

Kétamine: comment, pourquoi et quelle place en médecine d'urgence.

Michel Galinski
Pôle urgences adultes- SAMU - CAP
Hôpital Pellegrin
33000 Bordeaux

- Kétamine et sédation
 - Anesthésie générale - ISR
 - Sédation procédurale
- Kétamine et douleur
 - Antihyperalgésie
 - Est-ce un Antalgique?
- Au total

Kétamine et sédation

KETAMINE: Hypnotique



Anesthésie dissociative

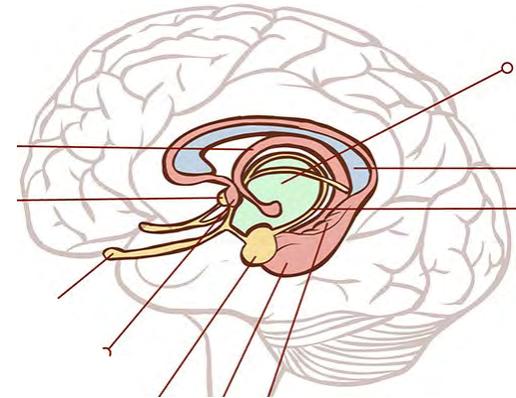
Etat cataleptique:

Yeux: restent ouverts

Nystagmus latéral

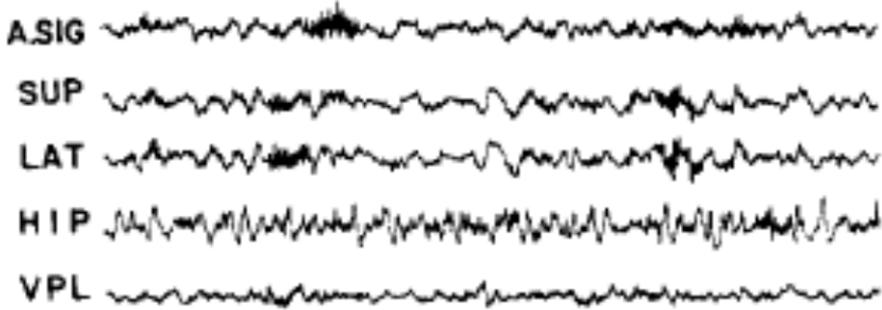
Réflexes cornéens & photomoteurs: conservés

Hypertonie musculaire.

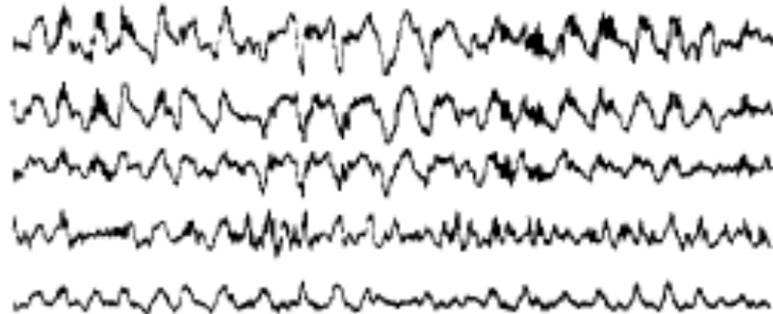


KETAMINE: Hypnotique

A. CONTROL

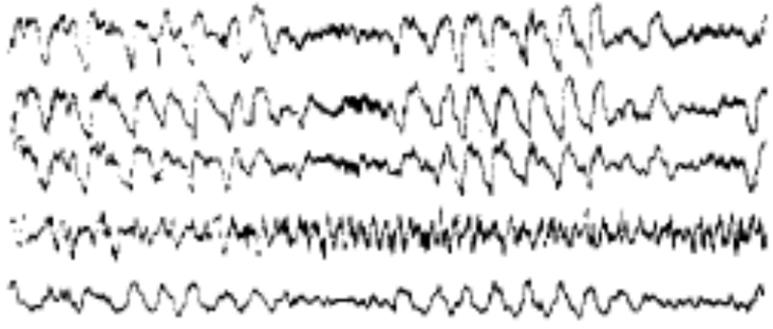


B. 4 MIN AFTER 2MG/KG KETAMINE I.V.

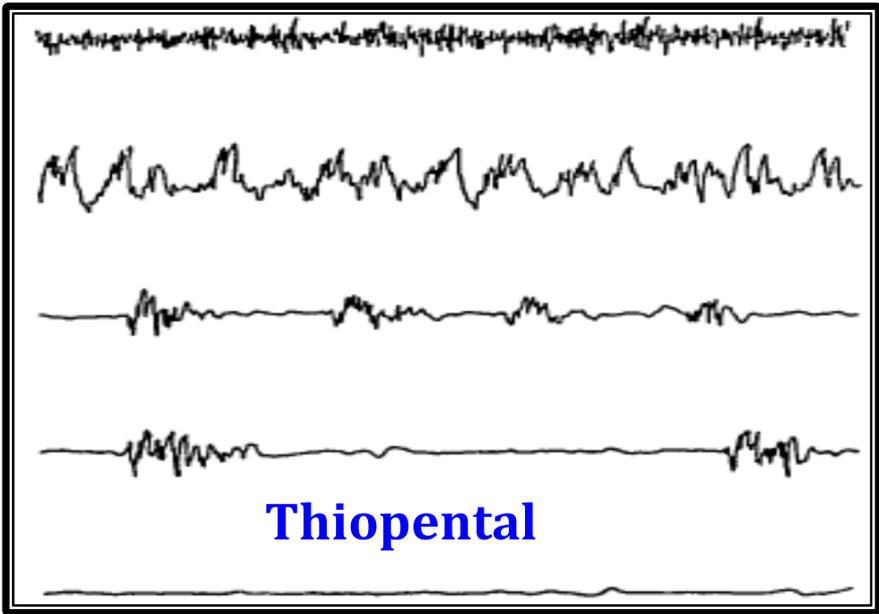


D. 15 MIN AFTER

Kétamine



Myasaka Intern J Neuropharmacol 1968.



Kiersey Br j Anaesth 1951

KETAMINE: Hypnotique

SPECIFICITES

- => Préservation du tonus sympathique
- => Conservation d'une VS

KETAMINE: Hypnotique

I – Induction en séquence rapide

Posologie: 2 – 3 mg.kg⁻¹ (+ curarisation)

INDICATIONS:	ETAT DE CHOC (notamment septique)
	ASTHME AIGU GRAVE
	TAMPONNADE
	ENFANT < 2 ANS

II – Entretien

Posologie: 1 à 2 mg.kg⁻¹h⁻¹ à adapter

Seul ou en association avec

MDZ

Hypnotique

Opiacés

Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial



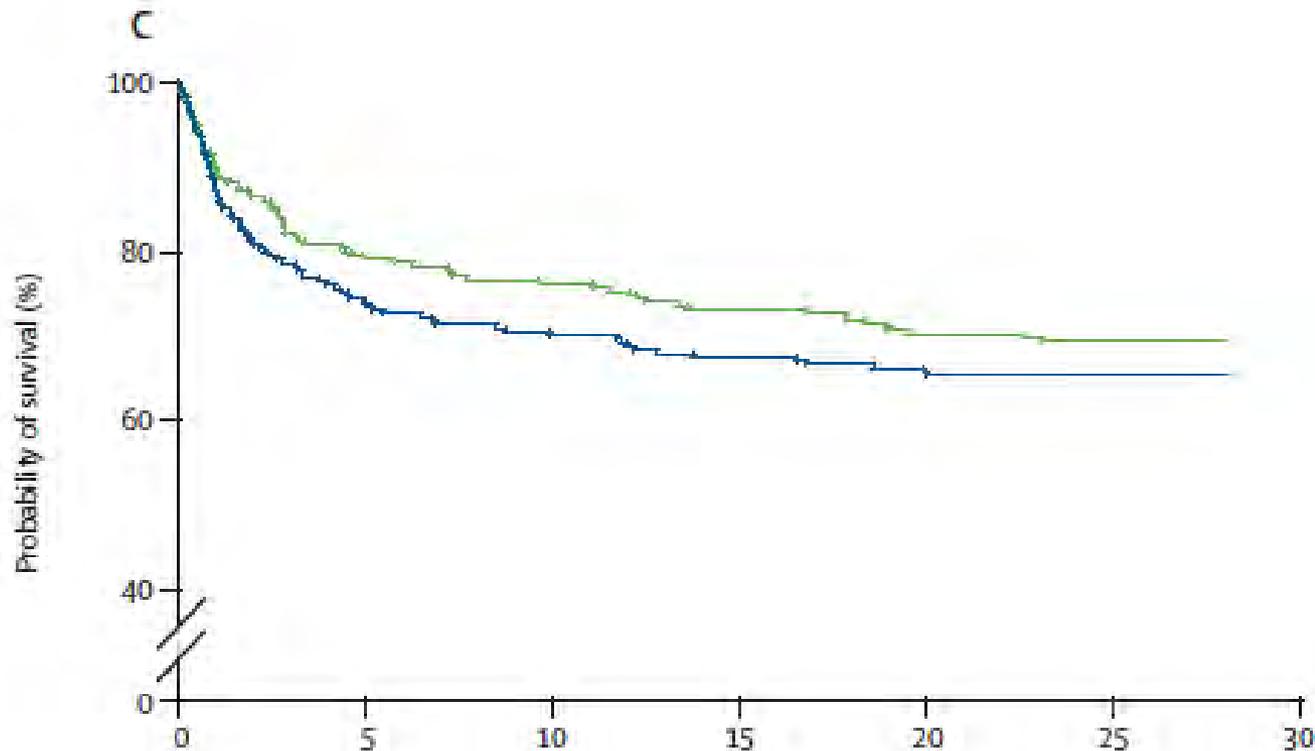
Jabre et al Lancet 2009

KETASED: Etomidate vs Kétamine

Résultats:

