REVUE CLINIQUE

KETAMINE:

D’un usage avisé

Pharmacologie Clinique, Dynamique PK/PD & Recommandations de Pratique



Dr Stanislas LEDOCHOWSKI
MIR,
Service de Réanimation Polyvalente,
Médipôle Lyon Villeurbanne-Ramsay Santé.

SOINS INTENSIFS & MÉDECINE PALLIATIVE

Conflits d'Intérêts

Déclaration d'absence de conflit d'intérêts

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêts financier, personnel ou professionnel en relation avec le contenu, les médicaments ou les interventions mentionnés dans cette présentation.

SECTION CLINIQUE

Modélisation PK/PD : Principes Fondamentaux

PK

Pharmacocinétique (PK)

"Ce que l'organisme fait au médicament"

Étude du devenir de la molécule dans le corps au cours du temps.

Modèle ADME :

- **Absorption : Entrée de la substance**
- **Distribution : Diffusion dans les tissus**
- **Métabolisme : Transformation biologique**
- **Elimination : Évacuation de l'organisme**

PD

Pharmacodynamie (PD)

"Ce que le médicament fait à l'organisme"

Étude des effets biochimiques, physiologiques et cliniques du médicament.

Domaines d'analyse :

- **Efficacité : Réponse thérapeutique maximale**
- **Affinité : LIAISON aux récepteurs cibles**
- **Mécanismes d'action : Voies biologiques**
- **Relation Dose-Effet : Sécurité & tolérance**

Programme de la Soirée

01

Connaître la molécule pour optimiser son usage

- Pharmacocinétique & Pharmacodynamie (PK/PD) de la Kétamine
- Métabolisme
- Ajustements en situations cliniques particulières

02

Usage pratique de la Kétamine

- Sédation procédurale
- Co-analgésie aiguë
- Co-analgésie prolongée
- Neuromodulation

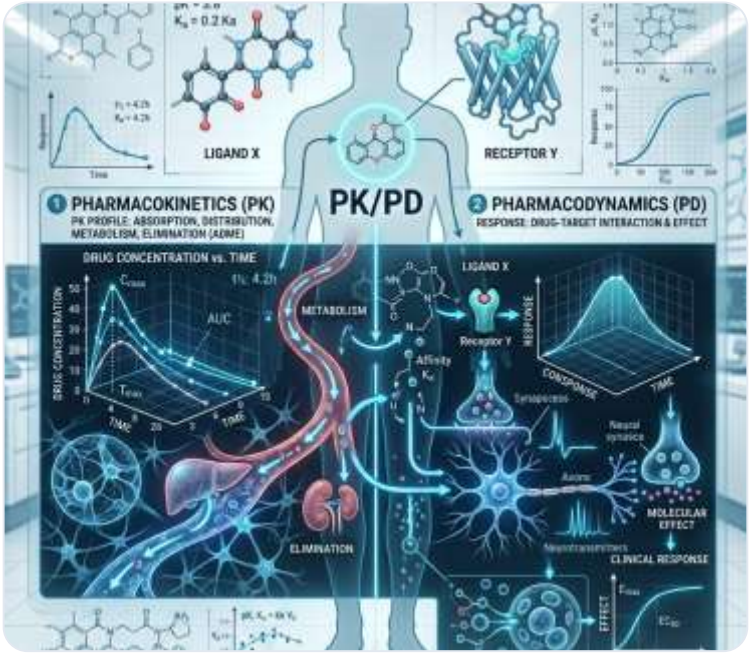
03

Conclusion & Échanges

- Synthèse des points clés
- Recommandations de pratique
- Session de questions & réponses

SECTION 1

Comprendre la molécule pour optimiser son usage

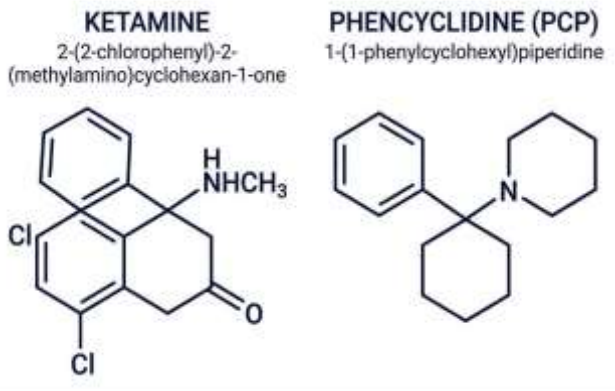


PK/PD générale de la Kétamine

Histoire & Évolution Pharmacologique de la Kétamine

Du dérivé du PCP à un analgésique puissant

La kétamine a été synthétisée en 1962 comme un dérivé de la phencyclidine (PCP). Tout en conservant des propriétés dissociatives, elle offrait un profil clinique nettement plus sûr.



Structure chimique 2D : Dérivés de la kétamine et de la phencyclidine (PCP)

01 **Rôle anesthésique initial (1962)**

Développée et utilisée principalement pour l'anesthésie générale parentérale au début de son parcours clinique.

02 **Tournant clinique des années 1990**

La reconnaissance croissante de l'hyperalgésie induite par les opioïdes (HIO) a fondamentalement réorienté la recherche.

03 **Mécanisme analgésique**

Réémergence en tant qu'outil clinique majeur, soulignant son utilité comme analgésique puissant et antagoniste des récepteurs NMDA.

04 **Usages émergents**

Élargissement des protocoles cliniques à la sédation procédurale et au traitement des troubles dépressifs majeurs.

Mécanismes Pharmacodynamiques de la Kétamine

Blocage NMDA

Antagonisme non compétitif du récepteur ionotropique du glutamate NMDA

→

Activation d'AMPA

Déclenche l'activation indirecte en aval des récepteurs AMPA

→

mTOR / Synaptogenèse

Stimule la voie de signalisation mTOR, favorisant la synaptogenèse neuroplastique

Sensibilisation Centrale & Analgésie Aiguë

En bloquant l'influx de calcium, la kétamine perturbe efficacement la sensibilisation centrale et le phénomène « wind-up » associé à la douleur chronique.

Effets Neuroplastiques Durables

Au-delà de l'analgésie aiguë, les voies neuroplastiques en aval expliquent pourquoi les bénéfices cliniques persistent souvent bien après sa clairance systémique.

Résumé Pharmacologique Clé

L'antagonisme des récepteurs NMDA procure une analgésie immédiate, tandis que l'induction indirecte de la cascade AMPA/mTOR médie la neuroplasticité à long terme.

Pharmacodynamique secondaire de la kétamine

01 Inhibition du Captage des Monoamines

Système Monoaminergique

Bloque le recaptage pré-synaptique de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine. Cela augmente leurs concentrations synaptiques, entraînant des effets sympathomimétiques (hausse du pouls et de la pression artérielle) et contribuant à l'élévation précoce de l'humeur.

02 Interaction avec les Récepteurs Opioïdes

Voies Opioïdergiques

Agit comme un agoniste faible des récepteurs μ-opioïdes et κ-opioïdes. Il interagit de manière synergique avec les voies opioïdes pour moduler la signalisation centrale de la douleur, participant à ses puissantes propriétés analgésiques.

03 Inhibition des Canaux HCN

Canaux HCN1

Inhibe les canaux HCN1 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated), responsables de la régulation du potentiel de repos membranaire des neurones. Cette inhibition contribue directement à ses effets anesthésiques et hypnotiques.

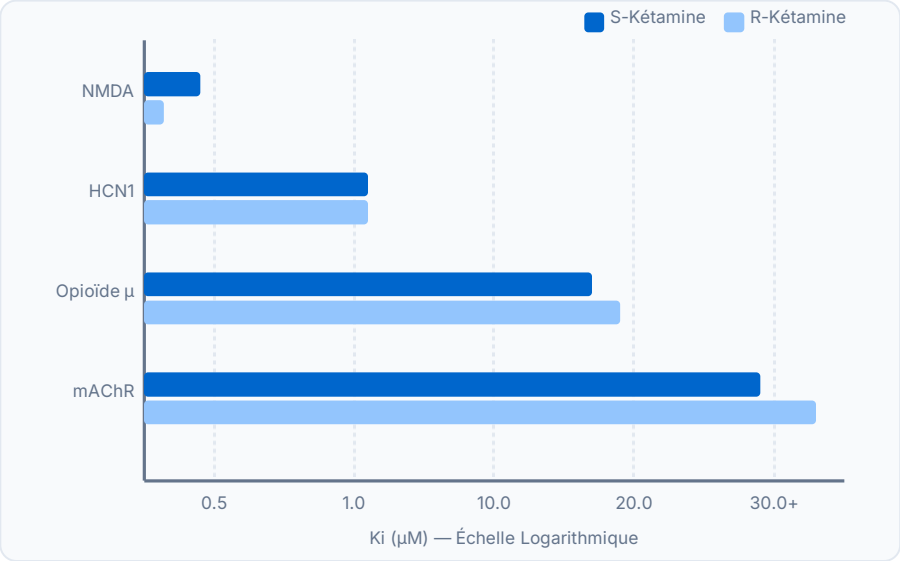
04 Antagonisme Cholinergique

Récepteurs Muscariniques & Nicotiniques

Bloque les récepteurs acétylcoliniques muscariniques et nicotiniques. Cet antagonisme se traduit par la bronchodilation, le délire et des symptômes anticholinergiques légers (tels que la salivation accrue et l'augmentation de la fréquence cardiaque).

Affinités Réceptorielles et Constantes de Dissociation (Ki)

Profil de Liaison R-Kétamine vs S-Kétamine (µM)



Cible Principale : Récepteur NMDA

Haute Affinité (Ki ~ 0,3 - 0,7 µM)

La S-kétamine montre une affinité 3 à 4 fois supérieure à celle de la R-kétamine pour le site PCP du canal NMDA, expliquant sa puissance anesthésique doublée.

Modulation des Canaux HCN1

Affinité Modérée (Ki ~ 8 - 10 µM)

Inhibition des courants pacemaker des neurones corticaux et hippocampiques, contribuant aux propriétés hypnotiques et à la perte de conscience.

Récepteurs Opioïdes (µ & κ)

Faible Affinité (Ki ~ 11 - 28 µM)

Agonisme faible participant aux effets analgésiques synergiques, bien que secondaire par rapport au blocage du canal NMDA.

Systèmes Cholinergiques & Monoamines

Très Faible Affinité (Ki > 25 - 50 µM)

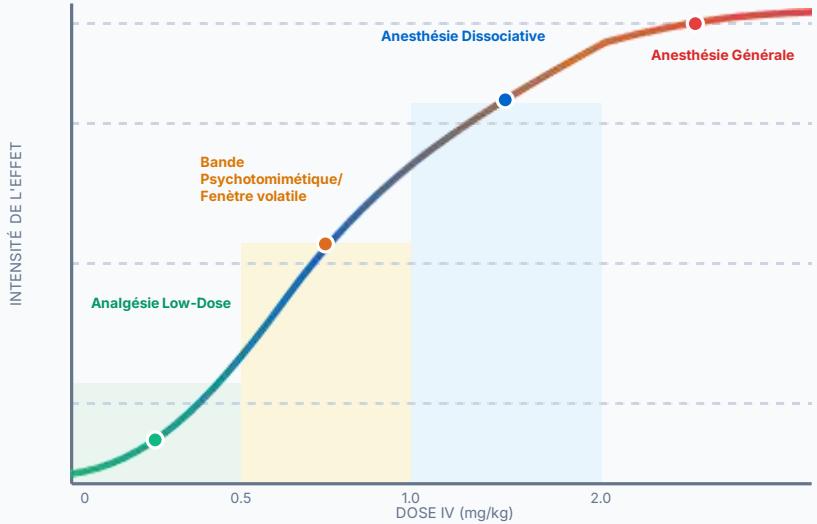
Interaction à fortes doses responsables des effets secondaires anticholinergiques (sympathomimétiques, émergence agitée).

Implication Pharmacologique Clé : Stéréosélectivité & Hiérarchie d'Action

La puissance d'interaction de la kétamine est strictement hiérarchisée : l'effet anesthésique et analgésique principal se produit à des concentrations sub-micromolaires sur le récepteur NMDA via l'isomère S. Les effets secondaires et modulations secondaires nécessitent des concentrations nettement plus élevées pour engager les canaux HCN1, les récepteurs opioïdes et les voies cholinergiques.

Relation Dose-Effet de la Kétamine

Du Seuil Analgésique à l'Anesthésie Générale



0,1 – 0,3 mg/kg : Analgésie Sub-dissociative

Épargne Morphinique & Hyperalgésie

Analgésie puissante sans altération majeure de la conscience. Blocage des récepteurs NMDA réduisant la tolérance aux opioïdes.

