



## Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/>  
Eprints ID : 286:

**To cite this document :**

Dtgej ctf."Uqr j kg (2009) [Nc'n? vco kpg."wp"cpkpg"o 2 f keco gpv."f g" pqwxgmgulpf lec vkpu"gp"o 2 f gekpg"x2 v? tkpckg"f gu'ectpkxqtgu" f qo guks wgu](#) Thesis

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: [staff-oatao@inp-toulouse.fr](mailto:staff-oatao@inp-toulouse.fr)

# LA KETAMINE, UN ANCIEN MEDICAMENT, DE NOUVELLES INDICATIONS EN MEDECINE VETERINAIRE DES CARNIVORES DOMESTIQUES.

THESE  
pour obtenir le grade de  
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement en 2008  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**Sophie BRECHARD**  
Née le 29 Novembre 1982 à St Rémy (71)

Directeur de thèse : **M. le Professeur Patrick VERWAERDE**

## JURY

PRESIDENT :  
**M. Christian VIRENQUE**

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEUR :  
**M. Patrick VERWAERDE**  
**Mme Nathalie PRIYMENKO**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE(S) INVITES(S) :  
**Melle Géraldine JOURDAN**

Docteur en Médecine Vétérinaire

À Monsieur le Professeur Christian VIRENQUE, professeur à l'université Paul Sabatier en Pharmacologie, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

*Hommages respectueux.*

À Monsieur le Professeur Patrick VERWAERDE, Maître de Conférence en Anesthésie Réanimation à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse qui nous a fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse,

*Sincères remerciements.*

À Madame le Professeur Nathalie PRIYMENKO, Maître de Conférence en Alimentation à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse qui nous a fait l'honneur de faire partie des membres de notre jury de thèse,

*Sincère reconnaissance.*

À Mademoiselle Géraldine JOURDAN, ..... en Anesthésie à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse qui nous a fait l'honneur d'être membre invité de notre jury de thèse,

*Sincères remerciements.*

À mes parents Annick et Sylvestre dont les encouragements me portent sans cesse et grâce à qui je suis arrivée jusqu'ici et j'irai encore loin, je l'espère. À mes parents qui m'ont offert une vie de rêve et que je ne sais comment remercier faute de mots assez forts.....

Votre P'tit Bout qui vous aime.

À ma grand-mère Colette, ou « Mamie Lavigne », ou « Mamie Jana », que j'aime tant et qui est tout simplement la meilleure mamie du monde, chez qui il fait toujours bon vivre (ou se réfugier pendant les années prépa...), qui malgré ses 81 ans est toujours prête à partir aux 4 coins du monde pour une petite virée entre copines et qui regorge d'une énergie inépuisable. Tu en auras encore besoin car maintenant tu as aussi le titre de « meilleure arrière grand-mère du monde ».

Ma petite mamie je t'aime très fort.

À mon grand père « Beula » qui savait si bien dompter le trio infernal de « Coluche », « la Bulle » et « Zébrillou pat'en l'air » à la Beffe, qui nous a quitté bien trop tôt mais que je n'oublierai jamais.

À Nico, mon sacré frangin, dur à l'extérieur mais un cœur fondant à l'intérieur, grâce à qui des millions d'éclats de rire ont retenti et retentiront encore de la bouche de cette petite sœur (pourtant parfois si chiante...) et grâce à qui mon style à ski est loin d'être ridicule. À Isabelle qui a eu la très bonne idée de venir ensoleiller la vie de mon frère et qui fait déjà partie de la famille, mais on fait quand même une grosse fiesta cet été! Merci à tous les deux et beaucoup de bonheur !

À « ma Nenette », ma grande sœur chérie avec qui on s'éclate toujours et qui prend soin de son P'tit Bout depuis 26 ans déjà. Pourvu que ça dure ! À Edouard, celui qui a fait le meilleur choix de la terre en épousant ma sœur. Merci à tous les deux pour tous ces bons moments que l'on passe à vos côtés. Et enfin à Mathilde, la nouvelle « Miss Monde », la plus adorable des nièces que l'on pouvait souhaiter.

À Solange, pour sa gentillesse légendaire, sa douceur et ses repas gargantuesques made in charollais.

À Guillaume, « Willy Pit » pour les intimes (mais moi je ne lui ai toujours pas trouvé de surnom aussi ridicule que ceux qu'il me donne...), mon amoureux qui fait le grand saut avec moi dans la vie active après toutes ces années folles à l'école. Bientôt on aura peut être un vrai grand « chez nous » pour nous deux (avec Miboule et Touni biensûre !) et plus nos appart' d'étudiant un peu « à l'arrache ». Mais où que ce soit je serai toujours si bien avec toi. À notre avenir mon babe.

À Maya, ma meilleure amie de toujours avec qui j'ai grandi. Merci d'être toi tout simplement, cette personne avec qui il n'y a pas besoin de parler pour se comprendre, qui a toujours été là pour moi et avec qui j'ai partagé tant de choses et on en partagera encore beaucoup d'autres c'est moi qui te l'dis! À ta famille aussi, chez qui j'en ai passé du temps, mais comment ne pas résister à une maison où on a la chance rarissime de voir passer de temps en temps un marsupilami.... Merci à toi ma Mayette adorée !

À toute ma bande de chalonnais de ouf !!! À ma Christouille qui après 24 ans déjà est et restera ma pote de toujours. À Céc' avec qui il fait si bon rire aux éclats sur les trucs les plus débiles qui soient, mais qu'est ce que c'est bon ! À Xavier mon maître spirituel de la percussion, chanteur émérite et grand musicien, poète aussi à ses heures perdues. À Alex, ce mec génial. Et à Mathieu, Marco, Franskaï, Olivman, Jojo et tous les autres.

À mon bon Benny ! Mon acolyte T2PRO ARUSI (je sais ça existe soit disant pas mais pourtant on l'a été non ?!!! tu veux que j'te valide un protocole ou que j't'ouvre le frigo ? Bon alors...) NerNi Nenny Nour Nette année Nassée aNec Noi et Nous Nes Nons Nélirs ! Plein de bonheur au nouveau CC d'urgence Réa Soins Intensifs de Maison Alfort (WestCost).

À Patrick et Géraldine, pour nous avoir pris sous leur aile BennyB. et moi-même pendant une année, nous avoir initié à l'art de l'anesthésie-Réanimation-Urgence-SoinsIntensifs et pour avoir découvert en nous des talents de conférenciers jusque là insoupçonnés. À Sév' sans qui on était foutu, la reine de la morphine, comédienne à ses heures perdues et avec qui ce fut un bonheur de travailler pendant un an.

À mes sœurs Ours préférées de la Marsoufl' I Forever : Marianours, Aurèl' et Charlie Pipouss' parce qu'elle en fait partie de toute façon, et Oslo mon pote de l'atopie. À tous nos apéros rougeot passés et à venir, ici, au Canada ou en Nouvelle Calédonie.

Aux internes de l'an dernier, les meilleurs en fait : Aurore (Bisounours), Auré, Camille (Caca), Jon (John), Karine, Vivi (Viviane ou Yolande), Manue, et Cécile qui ont permis que je rédige cette thèse en partie en squattant de longues heures dans la salle des internes et avec qui on s'est quand même bien marré !!!

À Romain grâce à qui ces années d'école ont aussi été inoubliables, à ses pantalons taille basse et ses talents de skieur invétéré, au duo de choc qu'il forme avec mon mec, tellement de choc que tout le monde s'écarte sur leur passage aux interécoles (c'est pas pour rien que ce sont les poulots de Jacky et Seb). Merci pour tout mec !

À mes co-internes et super-interne Claudie, Isa et Mathilde pour ces journées interminables passées et à venir à la clinique vétérinaire du Far West: courage mes p'tits chats, on y arrivera !

Au Docteur Philippe (ou Ray) Haudiquet qui essaye tant bien que mal de nous faire devenir vétérinaire sans manger de tarte au citron, de petit goûter ou de Quick. Faudra y dire que y'a plus d'Rock !

À (H)Ib(it)an (le phoque) et Caro, Isa et Milou, Marc, Yann, Maud et Simon, Caro, Pauline, Gus, Adrien et Marivan, Marie-Luce, Charline, Thomas D., Thomas V., Romain K, Ramo et Laurent, Flunchy, Estelle, Taquet et tous les autres que j'oublie sûrement...

À mon Choco.

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	9
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	11
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	11
<b>INTRODUCTION</b> .....	13
<b>PARTIE I <u>La Kétamine : Rappels Pharmacologiques</u></b> .....	15
<b>1. <u>Nature moléculaire</u></b> .....	17
1. 1. <u>Une molécule dérivée de la Phencyclidine</u> .....	17
1. 2. <u>Deux énantiomères aux propriétés pharmacologiques différentes</u> .....	18
1.2.1. Effets anesthésiques, hypnotiques et analgésiques .....	18
1.2.2. Réveil et effets psychotomimétiques .....	19
<b>2. <u>Pharmacocinétique</u></b> .....	20
2. 1. <u>Distribution</u> .....	20
2. 2. <u>Métabolisme</u> .....	21
2.2.1. Biotransformation de la Kétamine en Norkétamine .....	21
2.2.2. Métabolisme hépatique de la Norkétamine .....	22
2. 3. <u>Élimination</u> .....	22
<b>3. <u>Propriétés pharmacodynamiques</u></b> .....	23
3. 1. <u>Action sur les récepteurs au Glutamate</u> .....	23
3.1.1. Antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA .....	24
3.1.2. Action sur les récepteurs au Glutamate non-NMDA .....	25
3. 2. <u>Antagoniste des récepteurs cholinergiques</u> .....	26
3.2.1. Action sur les récepteurs nicotiques .....	26
3.2.2. Action sur les récepteurs muscariniques .....	27
3. 3. <u>Agoniste des récepteurs opioïdes <math>\mu</math> et <math>\kappa</math></u> .....	27
3. 4. <u>Action sur les récepteurs monoaminergiques</u> .....	28
3.4.1. Action sur les récepteurs noradrénergiques .....	28
3.4.2. Action sur les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques .....	28
3. 5. <u>Inhibition générale des courants sodique, calcique et potassique</u> .....	29

<b>4. <u>Voies d'administration</u></b> .....	30
<b>5. <u>Effets non recherchés</u></b> .....	32
5. 1. <u>Proconvulsivant/anticonvulsivant ?</u> .....	32
5. 2. <u>Passage trans-placentaire</u> .....	32
5. 3. <u>Lors d'hyperthyroïdie</u> .....	33
<b>PARTIE II <u>Kétamine et Analgésie</u></b> .....	35
<b>1. <u>Physiologie de la douleur</u></b> .....	37
1. 1. <u>La douleur aiguë ou douleur « symptôme »</u> .....	38
1. 2. <u>La douleur chronique ou douleur « syndrome »</u> .....	38
1. 3. <u>Les voies de la douleur</u> .....	39
1.3.1. Cheminement du message nociceptif .....	39
1.3.2. Les nocicepteurs .....	40
a) Les fibres C .....	40
b) Les fibres A $\delta$ .....	41
c) Action des nocicepteurs .....	42
1.3.3. Transmission du message nociceptif dans la moelle épinière.....	43
1.3.4. Les neurones spinaux .....	43
1.3.5. Transmission spinale .....	44
1.3.6. Conduction jusqu'au cortex .....	44
<b>2. <u>Un agent anti-hyperalgésie / anti-allodynie</u></b> .....	47
2. 1. <u>L'Hyperalgésie : définition</u> .....	47
2.1.1. Physiopathologie de l'hyperalgésie primaire .....	47
2.1.2. Physiopathologie de l'hyperalgésie secondaire .....	48
2. 2. <u>L'Allodynie : définition</u> .....	49
2. 3. <u>Le phénomène de « wind up » : définition</u> .....	50
2.3.1. Sensibilisation périphérique .....	50
2.3.2. Sensibilisation centrale .....	51
2. 4. <u>« Wind Up » aggravé par la mise en place d'une arborisation et d'une</u> <u>hyperpoussée neuronales ou « Sprouting »</u> .....	54
2. 5. <u>Implication d'interactions neuro-immunes dans la sensibilisation centrale</u> .....	56
<b>3. <u>Rôle de la Kétamine en analgésie préventive</u></b> .....	57

4. <b><u>Rôle de la Kétamine lors de douleur chronique d'origine non tumorale</u></b> .....	59
4. 1. <u>Lors de douleur d'origine neuropathique centrale et périphérique</u> .....	59
4. 2. <u>Lors de douleur d'origine viscérale</u> .....	62
4. 3. <u>Lors de divers états de douleur chronique</u> .....	63
5. <b><u>Rôle de la Kétamine lors de douleur d'origine tumorale</u></b> .....	63

## **PARTIE III Emergence de nouvelles propriétés pharmacologiques et indications de la Kétamine** .....

1. <b><u>Effet Cardiotonifiant : indication lors de choc hémodynamique</u></b> .....	69
2. <b><u>Action bronchodilatatrice</u></b> .....	69
2. 1. <u>Mécanisme de l'action bronchodilatatrice de la kétamine</u> .....	69
2.1.1. Une action épithélium-indépendante .....	70
2.1.2. Un antagonisme NMDA ? .....	70
2.1.3. Inhibition d'un mécanisme Ca <sup>2+</sup> -dépendant .....	71
2.1.4. Potentialisation de l'action des catécholamines .....	73
2. 2. <u>Intérêt peranesthésique de l'effet bronchodilatateur de la kétamine</u> .....	74
2. 3. <u>Indication lors d'asthme</u> .....	75
3. <b><u>Action Anti-inflammatoire</u></b> .....	76
3. 1. <u>Action anti-inflammatoire sur les cellules gliales</u> .....	77
3. 2. <u>Indication lors d'inflammation de l'appareil digestif</u> .....	77
3. 3. <u>Indication lors de choc septique</u> .....	78
3. 4. <u>Indication pour lutter contre l'inflammation des voies respiratoires chez le patient asthmatique</u> .....	82
4. <b><u>Propriétés et indications en Neurochirurgie</u></b> .....	84
4. 1. <u>Effets sur la Pression Intracrânienne</u> .....	84
4. 2. <u>Effets sur le flux sanguin cérébral</u> .....	86
4. 3. <u>Neuroprotection et neurorégénération : indication lors d'hypoxie cérébrale</u> ..	88
5. <b><u>Propriétés et indications en ophtalmologie</u></b> .....	91
5. 1. <u>Effets sur la Pression Intra Oculaire (PIO)</u> .....	91
5. 2. <u>Indication pour éviter le Reflexe Oculo-Cardiaque (ROC) et ses conséquences</u> .....	92
6. <b><u>Effets antiémétiques : indication contre le mal des transports</u></b> .....	93

<b>7. <u>Autres nouvelles indications</u></b> .....	94
7. 1. <u>Indication dans la lutte contre l'hypothermie per-anesthésique</u> .....	94
7. 2. <u>Indication lors de sédation en unité de soins intensifs : effets sur la</u> <u>réalimentation</u> .....	95
 <b><u>CONCLUSION</u></b> .....	97
 <b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b> .....	100
 <b><u>ANNEXES</u></b> .....	109

## **LISTE DES FIGURES :**

**Figure 1** : Structure moléculaire de la Kétamine (d'après Mion, 2004).

**Figure 2** : Structure moléculaire en 3D de la Kétamine (d'après Erowid, 2007).

**Figure 3** : Formule structurale des 2 énantiomères de la Kétamine (d'après Khors et Durieux, 1998).

**Figure 4** : Métabolisme de la Kétamine (d'après Part et al., Mion 2004).

**Figure 5** : Diagramme schématique de la structure moléculaire du complexe Récepteur canal NMDA (d'après Khors et Durieux, 1998).

**Figure 6** : Représentation schématique de la structure d'un récepteur AMPA (d'après Parsons).

**Figure 7** : Structure en 3D d'un récepteur nicotinique (d'après [22])

**Figure 8** : Scores de douleur moyens (Visual Analog Scale) de chaque groupe durant les premières 48 heures postopératoires (d'après Wang et al, 2006).

**Figure 9** : Représentation schématique des voies de la douleur (d'après Valat)

**Figure 10** : Caractéristiques des différents types de fibres nerveuses (d'après Beaulieu, 2006).

**Figure 11** : Représentation des différents facteurs de sensibilisation des nocicepteurs à la suite d'une lésion tissulaire (d'après Julius et Basbaum, 2001).

**Figure 12** : Représentation schématique des différents types de neurones spinaux et des synapses mises en jeu dans la transmission spinale, et jusqu'aux centres supérieurs du message nerveux nociceptif (d'après Chauvin, 2006).

**Figure 13** : Représentation schématique des voies de la douleur.

**Figure 14** : De la douleur post-opératoire à la douleur chronique, diagramme simplifié.

**Figure 15** : Intensité douloureuse en fonction de l'intensité du stimulus : représentation graphique de l'hyperalgésie et de l'allodynie (d'après Klemm, 2001).

**Figure 16** : Représentation schématique de la sensibilisation à la douleur pour un stimulus répété : sommation temporelle de la douleur secondaire (« Wind Up ») (d'après Staud, 2006).

**Figure 17** : Décharge de potentiel d'action par les neurones spinaux de 2<sup>nd</sup> ordre en fonction de la fréquence du stimulus appliqué aux terminaisons des fibres C.

**Figure 18** : Passage de la douleur aiguë à la douleur chronique et au phénomène de « wind up » (d'après Hung et Brookoff, 2000).

**Figure 19:** Diagramme schématique des composants majeurs de l'inflammation chronique et de la douleur neuropathique (d'après Walker et al., 1999)

**Figure 20 :** Représentation des 10 couches de Rexed de la moelle spinale (d'après Dorland, 2007).

**Figure 21:** Mécanisme à long terme de l'allodynie tactile, phénomène de « sprouting » (d'après Wall et Melzack, 2006).

**Figure 22 :** Effet de l'augmentation de la concentration en calcium extracellulaire sur la relaxation trachéale (n=6) induite par la kétamine racémique à 1,8 mmol/L après constriction histamino-induite (0,01 mmol/L) (d'après Hirota et al., 1996).

**Figure 23 :** Effet de S(-) Bay K 8644, un activateur des canaux calciques L-Type, sur la relaxation de la trachée (n=8) provoquée par la kétamine (0,9 mmol/L) après constriction histamino-induite (0,01 mmol/L) (d'après Hirota et al., 1996).

**Figure 24 :** Différentiel des effets potentialisateurs d'une infra dose de kétamine racémique, et de chaque isomère sur la relaxation trachéale provoquée par l'Adrénaline (d'après Hirota et al., 1996).

**Figure 25 :** Evolution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique après injection d'endotoxine ou de placebo, (d'après Taniguchi et al., 2001).

**Figure 26 :** Evolution des concentrations plasmatiques en TNF- $\alpha$  et en IL-6 après injection d'endotoxine ou de placebo (d'après Taniguchi et al., 2001).

**Figure 27 :** Effets de la kétamine sur les modifications histopathologiques de sections de poumons chez des rats sensibilisés à l'ovalbumine (OVA) (d'après Zhu et al., 2007).

**Figure 28 :** Effets de l'administration de kétamine sur la Pression IntraCrânienne pour un modèle d'œdème cérébral vasogénique (d'après Nimkoff et al, 1997).

**Figure 29 :** Effets de l'administration de kétamine sur la Pression de Perfusion Cérébrale pour un modèle d'œdème cérébral vasogénique (d'après Nimkoff et al, 1997)

**Figure 30 :** Diagramme simplifié des mécanismes impliqués dans la modification du FSC.

**Figure 31 :** La cascade lésionnelle neuronale : diagramme schématique et simplifié des principaux mécanismes lésionnels neuronaux (d'après Khors et Durieux, 1998).

**Figure 32:** Influence de l'anesthésique utilisé (Sévoflurane ou kétamine) sur l'évolution de la Pression IntraOculaire (PIO) au cours de l'anesthésie (d'après Blumberg et al., 2006).

**Figure 33:** Variation de la température centrale avec le temps en fonction de l'agent inducteur de l'anesthésie (d'après Ikeda et al., 2001)

## **LISTE DES TABLEAUX :**

**Tableau 1:** Actions pharmacologiques des énantiomères S(+) et R(-) de la Kétamine (d'après Khors et Durieux, 1998).

**Tableau 2:** Pourcentage du BEB couvert pour chaque groupe à T8 et T20 après extubation (moyenne  $\pm$  écart type) (d'après Sarrau et al., 2007).

**Tableau 3:** Mesures des résistance au flux d'air, PaCO<sub>2</sub> et PaO<sub>2</sub> avant (T0), après administration d'un bolus de kétamine à 1mg/kg (T1), et 2h après perfusion à 1mg/kg/h (T2) (d'après Heshmati et al., 2003).

**Tableau 4:** Evolution des valeurs des gazs sanguins artériels après injection d'endotoxine (d'après Taniguchi et al., 2001).