Morbidité: NS

IDS : NS



Kétamine et sédation procédurale

ANALGESIE SEDATION PROCEDURALE

« [...]une technique d'administration de sédatifs ou d'agents dissociatifs **avec ou sans antalgiques** afin d'induire un état permettant au patient de **supporter une procédure désagréable** tout en **maintenant ses fonctions cardiorespiratoires** »

American College of Emergency Physicians

5)e) Réalisation d' actes douloureux

- Prévention et traitement des douleurs induites en traumatologie
- Information du patient
- Matériel d' anesthésie et de réanimation adéquat, disponible et fonctionnel
- Recours aux techniques d' AL ou d' ALR lorsqu' elles sont possibles
- Réalignement de membre fracturé ou réduction de luxation :
 - **morphine en titration IV \pm MEOPA et/ou kétamine (0,5-1 mg•kg⁻¹ titration IV)**
- Adjonction de midazolam à une titration morphinique IV (accord faible) si
 - anticipation de la potentialisation des effets secondaires
 - surveillance prolongée, antagonisation possible de ces deux médicaments
- Alfentanil possible mais insuffisamment documenté
- **Si nécessité d' une sédation profonde pour geste court :**
 - recours à un médecin anesthésiste-réanimateur
 - sinon titration de propofol (1-1,5 mg•kg⁻¹ IV) en alternative à l' IOT sous ISR
 - formation + procédure pré-établie avec structures de chirurgie et anesthésie

ANALGESIE SEDATION PROCEDURALE

Efficacité

Délai de récupération

Effets indésirables

Effacité

Etudes	N	Sédatifs	Taux de succès
Sachatti, 2007	1028	MDZ, PPF, Kéta, Eto	95%
Newton, 2008	92		99%
Vardy, 2008	210	Keta, PPF, MDZ	98%
Elkhodair, 2015	414	Keta	96%

Effacité = dose dépendante => Titration

Délai de récupération

Etudes	Délai de récupération
PPF vs Kéta Miner et al 2010	5 min vs 14
PPF vs Keta vs MDZ Vardy et al 2010	10 min vs 25 vs 30

Effets indésirables

Incidence des effets indésirables lors de sédations procédurales
 Méthode : **Méta-analyse**
 55 études – **9652** sédations procédurales

Bellolio et al *ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE* 2016;

°/00	Keta	Keta/PPF	MDZ	MDZ/Opioïdes	PPF
Agitation	164	48	0	0	0,7
Apnée	10	6	51	26	13
Inhalation	0	0	0	0	1
Hypotension	12	6	6	15	19
Hypoxie	28	3	51	27	58
Intubation	0	0	0	0	1
Laryngospasme	5	0	0		0
Vomissements	170	2	12	11	7

Limiter les effets indésirables

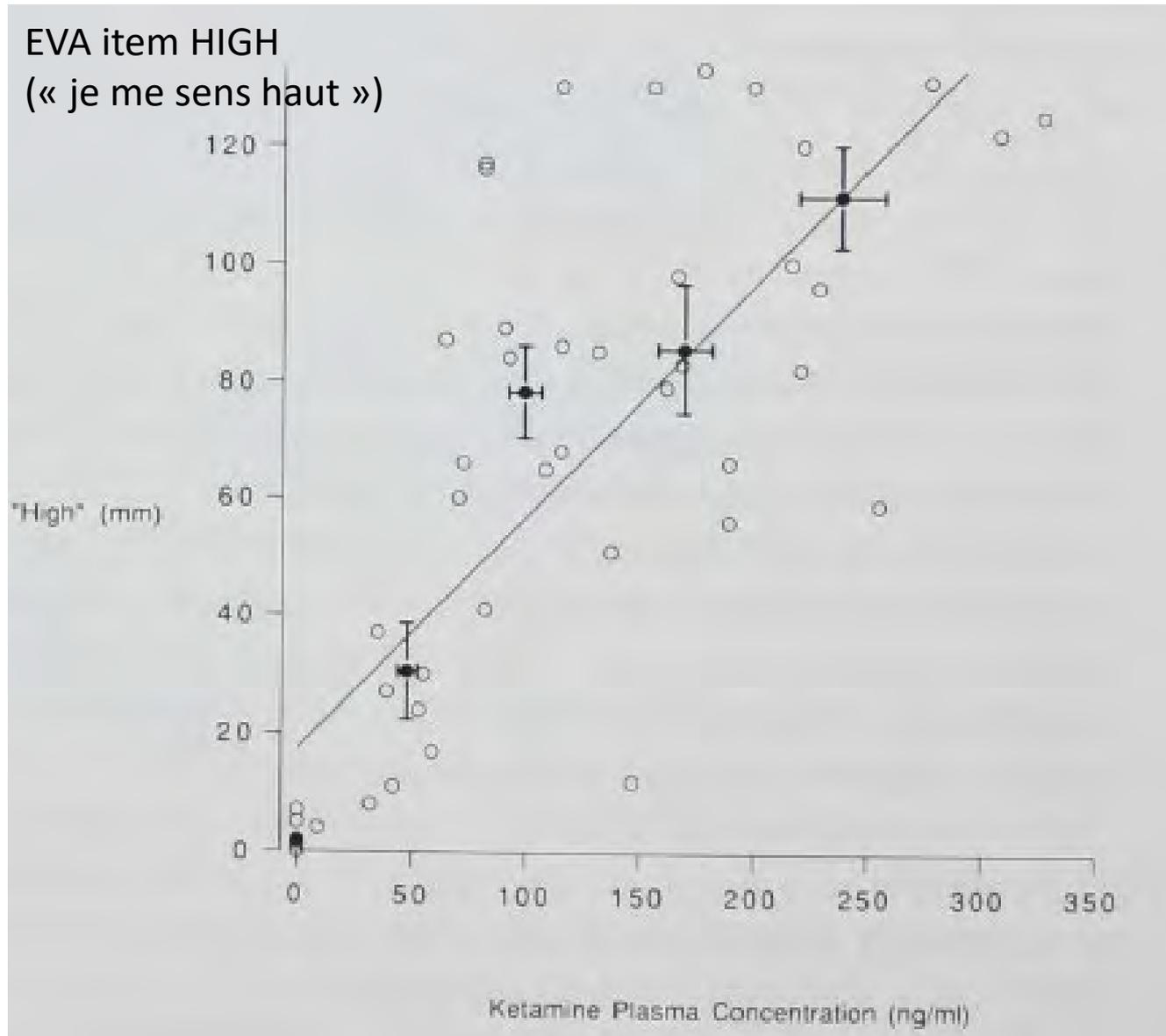
2 déterminants de survenue d'effet indésirable

DOSE

VITESSE D'INJECTION

Effets psychodysleptiques et concentration plasmatique

Bowdle et al Anesthesiology 1998



Slow infusion of low-dose ketamine reduces bothersome side effects compared to IV push: a double-blind, double dummy, randomized controlled trial.

Clattenburg et al Acad Emerg Med 2018;25:1048-52

Vitesse d'injection:

0,3mg.kg⁻¹ en **1 minute vs 15 minutes** (N = 59)

	IV 1 min	IV 15 min
Effets indésirables	30%	14%
Hallucination	28%	3%
Expérience d'irréalité	59%	33%
EN T60 Médiane IQR	4,5 (2 – 7,5)	6 (4 – 7)

Adverse events with ketamine versus ketofol for procedural sedation on adults: a double-blind, randomized controlled trial

Lemoel et al Acad Emerg Med 2017

Kétamine

1 mg.kg⁻¹ ± 0,5 mg.kg⁻¹

Kétofol

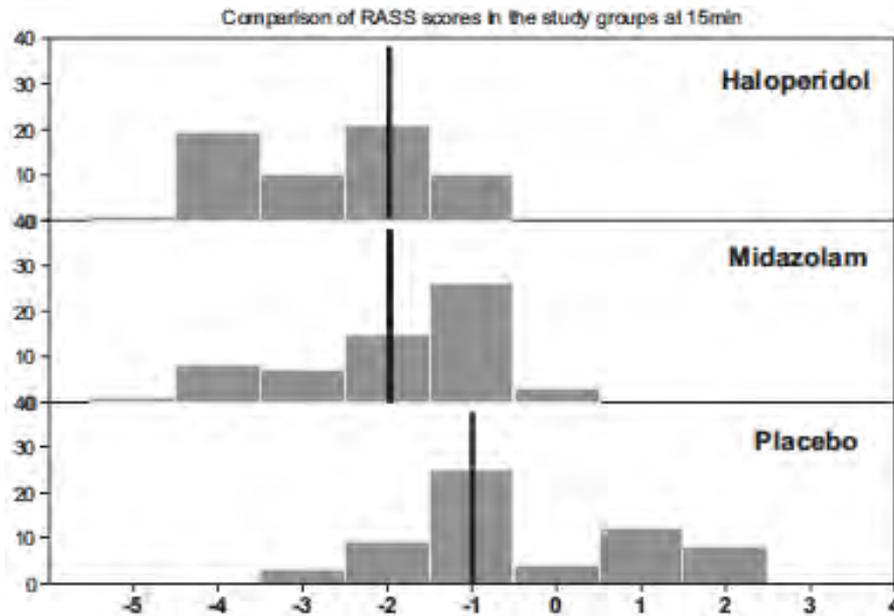
Keta 0,5 mg.kg⁻¹+ **PPF** 0,5 mg.kg⁻¹ ± 50%

	Kétofol N=76	Kétamine N=76
Evènements indésirables (Agitations, confusion...)	22%	45 %
Interventions	14 %	28 %
Nausées/Vomissements	5 %	18 %
PAS < 100	0	7%
Evènements respiratoires	17%	18%

Premedication With Midazolam or Haloperidol to Prevent Recovery Agitation in Adults Undergoing Procedural Sedation With Ketamine: A Randomized Double-Blind Clinical Trial

