est une aryl-cyclo-alkyl-amine, issue de la recherche pharmaceutique sur la phencyclidine (PCP, phényl-cyclohexyl-pipéridine, *angel dust*) à la fin des années 50. Parmi les différents sites de liaison de la kétamine, son action sur les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) des synapses glutaminergiques apparaît être à l'origine des effets recherchés. Entre les différents récepteurs des synapses glutaminergiques, le récepteur NMDA est impliqué dans la sensibilisation à la douleur. Il est présent dans les neurones spinaux, les cellules gliales et le système nerveux central. Transmembranaire, il est composé de plusieurs protéines et constitue un canal ionique perméable à la sortie des ions potassium (K +) et à l'entrée des ions sodium (Na +) et calcium (Ca ++). Le site de liaison du glutamate sur ce récepteur est la sous-unité protéique NR2. Ce récepteur comporte des multiples mécanismes régulateurs dont le principal est lié à l'ion magnésium (Mg ++), qui bloque le canal ionique au repos. Activé, ce récepteur autorise un flux calcique, proportionnel au potentiel de dépolarisation. L'occupation du site endocanalaire PCP, commun aux dérivés de la phencyclidine, par la kétamine, générerait un encombrement stérique par proximité avec le site de liaison du magnésium, agissant sur le canal ionique. Ainsi la fréquence et la durée d'ouverture du canal ionique sont modulées, modifiant le flux calcique transcellulaire et l'apparition d'une potentialisation à long terme des neurones concernés (2). La kétamine agirait dès lors comme un inhibiteur « non compétitif » du glutamate, par fixation au récepteur NMDA.

Si l'action de la kétamine sur les récepteurs NMDA représente le mécanisme principal de l'analgésie, on note également :

– un bloc de conduction des fibres nerveuses par inhibition des canaux Na + et K + ;

– une inhibition de recapture des amines neuronales, 5 HT et noradrénaline ;

– une inhibition de la transmission cholinergique muscarinique ;

– une facilitation de la transmission nicotinique spinale ;

– un faible effet opioïdergique.

Pharmaco-cinétique de la kétamine

Le métabolisme de la kétamine est hépatique à 90 %, avec également une transformation au niveau intestinal, rénal et pulmonaire. La kétamine est oxydée par les enzymes microsomales du complexe CP 450 pour donner comme métabolite actif, la norkétamine, d'une puissance proche de 20 % de celle de la kétamine.

La demi-vie d'élimination de la kétamine lors d'une administration unique et par voie veineuse est de 2 à 3h avec une élimination urinaire à plus de 90 %, le reste est éliminé dans les selles.

Les concentrations plasmatiques efficaces pour l'anesthésie sont supérieures à 600 ng/ml, les concentrations plasmatiques analgésiques sont de 100 ng/ml. Celles associées au nystagmus sont de 200 ng/ml tandis que les effets psychodysleptiques apparaissent autour de 500 ng/ml (3).

Molécule lipophile, la kétamine est caractérisée par un grand volume de distribution à l'équilibre (2-3 l/kg). Bien que peu liés aux protéines plasmatiques (10 % à 30 %), mais parce qu'ils ont un poids moléculaire avoisinant 200 kDA, la kétamine et son métabolite actif sont faiblement épurés en dialyse (10 %) et filtration (0,5 %). Enfin ces molécules passent rapidement à travers les barrières hémato-encéphalique et fœto-placentaires.

La bio disponibilité de la kétamine en fonction de la voie d'administration est représentée par le tableau I. Au travers des études, la biodisponibilité de la kétamine par voie IN apparaît globalement de 50 % avec une variabilité de 33 % à 71 %. On note un faible nombre des études sur la voie IN malgré une biodisponibilité supérieure à la voie orale et intra-rectale.

Tableau I. La bio disponibilité de la kétamine en fonction de la voie d'administration.

	Bio disponibilité	Délai d'action	Demi-vie
Intra-veineux	95 %	30-60 sec	120 -180 min
Intra-musculaire	90 %	3-5 min	155 min
Intra-nasale	33 % (9) 45 % (10) 50 % (11) 71 % (12) (avec le Chitosan® comme transporteur)	3-5 min	120 -180 min
Orale	20 %	30 min	12 h
Intra-rectale (enfant)	25 %	20 min	109 min

Effets cliniques de la Kétamine

La kétamine est commercialisée en France (KETALAR®) sous la forme d'une solution racémique, c'est-à-dire d'un mélange équimolaire des énantiomères S et R, mais sous sa seule forme S, énantiomériquement pure (KETANESTH®) dans d'autres pays européens.