0,4 – 0,7 mg/kg : Fenêtre Volatile

Risque Dysphorique & Agitation

Zone de transition instable. Risque d'hallucinations, de désorientation et de réactions d'émergence agitée si la dose s'attarde ici.

1,0 – 1,5 mg/kg : Dissociation Complète

Sédation Procédurale Sécurisée

Déconnexion cortico-limbique ("yeux ouverts"). Protection exceptionnelle des réflexes des voies aériennes et ventilation spontanée.

≥ 2,0 mg/kg : Induction Anesthésique

Anesthésie Chirurgiale

Perte de conscience complète pour intubation ou chirurgie. Maintien relatif de la stabilité hémodynamique via stimulation sympathomimétique.

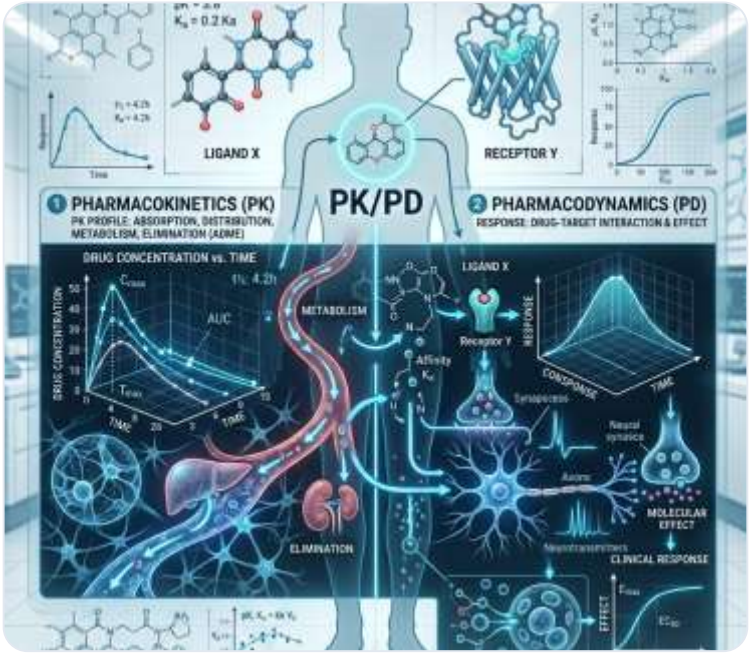
Implication Pratique : Affinité Dose-Dépendante

La kétamine présente un profil unique non linéaire : les faibles doses (0,1–0,3 mg/kg) offrent une analgésie pure sans sédation, tandis que les doses de sédation procédurale (1,0–2 mg/kg) franchissent rapidement la zone intermédiaire psychotomimétique pour atteindre un état dissociatif stable avec maintien de la sécurité respiratoire.

SECTION 1

Comprendre la molécule pour optimiser son usage

Pharmacologie Avancée - Voies Métaboliques.



Effets Analgésiques de la Kétamine

Mécanismes multimodaux aux niveaux **médullaire** , **supramédullaire** , **descendant** et **interactions réceptorielles**

1. MODULATION SUPRAMÉDULLAIRE

DÉCONNEXION DE LA MATRICE DOULEUR

Thalamique & Limbique

Filtrage sensoriel & atténuation affective

- **Filtrage Thalamocortical:** Blocage du relais des noyaux thalamiques vers le cortex somatosensoriel primaire.
- **Atténuation Limbique:** Rupture de la connectivité fonctionnelle entre CCA, insula et amygdale.
- **Dissociation de la Souffrance:** Réduction majeure de la détresse émotionnelle ("la douleur ne dérange plus").

2. VOIES DESCENDANTES

ACTIVATION INHIBITRICE ENDOGÈNE

Monoamines & Axe PAG-RVM

Blocage recapture NA/5-HT & axe antinociceptif

- **Recapture Monoamines:** Augmentation des taux de noradrénaline et sérotonine dans la corne dorsale.
- **Récepteurs α_2-Adrénergiques:** Hyperpolarisation postsynaptique des neurones de projection.
- **Récepteurs 5-HT_1:** Inhibition de la libération présynaptique de substance P et glutamate.
- **Axe PAG-RVM:** Renforcement des voies antinociceptives descendantes dorsolatérales.

3. INTERACTIONS RÉCEPTORIELLES

EFFETS SECONDAIRES ANESTHÉSIQUES

Opioïdes & Anti-Inflammatoire

Agonisme faible μ/κ & inhibition NF-κB / microglie

- **Agonisme Opioïde Faible:** Synergie avec le système opioïde endogène (stéréosélectivité S-kétamine).
- **Antagonisme Cholinergique:** Action muscarinique contribuant à l'analgésie médullaire.
- **Anti-Neuroinflammatoire:** Diminution de TNF-α, IL-1β, IL-6 via NF-κB et suppression microgliale.
- **Canaux Na_v:** Blocage et atténuation des décharges ectopiques périphériques à forte dose.

SYNTHÈSE DE L'ACTION ANALGÉSIQUE MULTIMODALE

Contrairement aux analgésiques conventionnels, la kétamine combine une **inhibition de la sensibilisation centrale médullaire** (anti-NMDA/anti-wind-up), un **découplage de la perception affective** de la douleur, une **facilitation des voies descendantes monoaminergiques** et une **action anti-neuroinflammatoire ciblée**.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Reconstitution de la Sensibilisation Centrale (Le Reset du "Wind-Up")

Mécanisme d'action de la kétamine IV dans la réinitialisation du seuil nociceptif et la restauration de la sensibilité aux opioïdes au niveau médullaire

1. ÉTAT DE SENSIBILISATION CENTRALE

SURACTIVATION ET PHÉNOMÈNE DE "WIND-UP"

NMDA Suractif

STIMULATION EXCITOTOXIQUE

Conséquence clinique

HYPERALGÉSIE INDUITE (HIO)

- **Contexte clinique : Douleurs chroniques, traumatismes sévères ou traitement opioïde à fortes doses.**
- **Hyperactivité NMDA : Suractivation des récepteurs NMDA dans la corne dorsale et les centres supérieurs du SNC.**
- **Maintien de la douleur : Création d'une boucle de rétroaction excitotoxique auto-entretenue (NMDA-iNOS-Libération Glutamate).**
- **Manifestations majeures : Développement d'une allodynie, d'une hyperalgésie et d'une tolérance accrue aux opioïdes.**

2. ACTION DE LA KÉTAMINE ET "RESET"

BLOCAGE SOUTENU ET DÉSENSIBILISATION

Blocage NMDA

INFUSION CONTINU PROLONGÉE

Reset Seuil

RESTAURATION DE LA SENSIBILITÉ

- **Interruption de la boucle : La perfusion prolongée assure un blocage soutenu des récepteurs NMDA, brisant le cercle vicieux.**
- **Mise au repos des récepteurs : Cette période de repos permet une sous-régulation (downregulation) et une désensibilisation des récepteurs.**
- **Réinitialisation du seuil : Rétablissement efficace du seuil central de la douleur ("reset").**
- **Restauration antalgique : Inversion de l'hyperalgésie induite par les opioïdes et retour de la sensibilité thérapeutique.**

SYNTHÈSE DU MÉCANISME CLINIQUE

En interrompant la boucle excitotoxique du "wind-up", la perfusion de kétamine permet de réinitialiser le seuil nociceptif central et de lever la résistance aux opioïdes.

Effets anesthésiques de la kétamine

Mécanismes neurobiologiques de l'anesthésie dissociative, du blocage NMDA et du recrutement multi-récepteurs

1. BLOCAGE NMDA HAUTE AFFINITÉ

CIBLE MOLÉCULAIRE PRINCIPALE

Site PCP
BLOCAGE DU CANAL

Désinhibition
BRUIT CORTICAL

- Antagoniste Non-Compétitif: Fixation directe sur le site PCP à l'intérieur du pore du canal ionique NMDA.
- Inhibition Dépendante: Pénétration dans le canal uniquement après ouverture par le glutamate et la glycine.
- Désinhibition des Interneurones: Blocage sélectif des interneurones GABAergiques corticaux.
- Effondrement Réseau: Décharge chaotique des neurones de projection effondrant la structure de conscience.

2. DISSOCIATION FONCTIONNELLE

DÉCOUPLAGE THALAMOCORTICAL

Trance
CATALEPTIQUE

30-80 Hz
ONDES GAMMA

- Déconnexion Thalamocorticale: Interruption du relais des informations sensorielles vers le cortex associatif.
- Suppression Frontopariétale: Inhibition des hubs corticaux responsables de la conscience et de l'intégration cognitive.
- Excitation Limbique: Maintien d'activités rythmiques (bursts delta/thêta) dans l'hippocampe.
- Désorganisation Corticale: Oscillation gamma asynchrone empêchant toute perception consciente cohérente.

3. RECRUTEMENT MULTI-RÉCEPTEURS

DOSES ANESTHÉSIQUES (1-2 MG/KG)

HCN1
INHIBITION CANAUX

Opioïdes
SYNERGIE ANALGÉSIQUE

- Canaux HCN1: Inhibition réduisant l'excitabilité dendritique et perte du réflexe de redressement.
- Modulation Cholinergique: Antagonisme nicotinique et muscarinique (amnésie, émergence).
- Interactions GABA_A: Facilitation allostérique renforçant l'inhibition à forte concentration.
- Récepteurs Opioïdes (mu/kappa): Agonisme faible assurant une analgésie chirurgicale profonde.
- Canaux Na_v / Ca_v: Blocage partiel contribuant à la stabilisation neuronale.

4. PRÉSERVATION DES RÉFLEXES

STABILITÉ AUTONOME

Spontanée
VENTILATION MAINTENUE

Sympathique
STABILITÉ HÉMODYNAMIQUE

- Commande Respiratoire: Preservation de l'activité du centre bulbaire et maintien de la capacité résiduelle fonctionnelle.
- Protection Voies Aériennes: Maintien des réflexes pharyngés et laryngés (déglutition, toux).
- Soutien Hémodynamique: Stimulation sympathique centrale et inhibition de la recapture de noradrénaline.
- Effet Vasocardiomoteur: Augmentation compensatoire de la PA, de la FC et du débit cardiaque.

SYNTHÈSE DU PROFIL ANESTHÉSIQUE UNIQUE

À la différence des hypnotiques GABAergiques conventionnels qui entraînent une dépression globale du SNC, la kétamine induit un état cataleptique dissociatif caractérisé par une analgésie profonde et une amnésie, tout en préservant la ventilation spontanée, le tonus des voies aériennes et la stabilité cardiovasculaire.

État Dissociatif Sous Kétamine & Sécurité des Voies Aériennes

Présentation Clinique

Dissociation Prodonde

Déconnexion Sensorielles: **Dissociation du cortex avec le système limbique (état "éveillé" mais inconscient).**

Maintien des Yeux Ouverts: **Présence d'un nystagmus lent caractéristique; le patient semble fixer le vide.**

Hypertonie & Mouvements: **Conservation du tonus musculaire avec parfois des mouvements involontaires non répulsifs.**

Nystagmus: Fréquent, excellent signe d'imprégnation

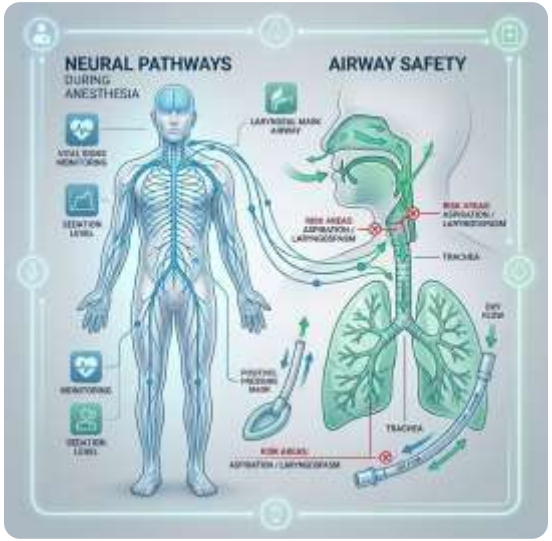
Sécurité Respiratoire

Maintien des Réflexes Voies Aériennes

Réflexes Protecteurs: **Maintien exceptionnel des réflexes pharyngés et laryngés (toux, déglutition).**

Ventilation Spontanée: **Conservation de la commande respiratoire centrale et de la réponse au CO2.**

Propriétés Bronchodilatatrices: **Effet sympathomimétique bénéfique limitant le risque de bronchospasme.**



Synthèse Clinique: Un Profil de Sécurité Voies Aériennes Unique

L'état dissociatif induit par la kétamine offre une dissociation analgésique profonde tout en préservant le tonus musculaire des voies aériennes supérieures et les réflexes de protection respiratoire. Bien qu'une surveillance continue reste obligatoire, ce profil réduit nettement le risque de dépression respiratoire par rapport aux hypnotiques conventionnels.