Akhlaghi et al
Ann Emerg Med 2018

Kétamine 1 mg.kg⁻¹ + Placebo ou MIDAZOLAM ou HALOPERIDOL



Placebo
n=61

MDZ (0,05mg.kg⁻¹)
n=60

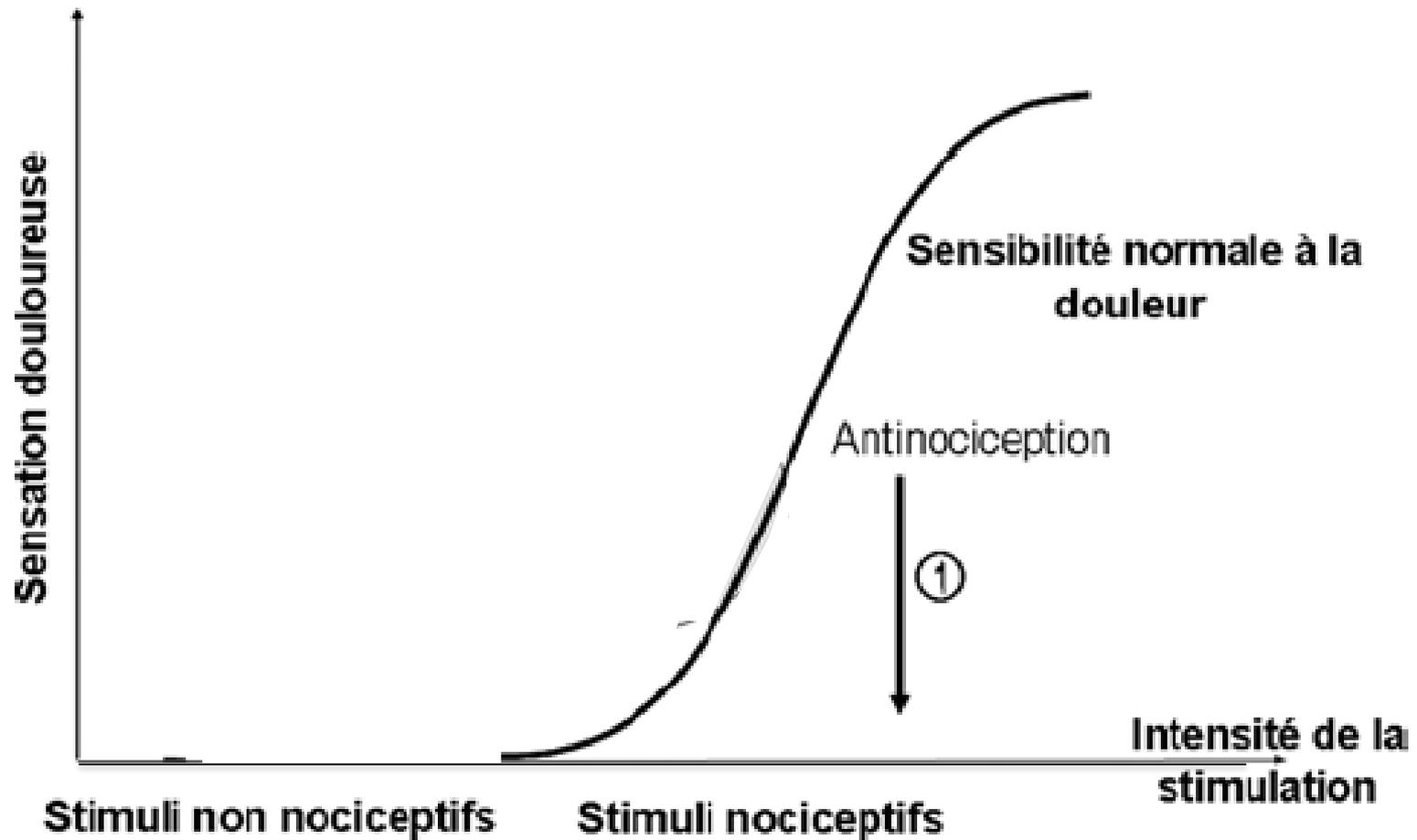
Haloperidol (5mg)
n=61

Agitation incidence, [†] No. (%)	39 (63.9)	15 (25.0)	12 (19.7)
--	-----------	-----------	-----------

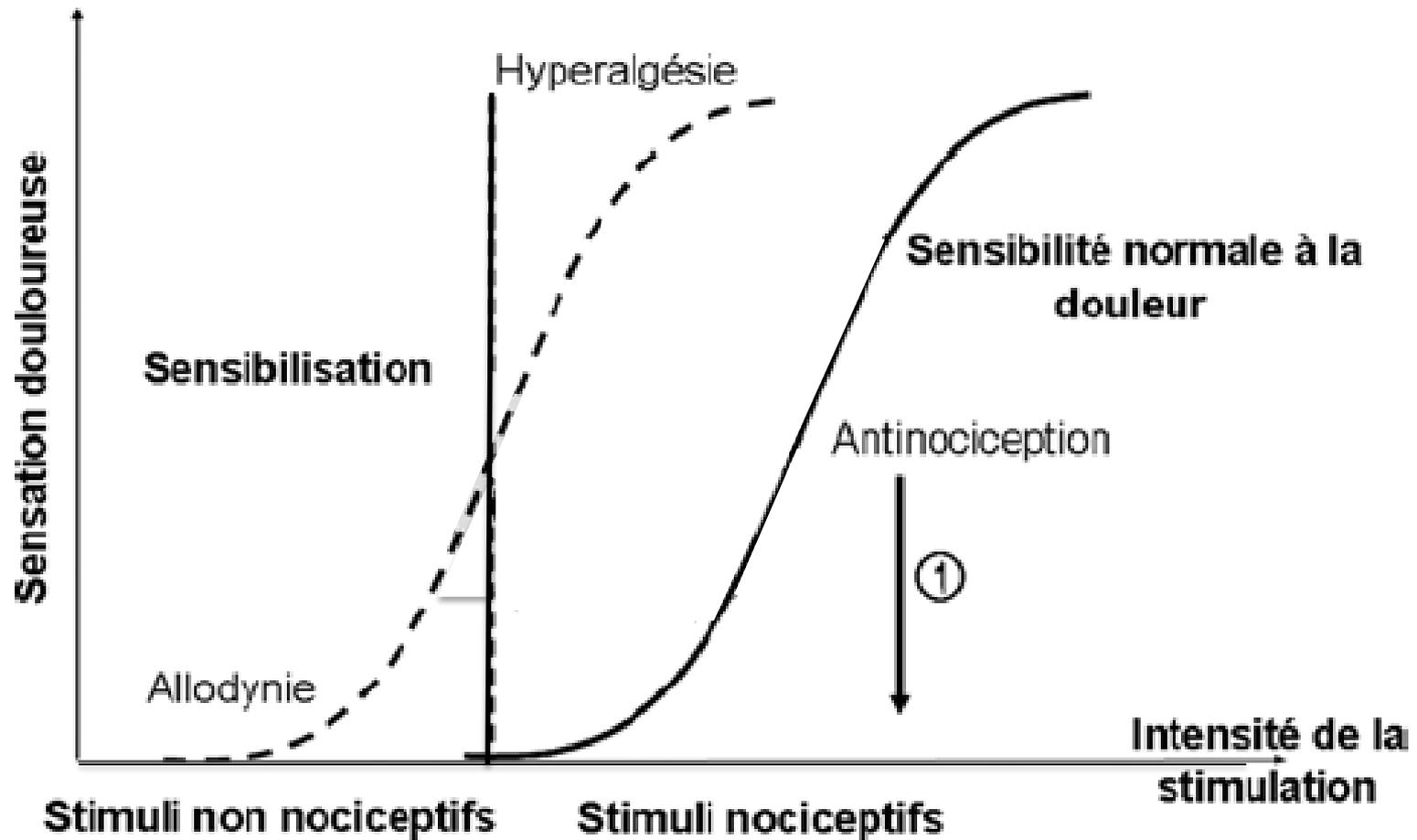
Recovery time, min	18 (15 to 25)	35 (30 to 42.5)	50 (40 to 60)
--------------------	---------------	-----------------	---------------