La S kétamine (énantiomère dextrogyre) possède un effet anesthésique et analgésique plus important que la forme R (lévogyre) qui semble responsable des phénomènes hallucinatoires et psychodysleptiques, désagréables de la phase d'émergence. Les deux isomères ont des propriétés pharmacologiques différentes. Le composé dextrogyre S (+) s'est avéré être deux à quatre fois plus puissant que le composé lévogyre R (–) en termes de qualité d'analgésie avec un meilleur indice thérapeutique (4, 5). Cette différence d'analgésie est due à une meilleure affinité du composé S (+) pour le récepteur NMDA (3). Les effets secondaires sont moindres avec le composé S (+) comparativement au mélange racémique (6).

L'antagonisation précoce des récepteurs NMDA chez le blessé de guerre pourrait permettre de développer une moindre douleur tout au long de la prise en charge jusqu'en postopératoire du fait de la diminution de l'hyperalgésie et de l'allodynie.

En pratique clinique, il est difficile de différencier la part d'hyperalgésie due au traumatisme de celle due aux opiacés. L'utilisation de kétamine a pour but de réduire cette hyperalgésie globale dont l'origine est mixte. L'emploi précoce de la kétamine par voie IN pourrait améliorer la qualité de l'analgésie et réduire la consommation de morphiniques depuis la prise en charge initiale jusqu'en postopératoire.

Les effets cliniques de la kétamine sont multiples et permettent de couvrir le large spectre de la prise en charge de la douleur aiguë traumatique.

Effets neurologiques

La kétamine est l'agent de l'anesthésie dite « dissociative » donnant un coma réactif par la dissociation électrophysiologique des systèmes thalamo-néocortical et limbique. On retrouve classiquement un nystagmus, une mydriase réactive, et un réflexe cornéen conservé. Cette anesthésie dissociative s'accompagne d'une amnésie et d'une analgésie intense.

L'effet analgésique est lié à l'action du blocage des canaux NMDA et apparaît dès l'utilisation de faibles doses intra-veineuse : 0,1 mg/Kg.

L'utilisation de la kétamine chez les patients traumatisés crâniens graves a été longtemps controversée. Une augmentation de la consommation cérébrale d'oxygène, du débit sanguin cérébral et de la pression intracrânienne était imputée à la kétamine (7) et contre-indiquait jusqu'à présent son usage. Actuellement, de nombreux auteurs ne contre-indiquent plus la kétamine chez les patients traumatisés crâniens graves. Au-delà d'une hypothétique augmentation induite de la pression intracrânienne par la kétamine, ce sont surtout ses effets hémodynamiques bénéfiques qui sont escomptés par évitement ou limitation de la baisse de la pression de perfusion cérébrale, sous réserve d'une sédation appropriée et d'un contrôle optimal de la capnie (8-11).

La kétamine possède également des propriétés neuro-protectrices et anticonvulsivantes en limitant les effets cytotoxiques du glutamate, intéressantes en médecine de guerre, tant pour le traumatisé crânien qu'en cas d'exposition à des toxiques chimiques organo-phosphorés (12).

Effets cardiovasculaires

Ils résultent d'une action sympathomimétique centrale, d'une inhibition du recaptage des catécholamines et d'un effet inotrope positif qui contrebalancent l'effet vasodilatateur direct sur la fibre musculaire lisse vasculaire.

La kétamine reste recommandée chez le patient en état de choc car elle assure une stabilité hémodynamique par stimulation de la sécrétion de catécholamines endogènes et préserve les perfusions tissulaires en particulier cérébrales (13).

À dose analgésique les effets cardiovasculaires sont limités et donc ne contre-indiquent pas son utilisation par voie intra nasale.

Effets respiratoires

La kétamine ne provoque pas d'apnée, préserve la ventilation spontanée et les réflexes pharyngo-laryngés de protection du carrefour aéro-digestif.

Son action bronchodilatatrice en fait un agent de choix en cas d'hyperréactivité bronchique et dans l'asthme aigu grave (14).

Effets psychologiques et psychiatriques

Les effets secondaires dissociatifs et cognitifs sont caractérisés par des perturbations sensorielles auditives et visuelles, des hallucinations, une perturbation de l'humeur, et une dépersonnalisation pouvant aller jusqu'à un délire. La kétamine a donc longtemps été vue comme potentialisant le stress aigu et favorisant l'apparition d'un stress post-traumatique chronique (15). Cependant, plusieurs études récentes démontrent au contraire que ces effets psychodysleptiques sont sans impact sur le long terme et pourraient même réduire le niveau de stress psychologique immédiat et retardé, notamment chez les militaires blessés en opération (16). La kétamine est même actuellement recommandée par certains auteurs dans le traitement chronique du stress post-traumatique (17, 18).