NEUROBIOLOGIE & PHARMACOLOGIE

Effets antidépresseurs de la Kétamine

Action rapide par court-circuitage de la transcription génomique et remodelage synaptique local

1. TRADUCTION DENDRITIQUE

SYNTHÈSE PROTÉIQUE LOCALE

40-120 min
DÉBUT D'ACTION

Voie mTOR
ACTIVATION LOCALE

- **Bypass Génomique:** Pas de transcription nucléaire lente (contrairement aux ISRS, 2-6 sem).
- **Surplus de Glutamate:** Stimulation des récepteurs AMPA et exocytose immédiate de BDNF.
- **Désactivation eEF2K:** Levée du frein de traduction pour synthétiser PSD-95 et GluA1 sur place.
- **Remodelage Synaptique:** Maturation des épines dendritiques en 1 à 2 heures.

2. INHIBITION HABENULA

SUPPRESSION DU BURSTING

3-7 Jours
DURÉE D'ACTION

Anti-Anhédonie
LIBÉRATION VTA/DRN

- **Cible Habénula Latérale:** Blocage direct des récepteurs NMDA toniques de l'LHb.
- **Silencage du Burst-Firing:** Arret de l'activité hyperactive du centre de "l'anti-récompense".
- **Désinhibition Dopaminergique:** Libération de l'inhibition sur l'aire tegmentale ventrale (VTA).
- **Soulagement Immédiat:** Inversion rapide de l'anhédonie et de la détresse psychique.

SYNTHÈSE DU SYNERGISME TEMPOREL

L'effet antidépresseur ultra-rapide repose sur une synergie en deux temps : un découplage électrophysiologique et réseau immédiat (minutes à heures) suivi d'une synaptogenèse locale indépendante de la transcription génomique (heures à 24h).

Effets sur le Réseau “Mode par Défaut” DMN

Découplage du réseau du mode par défaut, rupture de la rumination et réinitialisation fonctionnelle

1. PHYSIOPATHOLOGIE DU DMN

HYPER-CONNECTIVITÉ ET DYSRÉGULATION CLINIQUE

Dépression (MDD)

HYPERACTIVITÉ & RUMINATION

Douleur Chronique

VERROUILLAGE SOMATIQUE

- **Réseau du Mode par Défaut :** Réseau cérébral actif au repos, médiant la cognition auto-référentielle et la pensée introspective.
- **Trouble Dépressif Majeur (MDD) :** Caractérisé par une hyper-connectivité empêchant la désactivation du DMN, entraînant une rumination dépressive.
- **Douleur Chronique & Fibromylalgie :** Défaut de découplage au repos, liant le DMN aux réseaux somatosensoriels et amplifiant la perception de la douleur.
- **Verrouillage Pathologique :** Maintient le cerveau dans un état rigide, rendant difficile la réorientation de l'attention vers les tâches externes.

2. DÉCOUPLAGE DU RÉSEAU DMN

RUPTURE DE LA RUMINATION ET PERCEPTION DE LA DOULEUR

Déconnexion DMN

INHIBITION DE LA HYPER-CONNECTIVITÉ

Reset Fonctionnel

RECONFIGURATIVE AU REPOS

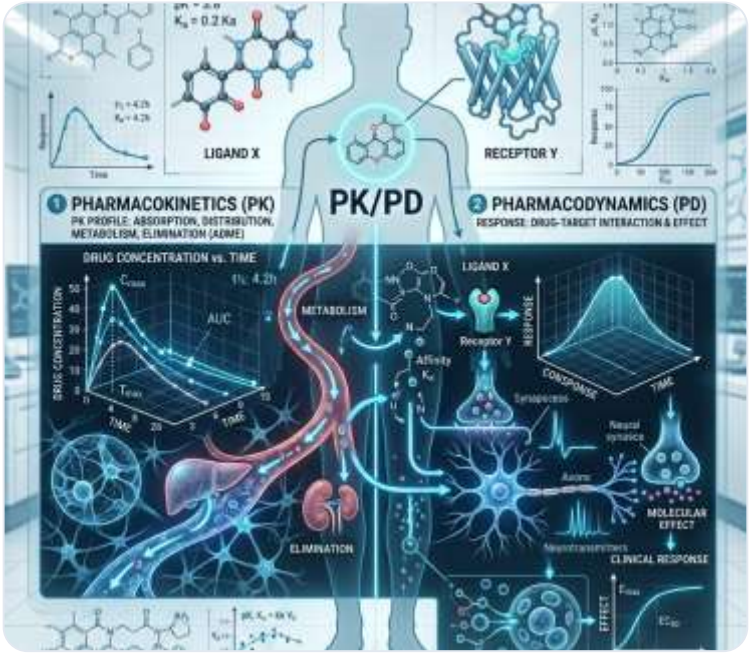
- **Hyper-connectivité Pathologique :** La douleur chronique et la dépression sont associées à un réseau du mode par défaut (DMN) rigide et hyper-connecté.
- **Rumination & Douleur :** Ce verrouillage du DMN entretient une rumination interne constante et une perception amplifiée des signaux nociceptifs.
- **Action des Perfusions Prolongées :** Les perfusions de kétamine découplent rapidement le DMN, interrompant la boucle réseau pathologique.
- **Reconnexion Saine :** Après élimination du produit (et de la norkétamine), le cerveau établit une connectivité fonctionnelle au repos plus saine et réinitialisée.

IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES ET IMPACT SUR LA CONNECTIVITÉ GLOBALE

En découplant les réseaux fonctionnels rigides du DMN, la kétamine permet une réinitialisation globale de la connectivité cérébrale, interrompant simultanément la rumination dépressive et la fixation cognitive sur les signaux de douleur.

SECTION 1

Comprendre la molécule pour optimiser son usage



Métabolisme…et agent perturbateur

Transformation & Pharmacologie de la Kétamine

1. Biotransformation **Hépatique**

(Kétamine → Norkétamine)

N-Déméthylation : **La kétamine est métabolisée principalement dans le foie par les enzymes CYP2B6 et CYP3A4.**

Demi-Vie: **2-3h**

Métabolite Principal : **Cette réaction génère la norkétamine (métabolite M1 activement circulant).**

Impact Clinique: **Effet de Premier Passage très marqué lors de l'administration entérale, produisant des concentrations élevées de norkétamine.**

2. Profil Pharmacologique & Effets Propres NorKétamine

Activité Antagoniste NMDA : **Conserve 20% à 33% (1/3 à 1/5) de la puissance antinociceptive de la molécule mère.**

Demi-Vie: **4 à 12 heures, nettement plus longue que la demi-vie d'élimination de la kétamine (2 à 3 h).**

Élimination & Clairance : **Métabolisée par glucuronoconjugaison puis éliminée par voie rénale.**

Cinétique d'Accumulation : **S'accumule massivement lors de perfusions prolongées (> 24h) et lors du 1er passage entéral-Modèle 3 compartiments.**

Impact Clinique : **Maintient une sédation résiduelle et une analgésie prolongée même après chute des taux de kétamine.**

Propriété	Kétamine (Mère)	Norkétamine (Métabolite M1)	Conséquence Clinique
Puissance Analgésique	**100% (Référence)**	**20% à 33% de la kétamine**	**Analgésie de relais maintenue**
Voie d'Élimination	**N-déméthylation hépatique (CYP)**	**Glucuronoconjugaison & rénale**	**Élimination globale plus lente**
Accumulation	**Faible (Redistribution rapide V2/V3)**	**Majeure lors de perfusions > 24h**	**Réveil sédatif & retardé**

Profil de Liaison & Sélectivité de la Norkétamine

1. Affinité pour le Récepteur NMDA (Ki)

Blocage non-compétitif du canal ouvert (site PCP). L'affinité est 3 à 5 fois plus faible que celle de la kétamine, avec conservation de la stéréosélectivité (S > racémique > R).

Composé / Énantiomère	Ki NMDA (µM)	Puissance Rel.
(S)-Kétamine (Eskétamine)	≈ 0,30 µM	≈ 2x
(R,S)-Kétamine (Racémique)	≈ 0,50–0,53 µM	1x (Réf.)
(R)-Kétamine (Arkétamine)	≈ 1,40 µM	≈ 1/3x
(S)-Norkétamine	≈ 1,70 µM	≈ 1/3x
(R,S)-Norkétamine	≈ 2,50–3,0 µM	≈ 1/5x
(R)-Norkétamine	≈ 13,0 µM	≈ 1/25x

Pertinence Clinique : La (S)-norkétamine conserve une Ki de ~1,7 µM, similaire à la (R)-kétamine. Elle reste donc biologiquement active aux concentrations plasmatiques atteintes lors des perfusions continues ou per os.

2. Systèmes Récepteurs Secondaires

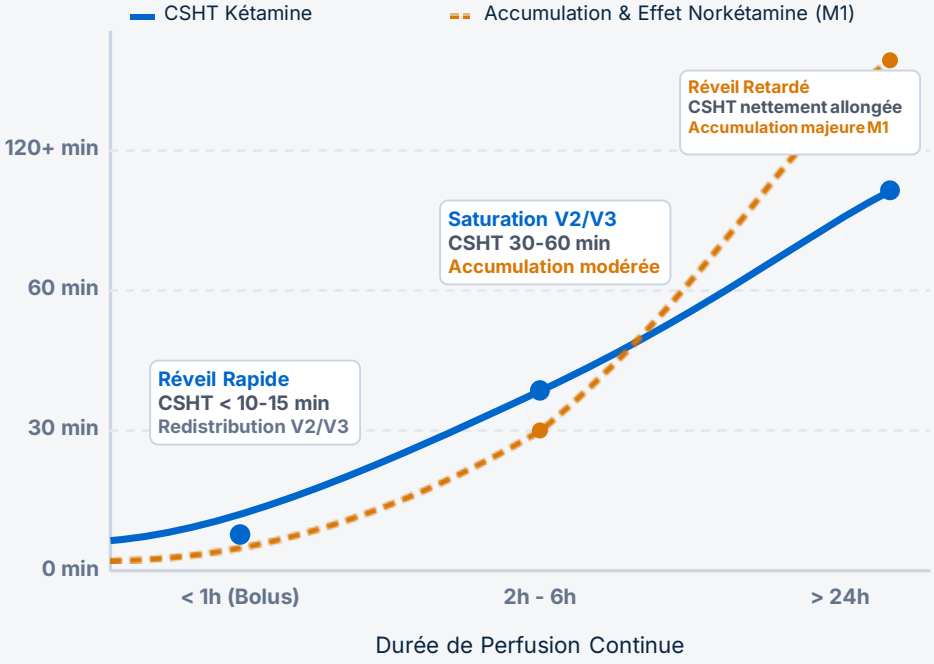
- **Récepteurs Nicotiniques α7 (nAChR) :** Antagonisme plus puissant que la kétamine. Rôle permissif suspecté dans la signalisation glutamatergique et l'effet antidépresseur rapide.
- **Récepteurs Opioïdes (µ, κ) :** Interaction faible (Ki > 10–25 µM). La puissance de déplacement direct de la norkétamine est réduite de moitié ou des deux tiers par rapport à la kétamine.
- **Transporteurs de Monoamines (SERT, NET, DAT) :** Inhibition du reboitage virtuellement négligeable. Contribue nettement moins à la tachycardie, l'hypertension et au tonus sympathomimétique.
- **Récepteurs Muscariniques (M1, M2, M3) :** Antagonisme anticholinergique nettement plus faible que celui de la kétamine.

IMPLICATIONS CLINIQUES DU GLISSEMENT D'AFFINITÉ

Bien que 5x moins puissante sur les récepteurs NMDA, la norkétamine s'accumule lors des perfusions prolongées (demi-vie de ~12h vs 2-3h). Elle maintient une analgésie et une sédation de base, mais son absence d'action sur les transporteurs de monoamines réduit significativement les effets psychotomimétiques (hallucinations, dissociation) et la stimulation autonomique.