Kétamine et douleur

DOULEUR & HYPERALGESIE

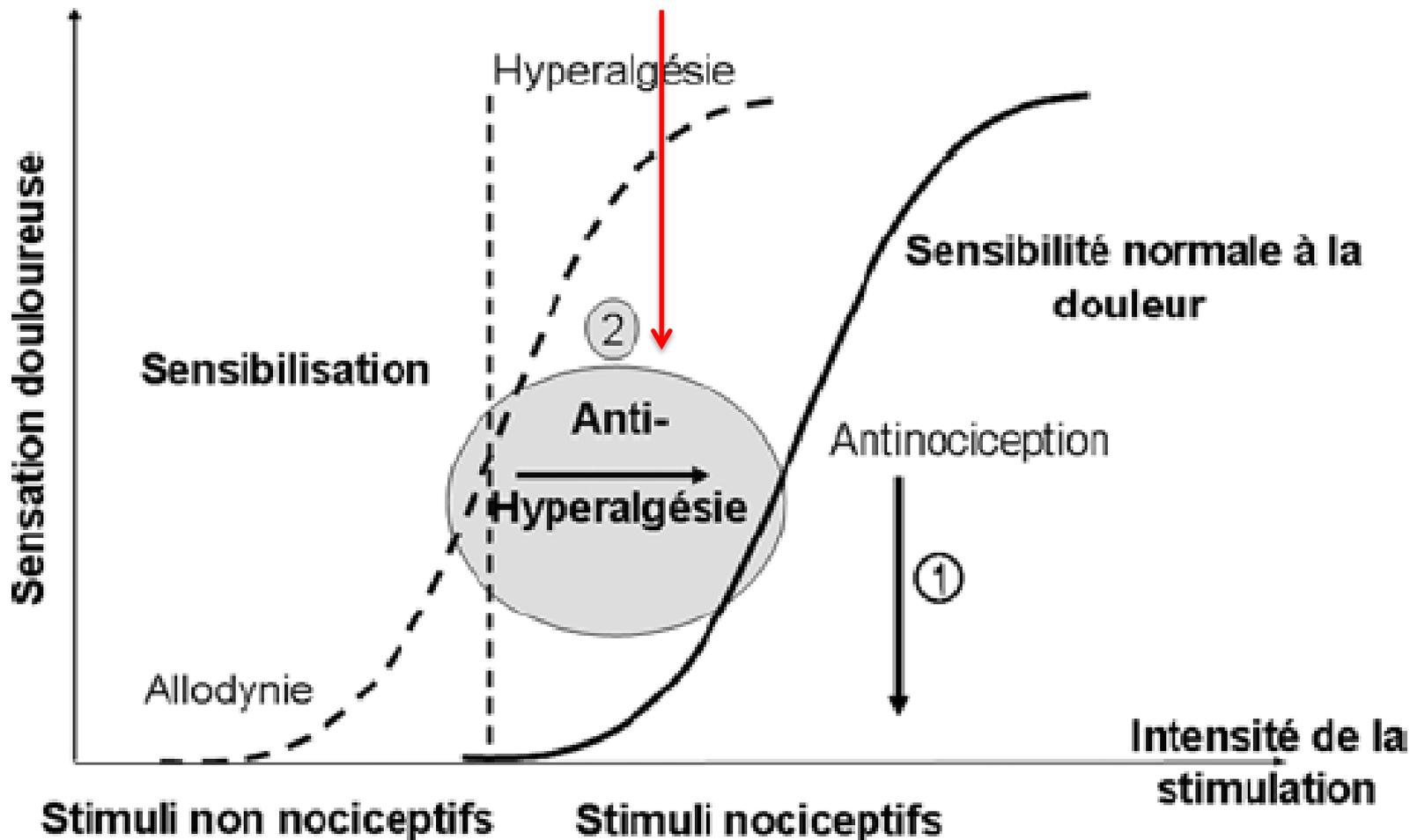


HYPERALGESIE



HYPERALGESIE

Blocage récepteurs NMDA (avec Kétamine par exemple)



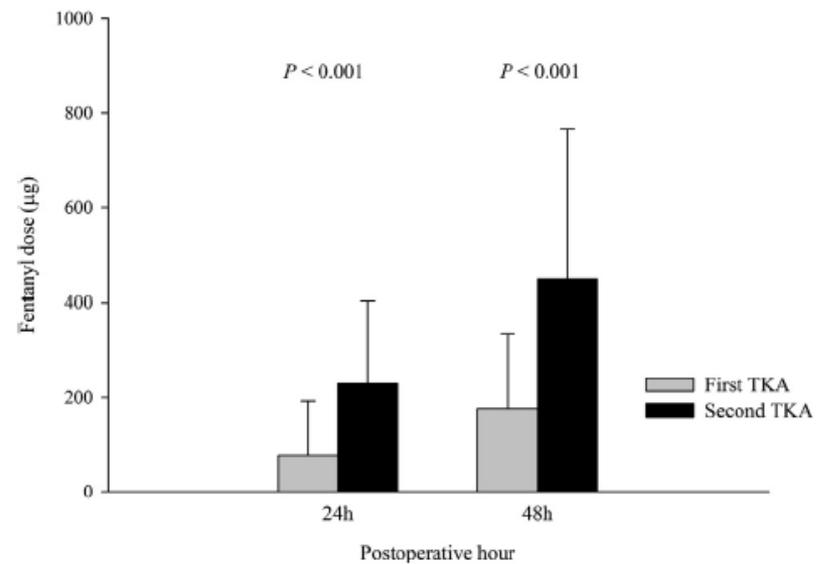
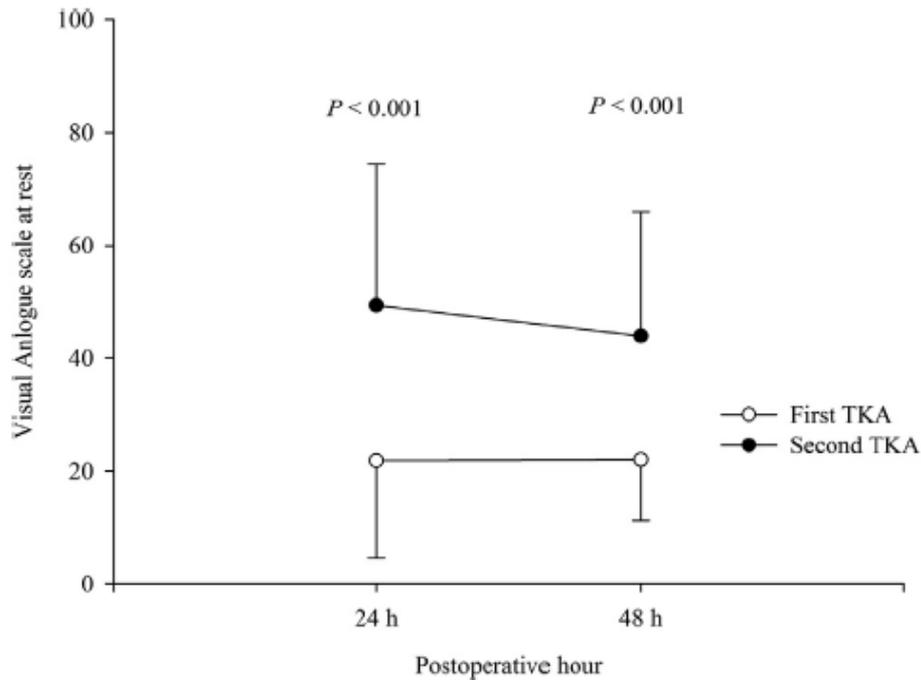
- Douleur et hyperalgésie
- Opiacés et hyperalgésie
- Hyperalgésie et douleur chronique

1 - Douleur et hyperalgésie

Modification de la perception de la douleur

Comparison of postoperative pain in the first and second knee in staged bilateral total knee arthroplasty: Clinical evidence of enhanced pain sensitivity after surgical injury Mi-Hyun Kim et al PAIN® 155 (2014) 22–27