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

**AINS :** Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

**AMPA :** Acide  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-Méthylisozazol-4-Propionique

**BDNF:** Brain Derived Neurotrophic Factor

**CGRP :** Calcitonin Gene Related Peptide

**ET-1:** Endothéline 1

**FSC :** Flux Sanguin Cérébral

**GABA :** Acide Gamma AminoButyrique

**GMPc :** Guanidine MonoPhosphate cyclique

**IASP :** International Association for the Study of Pain

**IM :** Intra Musculaire

**iNOS :** Nitric Oxyde Synthétase inductible

**IP :** Intra Péritonéal

**IV :** Intra Veineux

**LBA :** Lavage BronchoAlvéolaire

**LCR :** Liquide CéphaloRachidien

**LPS :** LipoPolySaccharide

**MODS :** Multiple Organ Dysfunction Syndrome

**NMDA** : N-méthyl-D-aspartate  
**NO** : Monoxyde d'Azote  
**N<sub>2</sub>O** : Protoxyde d'Azote  
**OH-1** : Hème-Oxygénase 1  
**PA** : Potentiel d'Action  
**PA<sub>S</sub>** : Pression Artérielle Systolique  
**P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>** : Pression artérielle en dioxyde de carbone  
**PCP** : Phencyclidine  
**PIC** : Pression IntraCrânienne  
**ROC** : Réflexe OculoCardiaque  
**SNC** : Système Nerveux Central  
**SNP** : Système Nerveux Périphérique  
**TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$   
**WDR** : Wide Dynamic Range

# INTRODUCTION

La Kétamine tient une place particulière parmi les agents anesthésiques. Elle fut utilisée pour la 1<sup>ère</sup> fois en médecine humaine en 1965, et en médecine vétérinaire en 1970 [1] (Anesthésie générale de chat [2]). L'espoir, un peu utopique, était qu'elle remplisse à la fois des fonctions analgésique, narcotique, amnésique et sédatrice. Malheureusement, de nombreux effets indésirables ont été rapportés en médecine humaine, et son utilisation a rapidement diminué au profit d'autres agents anesthésiques intraveineux. La kétamine reste cependant encore indiquée en médecine vétérinaire dans des situations précises : induction d'une anesthésie sur des patients en choc hémodynamique, en détresse respiratoire de type *status asthmaticus* ; sédation par injection intramusculaire sur des animaux peu coopératifs ou pour des soins très douloureux (ex : changement de pansements sur des brûlures...) [3].

La Kétamine est un agent anesthésique général dont les propriétés pharmacologiques sont à la fois originales et complexes [4] . Dérivée de la Phencyclidine, elle assure un type d'état anesthésique particulier qualifié de dissociatif : cet état cataleptique résulte d'une dissociation fonctionnelle et électrophysiologique entre les systèmes thalamo-néocortical alors déprimé, et limbique au contraire activé [5]. Après administration d'une telle substance, une analgésie profonde ainsi qu'une amnésie s'instaurent rapidement. On obtient une indifférence comportementale due à une dissociation vis-à-vis de l'environnement. Le sujet semble déconnecté de la réalité, mais il ne dort pas forcément. L'anesthésie obtenue est alors identique à une neuroleptanalgesie (association d'un morphinique et d'un neuroleptique), mais après administration d'un seul médicament [2].

La neuropharmacologie de la Kétamine est complexe. Celle-ci interagit avec de nombreux récepteurs dont les sites de liaison du Glutamate (récepteurs N-méthyl-D-aspartate ou NMDA, et non NMDA), les récepteurs monoaminergiques (adrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques), cholinergiques (muscariniques et nicotiniques), opioïdes ( $\mu$  et  $\kappa$ ) ou encore les canaux ioniques sodiques et calciques [2]. De toutes ses interactions découlent divers mécanismes dont les effets recherchés et non recherchés sont nombreux.

Actuellement, avec la meilleure compréhension de ses mécanismes d'action, de ses effets sur les tissus nerveux et la réévaluation de ses propriétés analgésiques, de nouvelles indications de cette molécule sont en train d'émerger. De plus, des études sur l'isomère S(+) de la Kétamine démontrent que celui-ci engendrerait moins d'effets indésirables que le mélange racémique couramment utilisé jusqu'alors [3].

Nous rappellerons donc dans un premier temps les caractéristiques pharmacologiques de la Kétamine. Par la suite sera développée la place de cette molécule dans sa nouvelle indication principale qu'est l'analgésie, aussi bien durant les périodes pré-, per- et postopératoires que lors de douleur chronique. Enfin nous étudierons les autres indications à envisager en médecine des carnivores domestiques. Dans chaque partie seront rappelées les données acquises ou actuelles issues de la littérature scientifique de médecine humaine.

# **PARTIE I**

## **La Kétamine : Rappels**

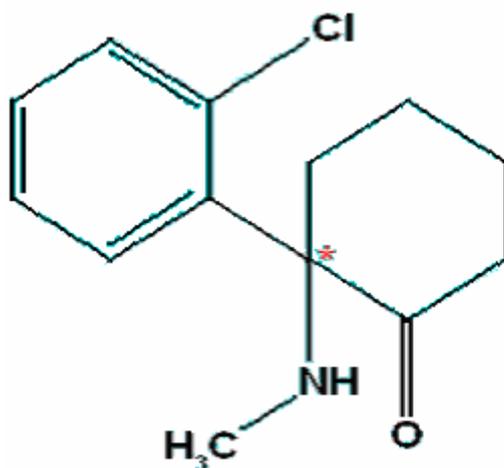
### **Pharmacologiques**



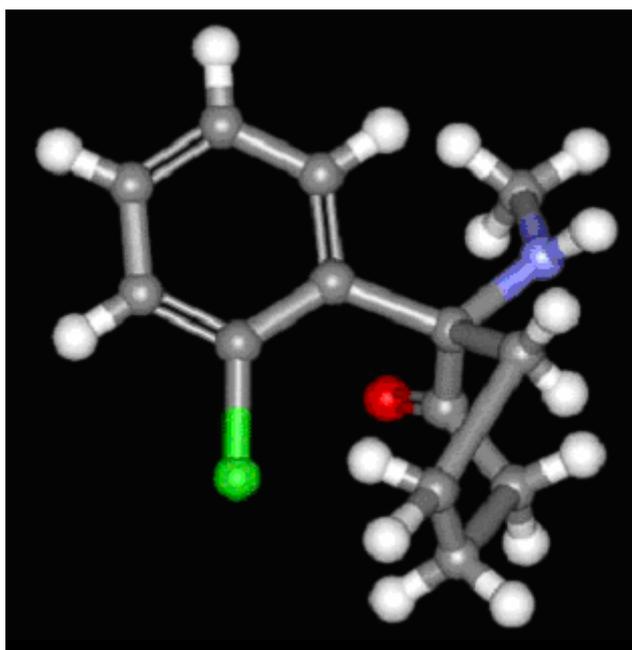
## 1. Nature moléculaire :

### 1. 1. Une molécule dérivée de la Phencyclidine :

La Kétamine, ou 2-(o-chlorophényl)-2-(méthylamino)-cyclohexanone, est une arylcycloalkylamine dérivée de la Phencyclidine [2]. Elle a été synthétisée pour la première fois en 1962 par Calvin Stevens [5, 6]. Elle est soluble en solution aqueuse et présente aussi une forte liposolubilité.



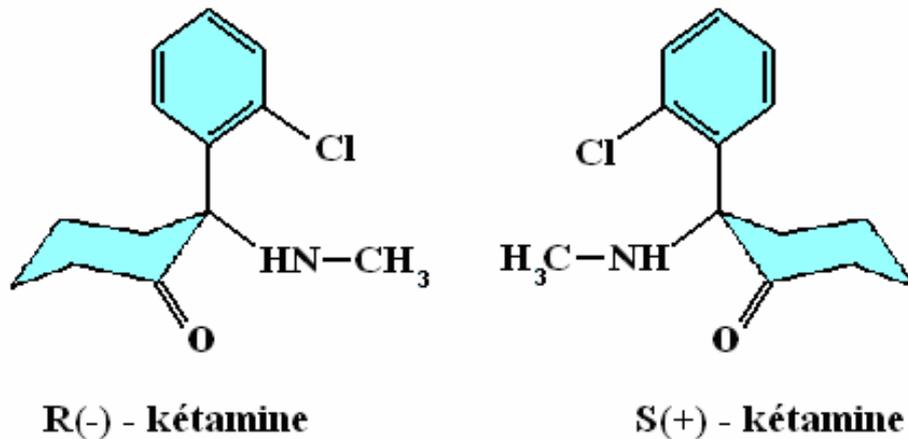
**Figure 1 :** Structure moléculaire de la Kétamine (d'après Mion, 2004)



**Figure 2 :** Structure moléculaire en 3D de la Kétamine (d'après Erowid, 2007).

## 1. 2. Deux énantiomères aux propriétés pharmacologiques différentes :

La présence d'un atome de carbone asymétrique en C<sub>2</sub> du cycle cyclohexanone induit l'existence de deux énantiomères : le composé lévogyre R(-) et le composé dextrogyre S(+).



**Figure 3:** Formule structurale des deux énantiomères de la Kétamine (d'après Khors et Durieux, 1998)

Ces deux énantiomères possèdent des propriétés pharmacologiques différentes. Ceci suggère une liaison à des récepteurs spécifiques ou des affinités respectives différentes [3].

### 1.2.1. *Effets anesthésiques, hypnotiques et analgésiques :*

D'après des études sur des modèles animaux, la forme dextrogyre S(+) a 4 fois plus d'affinité que l'isomère lévogyre R(-) pour les sites de liaison des récepteurs NMDA [1, 3, 7, 8]. Cette affinité procure au dérivé S(+) un pouvoir analgésique 3 fois plus important. Son potentiel anesthésique est aussi 3 fois plus élevé que le R(-) chez le chien [1, 7].

Ces différences rendent la S(+) kétamine 2 fois plus efficace que le mélange racémique. Son index thérapeutique est 2,5 fois plus important que celui du mélange racémique ou de l'isomère R(-) seul [3].

Variable	S(+)	R(-)
Affinité Récepteur NMDA	<b>4</b>	1
Concentration plasmatique	1	1
Concentration cérébrale	1	<b>2-3</b>
Taux d'élimination	1	0,8-1
Effets indésirables	Similaires au mélange racémique	
LD <sub>50</sub> / ED <sub>50</sub>	<b>2,5</b>	1
Potentiel anesthésique	<b>3</b>	1

**Tableau 1:** Actions pharmacologiques des énantiomères S(+) et R(-) de la kétamine (d'après Khors et Durieux, 1998)  
LD<sub>50</sub> : 50% de la dose létale. ED<sub>50</sub> : 50% de la dose efficace.

De plus, d'autres études réalisées chez le rat et la souris ont démontré qu'à doses comparables, la S(+) Kétamine induirait moins de mouvements spontanés que la R(-). En effet, pour des concentrations plasmatiques identiques, on observe des concentrations cérébrales de R(-) norkétamine (métabolite actif de la R(-) kétamine) 2 à 3 fois plus élevées. De ce fait, chez la souris tout au moins, l'isomère R(-) stimule plus le SNC (Système Nerveux Central) que le S(+) et induit plus de mouvements spontanés.

Du point de vue de la réponse hémodynamique lors d'une anesthésie à la kétamine, la seule différence notable serait une concentration plasmatique en catécholamines plus basse après utilisation de l'isomère S(+) qu'avec l'isomère R(-). Ces mêmes études ne démontrent pas de différence pharmacocinétique entre les deux énantiomères. Toutefois, dans une étude clinique on relève un taux d'élimination de l'isomère S(+) significativement plus élevé que celui du mélange racémique [9].

### *1.2.2. Réveil et effets psychotomimétiques :*

Toutes les études cliniques comparant le temps de réveil après anesthésie utilisant le mélange racémique ou l'isomère S(+) Kétamine seul en médecine humaine concluent que cet isomère entraîne un réveil significativement plus rapide, que ce soit après un simple bolus intraveineux, un bolus intraveineux suivi d'une perfusion continue ou encore après une injection intramusculaire [10].

Les effets indésirables classiques d'une anesthésie à la kétamine ont été observés de la même façon avec le mélange racémique ou l'isomère S(+). Leur apparition est dose-

dépendante. Néanmoins, des études cliniques en médecine humaine montrent que d'un point de vue subjectif, les patients semblent avoir un réveil plus confortable et moins de phénomènes hallucinatoires après une anesthésie avec le composé S(+) [1, 3].

Toutes ces données suggèrent que la S(+) Kétamine permet de réduire les doses d'anesthésique utilisé et donc d'obtenir un réveil plus rapide et en général plus confortable. L'usage de ce composé en milieu hospitalier en Europe a été autorisé. Mais actuellement en France, la seule forme disponible est le mélange racémique. La forme S(+) n'est pas encore disponible à ce jour [1, 4, 6, 10].

## **2. Pharmacocinétique :**

### 2. 1. Distribution

Après une administration intraveineuse, la Kétamine est distribuée rapidement dans tous les tissus. Le temps de demi-vie apparente de distribution  $t_{1/2\alpha}$  est de 3 minutes chez le Chat. Chez le chien,  $t_{1/2\alpha}$  est de l'ordre de 1,95 minutes et les volumes apparents de distribution dans les compartiments central et périphérique sont respectivement de l'ordre de 542 et 1940 ml/kg de poids vif [11].

Après une injection intramusculaire l'absorption est également très rapide et le pic plasmatique de Kétamine est atteint après 10 minutes [12].

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50%, mais varie avec le pH sanguin: la fixation augmente quand le pH est supérieur à 7,4 et diminue quand il est inférieur [12]. La molécule se lie principalement à l'albumine [13].

De plus la Kétamine est très liposoluble (cinq à dix fois plus que le Thiopental). Elle est préférentiellement distribuée au tissu adipeux, au foie, aux poumons, au cerveau et aux reins. Cette liposolubilité rend compte d'une traversée rapide de la barrière hémato-méningée. Les concentrations intracérébrales de Kétamine augmentent alors très vite après une injection intraveineuse. Par conséquent, l'effet anesthésique est généralement obtenu rapidement.

Après un phénomène de redistribution depuis les autres tissus, la Kétamine s'accumule principalement et durablement dans le tissu adipeux.

Les deux énantiomères S(+) et R(-) Kétamine ne présenteraient pas de différence quand à leur distribution tissulaire [14]. D'après Henthorn et al., le passage transcapillaire du compartiment vasculaire aux tissus se réalise très facilement et de la même manière pour

l'énantiomère S(+) et l'énantiomère R(-). Le fait que ces molécules soient liées à 50% aux protéines plasmatiques n'influe pas sur leur diffusion à travers les membranes lipidiques. Cette diffusion est donc rapide et les concentrations des énantiomères s'équilibrent aisément dans les compartiments tissulaires [15].

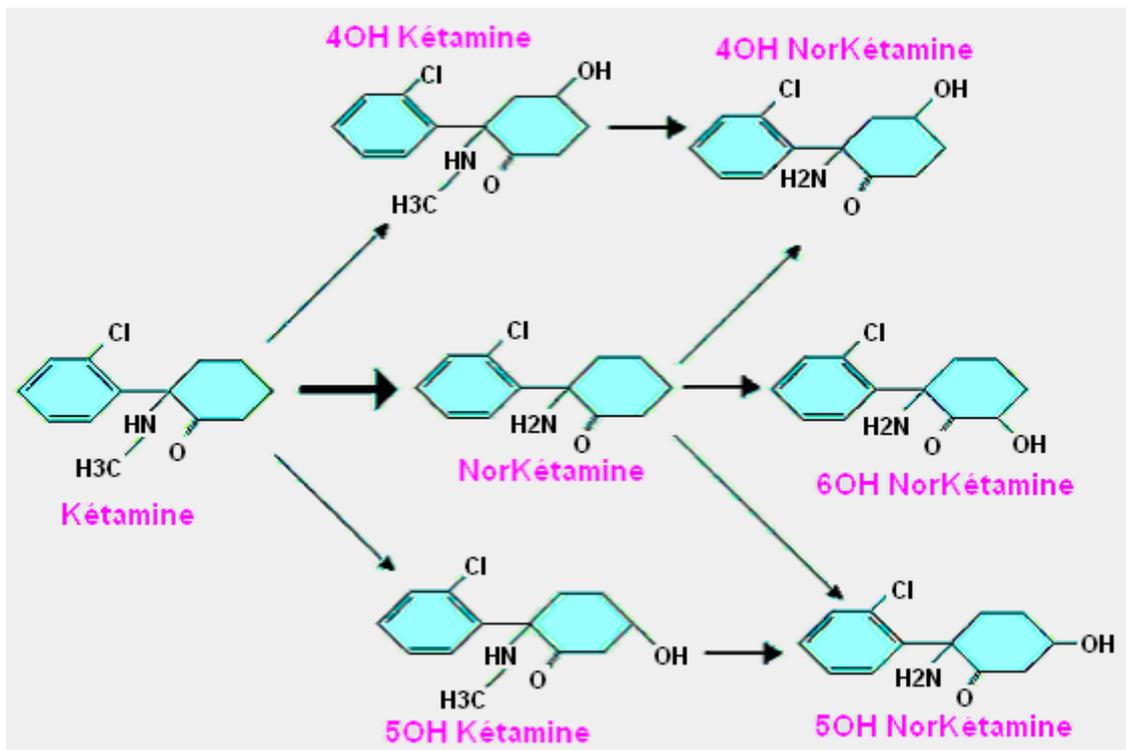
## 2. 2. Métabolisme

### 2.2.1. *Biotransformation de la Kétamine en Norkétamine*

Après une injection intraveineuse, la Kétamine passe d'abord du compartiment veineux aux poumons avant de rejoindre la circulation artérielle. Dans le compartiment pulmonaire elle subit un effet de 1<sup>er</sup> passage de faible intensité.

Par la suite, chez le chien, la Kétamine est métabolisée essentiellement par le foie via une voie dépendante du cytochrome P<sub>450</sub>. Parmi ses métabolites, la Norkétamine obtenue après N-déméthylation est à l'origine du tiers au cinquième de sa puissance anesthésique [5]. Ce métabolite actif pourrait contribuer à la prolongation des effets. D'après une étude sur la pharmacocinétique de la Kétamine et de ses métabolites chez le chien, 62% de la Kétamine se transformerait en Norkétamine, et seulement 11 % de celle-ci serait convertie en un métabolite cyclohexène. Ces deux composés n'interféreraient pas avec la Kétamine lors d'une anesthésie prolongée par des doses répétées [11].

La Norkétamine est le principal métabolite actif de la kétamine. Elle produit des effets similaires au composé natif [16, 17]. Les 2 énantiomères S(+) et R(-) Kétamine ne présenteraient pas de différences pharmacocinétiques notables quand à leur biotransformation en S(+) et R(-) Norketamine. Cette métabolisation a lieu partiellement dans le secteur pulmonaire et surtout dans le foie.



**Figure 4:** Métabolisme de la Kétamine (d'après Part et al, Mion 2004)

### 2.2.2. Métabolisme hépatique de la Norkétamine

Le modèle pharmacocinétique établi par Knobloch et al. démontre une métabolisation hépatique rapide et importante du composé R(-) Norkétamine en plusieurs métabolites inactifs [14]. Cette métabolisation est huit fois plus importante que celle du composé S(+) Norkétamine. Le composé S(+) sera par conséquent en concentration plus importante à la sortie du foie, dans la circulation plasmatique et les autres tissus.

Il faut remarquer que contrairement à leurs composés parents, les énantiomères R et S Norkétamine sont beaucoup plus hydrophiles. De ce fait ils ne s'accumulent que très peu. Ils sont rapidement éliminés [14].

### 2.3. Élimination

Les 2 isomères S(+) et R(-)Kétamine ne semblent pas présenter de différences pharmacocinétiques notables [4].

Le temps de demi-vie apparente d'élimination  $t_{1/2\beta}$  de la Kétamine est de 1 à 2 heures (66,9 minutes chez le chat [12], environ 61 minutes chez le chien [11]). Il régit les phénomènes tardifs, comme les hallucinations au réveil [2, 4].

L'élimination se fait par voie urinaire, majoritairement sous forme inactive chez le chien. Par contre chez le chat, la molécule ne subit pas de métabolisation hépatique et est excrétée par voie urinaire sous forme active.

La Clairance totale d'élimination plasmatique de la kétamine est de l'ordre de 32,2 ml/min/kg, et celle de la Norkétamine de 89,4 ml/min/kg [11], ces valeurs variant légèrement selon les études. Il faut toutefois remarquer selon plusieurs études effectuées sur des rongeurs, des chiens, ou des humains que la Clairance d'élimination du composé S(+) kétamine serait 35% plus élevée que celle du composé R(-). Ceci serait dû à une N-déméthylation hépatique plus intense du S(+) que du R(-) [15].