Demi-Vie Liée au Contexte (CSHT) : Kétamine vs Norkétamine

Évolution de la Demi-Vie d'Élimination selon la Durée de Perfusion



1. Impact de la Perfusion (Kétamine)

Concept CSHT : **Temps nécessaire pour chuter de 50% de concentration plasmatique après arrêt.**

Perfusion courte : **Réveil rapide par redistribution vers V2.**

Perfusion prolongée : **Saturation V2/V3, relargage continu et réveil retardé.**

2. Accumulation de Norkétamine

Génération continue : **Production ininterrompue du métabolite M1 par N-déméthylation.**

Clairance lente : **Élimination par glucuronoconjugaison plus longue que la molécule mère.**

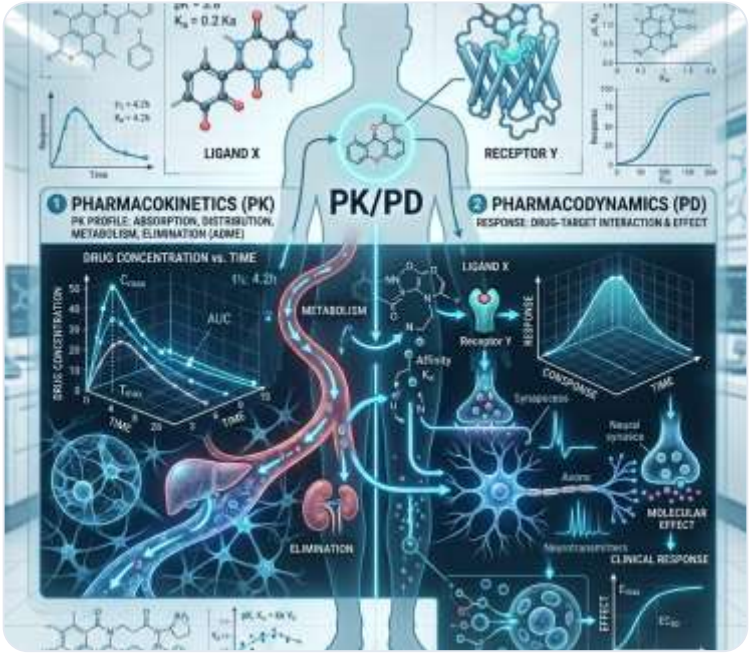
Conséquence : **Maintien de l'analgésie et sédation résiduelle prolongée.**

3. Résumé Synthétique Réveil Clinique

- < 1h : **Réveil rapide et prévisibilité élevée.**
- 2-6h : **Analgésie résiduelle progressive.**
- > 24h : **Réveil retardé, effet sédatif & antinociceptif marqué.**

SECTION 1

Comprendre la molécule pour optimiser son usage



Effets indésirables, sécurité d’emploi et Freins à l’usage de la kétamine

PHARMACOLOGIE CLINIQUE & POPULATIONS FRAGILES

Kétamine chez les populations fragiles : Profil de sécurité & Précautions

Adapter la posologie et le mode ventilatoire selon les défaillances d'organe

Cirrhose & Insuffisance Hépatique

- Niveau de risque : **Élevé (vigilance accrue).**
- Mécanisme : **Métabolisme hépatique majeur (CYP3A4/2B6) avec clairance diminuée et ↑ t1/2 norkétamine.**
- Risque clinique : **Sédation prolongée, retard de réveil, encéphalopathie hépatique.**
- Conduite pratique : **Réduire bolus ≥ 50 % ; proscrire perfusions continues si cirrhose B/C.**

Insuffisance Rénale & Dialyse

- Niveau de risque : **Faible (profil sûr).**
- Mécanisme : **Élimination rénale molécule mère négligeable (< 2-4 %) ; métabolisme préservé.**
- Particularités : **Accumulation tardive métabolites inactifs ; lipophile non dialysable.**
- Conduite pratique : **Doses standards bolus uniques ; stabilité hémodynamique précieuse.**

Tumeurs Cérébrales & HTIC

- Niveau de risque : **Conditionnel (contrôle des voies aériennes).**
- Dogme vs Réalité : **Elevage PIC lié à hypercapnie/hypoventilation en respiration spontanée.**
- Bénéfice : **Préservation PPC (PPC = PAM - PIC) sous ventilation mécanique.**
- Conduite pratique : **AUTORISÉ sous ventilation contrôlée et normocapnie stricte (PaCO2 35-38).**

Cardiovasculaires à Haut Risque

- Admin. aiguë : **Poussée sympathique centrale (↑ FC et PA en physiologie normale).**
- Doses répétées : **Épuisement des réserves de catécholamines & tachyphylaxie réceptrice.**
- Inotropisme (-) : **Effet dépresseur myocardique direct démasqué sans tonus compensateur.**

RÈGLE DE SYNTHÈSE

En neuro-réanimation, la tolérance de la kétamine dépend du contrôle ventilatoire strict. En hépatologie, elle impose une réduction drastique des doses et l'évitement des perfusions continues.

Pk/Pd de la ketamine en cas de dysfonctions d'organes, de volume de distribution augmenté, et d'hypoalbuminémie

Dysfonctions d'Organes

Insuffisance Hépatique Sévère

Baisse de clairance métabolique (CYP450) et effet de premier passage réduit. Augmentation majeure de la biodisponibilité et de la demi-vie.

Insuffisance Rénale

Impact minimal sur l'élimination de la kétamine mère, mais accumulation possible de la norkétamine (M1) et métabolites secondaires.

Volume de Distribution (Vd) Augmenté

Sepsis & Capillary Leak

Augmentation marquée du Vd central et périphérique due au remplissage vasculaire massif et à l'hyperperméabilité microvasculaire.

Conséquence Pharmacologique

Diminution de la concentration plasmatique initiale (Cmax) pour une dose de charge standard. Nécessité d'ajuster la dose d'attaque.

Hypoalbuminémie

Liaison Protéique (~50%)

La kétamine présente une liaison modérée aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine et l'alpha-1-glycoprotéine acide).

Fraction Libre Augmentée

En cas d'hypoalbuminémie sévère, la fraction libre active augmente, majorant les effets pharmacodynamiques et le risque de toxicité.

RECOMMANDATIONS ET AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES

1. **Dose de charge : À réévaluer à la hausse en cas d'augmentation massive du Vd (sepsis grave) pour obtenir l'effet hypnotique/analgésique souhaité.**
2. **Débit d'entretien : À réduire significativement en cas d'insuffisance hépatique ou d'hypoalbuminémie sévère pour éviter le surdosage.**
3. **Surveillance : Monitorer étroitement les signes de toxicité neurologique et hémodynamique chez le patient de réanimation.**

SECTION CLINIQUE

Ketamine et sujets âgés

Modification PK / Altérations

Masse Maigre & Eau Corporelle

Diminution du volume de distribution initial (Vd) entraînant des pics de concentration plasmatique plus élevés à dose égale.

Fonction Hépatique & Rénale

Réduction progressive du flux sanguin hépatique et du débit de filtration glomérulaire, prolongeant la demi-vie d'élimination.

Sensibilité Pharmacodynamique

Vulnérabilité Cérébrale

Sensibilité accrue du système nerveux central aux agents anesthésiques et dissociatifs, même à de très faibles doses.

Risque Hémodynamique

Réponse sympathomimétique atténuée ou altérée chez le sujet âgé ou en cas de déplétion catécholaminergique.

Risques Neuro-Psychiatriques

Confusion & Delirium

Incidence élevée de symptômes psychotomimétiques, de désorientation spatio-temporelle et de délirium post-opératoire.

Effets Neuropsychiques

Hallucinations, réveils agités et troubles cognitifs transitoires nécessitant une co-administration prudente.

RECOMMANDATIONS ET PRÉCAUTIONS CLINIQUES

1. **Réduction de Posologie : Réduire les doses de charge et d'entretien de 25% à 50% par rapport au sujet jeune.**
2. **Titration Lente : Injecter très progressivement pour évaluer la sensibilité individuelle et éviter les pics de surdosage.**
3. **Co-Administration : Associer une faible dose de benzodiazépine si indiqué pour prévenir les réactions psychotomimétiques.**

PHARMACOLOGIE CLINIQUE & SOINS PALLIATIFS

Effets indésirables non psychodysleptiques de la kétamine

Toxicité somatique, tolérance d'organe et surveillance au long cours

Urologie : Cystite interstitielle

La manifestation :

Pollakiurie, dysurie intense, hématurie macroscopique et douleurs pelviennes chroniques.

Le mécanisme :

Toxicité directe des métabolites urinaires (norkétamine) provoquant l'ulcération de la muqueuse et la fibrose vésicale.

La conduite à tenir :

Arrêt impératif du traitement, hyperhydratation et avis urologique précoce.

Hépatobiliaire : Cholangite

La manifestation :

Perturbation du bilan hépatique (cholestase), dilatation des voies biliaires et douleurs de l'hypochondre droit.

Le mécanisme :

Dyskinésie du sphincter d'Oddi et toxicité biliaire directe lors de traitements prolongés à doses élevées.

La conduite à tenir :

Bilan hépatique régulier, échographie biliaire et arrêt progressif en cas de cytolyse/cholestase sévère.

Salivation & Digestif

La manifestation :

Hyper-sécrétion bronchique et salivaire (hypersialorrhée), nausées et ralentissement du transit.

Le mécanisme :

Stimulation parasympathique et vagale résiduelle non masquée par l'effet sympathomimétique.

La conduite à tenir :

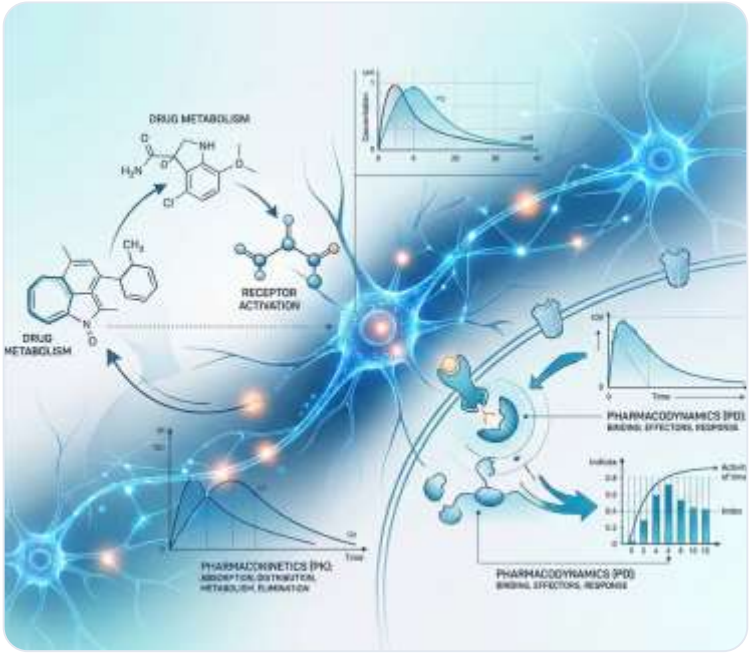
Utilisation préventive ou curative d'un anticholinergique (scopolamine, atropine) si nécessaire.

SYNTHÈSE DU MONITORAGE SOMATIQUE EN PRATIQUE

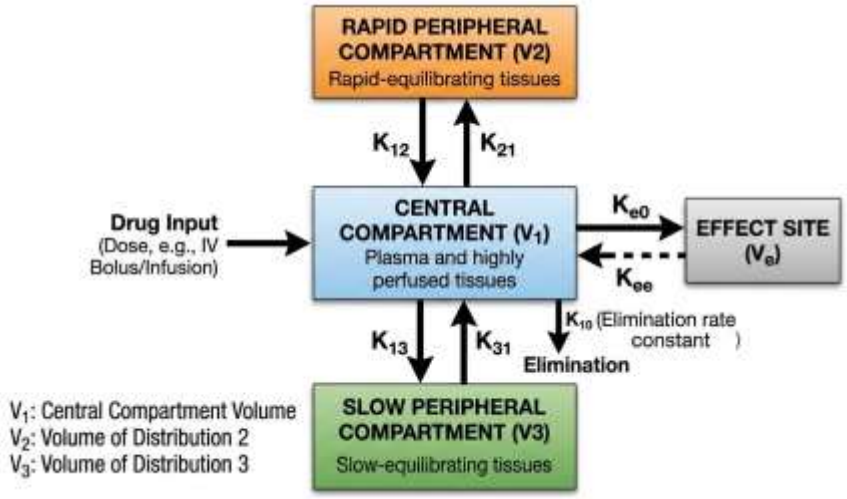
Hors effets neuropsychiques, la toxicité au long cours est dominée par l'atteinte vésicale et biliaire. Un suivi des symptômes urinaires et du bilan hépatique est nécessaire lors des administrations prolongées.

SECTION 1

Modélisation Pharmacocinétique de la Ketamine IntraVeineuse.



Modèle Pharmacocinétique à 3 Compartiments



Aperçu Pharmacocinétique

La distribution de la kétamine suit un modèle pharmacocinétique classique à 3 compartiments. Après administration, le médicament entre dans le compartiment central (V1), s'équilibre rapidement dans les tissus très perfusés (V2), puis s'accumule lentement dans les tissus périphériques (V3).