Effets « anti pro-inflammatoires »

La kétamine inhibe la généralisation de l'inflammation tout en préservant les phénomènes inflammatoires locaux par la réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires.

Les patients atteints de chocs septiques graves admis en réanimation et sédatés par kétamine ont présenté des survies supérieures à ceux qui, dans les mêmes conditions, recevaient une autre forme de sédation (19-22).

Effets analgésiques

La kétamine s'avère être un analgésique extrêmement maniable en situation précaire.

Elle permet classiquement une excellente anesthésie de surface bien connue chez le brûlé.

À faible dose « antihyperalgésique », la kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA, est capable de limiter la sensibilisation du système nerveux central. L'inhibition de l'hyperalgésie limite la consommation d'antalgiques, diminue la tolérance aiguë à la morphine et améliore la qualité globale de l'analgésie en période traumatique et chirurgicale (4).

Sa large marge thérapeutique rend un surdosage relativement peu probable.

Les experts recommandent l'administration intraveineuse d'une dose de kétamine de 0,1 à 0,3 mg/kg pour l'analgésie d'un patient en ventilation spontanée et de 0,1 à 0,2 mg/kg pour effectuer une co-analgésie en association avec un morphinique (23-25).

Rappels anatomiques et physiologiques de la voie intra nasale

La muqueuse IN est richement vascularisée, à l'instar de la muqueuse sublinguale ou de la muqueuse de l'ampoule rectale. Son débit par unité de surface est plus élevé que ceux d'autres tissus pourtant eux aussi richement vascularisés tels que le foie, le cerveau ou les muscles (26).

Cette muqueuse permet une absorption systémique très rapide. Une concentration plasmatique de kétamine est détectable dès la deuxième minute après administration IN (3). La taille des gouttelettes en pulvérisation modifie l'absorption et le passage de la barrière muqueuse. Une taille de gouttelettes inférieure à 300 microns semble être optimale (27). La muqueuse arrive à un point de saturation pour un volume administré d'environ 0,5 ml par narine, tandis que le volume optimal de contact semble être de 0,3 ml par narine (27).

Le passage dans la circulation générale des produits administrés par voie IN évite l'effet de premier passage hépatique *a contrario* des voies intra-veineuse ou intra-musculaire (28). Un passage direct dans le liquide céphalo-rachidien à travers la muqueuse olfactive et le nerf olfactif permettrait selon certains auteurs, d'atteindre des concentrations cérébrales encore plus rapides que par la voie intra-veineuse (29). Ceci est particulièrement intéressant pour les molécules dont la cible est le système nerveux central comme la kétamine ou les opiacés.

Certains transporteurs facilitent le passage de la muqueuse, améliorant ainsi la biodisponibilité du produit administré. C'est le cas des cyclo dextrines, de phospholipides, de poudres bio adhésives et du Chitosan® (30). De même les drogues très lipophiles diffusent mieux à travers la muqueuse nasale, elle-même très lipophile. Les molécules de bas poids moléculaires, les molécules non ionisées, et les formulations ayant un pH proche de celui de la muqueuse nasale (de 4,5 à 6,5) sont les mieux diffusées (31).

Certains facteurs sont susceptibles de diminuer le passage de cette muqueuse comme les déviations septales importantes, les traumatismes faciaux avec saignement de la muqueuse, ou l'absorption de certains vasoconstricteurs tels que la cocaïne, l'oxymétazoline ou la méthyléphrine. À noter que les infections respiratoires hautes ne modifient pas l'absorption IN (27).

Utilisation de la kétamine intra-nasale pour le traitement de la douleur à travers la littérature

Les études portant sur l'utilisation de la kétamine par voie IN sont récentes, postérieures à 2013 pour la plupart. Ainsi, elles reflètent l'intérêt croissant de ce mode d'administration adapté à l'urgence et aux milieux périlleux (32). Les travaux sont cependant de faible effectif (50 patients au mieux pour une seule étude), et de méthodologie parfois insuffisante : série de cas consécutifs, étude prospective et observationnelle. Pour les cinq essais randomisés, en double-insu, contrôlés *versus* un placebo ou une autre drogue, tel qu'un opioïde et/ou une benzodiazépine, les hypothèses statistiques initiales, de supériorité ou de non-infériorité ne sont pas explicites. L'ensemble des études sur l'administration de la kétamine IN sont détaillées dans le tableau II.

La kétamine IN s'avère particulièrement efficace chez l'enfant, même si les doses à administrer semblent plus importantes (33). Le *Tactical Combat Casualty Care* (TCCC) a introduit en 2011 l'emploi de la kétamine dans ses recommandations de prise en charge de la douleur. Un additif du printemps 2013 propose l'utilisation IN de kétamine pour les patients « *unable to fight* » à l'avant et pendant l'évacuation (34).