### **3. Pharmacodynamie :**

La neuropharmacologie de la kétamine apparaît complexe en raison des nombreuses interactions avec des sites de liaison différents. Le principal site de liaison est le récepteur glutamatergique NMDA. Elle agit aussi au niveau des récepteurs glutamatergiques non NMDA, des récepteurs cholinergiques, opioïdes et monoaminergiques. De plus, des interactions avec des canaux ioniques voltage-dépendants tels que les canaux à Na et Ca L-type ont été décrits.

#### **3. 1. Action sur les récepteurs au Glutamate :**

Le Glutamate est le neurotransmetteur excitateur le plus abondant du SNC [3]. Il participe aux mécanismes de mémorisation, de croissance neuronale et de plasticité synaptique mais aussi aux processus pathologiques tels que l'hyperalgésie, l'épilepsie et certaines maladies neurodégénératives.

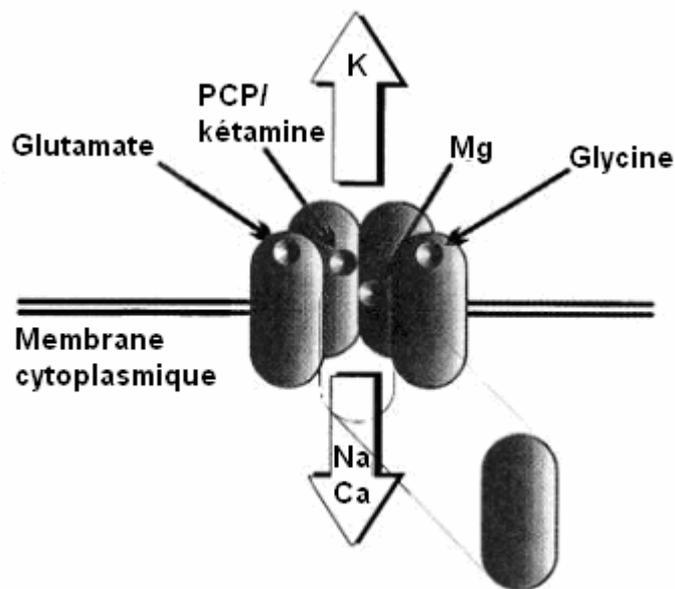
Le Glutamate active plusieurs classes de récepteurs. Certains sont dits ionotropiques: ce sont des récepteurs-canaux cationiques activés par un ligand. D'autres sont couplés à une protéine G et ainsi appelés récepteurs métabotropiques.

Ces récepteurs glutamatergiques sont présents sur pratiquement toutes les cellules du SNC, et plus particulièrement sur les neurones et les cellules gliales impliqués dans la nociception [5]

### 3.1.1. Antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA :

Le récepteur N-Méthyl-D-Aspartate est un multimère hétéromérique activé par le Glutamate. Le canal est hautement perméable aux ions  $\text{Ca}^{2+}$  et dans une moindre mesure aux ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$ . Son activation implique obligatoirement la liaison simultanée d'une molécule de Glycine sur un site distinct. Par contre, il est bloqué par l'ion Magnésium  $\text{Mg}^{2+}$  de manière voltage-dépendante : au potentiel membranaire de repos, les ions extracellulaires  $\text{Mg}^{2+}$  obstruent le canal [5]. Entre autres fonctions, les récepteurs NMDA sont impliqués dans le phénomène de « wind up » qui joue un rôle majeur dans le développement d'une douleur chronique.

Le récepteur NMDA est composé de cinq sous-unités protéiques formant un canal ionique central perméable aux ions  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$ . Les sites de liaison pour l'agoniste Glutamate et le co-agoniste obligatoire Glycine sont indiqués sur la Figure 5. Les antagonistes compétitifs du Glutamate et de la Glycine se lient sur ces sites. Il existe à l'intérieur du canal des sites de liaison de la Kétamine et de l'ion  $\text{Mg}^{2+}$  qui tous les deux bloquent le fonctionnement du récepteur NMDA de manière non compétitive.



**PCP** = Phencyclidine

**Figure 5:** Diagramme schématisé de la structure moléculaire du complexe Récepteur canal NMDA (d'après Khors et Durieux, 1998).

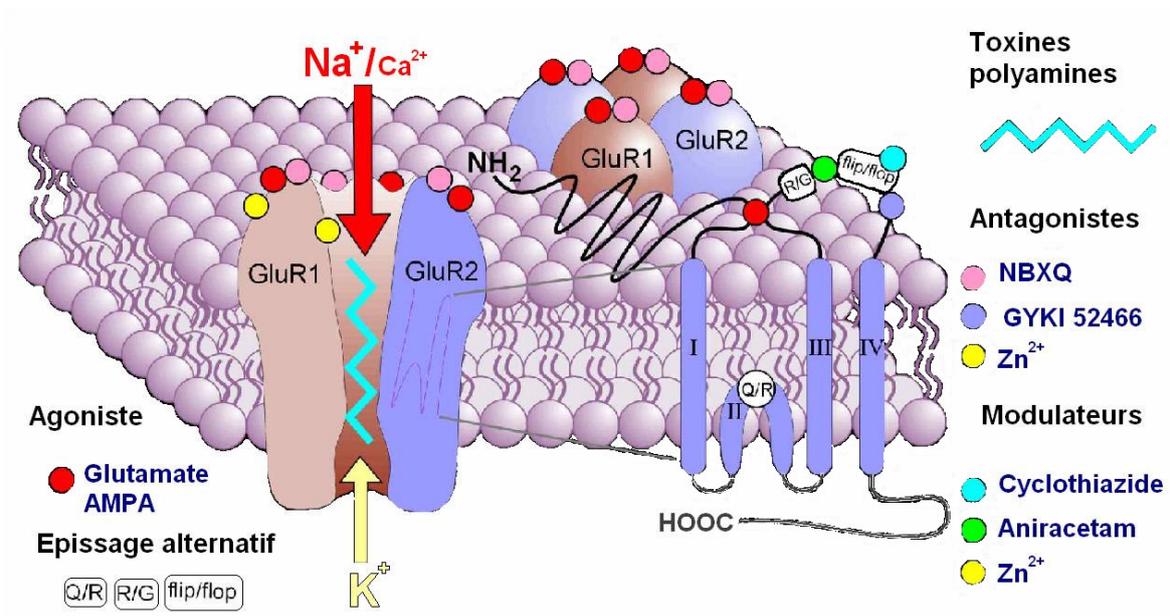
Le récepteur NMDA est le principal site d'action post-synaptique de la Kétamine. Elle entraîne ainsi une réduction de la stimulation postsynaptique par absence de dépolarisation. Elle se lie au récepteur PCP dans le canal du récepteur NMDA, et inhibe de manière non compétitive la stimulation induite par le Glutamate. Le site de liaison PCP/kétamine chevauche en partie celui de l'ion  $Mg^{2+}$ . Le blocage exercé par la Kétamine est concentration-dépendant et dépend aussi de la fréquence de stimulation du récepteur par la Kétamine. A ce sujet, l'énantiomère S(+) a une affinité 3 à 4 fois plus importante que le R(-) [3], [18].

Bien que les interactions précises entre la Kétamine et le récepteur NMDA soient encore en cours d'étude, les connaissances actuelles permettent d'affirmer que les propriétés anesthésiques et analgésiques de la Kétamine résultent au moins en partie du blocage du récepteur NMDA. Cependant il ne faut pas oublier que la Kétamine interagit aussi avec de nombreux autres systèmes récepteurs à l'origine de ses actions complexes [3].

### *3.1.2. Action sur les récepteurs au Glutamate non-NMDA :*

Les récepteurs glutamatergiques non-NMDA appartiennent à différentes classes et sont activés sélectivement par les agonistes AMPA, Quisqualate ou Kainate. De récentes études réalisées chez l'animal ont montré l'inhibition de ces récepteurs par la Kétamine [19]. Cette inhibition repose probablement sur le système Glutamate / NO / GMPc. De la même façon que pour les récepteurs NMDA, l'activation des récepteurs non-NMDA entraîne une augmentation de la synthèse de monoxyde d'azote NO. Il en découle une augmentation de la production intracellulaire de GMPc. Le blocage de ces récepteurs par la Kétamine conduit à une inhibition de la synthèse de NO. Cette transduction intracellulaire pourrait en partie expliquer les effets neuroprotecteurs, l'activation du système nerveux sympathique ainsi que les propriétés analgésiques de la kétamine [3].

Les récepteurs AMPA sont composés de quatre sous-unités homologues (GluR1-4) qui s'assemblent en tétramères hétéromériques variables (Figure 6) [20].



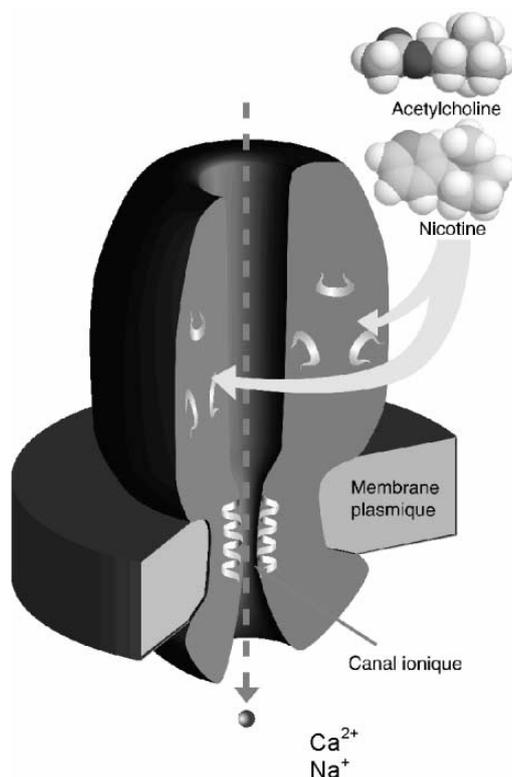
**Figure 6 :** Structure moléculaire d'un récepteur AMPA (D'après Parsons [21])

### 3. 2. Antagoniste des récepteurs cholinergiques :

Les récepteurs cholinergiques nicotiques et muscariniques sont aussi influencés par la kétamine. A dose classique, la libération d'acétylcholine induite par les récepteurs NMDA apparaît inhibée par la kétamine. Cette inhibition cholinergique centrale de la kétamine semble impliquée dans certains effets indésirables comme la tachycardie [3].

#### 3.2.1. Action sur les récepteurs nicotiques :

Bien que les conséquences cliniques ne soient pas perceptibles, la kétamine possède une action inhibitrice postsynaptique sur les récepteurs nicotiques des muscles striés squelettiques. En effet, cliniquement par action centrale, la kétamine majore le tonus musculaire, ce qui masque l'inhibition périphérique [3].



**Figure 7 :** Représentation de la structure en 3D d'un récepteur nicotinique (D'après [22])

### 3.2.2. Action sur les récepteurs muscariniques :

L'action de la kétamine sur les récepteurs muscariniques apparaît encore mal comprise. En effet, la kétamine entraîne des symptômes anticholinergiques (délire post-anesthésique, bronchodilatation, action sympathomimétique), et l'anesthésie qu'elle induit reste antagonisée par des anticholinestérases. Ainsi, bien que cela n'ait pas été objectivé directement, la kétamine semble avoir une action antagoniste sur les récepteurs muscariniques [18].

L'énantiomère S(+) montre une affinité pour ces récepteurs deux fois plus importante que le composé R(-) [2,6]. Cette affinité pour les récepteurs cholinergiques reste cependant dix à vingt fois plus faible que pour les récepteurs NMDA [3].

### 3. 3. Agoniste des récepteurs opioïdes $\mu$ et $\kappa$ :

Les récepteurs opioïdes font partie de la classe des récepteurs couplés à des protéines G. La Kétamine possède une action agoniste après fixation sur ces récepteurs. Cependant, cet effet pharmacologique jouerait un rôle mineur dans les effets analgésiques de la kétamine.

L'interaction de la Kétamine avec les récepteurs  $\kappa$  expliquerait certains de ses effets indésirables. En effet les  $\kappa$ -agonistes induisent les mêmes effets.

La kétamine interagit avec les différents récepteurs opioïdes selon un ordre de potentialité: affinité pour  $\mu$  > affinité pour  $\kappa$  > affinité pour  $\delta$ . L'énantiomère S(+) de la kétamine se lie aux récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$  avec une affinité approximativement deux à quatre fois plus forte que le R(-) [18].

Néanmoins, l'affinité de la kétamine pour ces récepteurs reste dix ( $\mu$ ) à vingt ( $\kappa$ ) fois moins importante que pour les récepteurs NMDA. L'intérêt clinique de cet effet agoniste reste donc relativement minime. Certaines études ont démontré que la naloxone, antagoniste opioïde non sélectif, n'antagonise pas les effets analgésiques induits par la kétamine [23]. Une étude réalisée *in vitro* chez l'animal a cependant montré que les contractions de la musculature lisse du côlon induites par la Kétamine seraient antagonisées par la naloxone [3, 24].

Les interactions de la kétamine avec les récepteurs opioïdes restent complexes. Certaines études ont suggéré que la kétamine serait  $\mu$ -antagoniste et  $\kappa$ -agoniste [23, 25]: en effet, des micro-injections de kétamine dans la région grise périaqueducule de l'encéphale chez le rat antagonisent les effets analgésiques de la morphine. Or, cette région encéphalique contient essentiellement des récepteurs  $\mu$ -opioïdes. Ceci signifie que les effets analgésiques de la kétamine ne résulteraient pas de son interaction directe avec les récepteurs  $\mu$  du SNC [18].

#### 3. 4. Action sur les récepteurs monoaminergiques:

##### 3.4.1. *Action sur les récepteurs Noradrénergiques :*

L'énantiomère R(-)kétamine inhibe le recyclage neuronal de la noradrénaline, et de manière complémentaire l'isomère S(+) inhibe le recyclage extra neuronal. Cet effet prolonge la réponse synaptique résultant de la libération de noradrénaline et augmente son temps de  $\frac{1}{2}$  vie dans la fente synaptique. Il s'en suit une majoration de ses concentrations plasmatiques dans la circulation sanguine systémique [3].

##### 3.4.2. *Action sur les récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques :*

De la même façon la kétamine inhibe le recyclage de la sérotonine et de la dopamine et augmente leurs temps de  $\frac{1}{2}$  vie. La kétamine augmente donc l'activité dopaminergique centrale. Ce mécanisme expliquerait ainsi ses effets émétisants [3].

Le maléate de méthysergide, un antagoniste de la sérotonine utilisé en médecine humaine comme antimigraineux, antagonise l'analgésie induite par la kétamine par voie intrathécale. Cette observation suggère que l'action analgésique de la kétamine puisse au moins partiellement reposer sur des mécanismes sérotoninergiques.

Globalement, si l'influence de la kétamine sur les transmissions monoaminergiques est assez bien documentée, son rôle dans les effets cliniques observés reste encore à préciser.

### 3. 5. Inhibition générale des courants sodique, calcique et potassique :

L'inhibition des canaux sodiques voltage-dépendants procure à la kétamine un effet anesthésique local. Bien que modeste, cet effet anesthésique local est attesté par de nombreuses études fondamentales et cliniques menées tant chez l'homme que chez l'animal [2,6].

L'influence de la kétamine sur les canaux calciques voltage-dépendants requiert de plus amples études afin d'être précisée. Un blocage non compétitif de ces canaux (de la même manière que les récepteurs NMDA) est envisagé. Ce blocage permettrait de comprendre les effets de la kétamine observés sur les muscles lisses de la trachée (étude chez le Porc [26]), et le myocarde (étude chez le Cochon d'Inde [27]) [18]. Il serait aussi responsable d'une vasodilatation cérébrale [3].

Le récepteur NMDA est le principal site d'action post-synaptique de la Kétamine. Les connaissances actuelles permettent d'affirmer que les propriétés anesthésiques et analgésiques de la Kétamine résultent au moins en partie du blocage de ce récepteur. Mais la Kétamine interagit aussi avec de nombreux autres systèmes récepteurs à l'origine de ses actions complexes. La transduction intracellulaire découlant de son action sur les récepteurs au Glutamate non-NMDA pourrait en partie expliquer ses effets neuroprotecteurs, son activation du système nerveux sympathique ainsi que ses propriétés analgésiques. Son action inhibitrice cholinergique centrale semble impliquée dans certains de ses effets indésirables comme la tachycardie. La kétamine augmente de plus l'activité dopaminergique centrale, ce qui expliquerait ses effets émétisants. L'action analgésique de la kétamine pourrait enfin au moins partiellement reposer sur des mécanismes sérotoninergiques.

#### **4. Voies d'administration :**

Grâce à ses propriétés physico-chimiques à la fois hydro et liposolubles, la kétamine peut être administrée par de nombreuses voies ( intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, rectale, orale, intra-nasale et épidurale) [1].

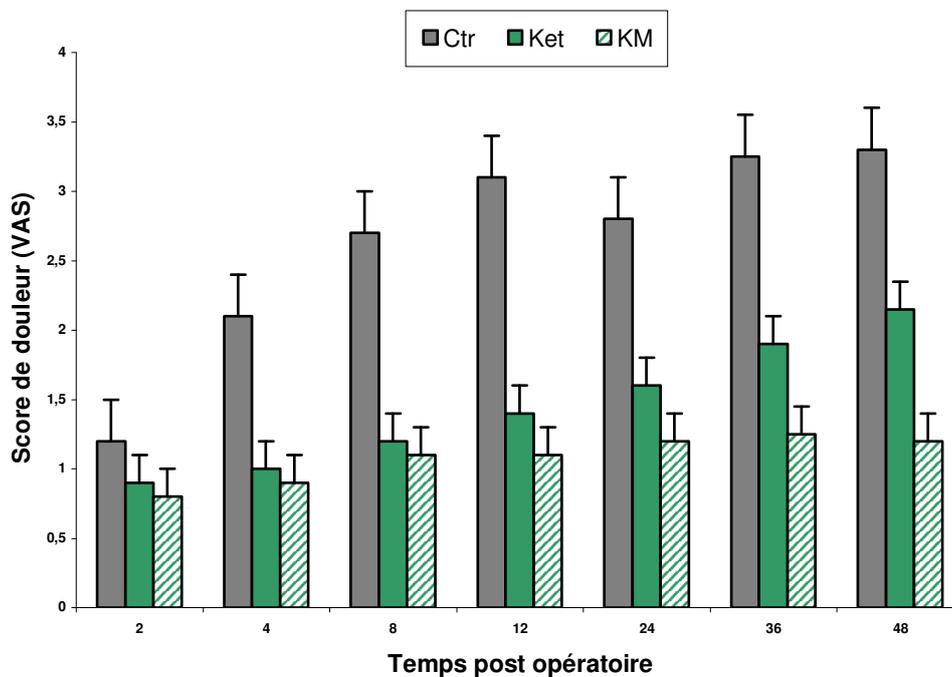
Après une injection intraveineuse, la biodisponibilité est de 90% mais après administration orale ou rectale, elle n'est que de 16%. Les effets apparaissent après un délai d'une à cinq minutes pour une injection intraveineuse et de quinze à trente minutes pour une administration orale. Le pic de concentration plasmatique obtenu après administration orale ne représente qu'un cinquième de celui obtenu après administration parentérale. Ces différences sont dues à une absorption gastro-intestinale incomplète et à un effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique [1]. Après une administration orale de kétamine, la concentration obtenue en norkétamine est trois fois plus importante que pour une injection intraveineuse. Cette différence aurait un rôle significatif dans l'effet analgésique de la kétamine administrée par voie orale [1].

La kétamine peut aussi être administrée par voie épidurale, seule ou associée à des anesthésiques locaux ou des morphiniques. Elle se lie aux récepteurs NMDA de la corne dorsale de la moëlle épinière, bloque la conduction axonale et prolonge l'analgésie [1, 28]. La finalité principale de cette administration péridurale est d'obtenir une concentration optimale dans le LCR (Liquide CéphaloRachidien) conjointement à une concentration plasmatique minimale [29]. De nombreuses études cliniques ont démontré la pertinence de l'effet analgésique de la kétamine par voie péridurale. Wang, Xie et al. ont en outre montré que l'association d'une benzodiazépine (midazolam), inhibiteur du GABA, à la kétamine par voie péridurale offre un meilleur confort analgésique au patient (Figure 8), et augmente la concentration locale ainsi que le temps de demi-vie de la kétamine [30]. De nombreuses associations médicamenteuses ont été proposées avec la kétamine par voie péridurale. L'ajout d'un morphinique permet d'obtenir une synergie analgésique et de diminuer les doses de chacun [29]. Le seul morphinique pour lequel cette association est contre-indiquée est la pethidine. Amarpal et al. ont en effet montré que chez le chien, la pethidine inhiberait de manière compétitive l'action  $\mu$ -agoniste et l'action antagoniste NMDA de la kétamine [31].