La dissociation temporelle entre les pics plasmatiques et l'effet clinique réel est régie par la constante de transfert vers le site d'effet (ke0).

L'élimination s'effectue directement à partir de V1 (clairance K10), caractérisée par un fort ratio d'extraction hépatique.

Compartiment Central (V1)

Plasma et tissus très perfusés. Site direct de la clairance d'élimination K10.

→

Périphérique Rapide (V2)

Compartiment tissulaire à équilibrage rapide régi par les échanges K12 et K21.

→

Périphérique Lent (V3) & Effet

Accumulation tissulaire lente (V3) avec dissociation du site d'effet régie par ke0.

Compartiments Périphériques de la Kétamine

1. Compartiment Périphérique Rapide (V2)

Tissus représentés : **Tissus maigres très à moyennement perfusés — principalement les muscles squelettiques et la peau.**

Caractéristiques : **En raison de la masse musculaire totale élevée et de son apport sanguin généreux, la kétamine pénètre très rapidement dans ce compartiment.**

Signification Clinique : **Cette redistribution rapide dans les muscles explique le réveil rapide du patient (phase de distribution α, ~10 à 15 min) après un bolus. Le médicament quitte le cerveau pour se "cacher" dans les muscles bien avant son élimination hépatique.**

2. Compartiment Périphérique Lent (V3)

Tissus représentés : **Tissus faiblement perfusés et très lipophiles — principalement le tissu adipeux (graisse) et les os.**

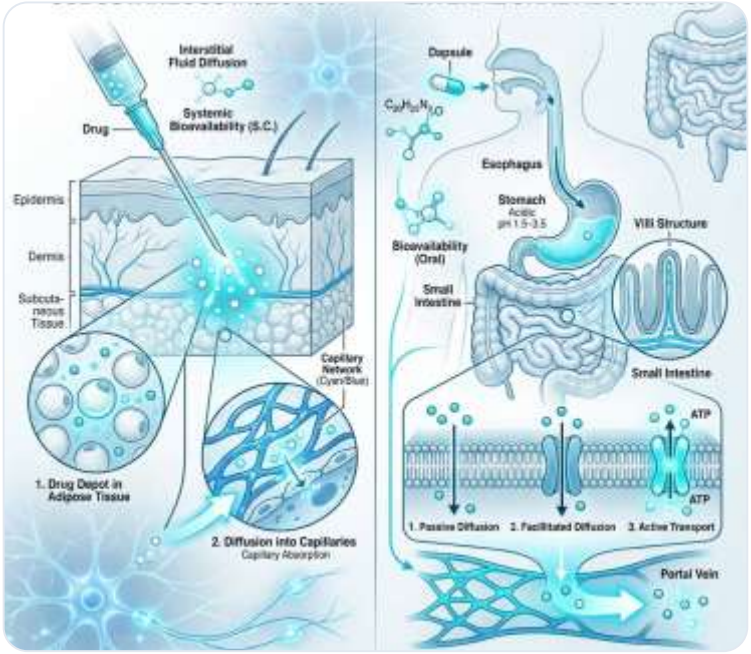
Caractéristiques : **L'équilibre est lent en raison du faible débit sanguin. Cependant, la haute lipophilie de la kétamine offre au tissu adipeux une capacité massive de stockage à long terme.**

Signification Clinique : **Responsable de la phase d'élimination terminale lente (phase β ou γ). Lors d'une perfusion prolongée, ce compartiment se sature. À l'arrêt, le relargage progressif de la kétamine stockée prolonge la phase de réveil.**

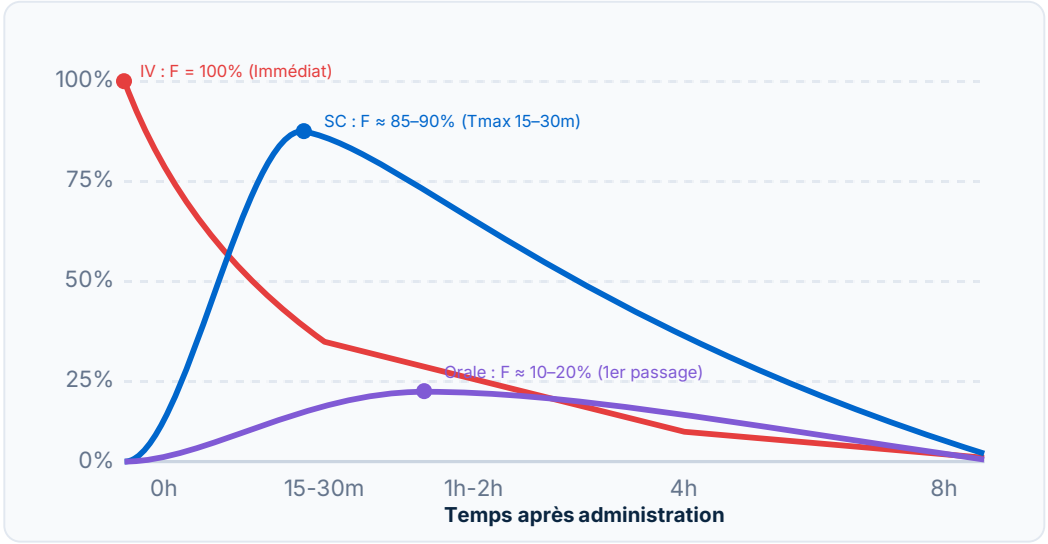
Compartiment	Tissus Principaux	Perfusion	Vitesse d'Équilibre	Impact Clinique
Central (V1)	**Sang, Cerveau, Cœur, Reins, Foie**	**Très élevée**	**Instantanée**	**Induction immédiate de l'anesthésie**
Périphérique Rapide (V2)	**Muscles squelettiques, Peau**	**Modérée**	**Rapide (10–15 min)**	**Réveil rapide après un bolus unique**
Périphérique Lent (V3)	**Tissu adipeux (graisse), Os**	**Faible**	**Lente (Heures)**	**Réveil retardé après perfusions prolongées**

SECTION CLINIQUE

Modélisation Pharmacocinétique de la Ketamine SousCutanée et Entérale.



Comparatif PK/PD : Voies Intraveineuse (IV), Sous-Cutanée (SC) & Orale



Voie Intraveineuse (IV)

Biodisponibilité : **100%** | **Action immédiate**
Profil : **Pic plasmatique instantané, idéal pour l'urgence, l'induction et la sédation aiguë.**

Voie Sous-Cutanée (SC)

Biodisponibilité : **85 – 90%** | **Tmax : 15–30 min**
Profil : **Proche de l'IV sans accès veineux, avec une ½ vie Prolongée.**

Voie Orale / Entérale

Biodisponibilité : **10 – 20% (1er passage hépatique)**
Profil : **Forte conversion en Norkétamine (M1). Effet dissociatif faible, analgésie prolongée, peu reproductible et non prédicitble.**

Synthèse PK/PD Comparative : Choix Clinique de la Voie d'Administration

La voie IV offre une puissance et une rapidité d'action maximale mais nécessite un accès vasculaire. La voie sous-cutanée (SC) constitue la meilleure alternative clinique avec une biodisponibilité quasi-équivalente (85–90%) et un profil très prédictible. Enfin, la voie orale subit un premier passage hépatique massif, déplaçant l'activité pharmacologique vers la norkétamine, privilégiant l'analgésie chronique à faible dissociation.

SECTION 2

Elements de Réflexion pour un Usage Optimisé de la Kétamine

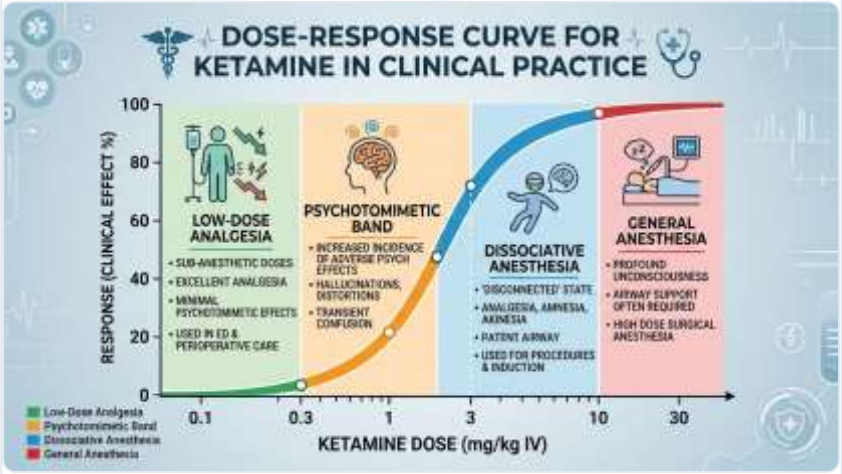


MISE EN PRATIQUE

Synthèse Clinique & Application Pratique

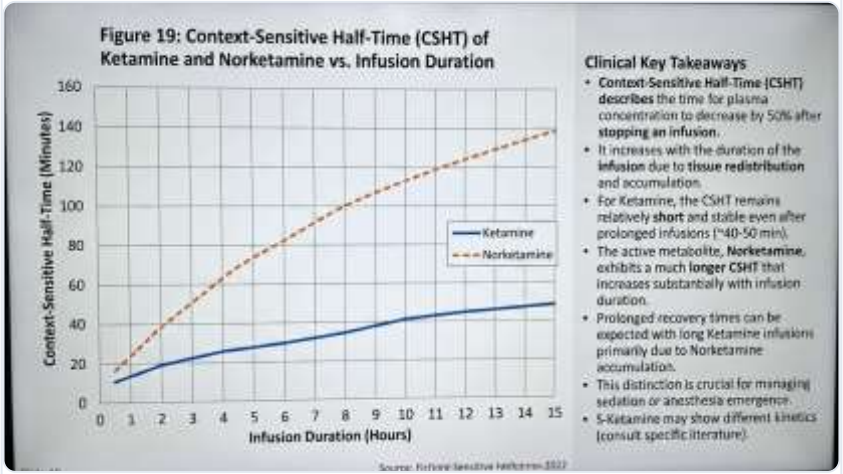
1. Relation Dose-Effet

Du Seuil Analgésique à l'Anesthésie Générale



2. Demi-Vie Liée au Contexte (CSHT)

Kétamine vs Norkétamine



Implication Pratique Globale

La compréhension de la relation dose-effet et du profil CSHT de la kétamine permet d'optimiser et de sécuriser son usage

APPLICATIONS PK/PD

Propositions d'Utilisation Clinique de la Kétamine

1. Sédation Brève

Gestes & Procédures

Cible PK/PD: **Fenêtre dissociative aiguë (0.5–2 mg/kg IV).**

Délai & Durée: **Action rapide (1 min), durée courte dictée par la redistribution α (10–15 min).**

Bénéfice: **Conservation de la ventilation spontanée et des réflexes airway.**

2. Analgésie Aiguë

Urgences & Épargne Morphine

Cible PK/PD: **Sub-dissociatif / Analgésique (0.1–0.3 mg/kg IV).**

Profil Effet: **Analgésie puissante sans dépression hémodynamique ni respiratoire.**

Synergie: **Effet additif/synergique majore l'efficacité des opioïdes de première ligne.**

3. Co-Analgésie Prolongée

Soins Intensifs & Palliative

Cible PK/PD: **Perfusion continue à faible dose (0.1–0.2 mg/kg/h).**

Impact CSHT: **Prise en compte de l'accumulation de norkétamine sur perfusions > 24h.**

Objectif: **Contrôle de la douleur hyperalgique et prévention de l'accoutumance.**

4. Neuromodulation

Anti-Hyperalgésie & NMDA

Maniement: **Blocage sélectif des récepteurs NMDA centraux.**

Action PK/PD: **Inhibition de la sensibilisation centrale ("wind-up") et tolérance opioïde.**

Indication: **Douleurs neuropathiques réfractaires et prévention de la chronicisation.**

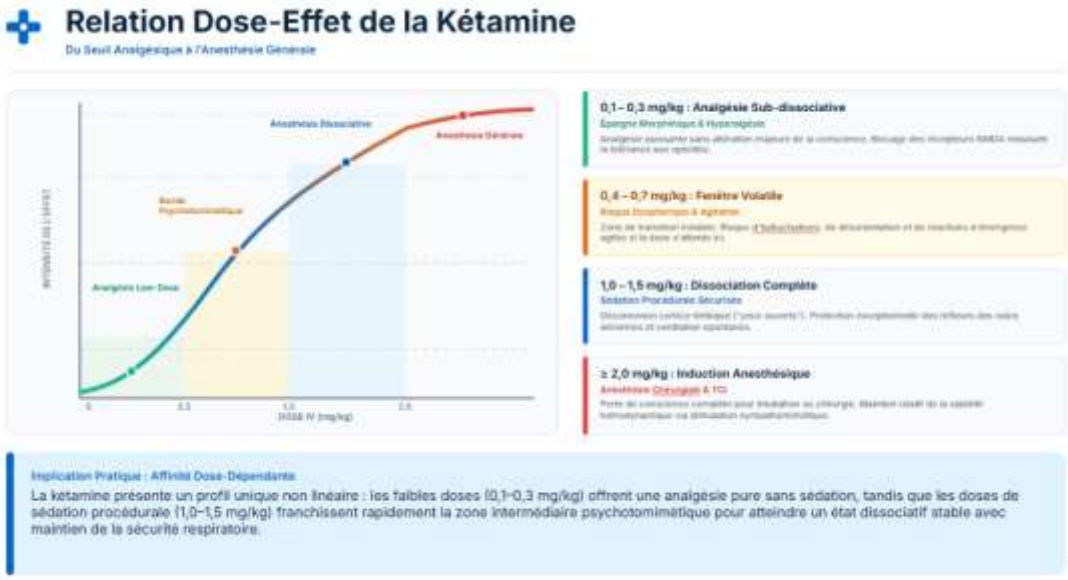
Synthèse Pratique: Adéquation du Mode d'Administration aux Objectifs PK/PD

L'application des principes PK/PD permet d'adapter la kétamine à chaque situation clinique: le bolus IV exploite une distribution rapide pour des interventions brèves, la titration sub-dissociative optimise l'analgésie aiguë, et les infusions continues ciblent la neuromodulation NMDA à long terme tout en anticipant la cinétique des métabolites actifs.