Modalités d'administration

La majorité des études reste floue sur le mode d'administration IN, le nombre de pulvérisations et le volume de chacune d'elle. Il semblerait qu'un volume de 0,5 ml par narine, soit le maximum résorbable par la muqueuse nasale. Un volume supérieur expose à un jetage postérieur du surplus de produit et à une absorption digestive à la biodisponibilité moindre (41). La présentation du dispositif de vaporisation peut être variable selon les études. Les dispositifs de type MAD (*Mucosal Atomization Device*®), qui se branchent directement sur des seringues à vis type *Luer Lock*® pour réaliser une vaporisation sont le plus couramment utilisés. Aucune étude ne rapporte d'irritation de la muqueuse nasale suite à un produit trop concentré. Cependant, ce produit distribué en France par la société *Teleflex Medicinal Inc* a été retiré du marché le 2 novembre 2016 par le distributeur lui-même dans le cadre d'une mesure corrective de sécurité volontaire.

Doses, délais et durées d'action

Les doses proposées pour cette voie d'administration IN de l'analgésie pour l'analgésie varient de 0,5 mg/kg à 5 mg/kg de kétamine IN. La biodisponibilité évaluée par dosage plasmatique de kétamine et norkétamine après administration IN est selon les études d'environ 45 à 50 % (42, 43). L'adjonction d'un transporteur type Chitosan® peut augmenter cette biodisponibilité jusqu'à 70 % (44-46).

Le délai d'action par voie IN est extrêmement court, un passage sanguin mesuré par dosage plasmatique de kétamine et norkétamine retrouve des valeurs significatives dès la 2e minute (3). L'efficacité est obtenue entre 5 et 10 minutes, même si la plupart des études retrouve une efficacité à 30 minutes (38). Des effets analgésiques sont retrouvés jusqu'à 3h tandis que la demi-vie d'élimination plasmatique est de 2 à 3h (42).

Effets indésirables

Aucune étude ne retrouve d'effet secondaire grave, ou ayant nécessité une intervention thérapeutique. Les principaux effets indésirables sont des sensations de dissociation, décrits en fonction des articles comme des altérations de la perception, une sensation de déréalisation, ou des sensations auditives et visuelles troublées. Ces effets étant attendus et participant

Tableau II. Synthèse des études cliniques disponibles concernant l'usage intra-nasale de la kétamine.