L'intérêt potentiel de la voie péridurale résulte en outre du faible nombre d'effets indésirables observés. Acosta et al., dans leur étude consacrée à l'administration péridurale d'une association de S(+)-kétamine et de morphine chez des chiennes subissant une ovariectomie, n'ont seulement noté que quelques cas de salivation peu intenses [29]. Dans une autre étude, ces mêmes auteurs ont recherché de possibles modifications

histologiques et ultrastructurales des méninges de chien après des injections périurales répétées de S(+)-kétamine (5%, 1mg/kg, deux fois par jour pendant dix jours). Aucun signe d'altération clinique ou neurologique n'a été observé. Aucun signe d'inflammation, de phagocytose ou de dégénérescence n'a été mis en évidence sur les préparations de méninges. De même, ils n'ont noté aucun signe d'atrophie, de compression, ou de démyélinisation dans la région des ganglions des racines dorsales ou de la moelle autour de l'arachnoïde [32].

Les études animales évaluant la possible neurotoxicité de la kétamine concluent généralement à son innocuité. Seuls quelques cas de neurotoxicité ont été rapportés après une administration périurale [33]. Cependant, l'imputabilité de la kétamine per se dans ces effets n'apparaît pas clairement. Le chlorobutanol utilisé comme excipient de la préparation médicamenteuse injectable pourrait être à l'origine de cette neurotoxicité [1, 30].



**Figure 8 :** Scores de douleur moyens (VAS : Visual Analog Scale) durant les 48 heures postopératoires suivant une gastrectomie chez l'Homme. Les scores de douleur VAS des groupes recevant de la kétamine seule (Ket) et associée à du Midazolam (KM) sont significativement plus faibles que ceux du groupe contrôle (Ctr: sérum physiologique)  
(d'après Wang et al, 2006)

De Kock et al, Xie et al, et Aida et al ont évalué la voie d'administration offrant le plus d'effets bénéfiques pour la kétamine [34-36]. Ils concluent que la voie intraveineuse en perfusion continue est le mode d'administration de choix pour une analgésie multimodale [37].

## 5. Effets non recherchés :

### 5. 1. Proconvulsivant/Anticonvulsivant ?

Différentes études ont montré des effets pro-convulsivants de la kétamine [38]. D'autres en ont au contraire souligné une action anti-convulsivante [5, 39-43]. Ces effets restent incertains et mal évalués. D'un point de vue pratique, il apparaît préférable d'éviter l'usage de la kétamine chez des patients atteints d'épilepsie ou ayant un historique de psychose [1].

Cependant, un nombre croissant d'études montre des résultats en faveur d'une action neuroprotectrice de la kétamine et parallèlement à cela, un effet anticonvulsivant [5], [40, 43].

Freitas et al. ont étudié les effets de différentes molécules dont la kétamine sur des convulsions et un *status epilepticus* induits par pilocarpine chez le rat. Il ressort de leurs résultats que les agonistes NMDA entraînent une augmentation du nombre de convulsions induites par la pilocarpine ainsi que le taux de mortalité. Par contre, en tant qu'antagoniste NMDA, la kétamine diminue le nombre d'animaux convulsant à la pilocarpine et augmente le taux de survie [40].

Actuellement les résultats de la recherche tendent à infirmer l'action proconvulsivante de la kétamine, et feraient plutôt émerger un effet anticonvulsivant. D'autres études semblent néanmoins nécessaires, notamment chez les carnivores domestiques pour revenir sur la précaution historiquement émise concernant l'usage de la kétamine chez les animaux en convulsion.

### 5. 2. Passage trans-placentaire :

Chez l'animal, la kétamine augmente légèrement le débit sanguin utérin et induit des modifications cardiovasculaires, respiratoires et acidobasiques qui ne semblent pas cliniquement significatives chez le fœtus [44]. A des doses inférieures à 1mg/kg, la kétamine ne modifie pas le score d'Apgar, les tests comportementaux, et les gaz du sang (pH, PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>) du nouveau-né [45].

La kétamine traverse donc la barrière placentaire. Utilisée dans le cadre d'une césarienne il est possible d'observer un état d'anesthésie partielle sur les nouveaux-nés [1]. Deux études réalisées par P. Moon et al. ont montré que, bien que la réanimation des nouveaux-nés après une césarienne dont le protocole anesthésique contient de la kétamine soit plus longue, la mortalité périnatale n'apparaît pas majorée [46, 47].

### 5. 3. Lors d'hyperthyroïdie :

Il a été rapporté que la kétamine puisse être à l'origine d'une hypertension systémique et pulmonaire et d'une tachycardie supraventriculaire chez des patients atteints d'hyperthyroïdie ou recevant de la thyroxine. Bien que cette interaction reste mal comprise, elle est encore actuellement à l'origine d'une contre indication signalée dans le dossier d'AMM de la molécule [1].

La kétamine montre à l'heure actuelle des effets plutôt anti- que pro-convulsivants. D'autres études sont toutefois nécessaires chez les carnivores domestiques pour infirmer la précaution historiquement émise quant à l'usage de la kétamine chez les animaux en convulsion. Bien qu'elle traverse la barrière placentaire, son action sur les nouveaux nés lors de césarienne ne majore pas le taux de mortalité périnatale. Enfin, son utilisation reste actuellement contre-indiquée chez les patients atteints d'hyperthyroïdie.



# **PARTIE II**

## **Kétamine et Analgésie**



Malgré un réel intérêt porté récemment à la gestion de la douleur postopératoire chez l'animal, l'analgésie périopératoire demeure encore un des challenges cliniques de la médecine vétérinaire actuelle. Les deux classes de médicaments les plus souvent utilisées chez le chien dans le cadre d'une analgésie périopératoire sont les opioïdes (morphine, oxymorphone, fentanyl, butorphanol) et les AINS (Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien : carprofène, ketoprofène, meloxicam, acide tolfénamique, ...). Chacune de ces classes médicamenteuses présente cependant des effets indésirables plus ou moins sévères comme la dysphorie, la constipation, les vomissements, la dépression respiratoire (opioïdes), ou une toxicité gastro-intestinale et rénale (AINS). Cette iatrogénie potentielle peut dans certaines circonstances limiter leur utilisation lors de douleur postopératoire [48].

L'utilisation de la kétamine en tant que co-analgésique a déjà été décrite lors de brûlures importantes [3]. Par la suite, il a aussi été établi que l'usage de doses élevées, mais néanmoins sub-anesthésiques de kétamine permettait une bonne action co-analgésique pour des actes tels que les changements de pansements, l'extraction de victimes sur les sites d'accidents et leur transport.

Plus récemment, l'usage de très faibles doses de kétamine (administrées en perfusion ou bolus) dans le cadre d'une analgésie multimodale est devenu plus courant et permet d'obtenir une meilleure analgésie sur des douleurs aiguë ou chronique [49].

## **1. Physiopathologie de la douleur :**

D'après l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP), la douleur est définie comme étant une « expérience sensorielle et/ou émotionnelle désagréable causée par une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, qui provoque des réactions motrices et végétatives protectrices conduisant à la modification du comportement spécifique de l'individu ». Initialement protectrice, la douleur « symptôme » peut, si les phénomènes algiques persistent ou s'amplifient, devenir un syndrome.

Ces rappels soulignent la multiplicité des composantes psycho-sensorielles intervenant dans la sensation douloureuse [50]:

- composante sensorielle dite sensori-discriminative qui permet de détecter le stimulus et d'en analyser l'intensité.
- composante affective émotionnelle qui exprime le caractère pénible.
- composante cognitive qui affecte d'autres systèmes tels l'attention, l'anticipation, la mémoire.

- composante comportementale de mise en jeu de réactions motrices, verbales, végétatives.

### 1. 1. La douleur aiguë ou douleur « symptôme » :

Sur le plan neurophysiologique, la douleur aiguë est un symptôme résultant d'un traumatisme tissulaire plus ou moins important ou d'une affection associée à une stimulation des nocicepteurs. Initialement, la douleur aiguë constitue un signal d'alarme ou de protection de l'organisme [51]. Cependant, lors de dégâts tissulaires intenses ou prolongés, ce phénomène protecteur devient la source d'une pathogénie complexe aboutissant à l'amplification et/ou à la prolongation de la sensation douloureuse.

### 1. 2. La douleur chronique ou douleur « syndrome » :

La douleur chronique est un syndrome qui regroupe divers mécanismes physiopathologiques et une réponse parfois imprévisible aux analgésiques conventionnels. La classification clinique et le diagnostic de la douleur chronique restent controversés et souvent mal définis en médecine vétérinaire. Bien que la douleur chronique ait souvent été classée en fonction de la maladie ou des symptômes associés, aucune de ces classifications ne prédit de manière sûre la réponse thérapeutique [52].

La douleur est une douleur qui dure depuis plus de six mois. Elle altère le comportement et peut être considérée comme une maladie. Dans un contexte postopératoire, son origine est généralement neurogène [51].

Les mécanismes d'une douleur chronique peuvent être [53]:

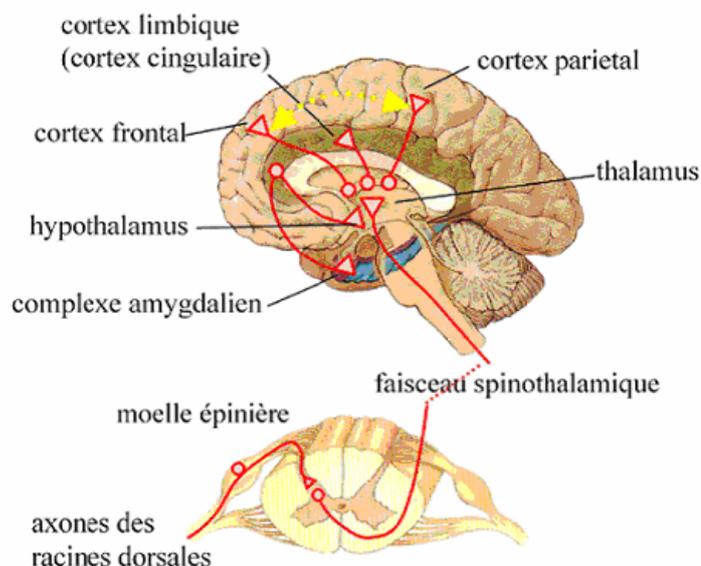
- un excès de nociception, comme dans le cas de douleur post-traumatique, post-opératoire, dentaire, rhumatismale, cancéreuse... .
- neuropathiques, c'est-à-dire secondaires à une lésion du SNC (ischémique, lésionnelle), ou du SNP (Système Nerveux Périphérique) (métabolique, tumorale, infectieuse, traumatique, iatrogène (anticancéreux...)).
- sine materia, pour laquelle il n'y a pas de cause apparente, patente.

### 1. 3. Les voies de la douleur :

La nociception est un phénomène dit sensori-discriminatif qui permet à l'individu de percevoir des stimuli péjoratifs pour l'organisme et d'y répondre. C'est donc un mécanisme de défense de l'intégrité de l'organisme [50, 53]. On parle de « douleur signal »: elle est immédiate, fugace, de durée limitée, et entraîne des réactions réflexes [53]. La douleur quant à elle, est la sensation désagréable qui correspond à la nociception et qui, en se prolongeant, est l'expression d'un processus pathologique du système nerveux [50].

#### 1.3.1. Cheminement du message nociceptif :

Les fibres afférentes sont présentes dans tout l'organisme. Elles véhiculent le signal douloureux de la périphérie vers les centres nerveux. Elles débutent par des nocicepteurs activables et aboutissent dans la corne dorsale de la moelle épinière ou dans le noyau du trijumeau pour la tête et le cou. A ces deux niveaux se fait le premier relais synaptique. Après ce relais, les fibres nerveuses amènent l'influx par les voies ascendantes jusqu'au cortex, permettant l'intégration et la perception de la douleur [53].



**Figure 9 :** Représentation schématique des voies de la douleur (d'après Valat [51])

Au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, il existe une communication avec la corne ventrale constituée de motoneurons  $\alpha$  dont l'activation entraîne une réponse musculaire réflexe (réaction de retrait par exemple).

Au cours de sa transmission, le message subit une régulation dite segmentaire au niveau de la moelle épinière. Ce contrôle s'effectue dès le premier relais synaptique. Les fibres myélinisées  $A\alpha$  et  $A\beta$  y participent. Il existe également des contrôles venant de l'étage supraspinal, on parle de contrôles suprasegmentaires. Ils peuvent s'exercer au niveau de la moelle épinière par l'intermédiaire de voies bulbospinales dites descendantes ou au niveau de structures supraspinales (thalamus...).

Ce réseau est un système vivant, dynamique et modulable. Sa fonctionnalité dépend de différents facteurs (attention, expériences douloureuses antérieures, personnalité, états pathologiques...) [53].

### 1.3.2. Les nocicepteurs :

Les nocicepteurs sont des structures non histologiquement identifiées correspondant à la terminaison des fibres  $A\delta$  et C [53].

Les fibres  $A\alpha$  et  $A\beta$  n'ont, à l'état normal, pas la capacité de percevoir un message douloureux [53].

#### a. Les fibres C :

Les fibres C sont amyéliniques. Elles conduisent donc l'information de manière très lente. Suite à leur stimulation, la réponse est tardive, durable dans le temps, diffuse et donne une sensation de type brûlure.

Les fibres C sont majoritaires et distribuées largement aux niveaux cutané, articulaire, musculaire et viscéral. Les nocicepteurs de type C sont donc dominants notamment dans la sensibilité cutané-musculaire : ils forment 60 à 90 % des fibres cutanées et presque 100 % des fibres viscérales.

Ces fibres sont de plus dites polymodales. Elles répondent à plusieurs modes élémentaires de stimulation : mécanique, chimique, thermique. Elles sont aussi capables de capter des informations non nociceptives (Figure 10).

Les nocicepteurs C sont de 2 types :

- Peptidergique : la terminaison des fibres C présente deux types de peptides, la substance P et le CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide). Ils peuvent être libérés à la périphérie pour participer à l'inflammation. L'inflammation neurogène est à la base de la physiopathologie du syndrome du colon irritable et de l'asthme (présence de fibres C non nociceptives dans l'appareil bronchique).

- Non peptidergique : ils ne renferment ni substance P, ni CGRP. Ils peuvent être excités par de nombreux facteurs notamment de l'inflammation. Certains de ces nocicepteurs sont de nature sympathique [53].

b. Les fibres A $\delta$  :

Les fibres A $\delta$  sont finement myélinisées et donc plus épaisses que les fibres C. De ce fait, elles entraînent une réponse plus rapide, fugace et aiguë, provoquant une sensation de type piqûre. Elles sont moins nombreuses que les fibres C.

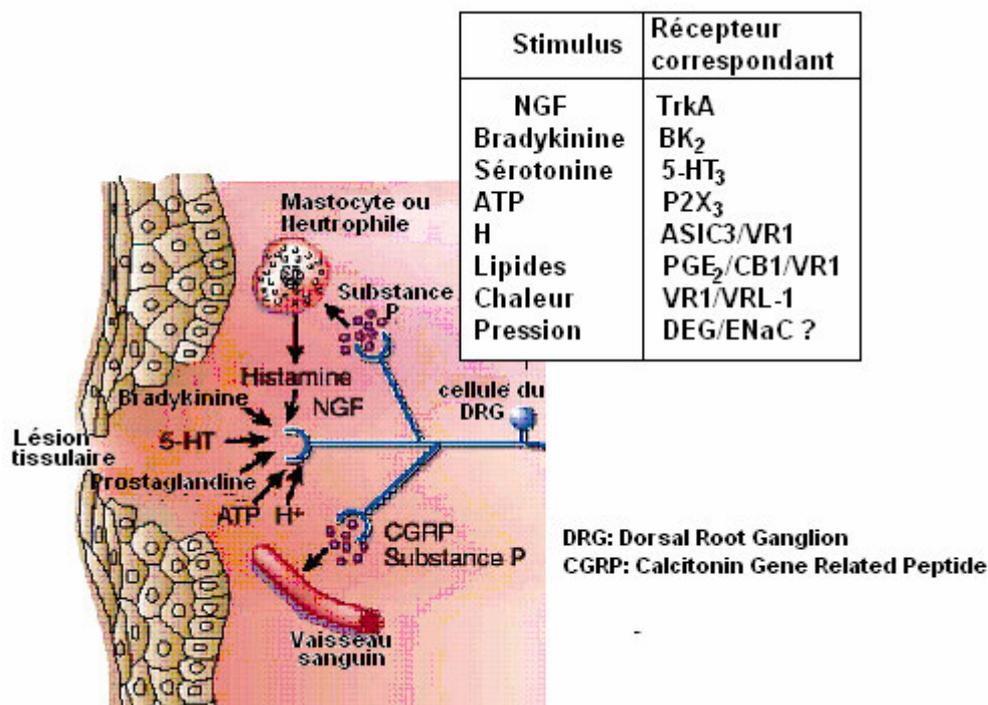
Les fibres A $\delta$  sont aussi polymodales : elles répondent aux stimulations mécaniques et au froid (Figure 10) [53].

Axones primaires afférents		Seuil thermique
	<b>Fibres A<math>\alpha</math> et A<math>\beta</math></b> Myélinisé Large diamètre Proprioception, touché	Aucun
	<b>Fibre A<math>\delta</math></b> Peu myélinisé Diamètre moyen Nociception (mécanique, thermique, chimique)	- 53°C Type I - 43°C Type II
	<b>Fibre C</b> Non myélinisé Petit diamètre Températures douces, démangeaisons nociception (mécanique, thermique, chimique)	- 43°C

**Figure 10** : Caractéristiques des différents types de fibres nerveuses ascendantes (D'après Beaulieu, 2006).

c. Activation des nocicepteurs :

Les nocicepteurs sont des récepteurs sensoriels permettant le passage d'une énergie physique à un influx nerveux par un phénomène de transduction. L'activation physiologique de ces nocicepteurs met en jeu des protéines présentes dans les terminaisons des fibres afférentes (Substance P, CGRP,...) et spécifiquement activées par des stimuli physiques élémentaires (thermique, mécanique, chimique).



**Figure 11:** Représentation des différents facteurs de sensibilisation des nocicepteurs à la suite d'une lésion tissulaire (d'après Julius et Basbaum, 2001).

Les stimuli activent les protéines, ce qui génère un potentiel d'action (PA) au sein des fibres qui le transmettent. Par exemple, dans la douleur inflammatoire, on observe une diminution du pH cellulaire à l'origine de l'activation des canaux ASIC (nocicepteurs chimiques).

### 1.3.3. Transmission du message nociceptif dans la Moelle Epinière:

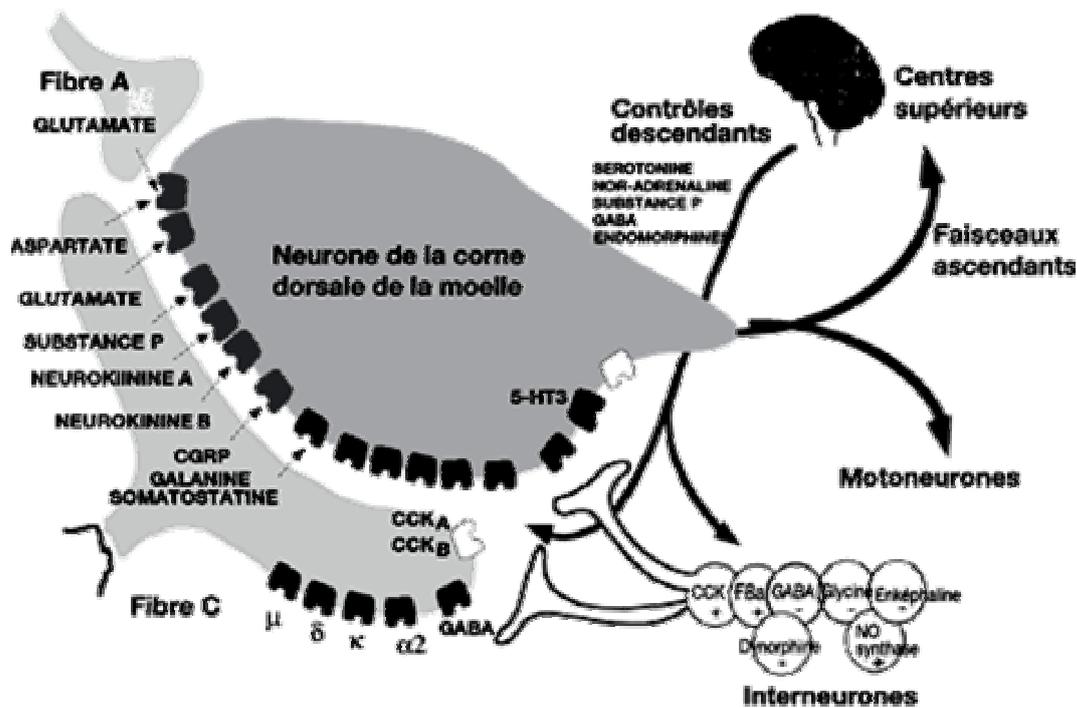
Les fibres A $\delta$  et C aboutissent dans la moelle épinière au niveau de différentes zones mais surtout dans les couches superficielles de la corne dorsale. Qu'elles soient cutanées, viscérales ou musculaires, les fibres A $\delta$  et C se distribuent dans les couches superficielles de la corne dorsale de la moelle mais aussi dans des couches plus profondes, notamment pour le contingent de fibres viscérales [53].