PTG bilatérale à une semaine d'intervalle: sensibilisation

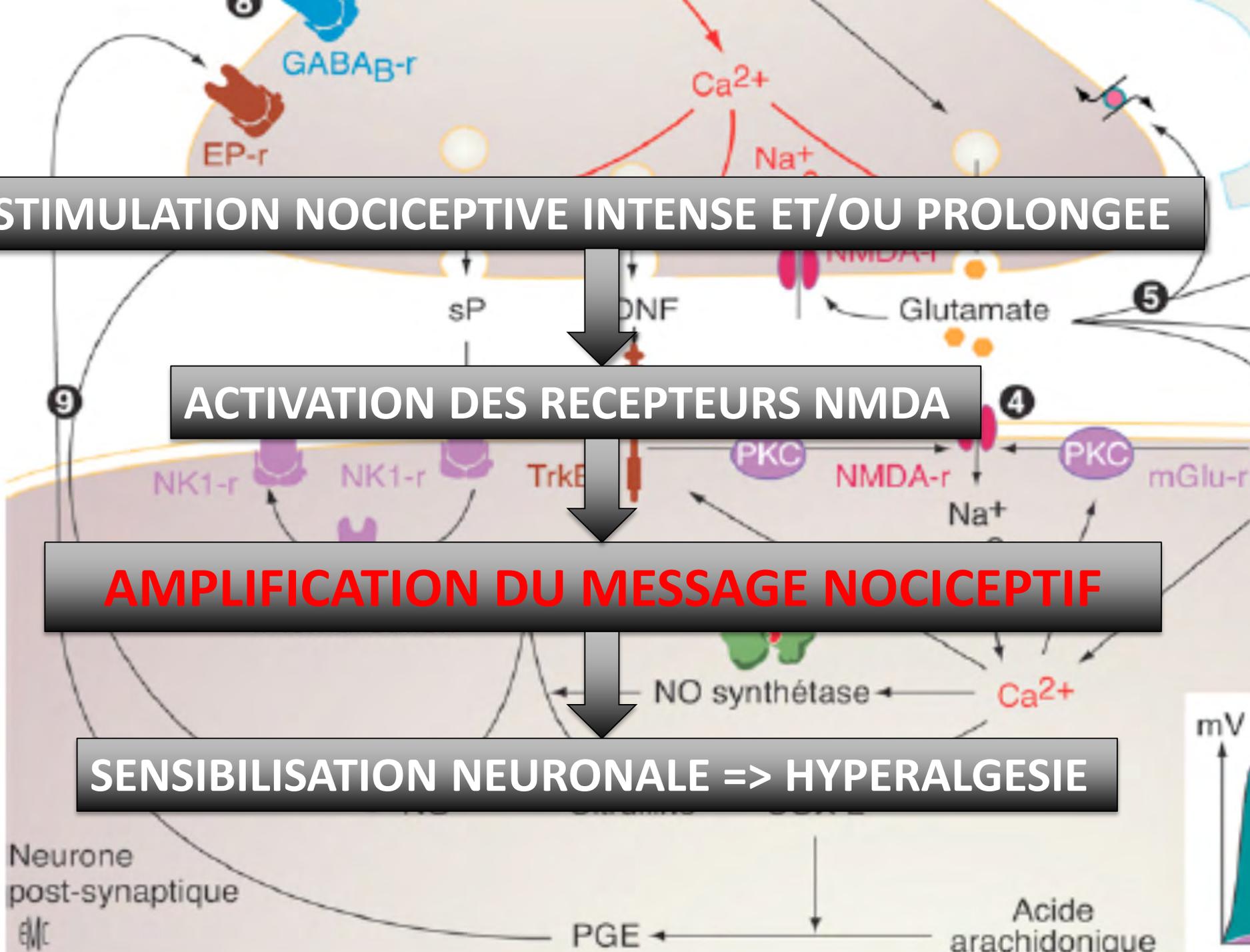


STIMULATION NOCICEPTIVE INTENSE ET/OU PROLONGEE

ACTIVATION DES RECEPTEURS NMDA

AMPLIFICATION DU MESSAGE NOCICEPTIF

SENSIBILISATION NEURONALE => HYPERALGESIE

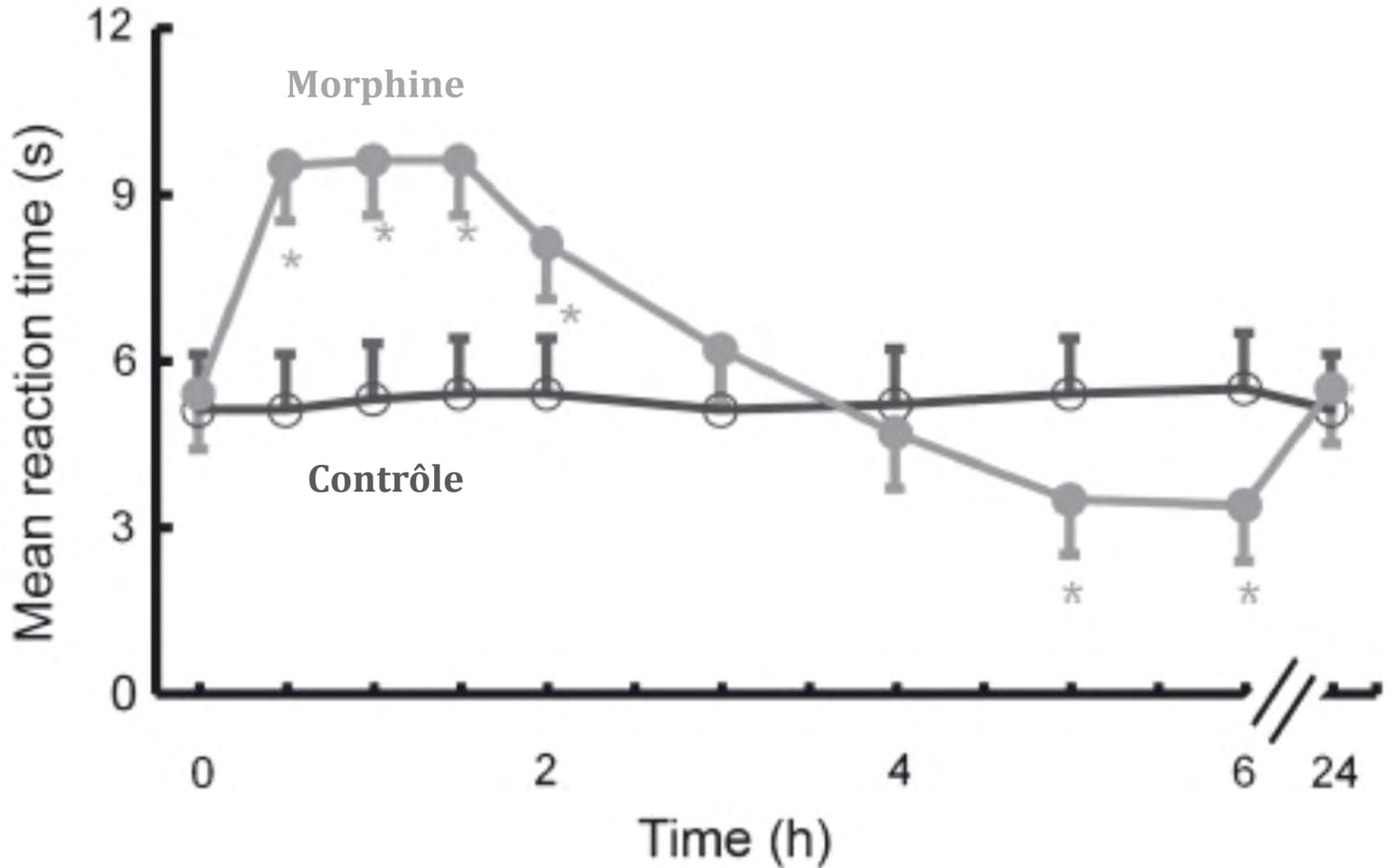


2 - Opiacés et hyperalgésie

Modification de la perception de la douleur

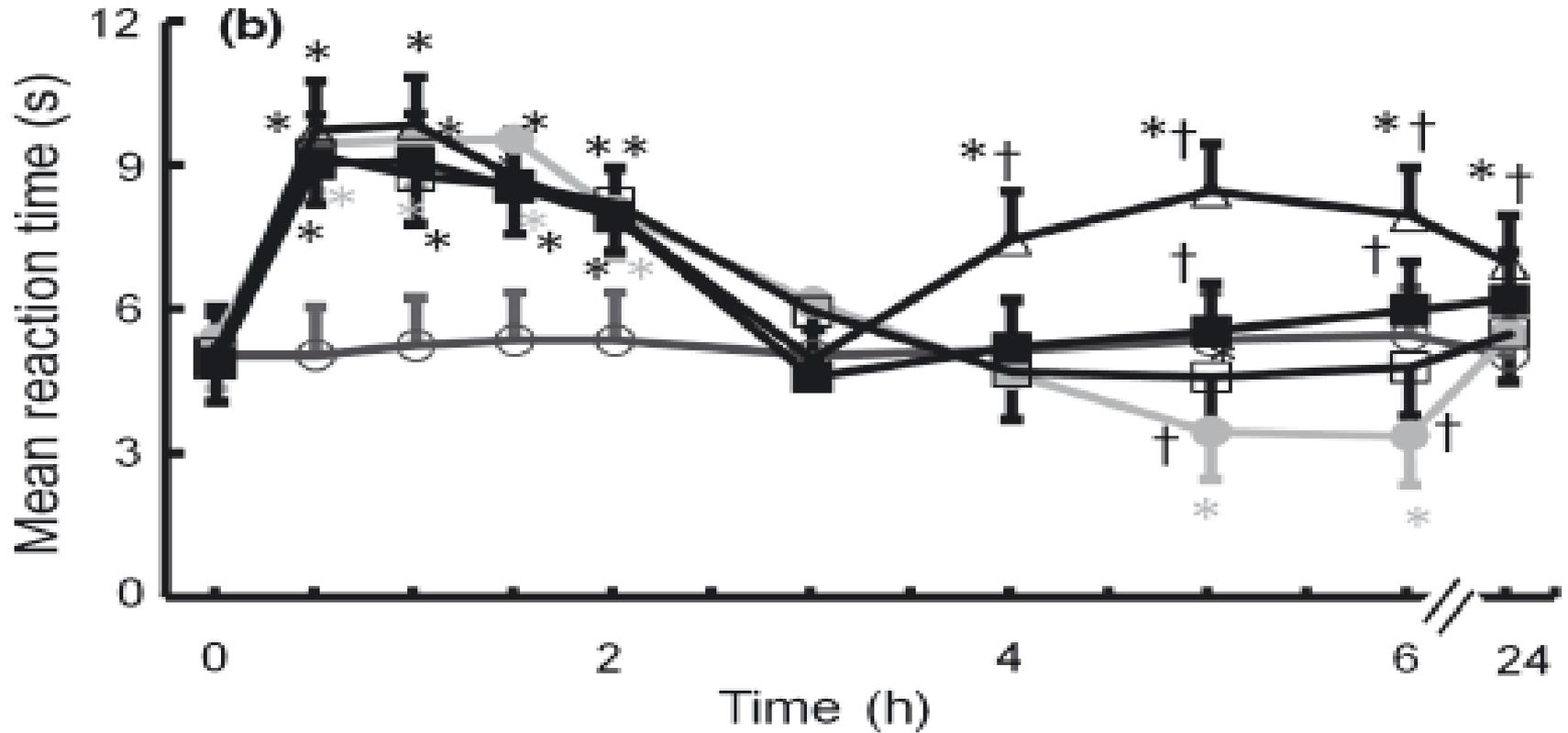
Hyperalgésie induite par la morphine

Gupta et al 2011
Clin Exper Pharmacol Physiol



Hyperalgésie induite par la morphine + antagonistes R NMDA

Gupta et al 2011
Clin Exper Pharmacol Physiol



Morphine

seule



+ dextromethorphan 2



5



10

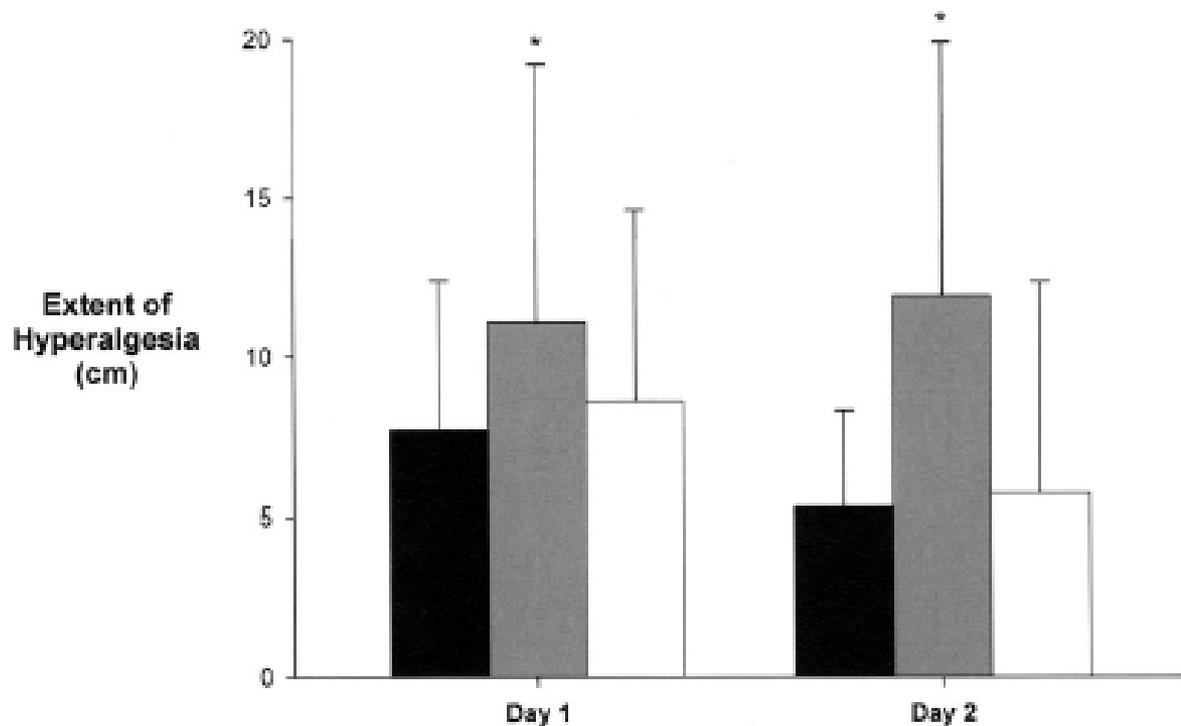


Remifentanil-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine

Anesthesiology 2005; 103:147-55

Vincent Joly, M.D.,* Philippe Richebe, M.D.,† Bruno Guignard, M.D.,* Dominique Fletcher, M.D.,‡ Pierre Maurette, M.D.,§ Daniel F. Sessler, M.D.,|| Marcel Chauvin, M.D.¶