SOUS-SECTION CLINIQUE

1. Sédation Brève Procédurale.

Applications PK/PD



VOIES D'ADMINISTRATION

Prédictibilité de l'Anesthésie Dissociative : Voie SC vs. Voie IV

1. Voie Intraveineuse (IV)

Précision & Immédiateté

Pic Plasmique : **Quasi immédiat (< 2 min). Atteinte directe du site d'effet cérébral.**

Prédictibilité : **Maximale. Corrélation stricte et linéaire entre la dose et la profondeur d'anesthésie.**

Usage : **Standard d'excellence pour l'induction rapide de l'état dissociatif en urgence.**

Elimination Basée sur la **Demi-vie de Redistribution**: **Demi-vie alpha très courte (7–15 min), garantissant un réveil prompt.**

Accumulation Nulle

2. Voie Sous-Cutanée (SC)

Absorption & Variabilité

Résorption Tissulaire : **Cinétique d'absorption plus lente, dépendante de la perfusion locale.**

Délai d'Action : **Retardé (15 à 30 min) avec un pic plasmatique moussé et étalé.**

Seuil Dissociatif : **Difficile à cibler précisément avec risque de sous-dosage ou d'effet retard.**

3. Orientations Cliniques

Indication selon la Voie

Voie IV : **Indiquée si un état dissociatif immédiat, contrôlé et reproductible est requis (procédures).**

Voie SC : **Préférable pour la co-analgésie à faible dose ou la sédation continue progressive (palliative).**

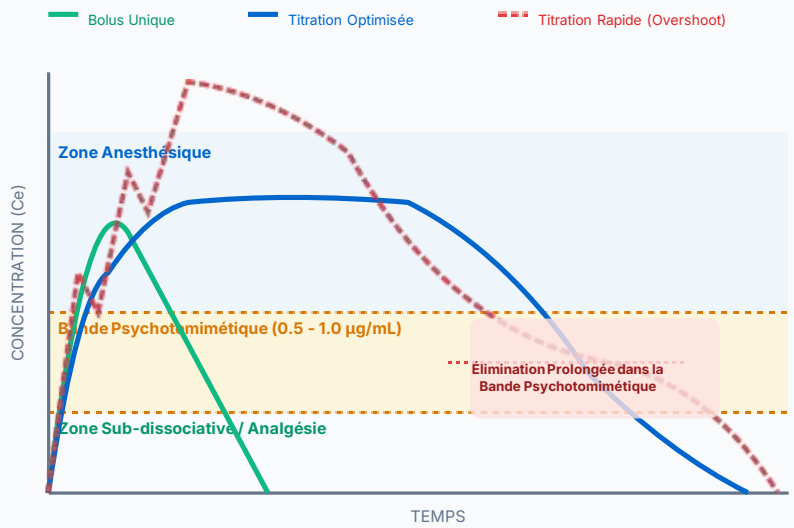
Bolus SC Dissociatif : **Non recommandé en première intention si la rapidité est critique.**

Synthèse Comparative : Prédictibilité Rapprochée vs. Indispensable en Pratique

Alors que la voie IV garantit une entrée rapide et hautement prédictible dans la fenêtre anesthésique dissociative, la voie sous-cutanée offre un profil d'absorption plus lent et variable. La voie SC est optimale pour le maintien ou l'analgésie continue, tandis que la voie IV reste la référence absolue pour l'induction immédiate.

Ecueil Pharmacocinétique des bolus répétés

Comparaison : Bolus Unique vs. Titration Optimisée vs. Titration Rapide (Overshoot)



Bolus IV Unique : Risque Minimal

Traversée Rapide & Exposition Courte

Le pic franchit rapidement la bande psychotomimétique vers la zone thérapeutique, puis la concentration chute très vite lors de la phase d'élimination, réduisant au minimum le temps passé dans la zone d'agitation.

Titration Optimisée : Contrôle Cible

Espace d'Injection Réparti & Bolus Dégressifs

Maintient une concentration quasi stable au-dessus de la zone psychotomimétique. Allonge la durée d'effet anesthésique/sédatif tout en évitant l'accumulation supramaximale grâce à des délais stricts (120-180s).

Titration Rapide : Piège de l'Overshoot

Accumulation & Réveil Prolongé Dysphorique

Des réinjections trop rapprochées provoquent un surdosage cumulant vers des niveaux supra-anesthésiques. La phase d'élimination s'attarde alors très longuement dans la bande psychotomimétique.

Recommandation Stratégique : Prévenir l'Inertie de Réveil Dysphorique

Pour bénéficier d'une sédation prolongée sans piéger le patient dans la bande psychotomimétique lors de la décroissance plasmatique, il est indispensable de lisser la courbe : espacer les réinjections d'au moins 4 à 8 minutes (temps d'équilibration brain-plasma) et réduire de moitié les bolus secondaires.

PHARMACOCINÉTIQUE CLINIQUE & SÉDATION

Proposition d’aide à la Sédation procédurale à la kétamine : Procédures courtes vs longues

Sécuriser la ventilation spontanée et adapter la cinétique d'administration

Procédure prolongée (< 20 min) — Bolus titrés

- Induction : **1 à 1.5 mg/kg IV lente impérative sur 60 à 90 secondes (prévention des apnées).**
- Durée d'action : **10 à 15 minutes de dissociation.**
- Réinjection si besoin : **0,25 à 0,5 mg/kg IV lente (au moins 5 min après la charge).**

Procédure longue (~ 60 min) — Entretien continu

- Induction : **Charge initiale de 0,5 à 1 mg/kg sur 90 secondes.**
- Entretien PSE : **1 à 2 mg/kg/h en continu, titré par paliers de 0,25 mg/kg/h.**
- Anticipation du réveil : **Arrêt du PSE 15 à 20 min avant la fin du geste (effet rémanent).**

CHECKLIST DE SÉCURITÉ RESPIRATOIRE

I Ne jamais injecter en bolus IV direct rapide.
recommandé:, aspiration fonctionnelle, matériel d'oxygénation/ventilation au masque.

Troubleshooting des bolus IV de Kétamine

Gestion des écarts posologiques : conduite à tenir face au surdosage et au sous-dosage

Que faire en cas de Surdosage (Overshoot) ?

- **Risque principal :** Apnée centrale aiguë (secondaire à une injection IVD trop rapide ou une surdose ponctuelle).
- **Attitude clinique :** Garder son calme et rassurer l'équipe. L'apnée est **toujours transitoire et de courte durée**.
- **Prise en charge :** Assurer immédiatement la perméabilité des voies aériennes (subluxation, canule) et ventiler au masque si nécessaire jusqu'à reprise spontanée.

Que faire en cas de Sous-dosage ?

- **Risque principal :** Le patient se situe dans la bande psychodysleptique (0,5 - 1,0 mcg/mL), source d'agitation, d'hallucinations ou de délire.
- **Mécanisme :** Concentration infra-thérapeutique pour l'anesthésie entraînant une dissociation incomplète inconfortable.
- **Conduite à tenir :** Compléter immédiatement la dose IV (ré-injection **d'un complément de bolus)** pour franchir la fenêtre critique et atteindre le seuil antalgique/sédatif.

RÈGLE D'OR DE SÉCURITÉ

Toujours respecter une vitesse d'injection lente (60 à 90 secondes par bolus) pour prévenir l'apnée centrale.

Gestion du Piège de la Bande Psychomimétique

Impératif de prévention **proactive**

La prévention proactive est essentielle pour gérer les effets psychotomimétiques et le délirium d'émergence.

Prophylaxie pharmacologique

Benzodiazépines et agonistes alpha-2

- Co-administration de routine ?

  Co-administration de routine de faibles doses de benzodiazépines (ex. midazolam 1–2 mg) ou d'agonistes alpha-2 (clonidine ou dexmédétomidine).

- Atténuation des symptômes

  Atténue efficacement la poussée sympathique et la dysphorie associée.

Gestion de l'environnement

Stratégies de réduction sensorielle

- Contrôle de la stimulation sensorielle

  Rôle crucial de la gestion environnementale : minimiser les stimulations sensorielles (lumière tamisée, chambres calmes pendant la titration).

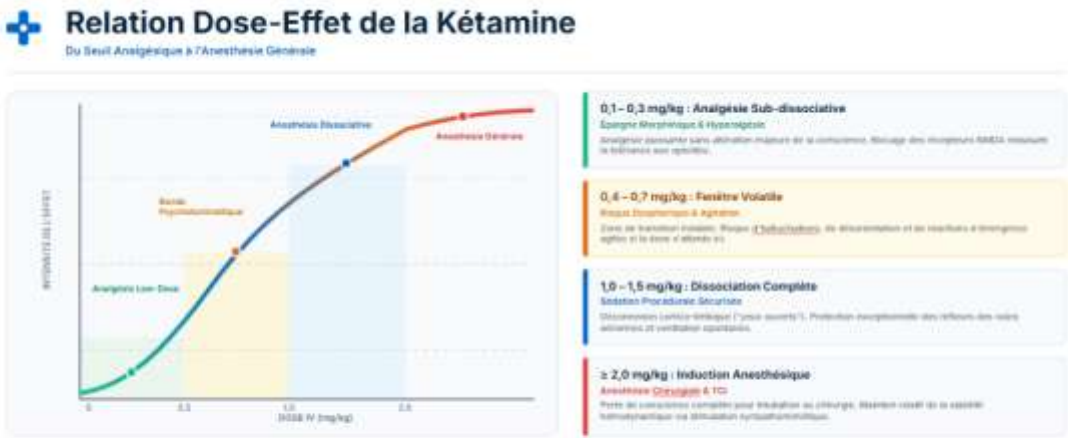
- Réduction des hallucinations

  Réduit significativement la fréquence des hallucinations visuelles et auditives.

SOUS-SECTION CLINIQUE

2. CoAnalgésie Aiguë et Sub-Aiguë

Applications PK/PD



PHARMACOCINÉTIQUE CLINIQUE & VOIES D'ADMINISTRATION

Prédictibilité d'Atteinte de l'Effet Antalgique : IV vs Sous-Cutané

Évaluation de la variabilité cinétique et délai d'action selon la voie d'administration de la kétamine

Voie Intraveineuse (IV)

Prédictibilité Maximale & Action Immédiate

- **Biodisponibilité :** 100% systématique, absence d'absorption périphérique.
- **Délai d'action (On-set) :** Quasi-immédiat (1 à 3 minutes pour l'effet antalgique peak).
- **Prédictibilité :** Très élevée ; titration millimétrée adaptée aux situations d'urgence ou de titration rapide.
- **Contrainte cinétique :** Pic plasmatique rapide nécessitant une administration lente ou continue (PSE) pour éviter la bande psychotomimétique.

Voie Sous-Cutanée (SC)

Alternative Validée & **Absorption Lisse**

- **Biodisponibilité :** Élevée (~85–90%), excellente résorption sous-cutanée.
- **Délai d'action (On-set) :** 15 à 30 minutes, effet plateau plus progressif et prolongé.
- **Prédictibilité :** Bonne à excellente ; idéale pour l'entretien continu (perfusion SC continue) ou les relais en soins palliatifs.
- **Avantage clinique :** Lisse les pics de concentration, réduisant l'incidence des effets indésirables psychotomimétiques.