Il existe une convergence viscéro-somatique (somatique = cutané et musculaire). On parle alors de douleur projetée lorsque celle-ci est ressentie sur un segment cutané mais déclenchée au niveau d'un viscère. Les affections des organes internes s'accompagnent souvent de douleurs localisées à la surface du corps [51].

### 1.3.4. Les neurones spinaux :

Il existe 3 types de neurones spinaux dans la corne postérieure [53] (Figure 12):

- les neurones de projection supra-spinale (ou neurones de second ordre ou 2<sup>èmes</sup> neurones) : ils reçoivent les influx des fibres A $\delta$  et C avec lesquels ils établissent une synapse et sont à l'origine des voies ascendantes. Il en existe 2 types :
  - les neurones nociceptifs spécifiques qui ne répondent qu'à des stimulations d'origine mécanique ou thermique dont l'intensité est potentiellement douloureuse.
  - les neurones nociceptifs non spécifiques (ou neurones de convergence ou neurones à large gamme dynamique («WDR : Wide Dynamic Range »)) qui reçoivent des afférences des fibres A $\delta$  et C mais aussi des fibres non nociceptives de type A $\beta$ . Ces neurones sont ainsi qualifiés « à large gamme dynamique » et répondent à des stimulations dont l'intensité varie de non nociceptive à nociceptive [50].
- les interneurones : ils jouent un rôle de contrôle et établissent des connexions avec des motoneurones.
- les neurones propriospinaux : ils émettent des projections sur un autre étage médullaire (autre myélomère).



**Figure 12 :** Représentation schématique des différents types de neurones spinaux et des synapses mises en jeu dans la transmission spinale et jusqu'aux centres supérieurs du message nerveux nociceptif (d'après Chauvin, 2006).

### 1.3.5. Transmission spinale :

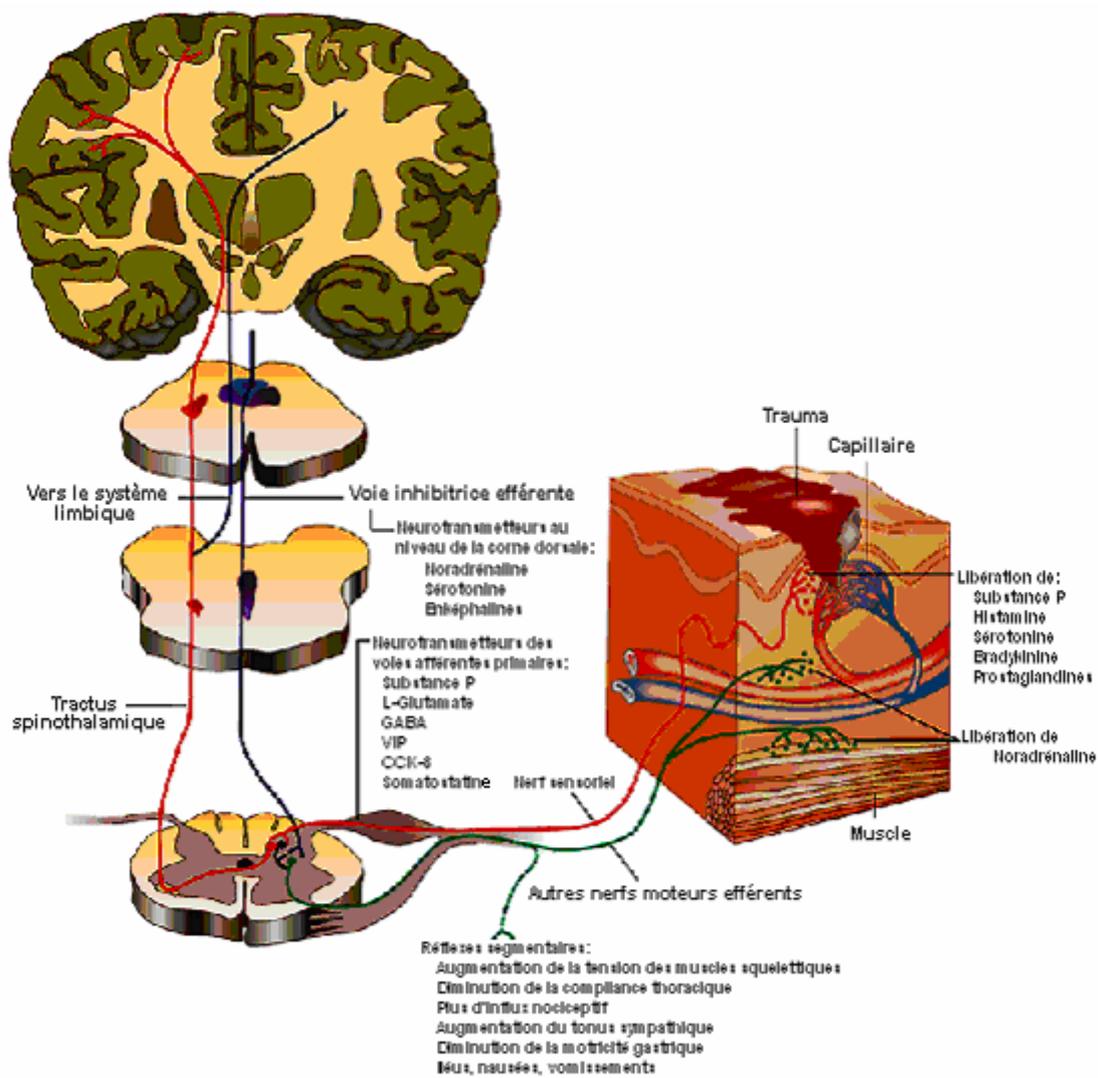
La mobilisation de l'influx dans les fibres afférentes primaires fait intervenir le  $Ca^{2+}$  qui entre au niveau de la terminaison synaptique. Ceci provoque alors l'exocytose des vésicules synaptiques et la libération dans la fente synaptique de médiateurs de la nociception comme les Acides Aminés Excitateurs (Glutamate et Aspartate) et certains peptides (substance P, CGRP).

Les acides aminés excitateurs activent le récepteur AMPA qui transmet très rapidement l'influx nerveux dans le neurone de projection. Ce récepteur permet donc la transmission physiologique rapide de l'influx nociceptif. Le récepteur NMDA a une cinétique d'activation et d'inactivation plus lente. Une stimulation douloureuse persistante permet son activation et participe ainsi au maintien de la douleur [53].

### 1.3.6. Conduction jusqu'au cortex :

Une fois la transmission spinale établie, l'influx remonte jusqu'au cortex par les voies ascendantes. Celles-ci vont de la corne dorsale de la moelle épinière au cortex par différents types de faisceaux (Figures 9 et 13):

- le faisceau spino-thalamique (après décussation des fibres nerveuses). Du thalamus partent ensuite des fibres vers trois zones du cerveau qui vont intégrer la douleur [51]:
  - le lobe frontal, où la douleur est intégrée en tant que telle.
  - la zone pariétale où elle est localisée.
  - le système mésolimbique où elle prend sa dimension de souffrance par son côté émotionnel.
  
- le faisceau spino-réticulé qui module l'impact de la douleur sur le système de vigilance et d'éveil (par exemple, la douleur peut entraîner une insomnie).
  
- il existe d'autres faisceaux à destinée d'autres centres qui participent au caractère pluridimensionnel de la douleur. Ainsi, une douleur violente peut être syncopale : elle modifie la fréquence cardiaque et la vasomotricité. Il existe donc un lien entre les systèmes neurovégétatif et nociceptif. La douleur peut aussi provoquer des perturbations affectives. Un patient souffrant de douleur chronique peut développer un syndrome dépressif. Il existe de plus une relation bidirectionnelle entre cognition (mémoire, attention...) et douleur.



**Figure 13:** Représentation schématique des voies de la douleur.

Les manifestations émotionnelles face à la douleur sont différentes d'un individu à l'autre. Cette dimension doit être prise en compte dans l'exercice quotidien. Le caractère pluridimensionnel de la douleur justifie alors une approche bio-socio-psycho-comportementale de la prise en charge de patients souffrant de douleur chronique [53].

## **2. Un agent anti-hyperalgésie / anti-allodynie :**

### 2.1. L'Hyperalgésie : définition

L'hyperalgésie est une perception douloureuse anormalement intense par rapport au stimulus douloureux (Figure 15). Elle résulte d'un abaissement du seuil de sensibilité à la douleur, d'une réponse excessive à des stimuli nociceptifs et non d'une augmentation de la réponse douloureuse [51].

La douleur post-opératoire est un phénomène physiopathologique complexe et non un simple inconfort disparaissant spontanément avec la cicatrisation de la plaie chirurgicale. En effet, si celle-ci n'est pas traitée correctement, elle sera à l'origine de conséquences morbides sur le devenir immédiat du patient (complications cardiovasculaires ou pulmonaires). Mais des conséquences à long terme comme l'installation d'une douleur chronique sont en outre à envisager [54, 55].

La douleur aiguë post-opératoire peut se diviser en deux composantes dont les mécanismes physiopathologiques et les traitements diffèrent. On parle d'une composante douloureuse « spontanée » ou Hyperalgésie Primaire et d'une composante douloureuse « provoquée » ou Hyperalgésie Secondaire [55].

#### 2.1.1. Physiopathologie de l'hyperalgésie primaire :

L'hyperalgésie primaire se définit comme une sensation douloureuse au niveau même de la lésion. Elle peut être aussi bien déclenchée par une stimulation mécanique que thermique. Ce phénomène s'explique en grande partie par une sensibilisation des nocicepteurs périphériques induite par les médiateurs de l'inflammation [6] (Figures 11, 12 et 13). Ceux-ci ont des origines très diverses : plasmatique (bradykinine...), cellulaire (histamine, sérotonine, cytokines, prostaglandines...) ou neuronale (Substance P, CGRP, Noradrénaline...). Le nombre important de ces médiateurs ainsi que la diversité de leurs récepteurs font parler de « soupe inflammatoire périphérique ». Trouver un antalgique ayant une action périphérique sur l'ensemble des récepteurs et de ce fait une efficacité optimale représente un véritable challenge thérapeutique [53].

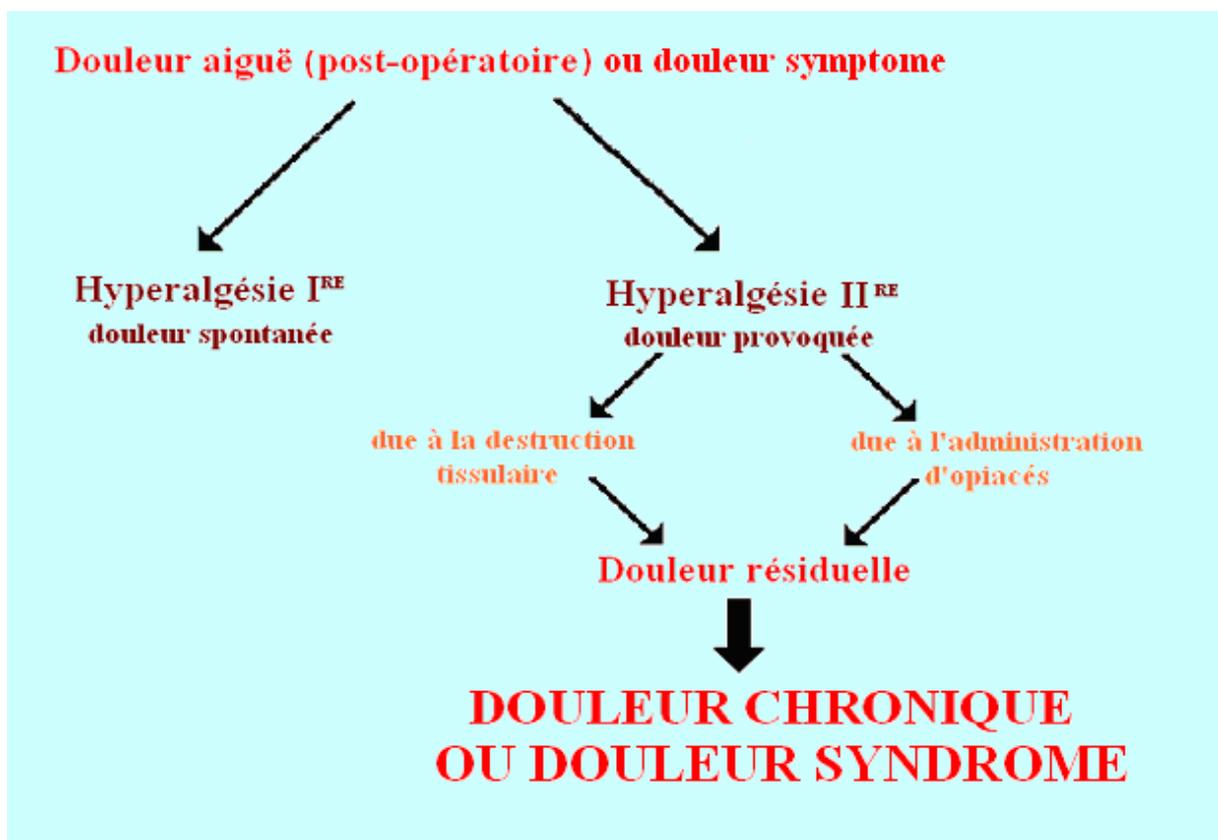
Cette réaction tissulaire est classiquement appelée sensibilisation périphérique. Elle est caractérisée par l'apparition d'une activité spontanée des nocicepteurs, une diminution de

leur seuil d'activation et une augmentation de leurs réponses aux stimulations nociceptives [6].

### 2.1.2. Physiopathologie de l'Hyperalgésie Secondaire :

L'hyperalgésie secondaire se définit comme l'extension de la sensation douloureuse au-delà de la lésion. Elle n'est sensible qu'aux stimuli mécaniques [6]. L'explication est une modification de la plasticité du SNC facilitant la perception de la douleur. En général, cette hyperalgésie secondaire disparaît lors de la cicatrisation. Mais si ce n'est pas le cas, ou du moins pas totalement, une douleur résiduelle persiste et se transforme par la suite en douleur chronique [55].

Cette hyperalgésie secondaire est induite par la destruction tissulaire ainsi que l'administration d'opiacés et la mise en place du phénomène de tolérance [55]. Quand ils sont utilisés seuls à des doses élevées pendant une période longue, les opioïdes induisent en effet une tolérance pouvant aggraver la douleur aiguë postopératoire [37].

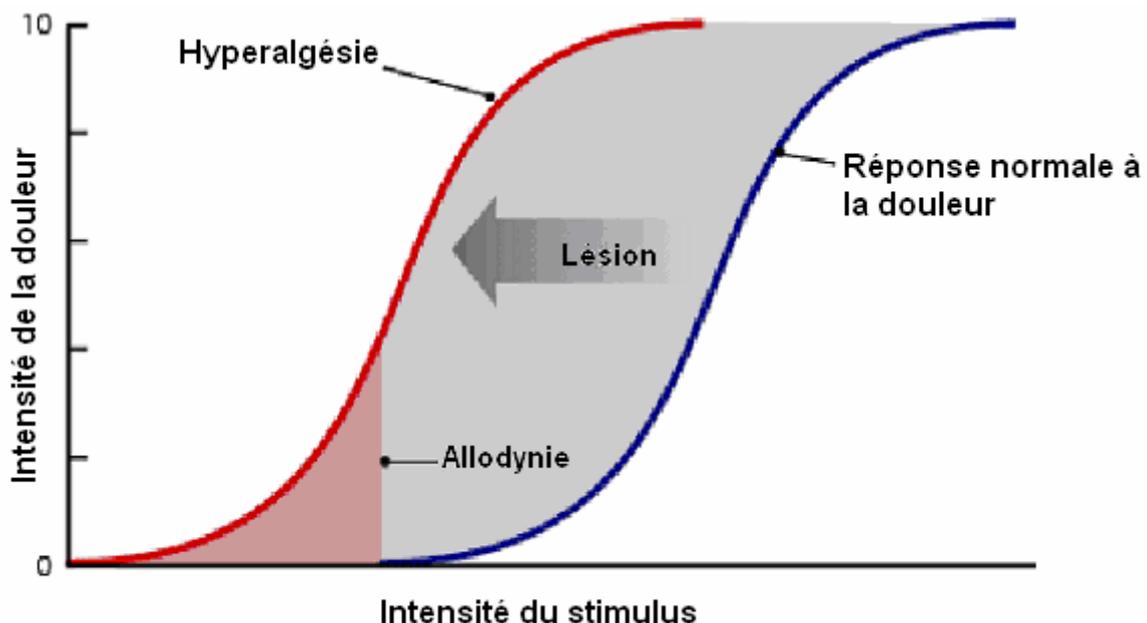


**Figure 14:** De la douleur aiguë à la douleur chronique, diagramme simplifié.

Les neurotransmetteurs excitateurs du SNC, dont le Glutamate et sa liaison aux récepteurs NMDA, sont impliqués dans la physiopathologie de l'hyperalgésie secondaire. Il a été prouvé que l'activation des récepteurs  $\mu$  par les opioïdes entraîne une augmentation non négligeable de l'efficacité du glutamate au niveau des récepteurs NMDA, d'où ce phénomène de tolérance aux opioïdes [37]. En effet, outre leur effet antinociceptif, les morphiniques peuvent être prohyperalgésiants en phosphorylant le récepteur NMDA via l'activation d'une protéine kinase C de type  $\gamma$ , le rendant ainsi plus sensible au glutamate. Il s'agit d'un mécanisme dose-dépendant. Il rend compte des phénomènes de tolérance aiguë morphinique rapportés dans différentes études [50]. Des études expérimentales et cliniques ont clairement démontré que la Kétamine à faible dose permet de lutter d'une part contre l'hyperalgésie secondaire due au délabrement tissulaire et d'autre part avec une grande efficacité contre celle induite par les opiacés [55].

## 2. 2. L'Allodynie : définition.

L'allodynie est une perception de la douleur provoquée par un stimulus normalement non nociceptif (Figure 15) [56]. Elle peut être thermique (au froid ou au chaud) ou mécanique (dynamique ou statique).



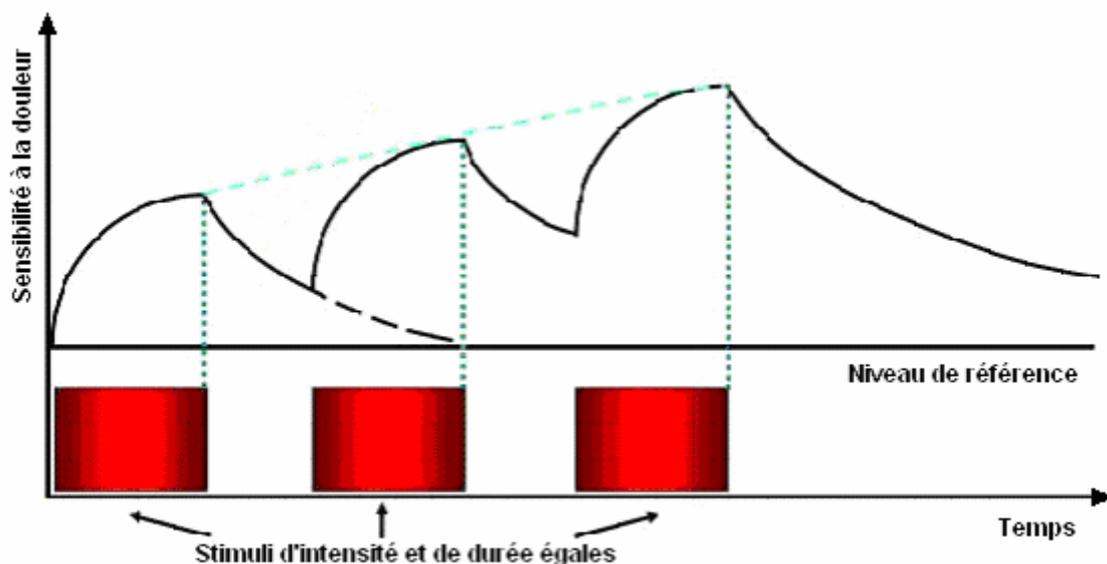
**Figure 15:** Intensité douloureuse en fonction de l'intensité du stimulus : représentation graphique de l'hyperalgésie et de l'allodynie (D'après Klemm, 2001).