Extension de l'hyperalgésie autour d'une plaie chirurgicale & effet de la kétamine



Remi faible dose



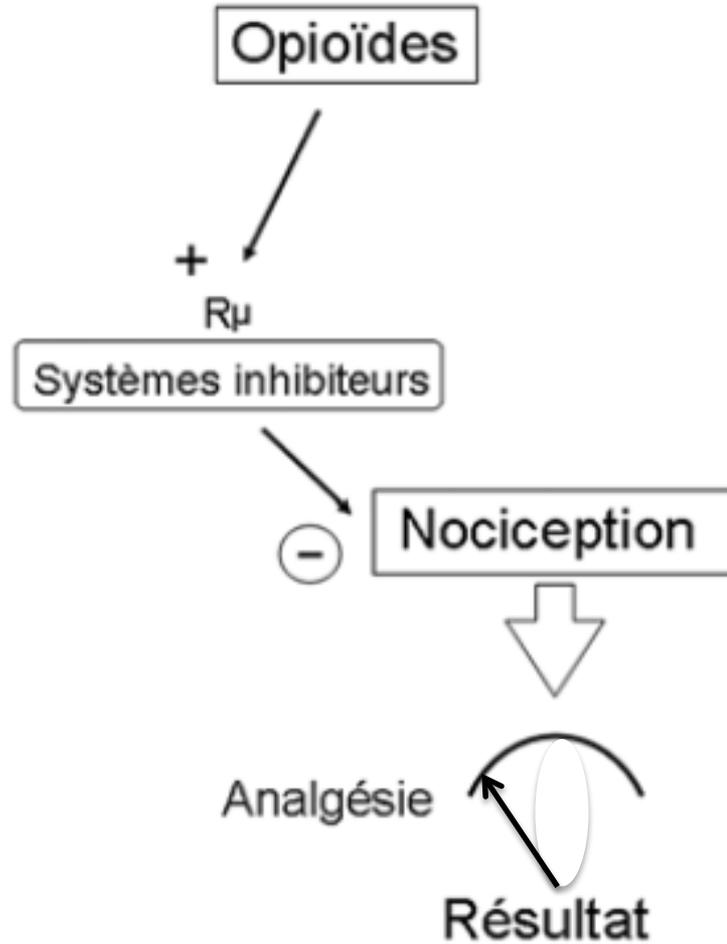
Remi forte dose



Remi forte dose + Ketamine

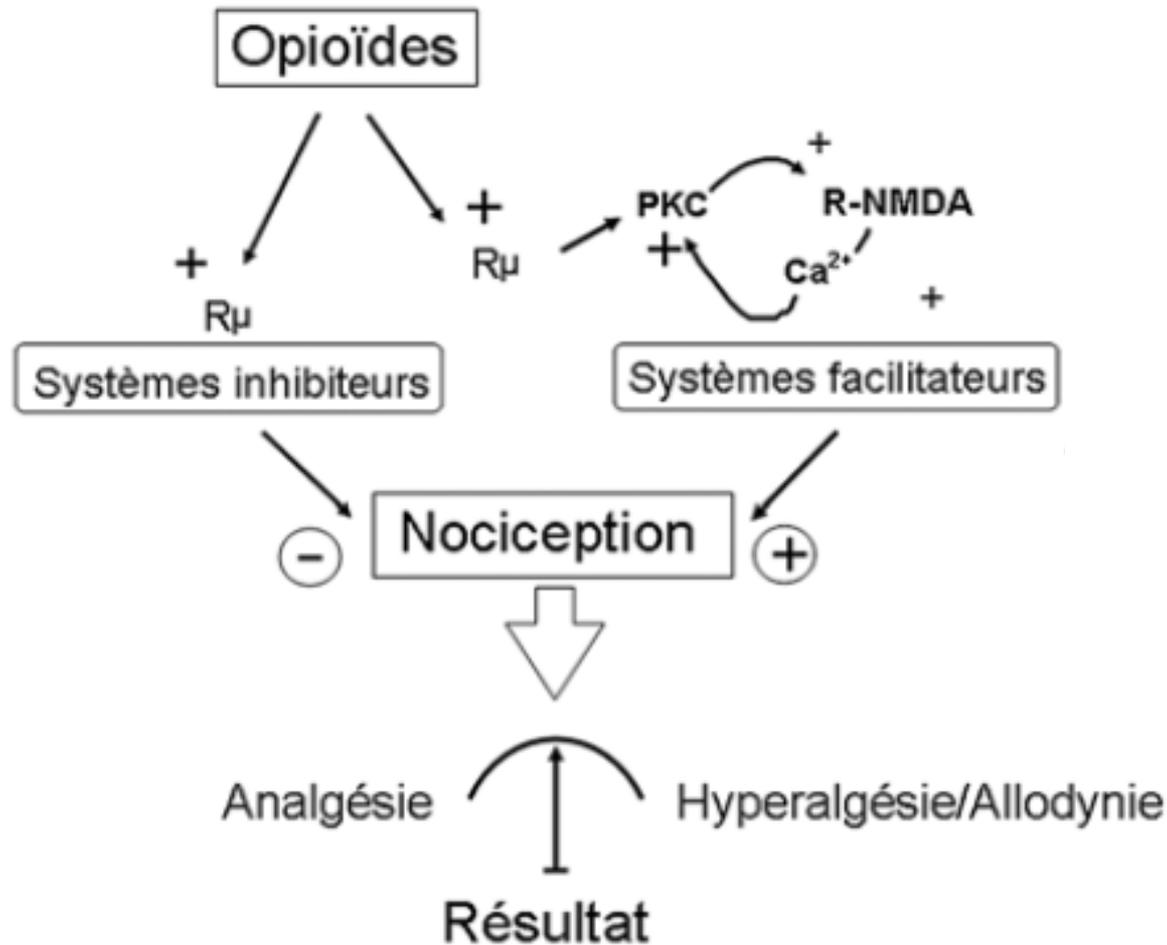


Exposition aux opioïdes



Effets à court terme

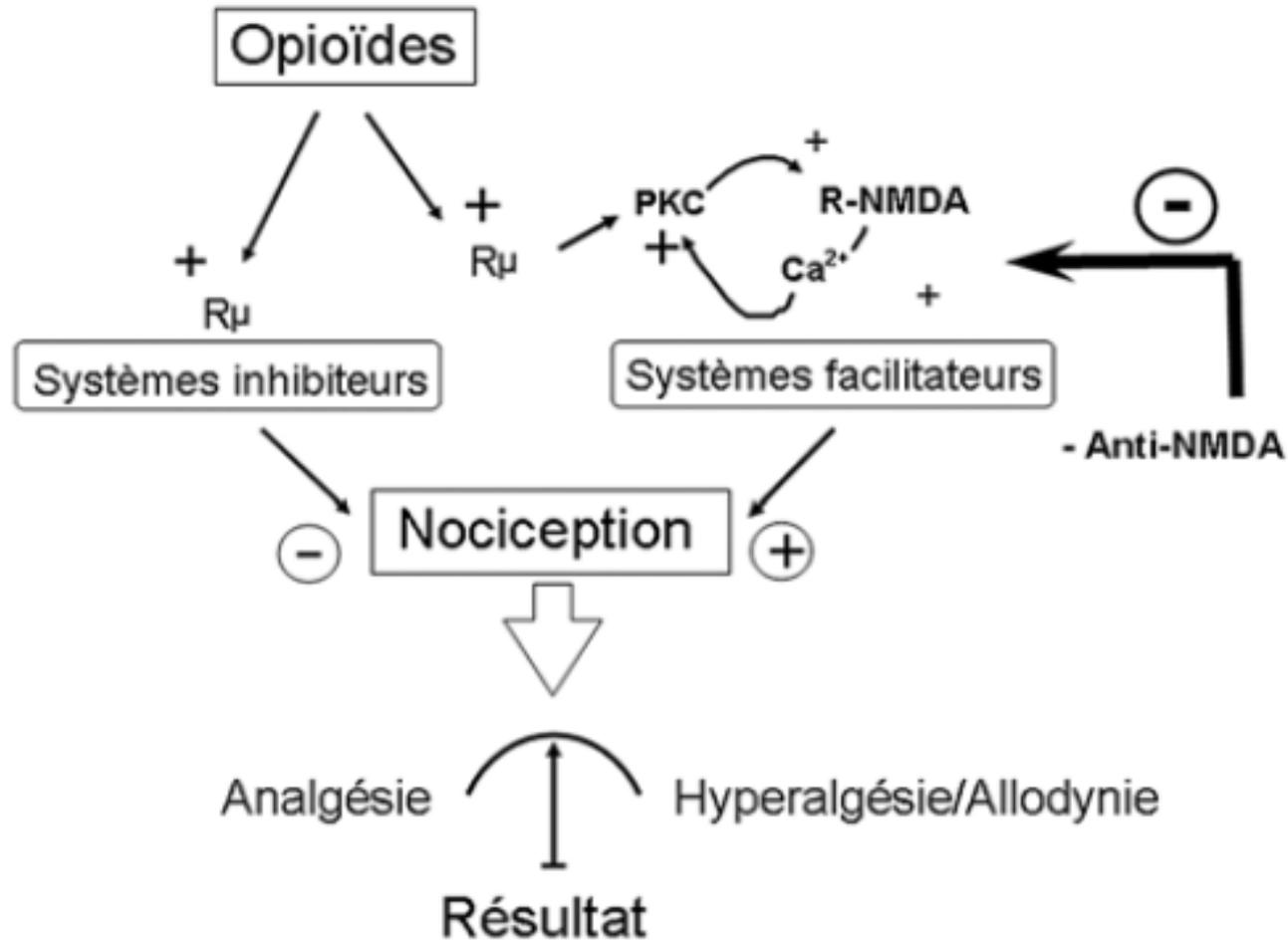
Exposition aux opioïdes



Effets à court terme

Effets à long terme

Exposition aux opioïdes



Effets à court terme

Effets à long terme

3 – Hyperalgésie: fait le lit de la douleur chronique



Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I

Méta-analyse Essais contrôlés randomisés double aveugle vs placebo

Administration avant, pendant ou après l'intervention

Critère de jugement: douleur persistance 3 mois après l'intervention

Résultats 14 essais avec Kétamine (N=1388)

Réduction de l'incidence des DC avec Kétamine.

Médecine d'urgence et chronicisation de la douleur

Etudes	N	Douleur 6 Mois	Facteurs associés
Urquhart, 2006	1181	37%	
Williamson, 2009	1290	30%	Douleur modérée à sévère à la sortie
Platts-Mills, 2015 ≥ 65 ans	161	26 %	Douleur sévère aux urgences

Hyperalgésie et données cliniques en médecine d'urgence?

Management of severe acute pain in emergency settings: ketamine reduces morphine consumption[☆]

Galinski et al 2007
Am J Emerg Med

Morphine titrée + placebo vs
Morphine titrée + Kétamine (0,20 mg.kg⁻¹)
Patients traumatisés – Extrahospitalier.

		Gr K	N=33	Gr P	N= 32	p
Consommation de morphine						
Moy (IC 95)	T0	0,1	[0.9-0.1]	0.1	[0.09-0.1]	0,2
	T30	0.15	[0.13-0.16]	0.20	[0.18-0.22]	<0,0001

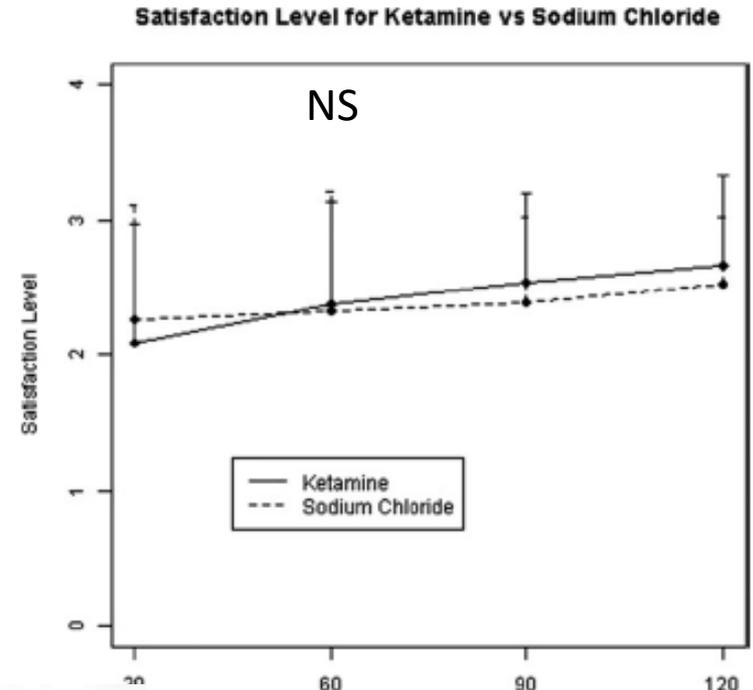