RECOMMANDATION PRATIQUE DES VOIES D'ADMINISTRATION

- **Voie IV : À privilégier en phase aiguë, titration initiale aux urgences/réanimation pour un contrôle antalgique rapide.**
- **Voie SC : Voie de choix en Médecine Palliative et Soins Intensifs pour le maintien à long terme ou en l'absence d'accès IV stable.**

Stratégies de Perfusion en Co-Analgésie Aiguë (0.1–0.3 mg/kg IV)

Arbitrage PK/PD : Risque de Sous-Dosage vs. Contrôle de la Dysphorie

Choix 1 : Perfusions Prolongées

Administration lente (> 15 min)

RISQUE PRINCIPAL : SOUS-DOSAGE

- **Cinétique lente : Montée progressive visant l'effet antalgique.**
- **Efficacité SI concentration suffisante**
- **Inertie : Titration difficile selon la réponse immédiate.**

Choix 2 : Perfusions Courtes

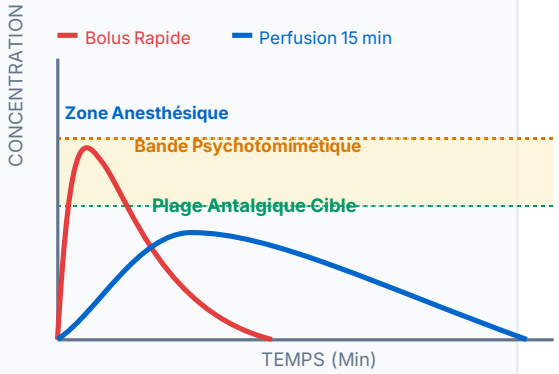
Perfusion courte (ex: 5-15 min)

RISQUE : DYSPHORIE (MITIGEABLE)

- **Analgésie rapide : Atteinte prompte de la fenêtre sub-dissociative.**
- **Peak dysphorique : Approche possible de la zone 0,5 - 1,0 µg/mL.**
- **Mitigation : Prémédication GABA ou Alpha-2 adrénergique.**

Profil PK/PD Comparatif

Concentration au site d'effet (Ce)



Recommandation Stratégique & Mitigation

Privilégier la perfusion prolongée sur 15 minutes quand l'analgésie seule est recherchée. Cette modalité offre le meilleur compromis clinique : elle garantit une action antalgique rapide en évitant le piège du sous-dosage des perfusions prolongées, tout en éliminant le risque de dysphorie grâce à la maîtrise stricte du pic plasmatique.

Privilégier la perfusion rapide sur 5 minutes quand, en plus de l'analgésie, un effet sédatif/dissociatif est recherché.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE & PRÉMÉDICATION

Prémédication sous kétamine : Clonidine vs Midazolam

Arbitrage pharmacologique entre sédation coopérative et anxiolyse amnésique

Axe d'évaluation	Clonidine (Alpha-2 agoniste)	Midazolam (GABA-A agoniste)
Hémodynamique	**Neutralisation ciblée de la tachycardie et de l'hypertension par sympatholyse centrale ; couple physiologique équilibrant avec la kétamine.**	**Baisse indirecte modérée de la PAM via l'anxiolyse ; risque de vasodilatation veineuse en bolus rapide.**
Profil neurocognitif & Émergence	**Atténuation des hallucinations sans bloquer l'éveil (sédation coopérative, patient lucide et orienté) ; prévention du délirium.**	**Blocage puissant de la dysphorie et amnésie antérograde complète ; risque d'inertie au réveil et de réaction paradoxale chez le sujet âgé.**
Interaction analgésique	**Synergie antinociceptive supradditive par double inhibition médullaire (alpha-2 présynaptique + NMDA postsynaptique).**	**Zéro effet antalgique intrinsèque (action purement sédative et amnésiante).**

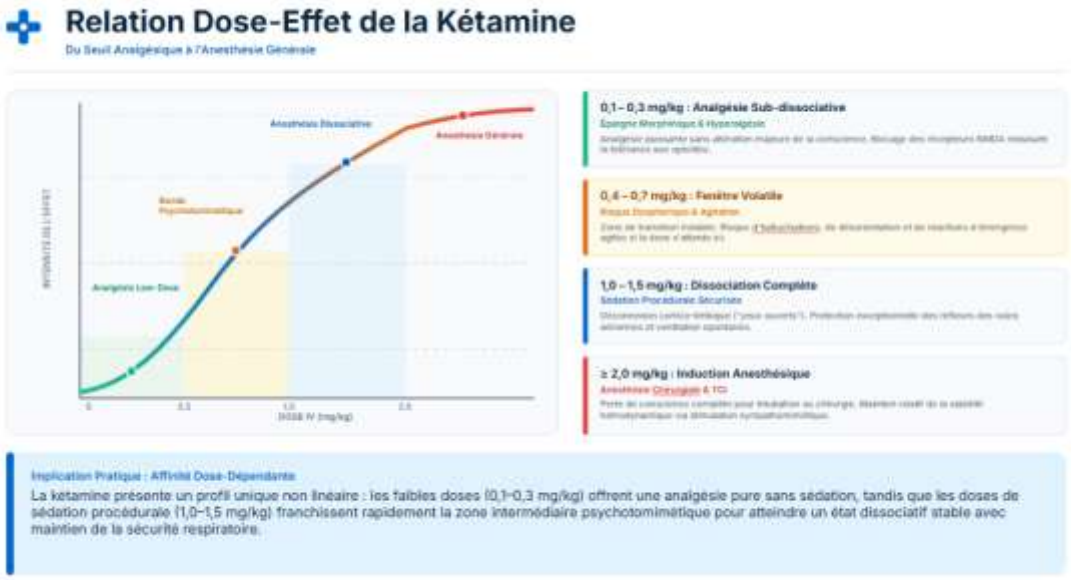
INDICATIONS PRÉFÉRENTIELLES EN PRATIQUE CLINIQUE

- **Clonidine (75 à 150 mcg PO) :** Perfusions longues ambulatoires (5 h) et protocoles OFA (coopération et épargne morphinique).
- **Midazolam (1 à 2 mg IVL) :** Angoisse anticipatoire aiguë majeure et gestes courts où l'amnésie prime.

SOUS-SECTION CLINIQUE

3. Co-Analgésie Prolongée (0,1–0.3 mg/kg/h)

Applications PK/PD



PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Prédictibilité de l'Effet Analgésique par Voies IV / SC Continues

Atteinte ciblée de la fenêtre thérapeutique sans dépassement métabolique ni accumulation prématurée de norkétamine

1. VOIE INTRAVEINEUSE CONTINUE (IV)

TITRATION PRÉCISE ET CINÉTIQUE PREDICTIBLE

0,1–0,3 mg/kg/h
DOSE ANSTALGIQUE STABLE

Steady-State 2–4h
SANS OVERSHOOT CMAX

- **Équilibre Cible Rapide : Obtenu sans bolus massif, garantissant l'atteinte du seuil d'analgésie sous-dissociative sans franchir le seuil psychotomimétique.**
- **Cinétique des Métabolites : En perfusion courte à moyenne, la norkétamine reste largement sous le niveau plasmatique de kétamine.**
- **Titration Millimétrée : Ajustement dynamique immédiat adapté au milieu de soins intensifs ou périopératoire.**
- **Sécurité d'Émergence : Décroissance prédictible à l'arrêt, évitant la rémanence sédative indésirable.**

2. VOIE SOUS-CUTANÉE CONTINUE (SC)

DILUTION ET ABSORPTION LENTE CONTINUÉE

Ratio IV:SC ~1:1
ÉQUIVALENCE THERAPEUTIQUE

Profil Lisse
ABSENCE DE PICS PLASMATIQUES

- **Absorption Régulière : Offre un plateau thérapeutique d'une excellente stabilité, idéal en médecine palliative ou soins ambulatoires.**
- **Prévention de l'Accumulation : Le débit continu faible évite la saturation hépatique précoce et l'accumulation brusque de norkétamine.**
- **Tolérance Locale et Systémique : Minimise les fluctuations de concentration responsables des effets indésirables psychodysleptiques.**
- **Autonomie Morphine-Sparing : Maintien prolongé de l'effet co-analgésique anti-NMDA sans imposer de voie veineuse centrale.**

SYNTHÈSE CLINIQUE ET RECOMMANDATION PK/PD

Les modes d'administration continue (IV ou SC) garantissent une fenêtre thérapeutique optimale. En évitant les bolus répétés, on prévient le risque de déviation toxique, de survenue d'hallucinations et d'accumulation excessive de norkétamine tout en assurant une épargne morphinique efficace.

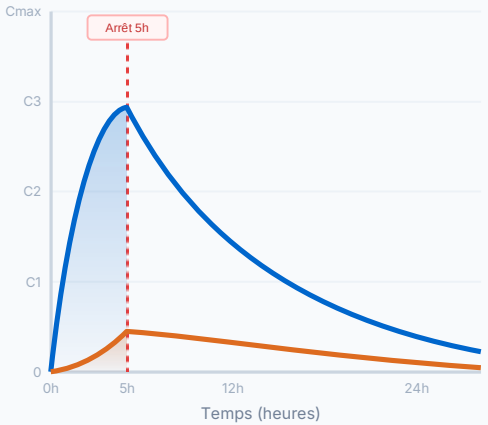
PHARMACOCINÉTIQUE CLINIQUE & MÉTABOLISME

Accumulation de Norkétamine selon la Durée d'Infusion

Comparaison de la cinétique pour des perfusions IV continues de 5h, 24h et 48h à dose constante

1. Perfusion Courte (5 heures)

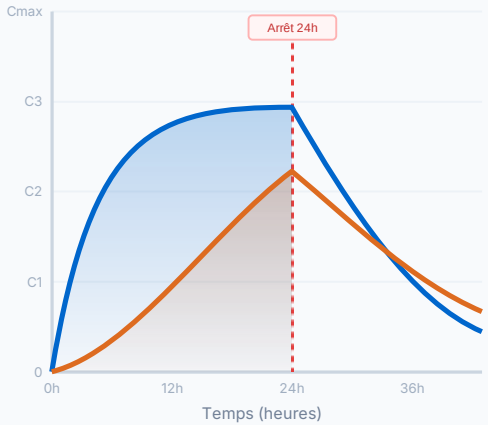
MÉTABOLISME LIMITÉ — PAS D'ACCUMULATION



- **Kétamine : Pic rapide puis élimination précoce.**
- **Norkétamine : Production minime, éliminée rapidement sans effet rémanent.**

2. Perfusion Intermédiaire (24 heures)

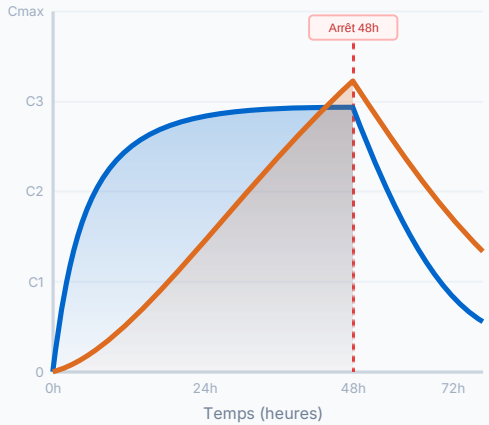
ACCUMULATION MODÉRÉE — ÉQUILIBRE PROCHE



- **Kétamine : Plateau de concentration rapidement atteint.**
- **Norkétamine : Augmentation constante, égalant presque la kétamine à l'arrêt.**

3. Perfusion Prolongée (48 heures)

INVERSION & RÉMANENCE PERSISTANTE



- **Inversion : Norkétamine dépasse la kétamine.**
- **Rémanence : Décroissance très lente du métabolite assurant une analgésie résiduelle prolongée.**

LÉGENDE ET SYNTHÈSE CLINIQUE

— Kétamine (Molécule Mère) : Équilibre rapide, élimination courte après l'arrêt.
— Norkétamine (Métabolite M1) : Accumulation continue dépendant strictly de la durée de perfusion. Conserve 20-30% de l'activité antalgique, expliquant l'effet rémanent mais nécessitant une vigilance face à la sédation.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Modalités de Perfusion Continue IV de Kétamine dans la Douleur Chronique- Entre objectif de Reset et Co-Analgésie anti NMDA.

Gestion anticipatoire de la norkétamine et de ses effets et comparaison stratégique : Reset vs Co analgésie anti NMDA

1. Douleur Réfractaire et Reset du SNC: Effet Neuroplastique Recherché -MODALITÉ CONTINUE.

Période Limitée
48h- Norkétamie.