### 2. 3. Le phénomène de « Wind Up » : définition.

L'hyperalgésie et l'allodynie font partie d'un syndrome appelé « wind up ». Il s'agit d'un phénomène de renforcement consistant en une hypersensibilisation des voies nerveuses sensorielles ascendantes. C'est un processus caractérisé par un abaissement du seuil de perception douloureuse et une dépolarisation spontanée des neurones ascendants. L'hypersensibilité provoquée par ce « wind up » résulte d'une sensibilisation périphérique et centrale [56].

#### 2.3.1. *La sensibilisation périphérique :*

Le phénomène de sensibilisation périphérique est la capacité des nocicepteurs à amplifier leur réponse sous l'effet, par exemple, d'une stimulation répétée : il y a abaissement de leur seuil d'activation et augmentation de la fréquence de décharge des potentiels d'action. Cette sensibilisation est liée à la plasticité des neurones. Le nocicepteur s'active plus facilement : il est sensibilisé. Cela augmente l'intensité du phénomène douloureux (Figure 16) [53].



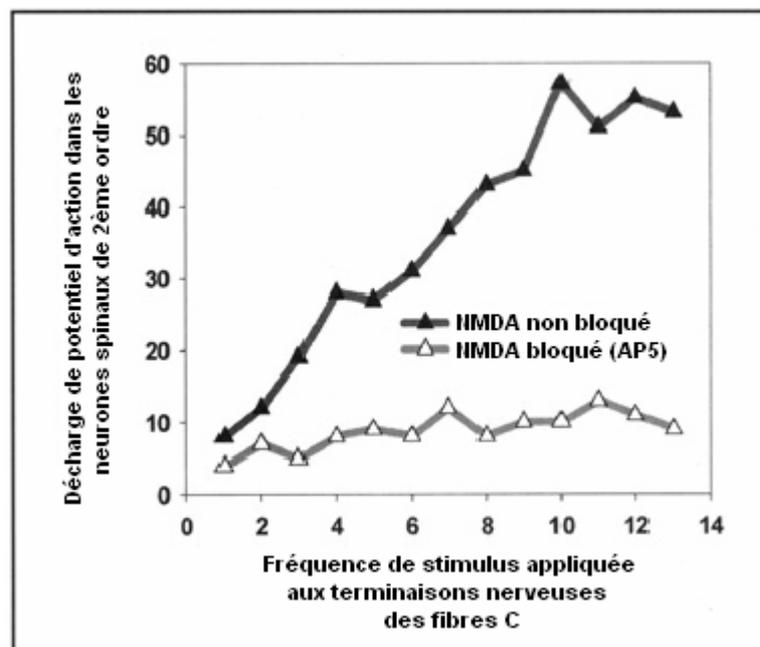
**Figure 16 :** Représentation schématique de la sensibilisation à la douleur pour un stimulus répété. Sommaton temporelle de la douleur secondaire (« Wind Up ») (D'après Staud, 2006).

La sensibilité à la douleur ne revient pas au seuil de référence après un stimulus de fréquence supérieure à 0,33Hz.

Cette sensibilisation est particulièrement marquée dans le contexte pathologique de l'inflammation où interviennent de nombreux médiateurs. Par exemple, sur un site de brûlure sont synthétisés des médiateurs de l'inflammation comme le  $K^+$ , la sérotonine, les bradykinines, la substance P, l'histamine et les métabolites produits par les voies des lipo- et cyclo-oxygénases [6]. Ces molécules sensibilisent les nocicepteurs et abaissent leur seuil. Ceux qui étaient jusqu'à présent silencieux sont activés. De ce fait, un stimulus de faible intensité est perçu comme plus intensément douloureux et entraîne une hypersensibilité périphérique [56].

### 2. 3. 2. La sensibilisation centrale :

La sensibilisation centrale résulte d'une augmentation progressive de l'activité neuronale de la corne dorsale après stimulation par les fibres C. Les neurones se montrent alors plus sensibles aux stimulations provenant des nerfs périphériques. Plusieurs neurotransmetteurs et neuromodulateurs sont impliqués dans ce phénomène. La figure 17 montre d'ailleurs que les récepteurs NMDA des synapses de la corne dorsale de la voie sensorielle ascendante sont clairement impliqués dans la sensibilisation centrale suite à l'influx nociceptif des fibres C. Il semblerait même qu'ils en soient les acteurs principaux [54].

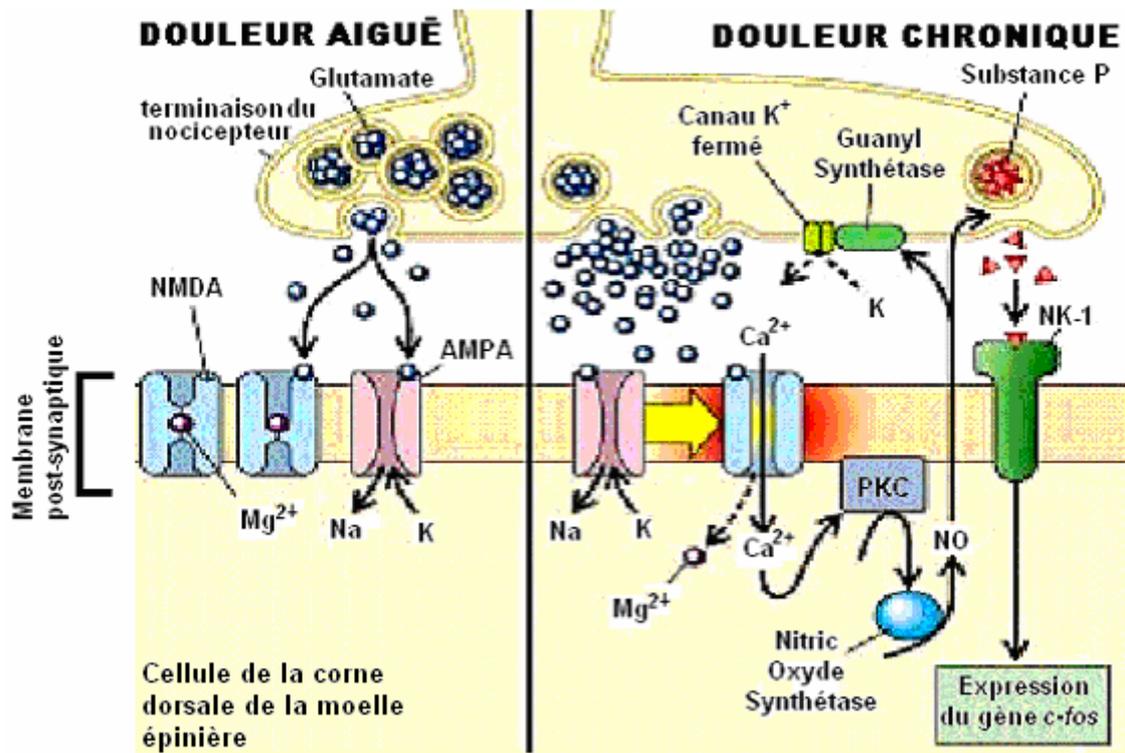


**Figure 17:** Décharge de potentiel d'action par les neurones spinaux de 2<sup>nd</sup> ordre en fonction de la fréquence du stimulus appliqué aux terminaisons des fibres C.

Le signal douloureux provoque la libération de glutamate dans la fente synaptique entre les nocicepteurs et les cellules de la corne dorsale de la moelle épinière (Figure 18).

Lors de douleur aiguë, le glutamate active les récepteurs AMPA (canaux sodiques et potassiques).

Quand cette activation se prolonge, la polarisation de la membrane cellulaire se modifie et entraîne la libération de l'ion  $Mg^{2+}$  qui bloquait les canaux NMDA. Ceux-ci peuvent alors être activés par le glutamate. Il s'en suit un flux intracellulaire de  $Ca^{2+}$  permettant la réalisation d'une cascade réactionnelle aboutissant à la synthèse de NO. D'une part, le NO conduit à la fermeture des canaux potassiques situés sur la terminaison du nocicepteur. Ce mécanisme est à l'origine d'une résistance aux opioïdes. D'autre part, le NO stimule la libération de substance P. La liaison de la substance P aux récepteurs neurokinines NK-1 augmente l'activation des récepteurs NMDA et l'expression du gène *c-fos*, favorisant la plasticité neuronale et l'hypersensibilisation [57]. Il s'en suit une diminution du seuil de déclenchement de potentiel d'action et une augmentation de l'excitabilité neuronale [56], se traduisant par des décharges neuronales spontanées, une potentialisation des réponses aux stimuli nociceptifs ou non et un élargissement des champs récepteurs des neurones de la corne dorsale. De plus, les neurones médullaires restent stimulés plusieurs minutes après l'arrêt des stimuli périphériques [58]. Ceci caractérise donc la mise en place du « wind up », phénomène dont le support est principalement biochimique et par conséquent réversible.



**Figure 18:** Mécanisme moléculaire au niveau synaptique expliquant le passage de la douleur aiguë à la douleur chronique et au phénomène de « wind up » (D'après Hung et Brookoff, 2000)

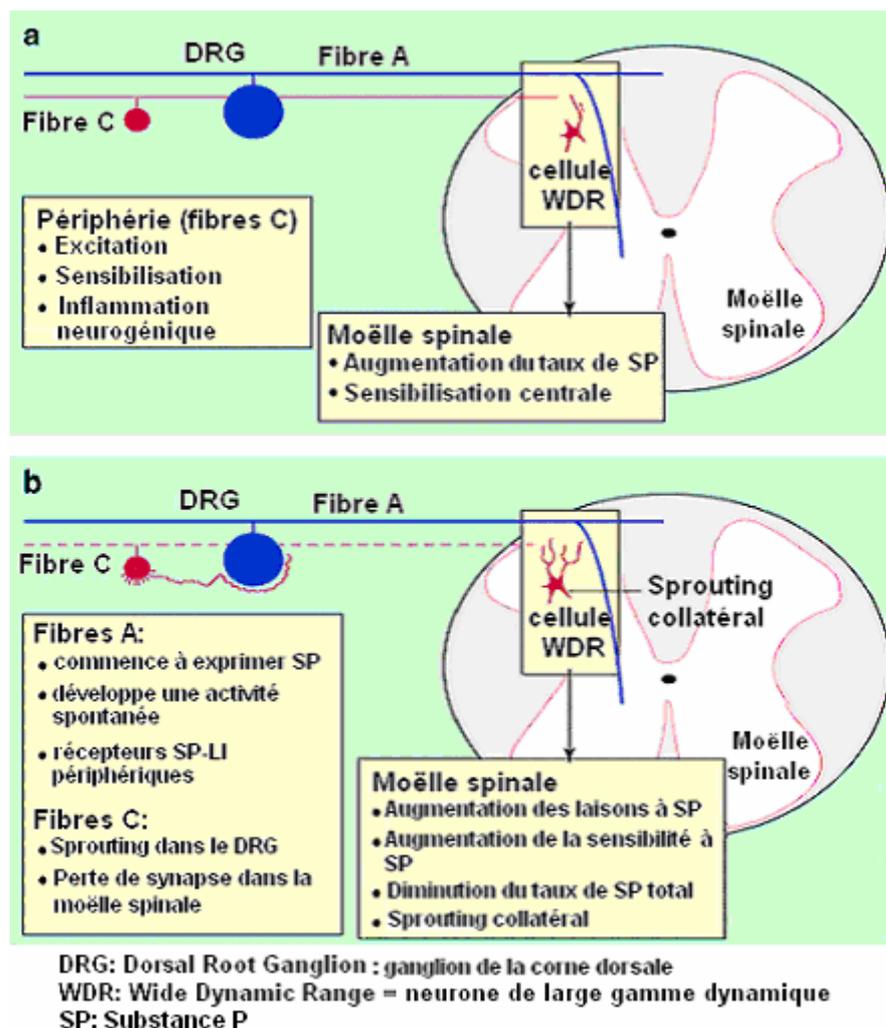
L'activation des récepteurs opioïdes entraîne une hyperpolarisation de la membrane plasmique des neurones alors que celle des récepteurs NMDA provoque une hypopolarisation. Les opioïdes réduisent les réponses initiales à la douleur mais ne préviennent pas le « wind up ». Lors de stimuli nociceptifs prolongés ou répétés, de plus en plus de canaux ioniques s'ouvrent suite à l'activation des récepteurs NMDA. Parallèlement la perception de la douleur augmente, jusqu'à provoquer hyperalgésie et allodynie [56].

Les antagonistes NMDA, comme la kétamine, ne peuvent pas lutter contre la douleur initiale mais peuvent empêcher ce « wind up » en évitant que les récepteurs NMDA ne soient activés et la réponse initiale de la cellule neuronale altérée [56].

Les mécanismes de sensibilisation centrale sont semblables que la douleur soit d'origine inflammatoire ou neuropathique. Une cascade d'événements dans la corne dorsale de la moelle est déclenchée par une libération excessive de neuromédiateurs par la fibre présynaptique. Cela aboutit à des modifications dans l'activation, la cinétique, le seuil de déclenchement et la densité des récepteurs postsynaptiques avec pour conséquence une augmentation considérable de la transmission de la douleur [50].

2. 4. « Wind Up » aggravé par la mise en place d'une arborisation et d'une hyperpoussée neuronale ou « Sprouting » :

Lorsque le phénomène de « wind up » et la douleur persistent, le rôle excitotoxique des acides aminés Aspartate et Glutamate libérées massivement entraîne une perte de la fonction inhibitrice dans la moelle épinière (dégénérescence des cellules GABA-ergiques de la corne dorsale). Les fibres C subissent alors une dégénérescence axonale et perdent ainsi leur contact synaptique avec la moelle épinière, comme le montre la partie b de la figure 19 (la partie a illustre le « wind up »). De manière compensatoire, les fibres myélinisées s'étendent jusqu'au site de dégénérescence synaptique, principalement dans la corne dorsale superficielle de la moelle épinière (« sprouting collatéral» Figure 19). Dans un même temps, les fibres nerveuses de gros diamètre (fibres A) produisent des décharges ectopiques anormales, suspectées d'être le principal générateur de douleur neuropathique [59].

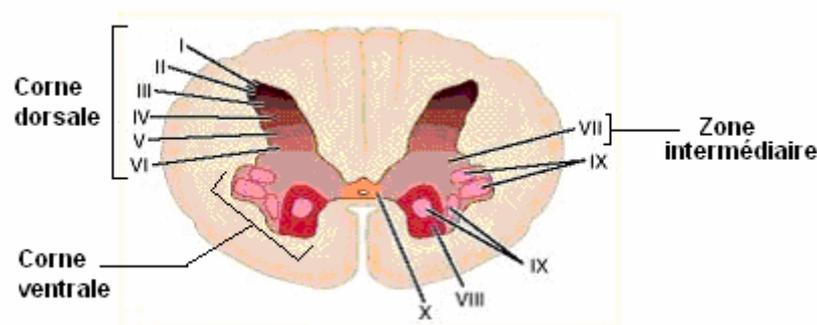


**Figure 19:** Diagramme schématique des composants majeurs de l'inflammation chronique et de la douleur neuropathique (D'après Walker et al., 1999)

Le phénomène de « Sprouting » aboutit à un changement phénotypique des fibres nerveuses afférentes. Contrairement au « Wind Up » qui restait réversible, dans ce cas, le support des modifications n'est plus simplement biochimique mais cellulaire, ce qui le rend irréversible.

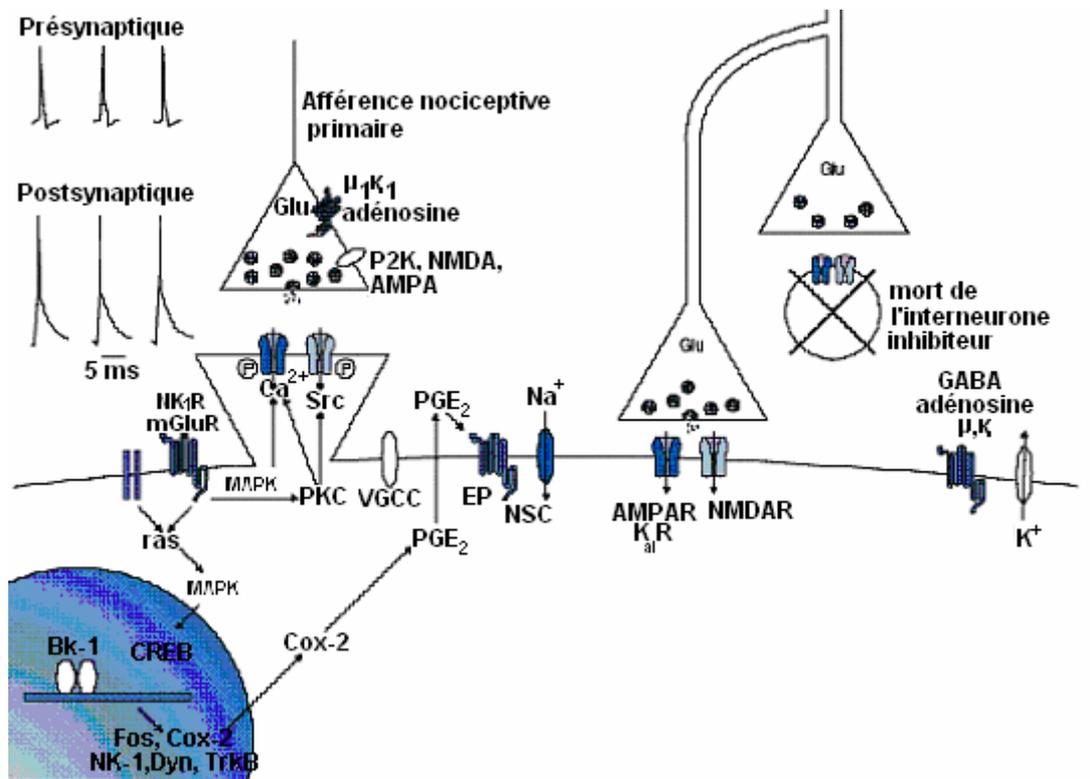
Hoseini et al. ont démontré que des fibres  $A\beta$  s'étendent jusqu'aux territoires superficiels de la moelle spinale où agissent les fibres C [60]. Rappelons que les fibres de gros diamètre  $A\alpha$  et  $A\beta$  véhiculent normalement le tact et la proprioception, contrairement aux fibres C et  $A\delta$  qui, elles, transmettent la douleur.

Les fibres C et  $A\delta$  aboutissent dans la moelle épinière au niveau de différentes zones mais majoritairement dans les couches superficielles de la corne dorsale. En effet la moelle épinière est découpée horizontalement en dix couches appelées couches de Rexed (Figure 20). Les fibres C aboutissent dans les couches I et II, et les fibres  $A\delta$  dans les couches I, IV et V.



**Figure 20 :** Représentation des dix couches de Rexed de la Moelle Epinière (D'après Dorland, 2007).

Hoseini et al. proposent un modèle selon lequel, après une douleur neuropathique ou inflammatoire persistant plus de vingt heures, les fibres  $A\beta$  émettent des arborisations jusqu'à la couche superficielle II de Rexed et accèdent aux fibres C. Là elles commencent à synthétiser des neuropeptides pronociceptifs tels que la substance P, le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) et des acides aminés excitateurs qui iront se lier aux récepteurs NMDA et NK1, aggravant le « wind up » [50, 60]. Concrètement, cela signifie qu'une stimulation tactile, non douloureuse sur le site de lésion fait alors intervenir les fibres  $A\beta$  qui ont établi des connexions aberrantes avec les fibres  $A\delta$  et C. L'information transmise à la moelle épinière se traduit cliniquement par une allodynie tactile (Figure 21) [53].



**Figure 21:** Mécanisme à long terme de l'allodynie tactile, phénomène de « sprouting » (D'après Wall et Melzack, 2006).

## 2.5. Implication d'interactions neuro-immunes dans la sensibilisation centrale :

Parmi les différents mécanismes impliqués dans la sensibilisation centrale, un ensemble de données expérimentales récentes a mis l'accent sur le rôle des interactions neuro-immunes, médiées par les cytokines et les cellules gliales. En cas de douleur physiologique, les astrocytes et la microglie ne sont pas activés, contrairement à ce qui se produit lors de douleur pathologique. Les cellules gliales peuvent être activées par différentes substances comme les acides aminés excitateurs, le NO, les prostaglandines et l'ATP. Les cellules gliales sont des cellules immunologiquement compétentes, susceptibles de libérer des cytokines pro-inflammatoires et du NO, qui participent à majorer la réponse douloureuse. Par exemple, les cytokines ainsi produites vont générer l'activation et la production de la Cyclo-Oxygénase 2 à l'origine de la synthèse de prostaglandines à partir d'acide arachidonique au niveau central [50].