Auteur *(Réf)*	**Méthodologie, Indication, Population étudiée, Effectif**	**Dose IN** *(Intra nasale)*	**Mesure de l'efficacité** *(EVA 0-100 mm, ENS de 0 -10)*	**Délai, durée d'action**	**Événement indésirable** *(EI)*
Andolfatto et al. (35)	Étude prospective, observationnelle Douleur aiguë EVA > 50 mm Aux urgences Adultes 40 cas	Kétamine IN 0,5 mg/Kg + 0,25 mg/kg à 10 min si EVA > 50 mm	Réduction d'EVA > 13 mm à 30 min chez 88 % des patients	Délai médian pour cette réduction à 9,5 min	Aucun EI majeur
Johanson et al. (32)	Série de cas consécutifs Trauma extra-hospitalier Adultes et enfants 9 cas	Kétamine IN 0,5 mg/kg Dose totale max : - 1 mg/kg A. - 1,5 mg/kg E.	Réduction de l'EVS médiane de 10 [8-10] à 3 [2-4] en 5 à 10 min	Délai d'action entre 3 et 10 min	Aucun EI majeur
Yeaman et al. (36)	Étude prospective, observationnelle Douleurs aiguës EVA > 60 mm Aux urgences Adultes 32 cas, en phase 1 40 cas, en phase 2	Kétamine IN : *Phase 1* 0,7 mg/kg + 0,5 mg/kg à 15 min si besoin *Phase 2* 1 mg/kg + 0,5 mg/kg à 15 min si besoin	Réduction d'EVA > 20 mm : 75 % des cas en phase 1 56 % des cas en phase 2	Réduction d'EVA à 30 min de 24 mm	Aucun EI majeur
Graudins et al. (33)	Essai randomisé, en double-insu, contrôlé, kétamine IN versus fentanyl IN Douleurs aiguës, ENS > 6/10, Trauma. du membre inférieur Enfants, de 3 à 13 ans, < 50 kg 36 cas groupe kétamine 37 cas groupe fentanyl	Kétamine IN 1 mg/kg Fentanyl IN 1,5 µg/kg	Réduction d'EVA > 20 mm : 82 % versus 79 % (ns) Effet indésirable mineur 78 % versus 40 % (ns)	Réduction médiane à 30 min : 45 mm versus 40 mm (ns)	Aucun EI majeur Excès d'EI mineurs sous kétamine de type dissociation
Afridi et al. (37)	Essai randomisé, en double insu, contrôlé, kétamine IN versus midazolam IN Accès migraineux avec aura prolongée Adultes 18 cas lors de 3 périodes distinctes	Ketamine IN : 25 mg versus Midazolam IN : 2 mg	Réduction significative de la sévérité mais pas de la durée sous kétamine Pas d'effet du midazolam		Aucun EI majeur 5 EI mineurs sous kétamine de type dissociation ou d'euphorie
Carr et al. (3)	Essai randomisé, en double-insu, contrôlé, en cross over, kétamine IN versus placebo IN Exacerbation de douleurs chroniques, ENS > 5/10 Adultes 10 cas	Kétamine IN : 50 mg Placebo IN	Réduction significative de ENS (p < 0,0001) entre 10 et 60 min Réduction significative de recours à d'autres antalgiques (p < 0,013) Réduction moyenne d'ENS à 40 min : 3,13 pour la kétamine 0,79 pour le placebo		Aucun EI majeur
Christensen et al. (38)	Essai randomisé, en double-insu, contrôlé, kétamine IN versus placebo IN Douleurs aiguës EVA > 50 mm Adultes Avulsions de dents de sagesse 40 cas	Kétamine IN 3 groupes 10 mg 30 mg 50 mg Placebo IN	Réduction d'EVA à 60 min 10 mg : 24,3 mm 30 mg : 24,4 mm 50 mg : 46,0 mm Placebo : 8,5 mm	Délai d'action : < 5 min, Durée d'action : >180 min	Aucun EI majeur Excès d'EI mineurs sous kétamine de type dissociation, céphalées, fatigue
Roelofse et al. (39)	Essai randomisé, en double-insu, contrôlé, kétamine-midazolam IN versus sufentanyl-midazolam IN Sédation, analgésie avant induction Avulsions dentaires multiples Enfants de 5 à 7 ans, de 15 à 20 kg 50 cas	Kétamine IN : 5 mg/kg Midazolam IN : 0,3 mg/kg Sufentanyl IN : 20 µg/kg	Aucune différence significative : - variables physiologiques - sédation, anxiété - induction, ventilation au masque - douleur-post opératoire		Aucun EI majeur
Bhat et al. (40)	Essai randomisé, en double-insu, contrôlé, dexmedetomidine IN versus dexmedetomidine-kétamine IN Sédation, analgésie avant chirurgie mineure Enfant de 1 à 6 ans, de 8 à 18 kg 54 cas en 2 groupes de 27 cas	Dexmedetomidine IN : 1 µg/kg Dexmedetomidine-Kétamine IN : 1 µg/kg – 2 mg/kg	Dans le groupe Dexmedetomidine-Kétamine : Amélioration : - séparation parentale - tolérance au masque d'anesthésie - induction		Aucun EI majeur

pleinement à l'action antalgique, il se pose la question de savoir s'il est justifié de les qualifier « d'indésirables ». Des nausées et parfois des céphalées sont également rapportées, à des scores d'intensité peu élevés.

Sur le plan hémodynamique, l'étude de la pression artérielle systolique et la fréquence cardiaque, montre une augmentation non significative à 40 min (47).

Contre-indication

Le fracas du massif facial, outre son risque infectieux par l'effraction potentielle de la barrière cérébro-méningée, induit une difficulté physique d'administration par voie IN et une incertitude de résorption trans-muqueuse avec ses conséquences : bio-disponibilité, délai et durée d'action.

Aucune étude cependant ne s'intéresse au traumatisé crânien, même si la contre-indication de la kétamine dans cette situation est de plus en plus contestée, notamment pour le maintien d'une bonne pression de perfusion cérébrale et des propriétés anti convulsivantes (7, 48).

Intérêt de la kétamine intra-nasale dans le sauvetage au combat et projet de développement

Le sauvetage au combat, a été formalisé après la présentation du rapport technique intitulé « Formation opérationnelle du personnel santé *Role 1* » au Comité consultatif du Service de santé des armées en novembre 2009. Il conforte la prise en charge de la douleur à l'extrême avant, par les combattants eux-mêmes. Sa première étape est matérialisée par l'administration d'une syrette de 10 mg de chlorhydrate de morphine en sous cutanée chez un blessé conscient avec une fréquence respiratoire supérieure à 10 mouvements respiratoires par minute et une échelle visuelle analogique supérieure à 50 mm. Le délai d'action est d'environ 20 min et une deuxième syrette peut être administrée 30 min après la première en cas de persistance d'une douleur importante (1).