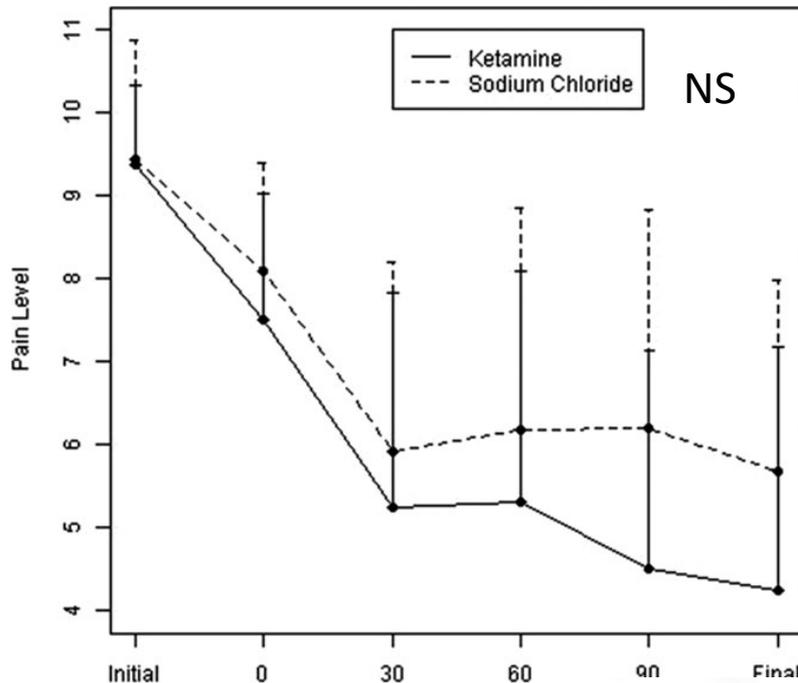
Epargne morphinique (26%)

EN = NS

Effets indésirables Gr K: 36%

Gr M: 12%

Morphine 0.05 mg.kg^{-1} ($\pm 0.05 \text{ mg.kg}^{-1}$) + Kétamine $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ (n=53) vs
Morphine 0.05 mg.kg^{-1} ($\pm 0.05 \text{ mg.kg}^{-1}$) + placebo (n=63)



Ketamine

Placebo

p

Initial dose	5.41 (± 2.77)	5.83 (± 2.27)	0.2182*
Total dose	9.95 (± 5.83)	12.81 (± 6.81)	0.0241*

Low-dose Ketamine Improves Pain Relief in Patients Receiving Intravenous Opioids for Acute Pain in the Emergency Department: Results of a Randomized, Double-blind, Clinical Trial

Beaudoin et al 2014
ACAD EMERG MED

Morphine $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ + Kéta $0,15$ ou Kéta $0,30 \text{ (mg.kg}^{-1})$ ou placebo
Supplément \geq T30 min: Morphine $0,05$ à $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$

	Standard Care (n = 20)	Group 1 (n = 20)	Group 2 (n = 20)	
Pain intensity decrease				
30 minutes	2 (0.5 to 3)	4 (3 to 6.5)	4 (2 to 6)	0.01
1 hour	2 (1 to 3.5)	4 (2.5 to 6)	4 (1.5 to 7)	0.07
2 hours	2 (0.4 to 3)	2.51 (0.7 to 4)	4 (2 to 7)	0.07

Effets indésirables (vertige et étourdissements) :

Gr K 0,3: 45%

Gr K 0,15: 10%

Gr P: 0

Analgésie supplémentaire: NS

Effets antalgique de la kétamine?
Données cliniques en médecine d'urgence.

An Investigation to Dissociate the Analgesic and Anesthetic Properties of Ketamine Using Functional Magnetic Resonance Imaging

Rogers et al Anesthesio 2004

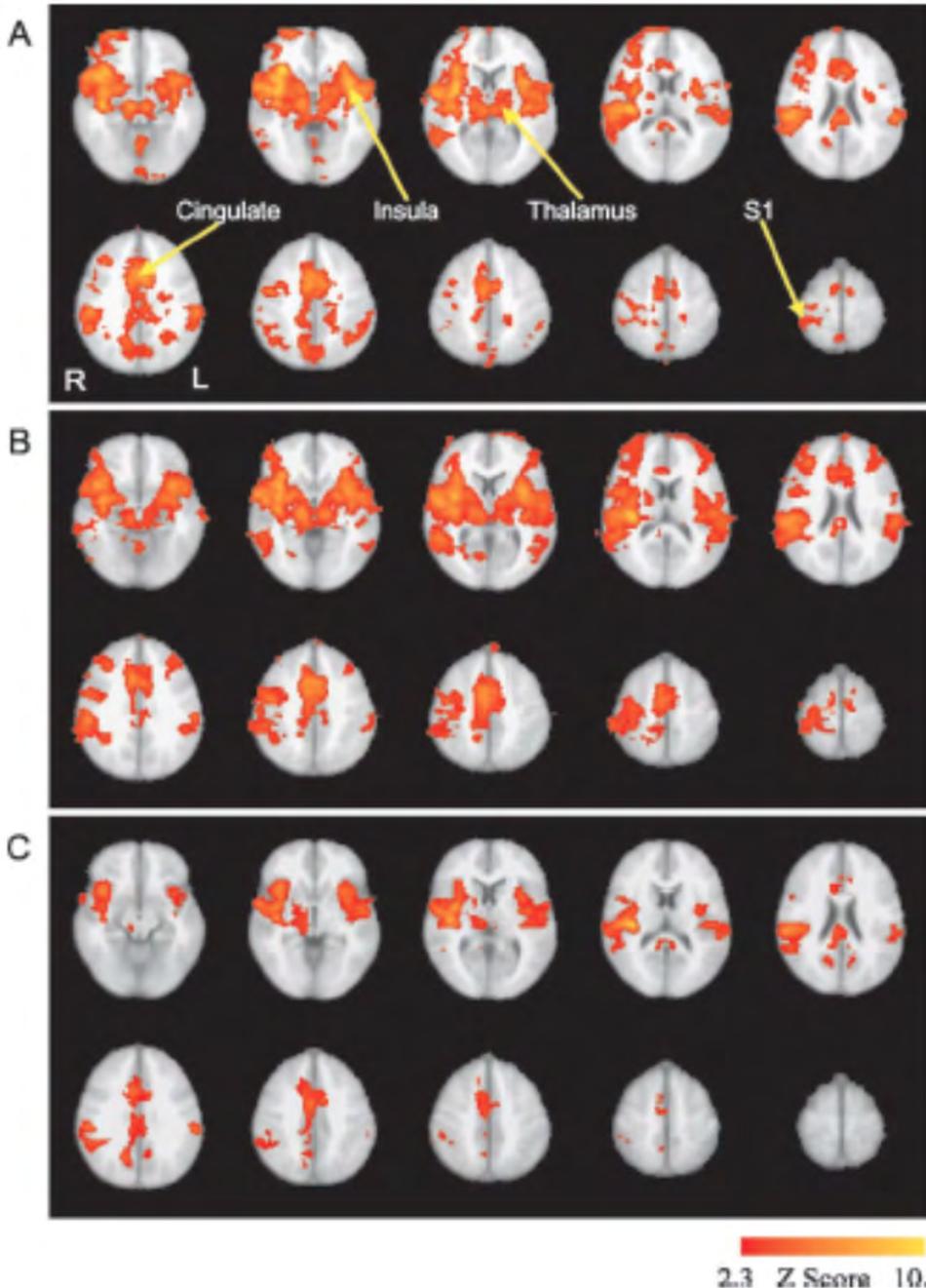
Stimulation nociceptives
EN ≥ 8 (T: 56,2°C).