Le système glutamate-récepteur NMDA semble jouer un rôle primordial dans le phénomène de sensibilisation centrale. En diminuant les phénomènes de « wind up »

consécutifs aux douleurs neuropathiques et inflammatoires, les antagonistes NMDA, comme la kétamine présentent donc un intérêt thérapeutique majeur.

La douleur pathologique résulte d'activations, de sensibilisations, de surexpressions de gènes, d'inhibitions de contrôles inhibiteurs, de renforcements de contrôles facilitateurs et de réorganisations cellulaires au niveau du SNC. La plupart de ces mécanismes sont communs aux différents types de douleur. Une prise en charge thérapeutique précoce et efficace s'avère nécessaire afin que les conséquences de ces phénomènes ne deviennent pas irréversibles. Ainsi, le « sprouting » et plus largement la neuroplasticité centrale sont à l'origine de la chronicisation de la douleur [50].

### **3. Rôle de la Kétamine en analgésie « préventive »**

Plusieurs études ont démontré que l'efficacité analgésique de la kétamine est plus importante lorsque son administration est réalisée avant le déclenchement du stimulus douloureux. On parle alors d'analgésie préventive [2].

Le but de cette analgésie préventive est de prévenir ou de diminuer le développement de la « mémorisation » du stimulus douloureux [2]. Ainsi, la sensibilité à la douleur post-opératoire sera moindre et le phénomène de « wind up » évité [48], [61]. L'analgésie préventive doit donc permettre de diminuer les quantités d'analgésiques requises durant la période post-opératoire [2].

Slingsby et Watterman-Pearson ont étudié les effets analgésiques post-opératoires de la kétamine chez des chiennes après une ovario-hystérectomie. Ces effets ont été comparés dans 3 groupes d'animaux :

- le premier groupe ou groupe contrôle ne reçoit pas de kétamine.
- le second groupe reçoit un bolus intramusculaire d'une dose subanesthésique (2,5 mg/kg) de kétamine à l'induction de l'anesthésie.
- le troisième groupe reçoit un bolus intramusculaire d'une dose subanesthésique (2,5 mg/kg) de kétamine au moment de l'extubation.

Le protocole anesthésique utilisé dans cette étude comprend une injection sous-cutanée d'acépromazine (0,05 mg/kg) en prémédication, l'administration intraveineuse de thiopental (10 mg/kg) pour l'induction et un maintien de la narcose par relai anesthésique à l'halotane (1 à 2%). La douleur et la sédation sont évaluées en période postopératoire grâce des mesures successives de score de douleur par la méthode VAS (Visual Analogue Scale :

méthode qui évalue sur une échelle de 1 à 100 la sédation et la douleur de l'animal sur des critères comportementaux) et de seuils nociceptifs mécaniques (au niveau de la plaie chirurgicale et du genou). Si l'analgésie d'un animal est jugée insuffisante durant la période postopératoire (en général score VAS supérieur à 50), une injection sous-cutanée de carprofen (4mg/kg) lui est administrée.

Les résultats montrent que les chiennes recevant de la kétamine avant l'intervention chirurgicale requièrent significativement moins d'analgésie en période post opératoire que le groupe contrôle. Elles sont beaucoup plus confortables que les chiennes des autres groupes. Cependant, le groupe contrôle n'a pas eu significativement plus besoin d'analgésique supplémentaire que le groupe recevant de la kétamine durant la période postopératoire. L'administration de kétamine en phase préopératoire s'avère plus bénéfique en matière d'épargne analgésique durant la période post-opératoire que l'administration de kétamine à l'extubation de l'animal [61].

Cependant, cette étude montre aussi qu'une seule dose subanesthésique de kétamine par voie intramusculaire procure un effet analgésique de courte durée (moins de quatre heures) contrairement à d'autres agents comme les morphiniques et les AINS. Son utilisation en tant que seul analgésique requerrait de fréquentes administrations et augmenterait la survenue et l'intensité des effets indésirables (hypersalivation, effets psychotiques). Comme il a été démontré en médecine humaine, le recours à l'administration continue de kétamine par perfusion permet d'éviter de multiples injections et montre une efficacité comparable à une concentration plasmatique inférieure à celle obtenue avec un bolus intraveineux. Cette technique d'administration permet donc de réduire les effets indésirables [61].

Wagner et al. ont ainsi étudié l'effet de doses subanesthésiques de kétamine administrées en perfusion après un bolus de charge en co-analgésie durant la période postopératoire chez des chiens subissant une amputation d'un membre antérieur [48]. Ce type d'intervention chirurgicale est connu pour être classiquement associé à une douleur chronique neuropathique en période postopératoire (douleur du « membre fantôme »). Elles constituent donc un contexte propice à l'étude des effets à long terme de la kétamine utilisée comme adjuvant des opioïdes [37]. Le protocole anesthésique choisi dans cette étude comprend une injection sous-cutanée de glycopyrrolate (0,01mg/kg) et de morphine (1mg/kg) en prémédication, suivies d'une induction par administration intraveineuse de propofol (2 à 6 mg/kg). Le maintien de l'anesthésie générale est effectué par relais gazeux avec de l'isoflurane. Un groupe contrôle reçoit une solution saline à la place de la kétamine. Chez le groupe recevant de la kétamine, l'administration intraveineuse du bolus de charge de kétamine à dose subanesthésique (0,5mg/kg) a lieu après l'induction de l'anesthésie et avant

le début de l'intervention chirurgicale. Elle est immédiatement suivie d'une perfusion de kétamine (10µg/kg/min) maintenue ensuite pendant toute la période per-opératoire. Le plexus brachial est infiltré avec de la bupivacaïne (anesthésique local) juste avant sa section. En période post-opératoire, la perfusion de kétamine (10µg/kg/min) est arrêtée. L'animal reçoit un bolus de fentanyl (2µg/kg) suivi d'une perfusion de fentanyl (2µg/kg/h plus ou moins augmentée durant la phase post-opératoire selon le jugement du chirurgien). Une perfusion de kétamine (2 µg/kg/min) lui est aussi administrée jusqu'à sa sortie de l'unité de soins intensifs (en général 18 à 20 heures après). Les auteurs observent que les chiens ayant reçu de la kétamine montrent des scores de douleur plus faibles dès le début de la période postopératoire et de manière significative à 12 et 18 heures. De plus, ces chiens sont significativement plus actifs trois jours après l'intervention chirurgicale. Ceci suggère que la kétamine en co-analgésie préventive procure une amélioration du confort post-opératoire qui persiste même après son élimination. Cette action analgésique rémanente pourrait être due au métabolite actif principal, la Norkétamine, qui persiste plus longtemps dans l'organisme et se lie aussi aux récepteurs NMDA. Cette étude illustre l'action principale de la kétamine sur le phénomène de « wind up » [48].

#### **4. Rôle de la Kétamine lors de douleur chronique d'origine non tumorale**

##### 4. 1. Lors de douleur d'origine neuropathique centrale et périphérique

L'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP) définit les douleurs neuropathiques comme « *déoulant directement d'une lésion ou d'un dysfonctionnement primaire du système nerveux* ». Cependant, cette définition pose des problèmes taxonomiques non négligeables. Afin de résoudre en partie cette difficulté, le groupe d'étude sur la douleur neuropathique de l'IASP a récemment proposé une nouvelle définition qui considère la douleur neuropathique comme « *la conséquence d'une lésion ou d'une maladie du système somesthésique* » [62].

Ce type de douleur est notamment rencontré chez les grands brûlés. Sa gestion et sa prise en charge efficace s'avèrent primordiales jusqu'à la guérison complète des brûlures. Insuffisamment traitées, ces douleurs entraînent anxiété et dépression. Un cercle vicieux auto aggravant (douleur / anxiété / dépression) se met alors en place et l'intensité douloureuse augmente. L'intensité de la douleur engendrée par des brûlures est sévère, variable et souvent sous-estimée. Elle est maximale au moment des changements de pansements et nécessite

souvent l'ajout d'analgésiques et de sédatifs. Traditionnellement, les opioïdes représentent le traitement principal. Cependant, même à des doses élevées de morphiniques, les soins restent très douloureux pour les patients. De plus, l'usage de fortes doses d'opioïdes sur une longue durée entraîne un phénomène de tolérance et un dysfonctionnement secondaire du SNC [56].

En médecine vétérinaire, lors de brûlures étendues récentes, les morphiniques utilisés seuls s'avèrent efficaces et suffisants dans les premières heures suivant le traumatisme initial et jusqu'à 24 à 36 heures. Une tolérance aux opioïdes se met alors en place et des signes d'hyperalgésie et d'allodynie apparaissent. Chez le chien, l'anorexie peut être considérée comme un signe d'appel de l'émergence d'un phénomène d'allodynie.

C'est pourquoi Sarrau et al. ont étudié l'influence conjointe de la morphine (chlorhydrate) et de la kétamine utilisée à dose subanesthésique sur le comportement alimentaire de la chienne après une intervention chirurgicale cutanée délabrante, la mammectomie, dont les mécanismes physiopathologiques algogènes se rapprochent de ceux décrits lors de brûlures. Le protocole anesthésique utilisé sur toutes les chiennes consiste en une prémédication avec une injection d'acépromazine (0,05 mg/kg) et de morphine (chlorhydrate) (0,2 mg/kg) par voie intramusculaire, une induction vingt minutes après avec du propofol (4 mg/kg) par voie intraveineuse et un relai gazeux avec de l'isoflurane. Chaque chienne reçoit une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium 0,9% à un débit de 10 ml/kg/h pendant la période peranesthésique. Chaque intervention chirurgicale durant moins de quatre heures, aucune injection supplémentaire de morphine n'a été nécessaire durant la période peropératoire. A la fin de l'acte chirurgical, les chiennes ont été séparées aléatoirement en trois groupes :

- Le groupe 1 représente le groupe placebo : les chiennes reçoivent un bolus intraveineux de 0,1 mg/kg de chlorhydrate de morphine ainsi qu'une injection intraveineuse de 0,09 ml/kg de sérum physiologique au moment de l'extubation, suivi d'une perfusion de chlorure de sodium 0,9% à 0,5 ml/kg/h pendant six heures.
- Le groupe 2 représente le groupe « Kétamine faible dose » : au moment de l'extubation, chaque animal reçoit un bolus intraveineux de 0,1 mg/kg de chlorhydrate de morphine et un bolus intraveineux de 150 µg/kg de kétamine dilué dans du sérum physiologique de manière à obtenir un volume de 0,09ml/kg, suivi d'une perfusion intraveineuse de kétamine à 2 µg/kg/min diluée dans du chlorure de sodium 0,9% pour obtenir un débit de perfusion de 0,5 ml/kg/h.
- Les animaux du groupe 3 représentent le groupe « Kétamine dose élevée » : au moment de l'extubation, ils reçoivent un bolus intraveineux de 0,1 mg/kg de chlorhydrate de morphine et un bolus intraveineux de 700 µg/kg de kétamine dilué dans du sérum physiologique de

manière à obtenir un volume de 0,09ml/kg, suivi d'une perfusion intraveineuse de kétamine à 10 µg/kg/min diluée dans du chlorure de sodium 0,9% pour obtenir un débit de perfusion de 0,5 ml/kg/h.

Les scores de douleur, de sédation et les doses de morphine supplémentaires sont enregistrés à partir du moment où chaque animal s'extube (t0), puis deux, quatre, six, huit et vingt heures après extubation :

- la douleur est évaluée grâce à une échelle de mesure multiparamétrique de l'Association Vétérinaire Française d'Anesthésiologie et d'Analgésie 4A VET (Annexe 1) basée sur une évaluation subjective de la douleur, des paramètres cliniques et des critères comportementaux. Ensuite elle est à nouveau évaluée avec une échelle visuelle analogique de scoring de douleur VAS (Annexe 2) ne prenant en compte que des critères subjectifs.
- les doses de morphine (0,1 mg/kg) supplémentaires sont administrées si le score de douleur 4A VET est supérieur à 6 (1 à 5 : douleur légère).

Six heures après extubation, les chiennes sont nourries avec une alimentation humide et les opérateurs évaluent le moment de réalimentation spontanée de chaque animal. La quantité de nourriture spontanément ingérée est calculée à t8 et t20 (8 heures et 20 heures après extubation) ainsi que l'énergie métabolisable ingérée (MEI [kcal] = nourriture ingérée [g] x 1,29 [kcal/g]) et les besoins énergétiques nutritionnels basal (BEB [kcal/j] = 132 x Poids Vif [kg]<sup>0,75</sup>).

Le score de sédation est évalué en même temps que le score de douleur grâce à une échelle définie par Young et al. (1990).

Les résultats de cette étude montrent une diminution continue de l'intensité douloureuse dans les six heures après extubation chez les trois groupes sans différence significative. Il n'y a pas non plus de différence significative quant à la nécessité d'injection de morphine supplémentaire dans les 3 groupes. Le Besoin Energétique Basal (BEB) est par contre couvert plus rapidement dans le groupe 3 que dans les deux autres groupes de manière significative (Tableau 2).

Groupe	Pourcentage du BEB couvert au 1er repas (T8) (%)	Pourcentage du BEB couvert à T20 (%)
Groupe 1 : Placebo	26.4 ± 6.6	53.9 ± 11.7 <sup>a</sup>
Groupe 2 : Kétamine faible dose	26.3 ± 8.9	51.9 ± 15.5 <sup>b</sup>
Groupe 3 : Kétamine forte dose	43.7 ± 3.4	90.9 ± 5.6 <sup>a,b</sup>

**Tableau 2 :** Pourcentage du BEB couvert pour chaque groupe à T8 et T20 après extubation (moyenne ± écart type) (d'après Sarrau et al., 2007).  
BEB : Besoin Energétique Basal ; <sup>a</sup>P=0.038 ; <sup>b</sup>P=0.014.

Le score de sédation diminue continuellement jusqu'à t20 sans différence significative entre les trois groupes. Enfin, aucune différence n'est notée entre les différents groupes concernant les effets indésirables de la kétamine ou de la morphine.

Cette étude montre donc qu'un bolus intraveineux de kétamine à 700 µg/kg suivi d'une perfusion continue de kétamine à 10 µg/kg/min pendant 6 heures postopératoires améliorent la reprise de l'appétit de manière significative chez des chiennes subissant une mammectomie. Par contre elle ne démontre pas d'effet d'épargne morphinique de la kétamine dans ces conditions [54].

Les contextes de douleur sévère nécessitent donc une analgésie multimodale et « agressive » dès le début de la prise en charge afin d'éviter les modifications des voies périphérique et centrale de la douleur. Dans ce contexte, la kétamine par son action anti-NMDA, permet de lutter en partie contre la survenue des phénomènes d'hyperalgésie, d'allodynie et de « wind up » [56].

#### 4. 2. Lors de douleur d'origine viscérale :

Les organes abdominaux sont innervés de manière multisegmentaire à la fois par les nerfs spinaux (T5-T12) et par le nerf vague (X). La nociception gastrique est transmise par le nerf vague aux neurones du tronc cérébral, principal centre de la douleur viscérale. Cependant, un stress appliqué aux organes abdominaux crâniens (comme l'estomac) pourrait aussi être transmis par le nerf phrénique (C3 - C5). Aida et al. ont montré qu'une analgésie avec des morphiniques utilisés seuls par voie épidurale s'avère insuffisante lors de laparotomie. Compte tenu de l'innervation plurisegmentaire des organes abdominaux surtout crâniens comme l'estomac, il apparaît nécessaire de mettre en place une stratégie analgésique multimodale prenant en charge la part de sensibilisation centrale et l'activation des récepteurs NMDA [34].

Des études chez l'homme ont d'ailleurs montré l'efficacité analgésique de la kétamine lors de douleurs viscérales provoquées par stimulations (mécaniques, électriques et chimiques) de l'oesophage et du côlon [49].

Administrée par voie sous-cutanée, la kétamine a aussi prouvé son efficacité dans la gestion de douleurs chroniques engendrées par une pancréatite [49]. Un cas de pancréatite aiguë compliquée du développement d'une douleur chronique ainsi qu'une tolérance aux opioïdes est notamment rapporté en médecine humaine. L'ajout d'une perfusion continue de

kétamine a permis de rétablir un confort acceptable pour le patient et un score de douleur remarquablement faible (2/10) [63].

Son action co-analgésique bénéfique lors d'une administration sublinguale a aussi été rapportée dans la prise en charge des douleurs abdominales chroniques exacerbées, là où d'autres traitements ont échoué [49].

#### 4. 3. Lors de divers états de douleur chronique :

Chez l'homme, une perfusion de kétamine à une concentration subanesthésique réduit les douleurs chroniques cervicales post-traumatiques dans environ 50% des cas, bien que ces résultats ne soient pas significativement plus élevés que ceux obtenus avec la morphine ou la lidocaïne [49]. Elle augmente de plus considérablement l'efficacité des morphiniques quand elle y est associée dans ce contexte [64].

Chez l'homme, l'utilisation de la kétamine par voie sous-cutanée s'est avérée efficace pour gérer la douleur lors de crise aiguë de migraine ainsi qu'en traitement préventif. Les auras migraineuses sont également contrôlées après administration intra-nasale de kétamine [49].

L'efficacité de la kétamine a aussi été démontrée dans d'autres contextes variés de douleur chronique (dos, jambes) où son utilisation potentialise celle des opioïdes en améliorant l'analgésie et en diminuant les doses de morphiniques requises [49].

### **5. Rôle de la Kétamine lors de douleur d'origine tumorale**

Un effet co-analgésique de la kétamine par voie orale a été rapporté chez les patients cancéreux en médecine humaine, montrant une diminution significative de la consommation morphinique et de la somnolence.

Un effet co-analgésique a même été observé dans plusieurs cas de douleurs cancéreuses résistantes aux morphiniques [4],[37]. Une étude ouverte, prospective et multicentrique chez des patients cancéreux a montré une amélioration du confort et une diminution significative de la douleur cancéreuse dans 2/3 des cas et jusqu'à 8 semaines après administration de kétamine (perfusion sous-cutanée continue pendant 3 jours) [49, 65].

Dans le cadre d'une analgésie multimodale par voie épidurale, l'ajout de kétamine aux opioïdes améliore significativement le score de douleur des patients souffrant de douleurs

cancéreuses en phase terminale. La douleur neuropathique cancéreuse résistante aux morphiniques fut traitée avec succès grâce à de la S(+)-kétamine en concentrations plasmatiques subanesthésiques pendant trois mois, sans effets indésirables [49].

Les résultats d'audits cliniques montrent enfin qu'une perfusion de kétamine de concentration faible à modérée dite « thérapie flash » améliore l'analgésie chez environ 2/3 des patients présentant une douleur cancéreuse résistante aux morphiniques. Les effets secondaires psycho-cognitifs dont la sédation, apparaissent dans 1/3 des cas. Les voies d'administration orale et épidurale ont aussi montré leur efficacité contre les douleurs cancéreuses réfractaires mais nécessitent cependant plus d'études.

Le rôle majeur de la kétamine dans la gestion de la douleur cancéreuse est anti-hyperalgésique et anti-tolérance aux opioïdes. Les effets secondaires de la kétamine sont fréquents dans la gestion de la douleur cancéreuse. Cette incidence accrue peut être la conséquence de l'utilisation de doses plus fortes, des interactions médicamenteuses mais aussi de la maladie cancéreuse en elle-même. Cependant il est à noter que dans ce contexte, les effets indésirables de la kétamine, en général mineurs, sont souvent bien tolérés tant les effets bénéfiques sur la douleur sont appréciés [49].

En médecine humaine, la kétamine utilisée à des doses subanesthésiques en co-analgésie des morphiniques s'avère efficace dans 54% des études présentées dans la méta-analyse de Subramaniam et al.. Les voies systémique et épidurale montrent un effet bénéfique d'épargne morphinique [37]. Enfin, à des doses subanesthésiques, l'utilisation de kétamine n'a pas été associée à une augmentation d'effets indésirables psychotomimétiques tel que hallucinations ou sédation excessive.

Le problème principal qui se pose au sujet de l'usage de kétamine à long terme pour le traitement de douleurs chroniques est le manque de données concernant les voies d'administration sublinguale et orale. De plus, dans ce cas on observe une importante variabilité interindividuelle quant à la réponse thérapeutique par ces voies d'administration. De ce fait, d'autres études devront être réalisées pour confirmer la nécessité et la sécurité de l'usage de la kétamine en traitement longue durée des douleurs chroniques [49]. C'est pourquoi son usage en co-analgésie reste à l'heure actuelle encore controversé et en tout cas non systématique.