L'utilisation de la kétamine par voie IN à l'extrême avant, pour compléter cette analgésie morphinique par voie sous-cutanée du blessé de guerre, est susceptible de représenter une amélioration substantielle. Dans ce cadre, la kétamine IN présente de nombreux avantages :

– une large fenêtre thérapeutique pour des doses sub-anesthésiques ;
– peu de contre-indication en médecine de guerre ;
– pas ou peu d'effets secondaires ;
– une potentialisation de la morphine sous cutanée permettant une coanalgésie efficace ;
– une voie d'administration facile d'accès nécessitant peu de formation ;
– un délai d'action court et une durée d'action longue.

Un projet de fabrication par la Pharmacie centrale des armées (PCA) a donc été initié par la Cellule appui médical des forces spéciales afin de réaliser un produit adapté à l'utilisation par le combattant et qui trouverait sa place dans la Trousse individuelle du combattant (TIC) distribuée à chaque soldat aux côtés des deux syrettes de morphine. Les premières questions apparues lors de ce projet sont relatives au produit, à la dose et au conditionnement. Quels produits ? La kétamine, commercialisée sous le nom de KETALAR®, est le mélange racémique entre les énantiomères S-kétamine et R-kétamine le plus utilisé dans la littérature a contrario du KETANESTH®, ne contenant que son énantiomère S, dextrogyre. Quelles doses ? La revue de la littérature laisse à penser que des doses IN entre 0,5 et 0,75 mg/kg de kétamine sont efficaces sur la douleur aiguë avec peu d'effets secondaires, un délai d'action inférieur à 5 min et une durée d'action de plusieurs heures. Le poids moyen d'un combattant étant d'environ 80 kg (49), on peut considérer qu'une dose de 40 mg soit 0,5 mg/kg en IN, avec une deuxième dose de 20 mg soit 0,25 mg/kg à 10 min, pourrait constituer un mode opératoire à valider consensuellement et/ou expérimentalement. Quels conditionnements ? Le conditionnement doit permettre de distribuer la dose souhaitée, en un minimum de pulvérisations, avec un volume de 0,5 ml par narine (maximum résorbable par la muqueuse nasale) (41). Avec une concentration de kétamine à 100 mg/ml, et un dispositif de pulvérisation délivrant 0,1 ml par pulvérisation, 4 pulvérisations réparties dans les 2 narines permettraient alors d'administrer 40 mg de kétamine. Une nouvelle dose de 20 mg, soit 2 pulvérisations à 10 min pourrait compléter cette analgésie en cas de persistance d'une douleur avec EVA supérieure à 30 mm.

Conclusion

La kétamine est une molécule originale dotée de propriétés sédatives, analgésiques et amnésiques particulièrement bien adaptée au milieu militaire. Elle entraîne une anesthésie caractéristique dite dissociative en interrompant les liaisons entre les systèmes corticothalamiques et limbiques.

On note un regain d'intérêt pour cette molécule ancienne dans la littérature avec la parution de nombreux articles de recherche fondamentale et d'études cliniques. Les contre-indications classiques et ses effets potentiellement indésirables sur le traumatisme crânien ou le stress post-traumatique sont clairement remises en cause par les études les plus récentes qui montrent au contraire un intérêt dans ces indications.

La kétamine est bien connue en pré-hospitalier mais la voie IN, faute de preuves scientifiques avait été jusqu'à présent délaissée. Elle présente pourtant de nombreux avantages au premier rang desquels la simplicité d'administration. La bonne biodisponibilité, l'intervalle thérapeutique important et le peu de contre-indication tout comme les faibles effets secondaires en ferait un produit de choix pour l'analgésie combinée du blessé de guerre.