Sérum Physiologique
Douleur sévère

Kétamine – 50 ng.ml⁻¹ (NS vs S ϕ)
Douleur sévère

Kétamine – 200 ng.ml⁻¹ S* vs S ϕ
Douleur modérée
Réduction signal BOLD -60%

Rogers et al Anesthesio 2004



An Investigation to Dissociate the Analgesic and Anesthetic Properties of Ketamine Using Functional Magnetic Resonance Imaging

Richard Rogers, M.B.B.S., F.R.C.A.,* Richard G. Wise, Ph.D.,† Deborah J. Painter, M.B.Ch.B., F.R.C.A.,‡
Sarah E. Longo, M.Sc.,§ Irene Tracey, D.Phil.¶

Discussion

→ Distinction entre effets antalgiques et effets sédatif sur l'IRM?

Kétamine: effets antalgiques sur de multiples sites du SNC

+ effets cognitifs.

⇒ Réduction de la douleur VS diminution de la vigilance?

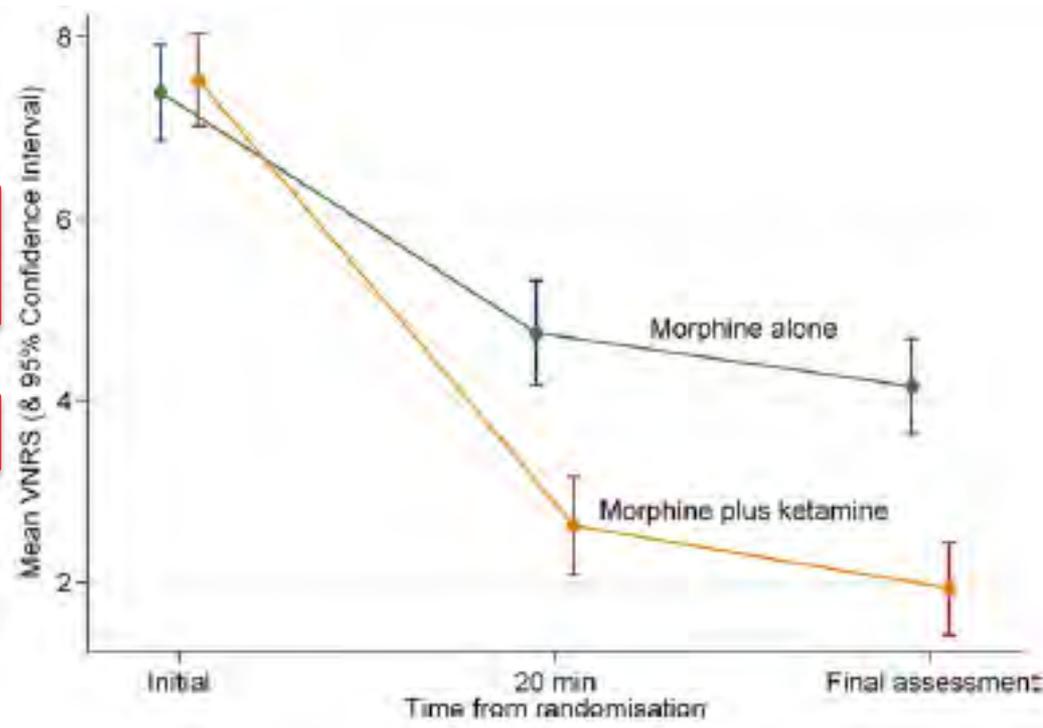
⇒ MAIS tâches motrices correctement réalisées.

Morphine and Ketamine Is Superior to Morphine Alone for Out-of-Hospital Trauma Analgesia: A Randomized Controlled Trial

Jennings et al 2012
Ann Emerg Med

Morphine 5mg + Kétamine 10 à 20 mg/3 min vs
Morphine 5mg + Morphine 1 à 5 mg/5 min

	Gr K N=70	Gr M N=65
Doses mg		
Médiane	35	15
IQR	20 - 50	10 - 15
Effets indésirables	39%	14%

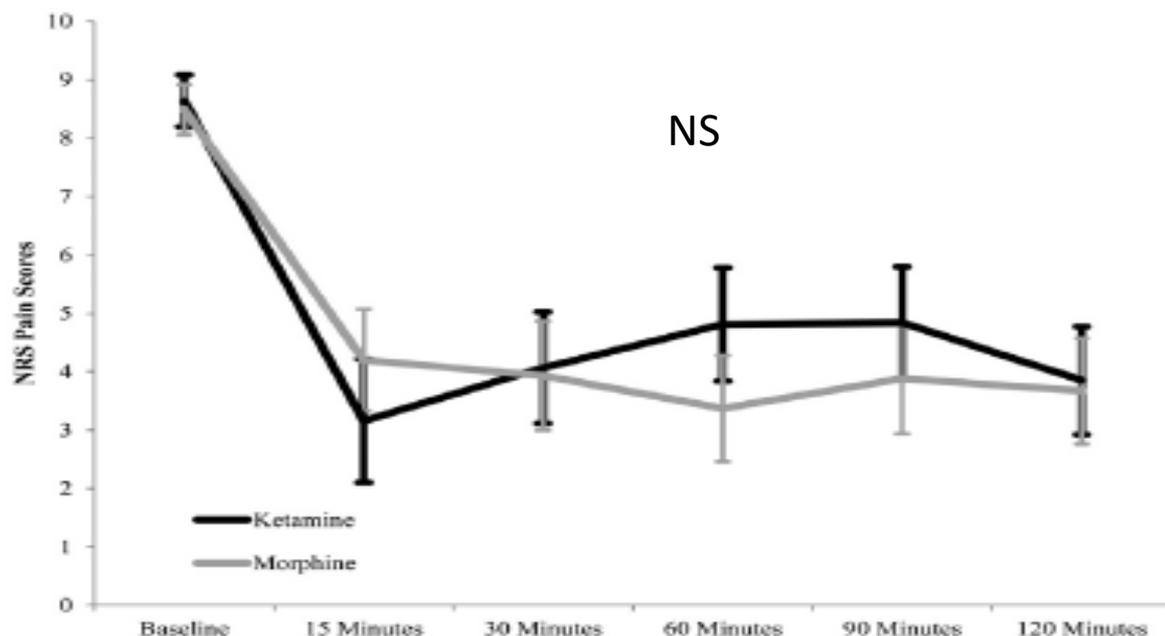


Intravenous Subdissociative-Dose Ketamine Versus Morphine for Analgesia in the Emergency Department: A Randomized Controlled Trial

Motov et al 2015
Ann Emerg Med

Kétamine $0,3\text{mg.kg}^{-1}$ vs Morphine $0,1\text{mg.kg}^{-1}$

Douleurs abdominales, musculo-squelettiques - EN ≥ 5



Time Interval	Ketamine	Morphine
---------------	----------	----------

Report of any adverse effect

Postinjection	33 (73)	23 (51)
15 min	31 (69)	14 (31)
30 min	16 (36)	15 (33)

Analgésie complémentaire

GrK 29%

GrM12%

Is Low-Dose Ketamine an Effective Alternative to Opioids for the Treatment of Acute Pain in the Emergency Department?

Annals of Emergency Medicine 2018

D'après

Revue systématique sur l'utilisation de faibles doses de kétamine

Ghate et al CJEM 2018

TAKE-HOME MESSAGE

According to limited evidence, low-dose ketamine and morphine appear to provide similar levels of pain relief at 30 minutes; however, low-dose ketamine is associated with a higher rate of self-limited neuropsychological adverse events.

Kétamine: comment, pourquoi et quelle place en médecine d'urgence?

ANESTHESIE GENERALE: 2-3 mg.kg⁻¹



**SEDATION PROCEDURALE: 0,5 mg.kg⁻¹ IVL titré
3 mg.kg⁻¹ IM**



→ PPF?

ANTI-HYPERALGESIE: 0,2 mg.kg⁻¹



→ Impact clinique
Épargne morphine
Prévention DC?

ANALGESIE: 0,15 – 0,3 mg.kg⁻¹ ?

?

Facteurs limitant : Effets indésirables