Fenêtre 1–4 sem
WASHOUT OBLIGATOIRE

- **Indication & Profil :** Perfusion sous-anesthésique continue sur plusieurs jours pour réinitialiser le système nerveux central (SDRC sévère, douleurs neuropathiques).
- **Risque d'Accumulation :** La norkétamine atteint un état d'équilibre élevant significativement le risque de toxicité hépatique et urinaire.
- **Surveillance Stricte :** Bilan hépatique (ASAT/ALAT) et symptômes vésicaux réguliers. Arrêt immédiat en cas de hausse des enzymes hépatiques.
- **Fenêtre de Fenêtre thérapeutique :** Période de fuite/washout de plusieurs semaines à mois requise avant toute nouvelle cure.

2. Co-ANALGESIE anti NMDA -MODALITÉ INTERMITTENTE

Co Analgésie anti NMDA plus “conventionnelle”

Sessions Courtes
PERFUSION QUOTIDIENNE LIMITÉE

Clairance Jour
RÉCUPÉRATION METABOLIQUE

- **Indication & Profil :** Perfusions quotidiennes répétées sur quelques heures sur plusieurs jours consécutifs selon un protocole standardisé.
- **Fenêtres d'Élimination :** L'arrêt quotidien permet au foie et aux reins de métaboliser et d'éliminer la norkétamine entre chaque session.
- **Prévention des Toxicités :** Évite le franchissement des seuils de toxicité systémique, hépatique et vésicale observés au long cours.
- **Maintien & Relais :** Fournit un soulagement à court/moyen terme, nécessitant souvent des sessions d'entretien ultérieures.

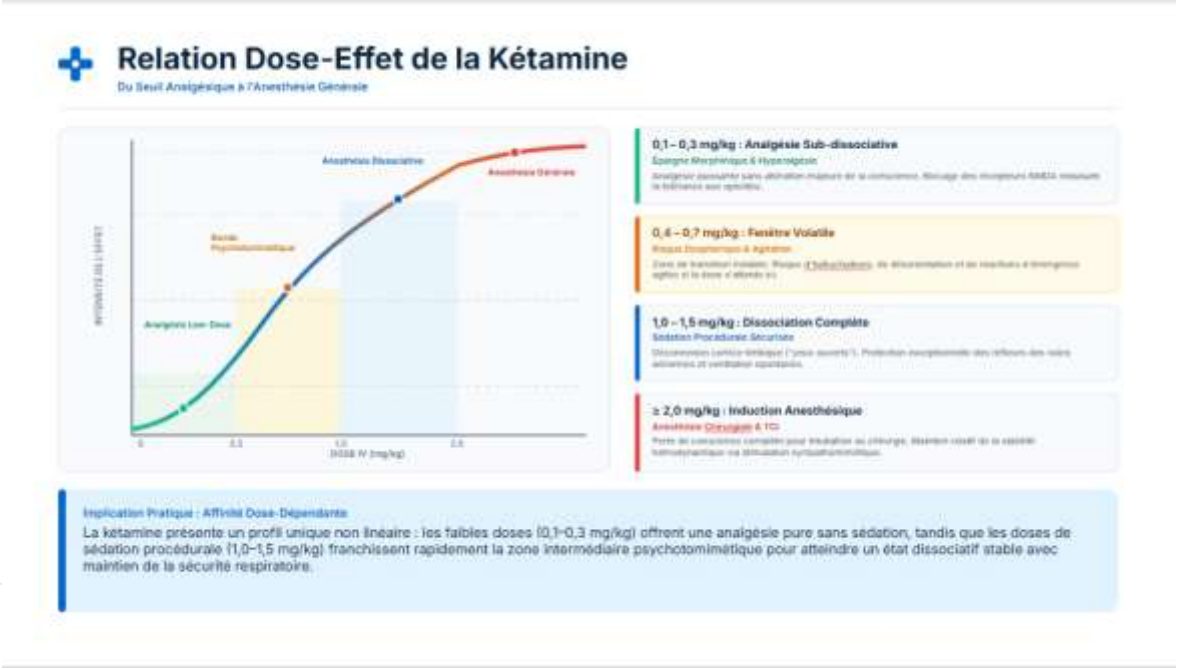
IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES ET RECOMMANDATIONS STRATÉGIQUES

Si l'effet neuroplastique de reset est recherché, une perfusion prolongée pluriquotidienne est recherchée. Si seul l'effet co analgésique est recherché, des perfusions quotidiennes courtes peuvent être proposées, y compris en ambulatoire.

SOUS-SECTION CLINIQUE

4. Neuromodulation

Applications PK/PD



PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Kétamine à Visée Anti-dépressive

Modalités d'administration hors-autorisation de mise sur le marché (AMM) basées sur les consensus d'experts

1. Paramètres de Dose IV

DOSAGE STANDARD & TITRATION

0,5 mg/kg
POIDS IDÉAL (IBW)

40 min
PERFUSION CONTINUE

- **Dose Standard :** 0,5 mg/kg du poids idéal corporel administré en perfusion IV continue sur 40 minutes.
- **Titration Progressive :** En cas de réponse insuffisante avec une bonne tolérance hémodynamique et psychotomimétique :
  - Augmentation par paliers à **0,75 mg/kg**.
  - Jusqu'à **1,0 mg/kg** sur 40 à 60 min.
- **Objectif :** Optimiser l'efficacité antidépressive tout en minimisant les effets indésirables aigus.

2. Schéma Thérapeutique

INDUCTION & MAINTIEN PROLONGÉ

6 Sessions
INDUCTION (2–3 SEMAINES)

1 à 4 sem
RYTHME DE MAINTIEN

- **Phase d'Induction Aiguë (S1 à S3) :**
  - **Fréquence :** 2 à 3 perfusions/semaine (ex: Lun-Mer-Ven).
  - **Total :** 6 perfusions au total. Procure un taux de réponse supérieur et une rémission plus durable qu'une session unique.
- **Phase de Maintien / Consolidation :**
  - Prévention des rechutes fréquentes après 1 à 3 semaines.
  - Décroissance progressive : 1/semaine (2-4 sem), puis toutes les 2 semaines, puis 1/mois selon les symptômes.

3. Voies Alternatives

SOUS-CUTANÉE (SC) & INTRAMUSCULAIRE (IM)

0,25–0,5
MG/KG PAR SESSION

1–2 / sem
EN INDUCTION

- **Statut :** Voies moins standardisées / exploratoires.
- **Posologie SC / IM :** 0,25 à 0,5 mg/kg par session.
- **Protocole :** 1 à 2 administrations par semaine durant la phase d'induction.
- **Profil Pharmacocinétique :**
  - Délai d'action plus rapide.
  - Pic plasmatique (**Cmax**) plus élevé qu'en IV.
  - **Vigilance :** Augmente le risque de poussées hypertensives transitoires.

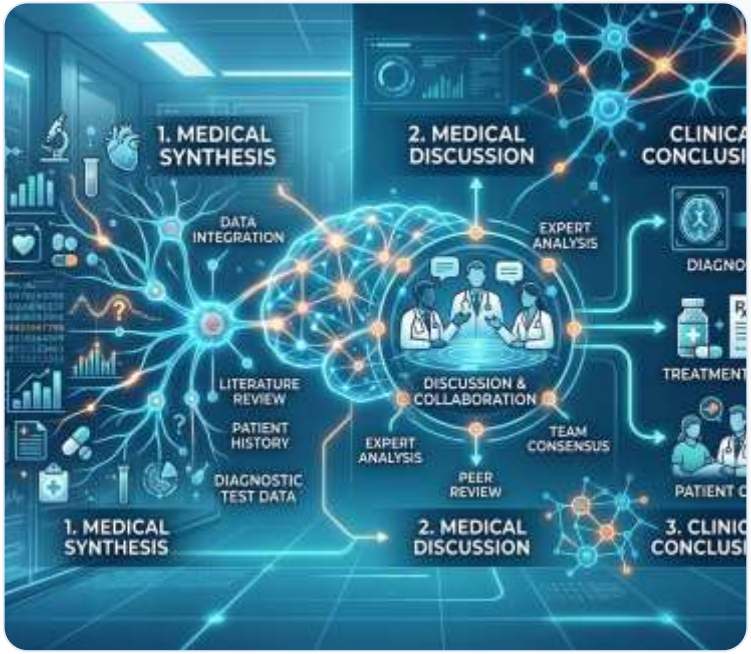
SYNTHÈSE CLINIQUE & RECOMMANDATIONS DE SÉCURITÉ

La voie IV continue reste l'étalon-or pour contrôler le pic plasmatique et la tolérance tensionnelle. L'administration d'une série aiguë de 6 perfusions suivie d'un schéma de maintien individualisé offre le meilleur compromis entre taux de réponse et durée de rémission dans la dépression résistante.

SECTION 03

Conclusion et Questions

Synthèse des points clés, perspectives cliniques & échange avec l'auditoire



PHARMACOLOGIE CLINIQUE & SOINS PALLIATIFS

Kétamine en hospitalisation conventionnelle : Lever les freins et sécuriser les pratiques

Comprendre les sources d'appréhension pour passer de l'évitement à l'utilisation maîtrisée

Le piège neuropsychique & d'émergence

- La crainte : **Peur des hallucinations terrifiantes, de l'agitation psychomotrice et du délirium d'émergence.**
- Le mécanisme : **Piège de la zone intermédiaire (0,5 à 1,0 mcg/mL) entre antalgie et anesthésie, où la désinhibition corticale altère le filtrage sensoriel.**
- La solution : **Titration lente au PSE ou perfusions courtes de 15 min (éviter les bolus IVD rapides) et association synergique (clonidine ou benzodiazépine à dose minimale).**

L'illusion de la CSHT plate & métabolite actif

- La crainte : **Sédation tardive inexpliquée et retard de réveil après 48-72 h de perfusion à dose fixe.**
- Le mécanisme : **Accumulation lente de la norkétamine active (t1/2 β de 4 à 12 h) qui dépasse la concentration de molécule mère et sature les récepteurs NMDA.**
- La solution : **Réévaluation formelle quotidienne, fenêtres thérapeutiques et arrêt anticipé (mise à profit de l'effet rémanent).**

Hémodynamique et Ventilation

- La crainte : **une instabilité hémodynamique et une perte de protection des voies aériennes.**
- Le mécanisme : **Stimulation sympathique indirecte ou perte de la VS en cas d'IV trop rapide.**
- La solution : **TTitration lente au PSE ou perfusions courtes de 15 min**

SYNTHÈSE CLINIQUE POUR LES SERVICES DE MÉDECINE

La kétamine n'est pas un agent dangereux, **c'est une molécule à marge étroite**. Le respect des posologies sub-anesthésiques **(0,1 à 0,2 mg/kg/h)** et l'évitement des bolus IVD rapides garantissent une excellente sécurité ventilatoire et hémodynamique en service conventionnel.

Is Esketamine the Solution?

Pharmacodynamique

Puissance & Affinité Réceptrice

Affinité NMDA Élevée: **L'esketamine (S-énantiomère) possède une affinité 3 à 4x plus élevée que l'arkétamine, et 2x plus que la kétamine racémique.**

Réduction de Dose: **Des effets équianalgésiques sont atteints avec environ la moitié de la dose.**

Pharmacocinétique

Élimination Rapide: **Absence d'interaction chirale avec l'isomère R, offrant une clairance accrue et un demi-vie contextuelle plus prédictible.**

S-Norkétamine

Métabolite & Réveil Aigu

S-Norkétamine Active: **la S-Ketamine Produit exclusivement ce métabolite, 3–5x moins puissant mais nettement moins psychotomimétique.**

Émergence Plus Rapide: **Récupération accélérée de l'orientation et des réflexes des voies aériennes.**

Brouillard Cognitif Réduit: **Moins d'altération mnésique et de léthargie dans les 60 min post-perfusion.**

La Limite

Neuroplasticité & Effet Prolongé

Supériorité du Racémique: **Les données psychiatriques suggèrent que la kétamine racémique offre des effets antidépresseurs plus soutenus que l'esketamine seule.**

Rôle de l'R-Kétamine: **La cascade AMPA/mTOR et la synaptogenèse durable reposent fortement sur l'R-kétamine et ses métabolites (R-HNK).**

Synthèse Comparative: Bolus IV vs Action Pharmacologique Prolongée

L'esketamine offre une prédictibilité clinique supérieure et un réveil plus rapide en bolus IV ou sédation aiguë. En revanche, pour les bénéfices neuroplastiques et antidépresseurs à long terme liés aux voies AMPA/mTOR, la pharmacologie prolongée du mélange racémique (incluant l'R-kétamine) reste essentielle.

PHARMACOLOGIE AVANCÉE & SÉDATION

Remerciements

Merci pour votre attention