Remerciements : nous tenons à remercier toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin au développement de ce projet, et en particulier le pharmacien en chef F. Caire Maurisier.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt concernant les données présentées dans cet article.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. CISAT, Armée de Terre. Référentiel de formation au Sauvetage au combat de premier niveau. 2009.
2. Orser BA, Pennefather PS, MacDonald JF. Multiple mechanisms of ketamine blokade of N-methyl-D-aspartate receptors. Anesthesiology, 1997 ; 86 :903-17.
3. Carr DB, Goudas LC, Denman WT, Brookoff D, Staats P, Brennen L, et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain : a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over. Pain, 2004,Vol. 108 : 17-27.
4. Geisslinger G, Hering W, Thomann P, Knoll R, Kamp HD, Brune K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ketamine enantiomers in surgical patients using a stereoselctive analytical method. British journal of Anaesthesia, 1993 ; 10 :666-71.
5. Geisslinger G, Hering W, Kamp HD, Vollmers KO. Pharmacokinetics of ketamine enantiomers. British journal of Anaesthesia, 1995 ; 75 : 506-7.
6. 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 : 357-66.
7. Takeshita H, Okuda Y, Sari A. The effects of ketamine on cerebral circulation and metabolism in man. Anesthesiology, 1972 ; 36 : 69-75.
8. lbanese J, Arnaud S, Rey M, Thomachot L, Alliez B. Ketamine decreases electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation. Anesthesiology, 1997 ; 87 :1328-34.
9. Kolenda H, Gremmelt A, Rading S, Braun U, Markakis. Ketamine for analgosedative therapy in intensive care treatment of head-injured patients. Acta. Neurochir., 1996 ; 138 :1193-9.
10. Bowdle TA, Radant AD, Cowley DS, Kharasch ED, Strassman. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers : relationship to steady-state plasma concentrations. Anesthesiology, 1998 ; 88 : 82-8.
11. Bourgoin A, Albanese J, Wereszczynski N, Charbit M, Vialet R. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients : comparison with sufentanil. Critical Care Medicine, 2003 ; 31 :711-7.
12. Mion G, Tourtier JP, Petitjeans F, Dorandeu F, Lallement G, Rüttimann M. Neuroprotective and antiepilectic activities of ketamine in nerve agent poisoning. Anesthesiology, 2003: 1517.
13. Riou B. Kétamine. JEUR, 1997 ; 1:38-9.
14. L'Hommedieu CS, Aren JJ. The use of ketamine for the emergency intubation of patients with status asthmaticus. Annals of Emergency Medicine, 1987 ; 16 :568-71.
15. Schönenberg M, Reichwald U, Domes G, Badke A, Hautzinger M. Ketamine aggravates symptoms of acute stress disorder in a naturalistic sample of accident victims. J Psychopharmacol., 2008, Vol. 22 ; 493-7.
16. Mc Ghee L, Maani C, Garza T, Gaylord K, Black I. The correlation between ketamine and post traumatic stress disorder in burned service members. J Trauma, 2008,2, Vol. 64.
17. Feder A, Parides M, MurroughJames, et al. Efficacy of Ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder ; A randomzed clinical trial. JAMA Psychiatry, 2014,6, Vol. 71.
18. Green B. Post-traumatic stress disorder : new directions in pharmacotherapy. Advances in Psychiatric Treatment, 2013, Vol. 19 ; 3 : 181-90.
19. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltsis. Cytokine Storm in a phase 1 trial of the Anti-CD28 Monoclonal ANtibody TGN1412. NEJM, 2006 ; 355 : 1018-28.
20. Mazar J, Rogachev B, Shaked G, Ziv NY, Czeiger D, Chaimovitz C, et al. Involvment of adenosine in the antiinflammatory action of ketamine. Anesthesiology, 2005 ; 102 : 1174-81.
21. Shibakawa YS, Sasaki Y, Goshima Y, Echigo N, Kamiya Y, Kurahashi K, et al. Effects of ketamine and propofol in inflammatory responses of primary glial cell cultures stimulated with lippopolysaccharide. British journal of Anaesthesiology, 2005 ; 95 : 803-10.
22. Czura C, Rosas-ballina M, Tracey K. Cholinergic regulation in inflammation, in Psychoneurology. s.l. : Robert Adler Editor, 2006.
23. Mac Nally GP. Pain facilitatry circuits in the ammalian central nervous system : their behaviour significance and role in morphine analgesic tolerance. Neuroscience Behaviour Revue, 1999, Vol. 23 ; 1069-78.
24. Fields HL. Pain modulation : expectation, opioid analgesia and virtual pain. Prog Brain Res, 2000 ; 122 : 245-53.
25. Richebe P, Rivat C, Rivalan B, Maurette P, Simonnet G. Kétamine à faibles doses : antihyperalgésique, non analgésique. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 2005 ; 24 : 1349-59.
26. Chien YW, Su KE, Chang SF. Nasal systemic drug delivery. New York : Marcel Dekker, 1989.
27. Dale O. Intranasal administration of opioids/fentanyl- physiological and pharmacological aspects. Eur J Pain Suppl 2010 ; 43 : 187-90.
28. Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch Ed. Nasal administration of opioids for pain management in adults. Acta. Anesthesiol. Scand., 2002, Vol. 46 : 759-70.
29. Mathison S, Nagilla R, Kompella UB. Nasal route for direct delivery of solutes to the central nervous system : fact or fiction ? J Drug Target, 1998, Vol. 5 : 515-41.
30. David SS, Illum L. Absoption enhancers for nasal drug delivery. Clin. Pharmacokinet., 2003 ; 42 : 1107-28.
31. Misra A, Kher G. Drug delivery system from nose to the brain. Curr. Pharm. Biotechnol. 2012 ; 13 : 2355-79.
32. Johansson J, Sjöberg J, Nordgren M, et al. Prehospital analgesia using nasal administration of S-ketamine — a case series. Scand J Trauma Resusc Emerg Med., 2013 ; 21:38.
33. Graudins A, Meek R, Egerton-Warburton D, Oakley E, Seith R. The PITCHWORK Trial : A randomized controlled trial comparig intranasal Ketamine and Fentanyl for the relief of moderate to severe pain in children with limb injuries. Annals of Emergency Medicine, 2015, Vol. 64 : 248-54.
34. Butler FK, Kotwal RS, Buckenmaier CC, Edgar EP, O'Connor KC, Montgomery HR, et al. A triple-option analgesia plan for Tactical Combat Casualty Care : TCCC Guidelines changes 13-04. J Spec Oper Med, 2014,Vol. 14:13-25.
35. Andolfatto G, Willman E, Joo D, Wai-ben W, Koehn M, Dobson R, et al. Intranasal ketamine for analgesia in the emergency department : a prospective observational series. Acad Emerg Med., 2013, Vol. 20 : 1050-4.
36. Yeaman F, Meek R, Egerton-Warburton D, et al. Sub-dissociative-dose intranasal ketamine for moderate to severe pain in adult emergency department patients. Emerg Med Australas, 2014 ; 26 : 237-42.
37. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in migraine with prolonged aura. Neurology, 2013 ; 80 : 642-7.
38. Christensen K, Rogers E, Green GA, et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for acute post operative pain. Acute pain, 2007 ; 9 : 183-92.
39. Roelofse JA, Shipton EA, De La Harpe CJ, Blignaut RJ. Intranasal Sufentanil/Midazolam versus Ketamine/midazolam dor analgesia/sedation in the Pediatric Population prior ro undergoing multiple dental extractions under General anesthesia : a prospective, double-blind, randomized comparison. Anesth Prog 2004, Vol. 51 : 114-21.
40. Bhat R, Santhosh MCB, Annigeri VM, Rao RP. Comparison of intranasal dexmetomidine and dexmetomidine-Ketamine for premedication in pediatrics patients : A randomized double-blind study. Anesth Essays Res, 2016, May-Aug, 10 (2) : 349-55.
41. Turker S, Onur E, Ozer Y. Nasal. Route and drug delivery system. Pharm World Sci, 2004,Vol. 26 : 137-42.
42. Saby RC, Mardelle V, Gil C, Petrognani R, Mion G, Carpentier JP. La kétamine Rappels pharmacologiques, utilisation en anesthésie et nouveautés pour l'analgésie. Médecine Tropicale, 2006,Vol. 66 : 125-9.

43. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, Uchino K, Hiraishi T, Ashzawa N, et al. Plasma concentrations profiles of ketamine and norkétamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese Volunteers. Biopharm Drugs Dispos., 2003, 24 : 37-43.
44. Bitter C. Transmucosal nasal drug delivery : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nasally applied Esketamine. Basel : University of Basel, 2011.
45. Riediger C, Haschke M, Bitter C, Fabbro T, Schaeren S, Urwyler A, et al. The analgesic effect of combined treatment with Intranasal S-ketamine and intranasal midazolam compared with morphine patient controlled analgesia in spinal surgery patients : a pilot study. Journal of Pain Research, 2015, Vol. 8 : 87-94.
46. Malinovsky JM, Servin F, Cozian A, Lepage JY, Pinaud M. Ketamine plasma concentration after iv, nasal and rectal administration in children. British journal of Anaesthesia, 1996 ; 77 : 203-7.
47. Lapidus K, Levitch C, Perez A, Brallier J, Parides M, Soleimani L, et al. Randomized controlled trial of intranasal Ketamine in depressive disorder. Biol Psychiatry, 2014, Vol. 76 ; 970-6.
48. Mion G, Grasser L, Libert N, Daban JL. Indications préhospitalières de la kétamine. Urgence Pratique, 2007,84 : 29-33.
49. Dubecq C, Daniel Y, Aigle L, Bigard X. Utilisation des compléments alimentaires à visée ergogénique chez les militaires français : prévalence et modes de consommation lors d'une opération extérieure. Sciences et Sports, 2014,4, Vol. 29 : 188-95.

INFORMATION

Afin d'assurer un suivi régulier de l'acheminement de la revue « Médecine et Armées », merci de faire parvenir à la rédaction tous changements d'adresse d'affectation.

« Médecine et Armées »
M^me^ M. SCHERZI
1 place Alphonse Laveran
75230 Paris Cedex 05

E-mail : medarmees@defense.gouv.fr
Intradef : martine.scherzi@intradef.gouv.fr
☎ 01 40 51 47 44