En médecine vétérinaire, les études sur l'effet co-analgésique de la kétamine en association avec des morphiniques ne sont pas encore assez nombreuses. De plus, l'effet

d'épargne morphinique est plus difficile à mettre en évidence chez les carnivores domestiques contrairement à l'homme :

- l'estimation de l'intensité douloureuse chez les carnivores domestiques reste difficile, peut être parfois imprécise et trop subjective. L'opérateur juge alors qu'une administration supplémentaire de morphinique est nécessaire alors que ce n'est peut être pas le cas, ce qui masque l'effet d'épargne morphinique de la kétamine.

- en médecine vétérinaire, le recours à une administration de morphinique contrôlée par le patient lui-même qui auto-évalue sa propre douleur n'est pas envisageable.

Néanmoins les études sur l'effet co-analgésique de la kétamine chez les carnivores domestiques montrent une amélioration indéniable du confort de l'animal notamment par le biais de la reprise alimentaire [54] et de l'activité [48].

L'utilisation co-analgésique de la kétamine se révèle donc d'un intérêt majeur dans les situations cliniques où le risque de développer une douleur résistante aux opioïdes ou une douleur chronique s'avère élevé (amputations et syndrome du membre fantôme, chirurgies rachidiennes, mammectomie, thoracotomie ) [37].



# **PARTIE III**

**Emergence de nouvelles**

**Propriétés Pharmacologiques**

**et Indications de la Kétamine**



La kétamine occupe une place particulière au sein des agents anesthésiques. Elle fut introduite dans la pratique anesthésique pour la première fois il y a plus de quarante ans. Mais avec l'émergence de nouveaux agents anesthésiques intraveineux possédant moins d'effets indésirables, l'usage de la kétamine a grandement diminué. Cependant, depuis ces dernières années de nouvelles recherches sur ses mécanismes d'action ont permis de lui découvrir de nouvelles propriétés pharmacologiques et de ce fait, d'en faire émerger de nouvelles indications potentielles.

## **1. Effet cardiostimulant : indication lors de choc hémodynamique.**

La kétamine majore la pression sanguine artérielle, le volume d'éjection systolique et la fréquence cardiaque tout en maintenant une résistance vasculaire périphérique. Ces effets sont en général maximaux deux minutes après injection intraveineuse, et perdurent entre quinze et vingt minutes. Une large variabilité interindividuelle notamment de la réponse à l'augmentation de la pression sanguine artérielle peut être observée. Il semblerait que ces réponses de nature adrénergique aient une origine nerveuse centrale [1].

Ces propriétés cardiostimulantes font de la kétamine un agent d'induction d'anesthésie générale approprié pour des patients en choc circulatoire [1].

En effet, grâce à cette propriété, elle permet d'induire une anesthésie ou de sédaté des patients atteints de défaillances cardiovasculaires en maintenant leur pression artérielle et en préservant leur fonction cardiovasculaire. Cette indication n'est toutefois pas une indication aussi récente que celles qui suivent, la kétamine étant utilisée à cet effet depuis quelques années déjà.

## **2. Action bronchodilatatrice :**

### **2. 1. Mécanisme de l'action bronchodilatatrice de la kétamine :**

Malgré l'observation clinique d'une efficacité bronchodilatatrice sur les voies aériennes de l'Homme, d'animaux de laboratoires et sur des tissus isolés, le mécanisme d'action spasmolytique de la kétamine sur les muscles lisses des voies respiratoires reste incomplètement élucidé. Diverses études rendent compte de plusieurs mécanismes d'action probables : une action épithélium-indépendante, un mécanisme indépendant des récepteurs NMDA, l'inhibition d'un mécanisme faisant intervenir des canaux calciques, la potentialisation de l'action bronchodilatatrice des catécholamines.

### 2.1.1. Une action épithélium-indépendante :

Durant les vingt dernières années se sont accumulées de nombreuses preuves montrant que les cellules épithéliales et endothéliales des voies aériennes modulent le tonus des muscles lisses sous-jacents en libérant des facteurs comme les prostaglandines et le NO. De plus, des lésions conséquentes de l'épithélium sont retrouvées sur les voies aériennes des patients asthmatiques. Il a aussi été démontré que le retrait de cet épithélium entraîne une hypersensibilité des muscles lisses sous-jacents à plusieurs stimuli bronchoconstricteurs. Enfin, certains bronchodilatateurs comme les  $\beta$ -agonistes permettent un relâchement des muscles lisses épithélium-dépendant.

L'étude de Sato et al. sur des voies aériennes de Cochon d'Inde a montré que le retrait mécanique de l'épithélium trachéal et le blocage pharmacologique de la libération de NO ou de métabolites arachidoniques n'atténuent en rien l'action bronchodilatatrice de la kétamine. Celle-ci s'avère donc efficace indépendamment de l'intégrité de l'épithélium respiratoire [66].

Ils ont aussi étudié les effets de la kétamine sur une bronchoconstriction induite *in vitro* par des endothélines chez le Cochon d'Inde. Les endothélines (une famille de peptides composés de 21 acides aminés) possèdent des propriétés vaso- et broncho-constrictives dont la mise en place est lente mais durable. Elles sont synthétisées dans les cellules vasculaires endothéliales ainsi que dans l'épithélium respiratoire. Des concentrations élevées d'endothéline 1 (ET-1) ont été mises en évidence dans l'épithélium bronchique de patients asthmatiques. De plus, lors de crise asthmatique sévère, la concentration en ET-1 augmente dans le plasma et le prélèvement récupéré après lavage broncho-alvéolaire (LBA). Les résultats de cette étude ont montré que la kétamine provoque une relaxation concentration-dépendante des muscles trachéaux précontractés par ET-1 ou ET-2, et ce de manière épithélium indépendante. Il semblerait qu'elle agisse sur certaines étapes de la voie de transduction du signal des endothélines, notamment avec l'Inositol 1, 4,5-triphosphate [67].

### 2.1.2. Un antagonisme NMDA ?

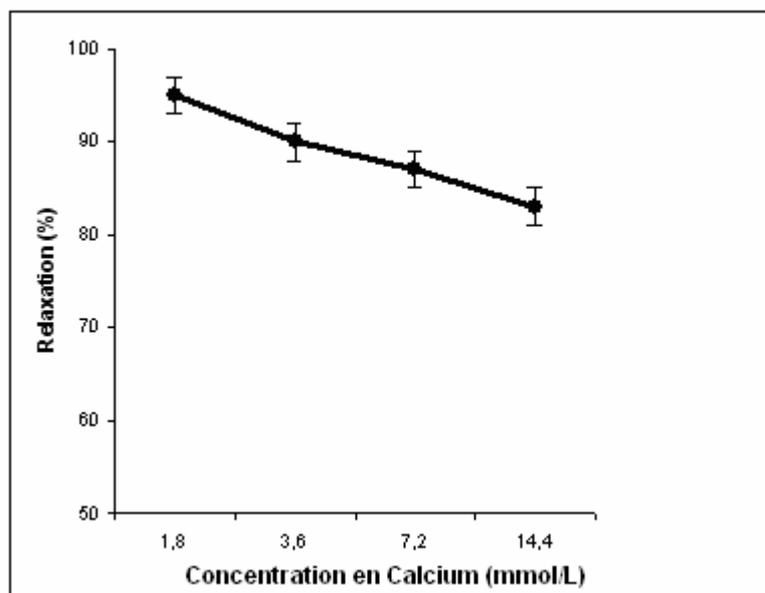
Les acides aminés excitateurs (comme le Glutamate) sont les neurotransmetteurs principaux du système nerveux central mais ils participent aussi à la plupart des transmissions nerveuses, incluant celles impliquées dans le contrôle du système cardiorespiratoire et des voies aériennes.

Récemment, la présence de récepteurs NMDA sur les voies respiratoires et les poumons a été démontrée. Leur activation entraîne des répercussions sur la sphère respiratoire caractérisée par un œdème pulmonaire et une constriction des voies respiratoires [68].

Sato et al. ont cherché à déterminer si la kétamine diminuait la contraction trachéale induite par l'histamine chez des cochons d'Inde en bloquant ces récepteurs NMDA [68]. Leurs résultats montrent qu'en tant qu'antagoniste NMDA, la kétamine bloque la constriction trachéale induite par l'histamine de manière dose-dépendante. Cependant, l'ajout d'agonistes NMDA ou de MK-810, un antagoniste NMDA non compétitif, ne contrecarre pas l'effet dilatateur de la kétamine. Celle-ci détendrait donc les muscles lisses de la trachée via un mécanisme indépendant des récepteurs NMDA. Elle diminuerait probablement le tonus bronchomoteur en interférant avec un mécanisme  $Ca^{2+}$ -dépendant impliqué dans le maintien de la contraction histamino-induite.

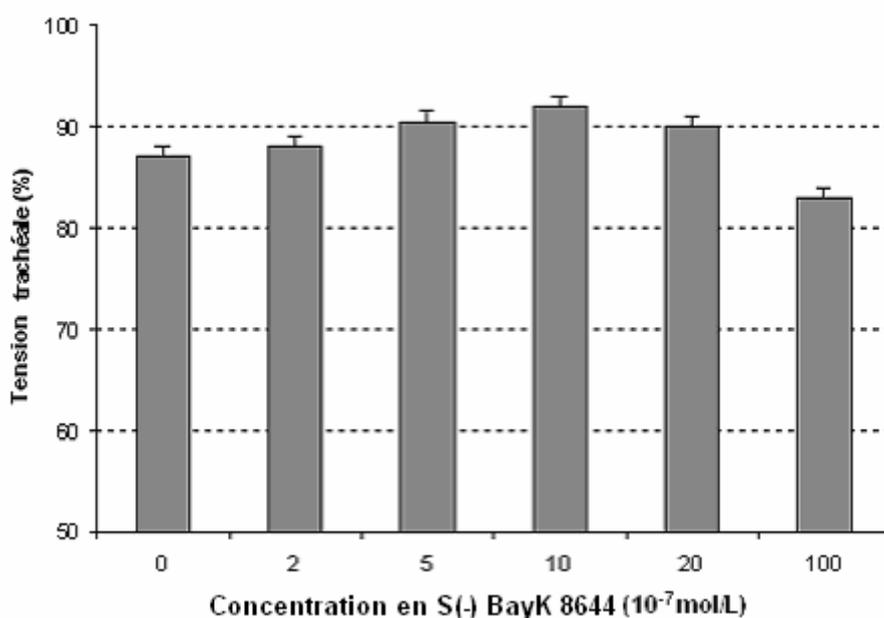
### *2.1.3. Inhibition d'un mécanisme $Ca^{2+}$ -dépendant :*

Hirota et al. ont montré l'effet relaxant *in vitro* d'un mélange racémique de kétamine ainsi que de ses deux isomères sur les muscles lisses de la trachée de Cochons d'Inde après bronchoconstriction histamino-induite [69]. Leurs résultats montrent qu'une augmentation de calcium extracellulaire diminue significativement l'action relaxante de la kétamine sur les muscles lisses de la trachée de manière dose-dépendante (Figure 22).



**Figure 22 :** Effet *in vitro* de l'augmentation de la concentration en calcium extracellulaire sur la relaxation des muscles lisses de la trachée (n=6) induite par la kétamine racémique à 1,8 mmol/L après constriction histamino-induite (0,01 mmol/L) (d'après Hirota et al., 1996).

Ils démontrent aussi que le composé S(-) Bay K 8644, un activateur des canaux calciques L-type, antagonise partiellement la relaxation induite par la kétamine (Figure 23).

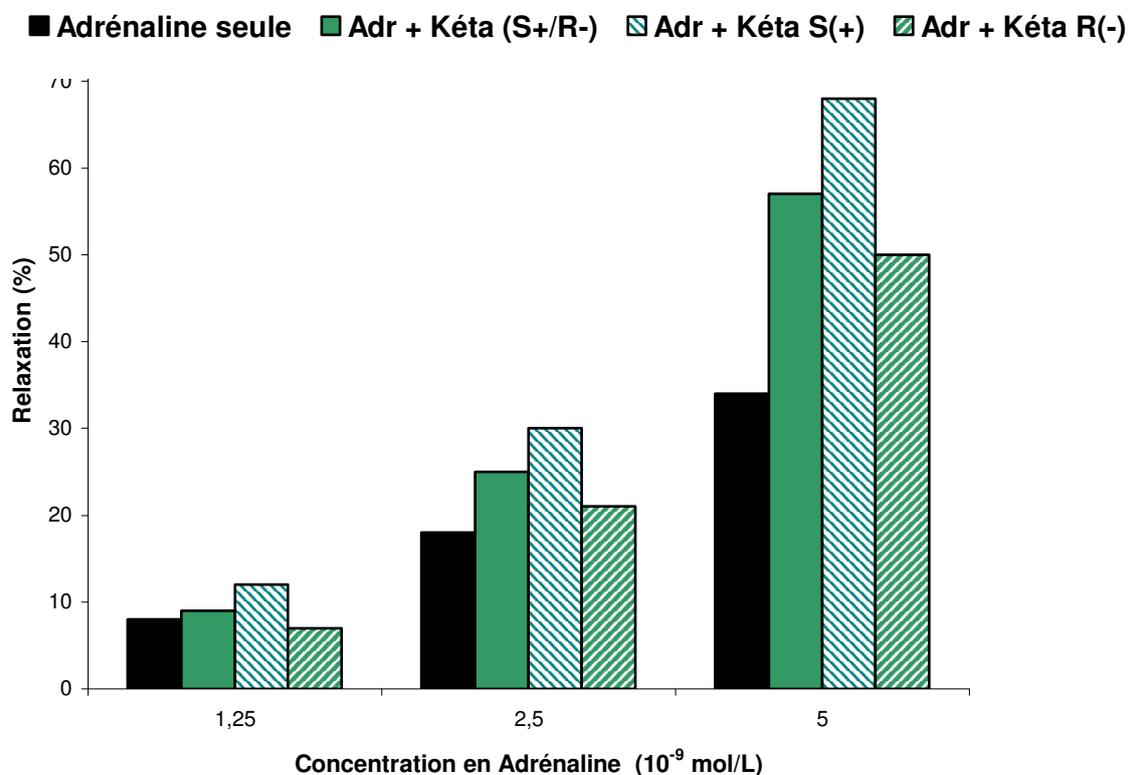


**Figure 23:** Effet *in vitro* de S(-) Bay K 8644, un activateur des canaux calciques L-Type, sur la relaxation de la trachée (n=8) provoquée par la kétamine (0,9 mmol/L) après constriction histamino-induite (0,01 mmol/L) (d'après Hirota et al., 1996).

Les auteurs font alors l'hypothèse que l'effet spasmolytique de la kétamine serait partiellement dû à une réduction de l'activité des canaux L-type  $\text{Ca}^{2+}$ -dépendants. La kétamine produirait donc son effet relaxant sur les muscles lisses des voies aériennes en inhibant la synthèse d'un second messenger cellulaire (ex : inositol triphosphate) induite par un agoniste et/ou en stimulant l'ATPase  $\text{Ca}^{2+}$ -dépendante, entraînant ainsi un flux entrant de calcium [69].

#### 2.1.4. Potentialisation de l'action bronchodilatatrice des catécholamines :

L'adrénaline a une action bronchodilatatrice concentration-dépendante particulièrement efficace lors de bronchoconstriction histamino-induite. Hirota et al. observent qu'une dose subanesthésique de kétamine (0,1mmol/L) ne produit aucun effet sur les muscles lisses de la trachée de Cochon d'Inde, mais réduit significativement la valeur  $\text{ED}_{50}$  (Dose Efficace dans 50% des cas) d'adrénaline nécessaire pour obtenir un effet spasmolytique (Figure 24) [69].



**Figure 24:** Effets potentialisateurs d'une dose subanesthésique de kétamine racémique et de chaque isomère sur la relaxation des muscles lisses de la trachée induite par l'Adrénaline *in vitro* chez le Cochon d'Inde (d'après Hirota et al., 1996).

Une seconde étude de Hirota, Sato et al. a permis cette fois-ci d'explorer cet effet potentialisateur de la kétamine sur l'adrénaline grâce à une technique de mesure directe du diamètre bronchique in vivo chez le Chien. Ils concluent de la même façon qu'une dose subanesthésique de kétamine (0,1mg/kg) potentialise l'effet bronchodilatateur de l'adrénaline, permettant de neutraliser la bronchoconstriction histamino-induite [70].

La kétamine présente donc une propriété spasmolytique sur les muscles lisses trachéo-bronchiques qui est indépendante de l'épithélium respiratoire, par une action autre que l'antagonisme NMDA. Elle inhibe par contre un mécanisme  $Ca^{2+}$ -dépendant et empêche alors une augmentation de la concentration en  $Ca^{2+}$  extracellulaire. Enfin la kétamine potentialise à dose subanesthésique l'effet bronchodilatateur des catécholamines.

## 2. 2. Intérêt peranesthésique de l'effet bronchodilatateur de la kétamine :

Un bronchospasme périopératoire est susceptible d'apparaître chez un patient ayant des voies respiratoires normales ou hypersensibles. Lors d'atteinte des voies respiratoires, l'intubation endotrachéale est un facteur prédisposant au bronchospasme. De nombreuses études ont montré l'intérêt de la kétamine pour l'induction ou la maintenance de l'anesthésie chez des patients atteints d'affections rendant leurs voies respiratoires hypersensibles et ayant donc un risque élevé de développer un bronchospasme [71]. Elle montre d'ailleurs d'après une étude de Hirshman et al. sur le chien, une efficacité supérieure au thiopental pour prévenir une augmentation de résistance au passage de l'air dans les voies aériennes [72].

Boscan et al. ont étudié les effets cardiovasculaires et respiratoires d'une perfusion de kétamine avant et pendant un stimulus nociceptif sur des chiens en bonne santé anesthésiés à l'isoflurane sous 100% d'oxygène [16]. La kétamine est administrée par voie intraveineuse pour obtenir des concentrations plasmatiques constantes de 0,5, 1, 2, 5, 8 et 11  $\mu\text{g/ml}$ . Les paramètres cardiovasculaires, respiratoires et acido-basiques sont enregistrés tout au long de l'expérience ainsi que la température corporelle, la diurèse et les effets indésirables rencontrés. Utilisée conjointement à l'isoflurane, la kétamine améliore la ventilation, l'oxygénation et l'hémodynamique des tissus de manière dose-dépendante. Une concentration plasmatique en kétamine de 2-3 $\mu\text{g/ml}$  entraîne un maximum d'effets bénéfiques (ventilation optimale, amélioration de la délivrance en oxygène aux tissus, maintien de la température corporelle, diurèse correcte) pour un minimum d'effets indésirables observés (pas d'hypersalivation ni de mouvements spontanés, pas de myoclonie ou de dysphorie au réveil).

L'utilisation de perfusion intraveineuse de kétamine en anesthésie balancée avec de l'isoflurane s'avère être une technique intéressante notamment en améliorant la ventilation et l'oxygénation tissulaire de l'animal.

### 2. 3. Indication lors d'asthme :

L'asthme bronchique, aussi bien en médecine humaine que vétérinaire (chez les carnivores domestiques), provient d'une hypersensibilité des voies respiratoires à diverses stimulations (allergènes, produits chimiques, exercice). Il entraîne une obstruction aiguë et réversible des voies aériennes ainsi qu'une inflammation chronique de leur paroi [73].

Chez le chien, le rat, le cochon d'Inde et l'Homme asthmatique, la kétamine diminue la résistance bronchique au passage du flux d'air et augmente la compliance pulmonaire [69-74]. Son utilisation a notamment été bénéfique dans la gestion de *status asthmaticus* résistant au traitement conventionnel. L'étude prospective de Heshmati et al. montre en effet que la kétamine améliore rapidement un état de *status asthmaticus* réfractaire aux traitements conventionnels : la résistance au passage de l'air et la PCO<sub>2</sub> diminuent significativement 15 minutes après l'administration d'un bolus intraveineux de 1 mg/kg de kétamine.

N°.	Age (années)	Genre		Pic de Pression dans les voies aériennes (cm H2O)			PaCO2 (mmHg)			PaO2 (mmHg)		
				T0	T1	T2	T0	T1	T2	T0	T1	T2
1	28	Homme		81	55	45	75	70	50	65	80	95
2	34	Homme		69	45	35	67	60	40	58	68	85
3	30	Femme		75	50	40	71	64	45	62	76	91
4	24	Homme		78	53	43	76	72	51	61	77	93
5	18	Femme		71	47	36	66	63	39	64	72	90
6	27	Femme		77	52	39	70	64	46	68	78	94
7	32	Homme		81	57	46	73	62	49	69	80	96
8	30	Homme		71	43	33	67	60	41	59	72	87
9	29	Homme		75	49	45	72	69	47	63	74	91
10	40	Femme		78	57	35	70	61	48	65	79	96
11	38	Homme		73	45	39	73	63	43	60	73	90
11	30	7	4	75.3636	50.2727	50.2727	70.9091	64.3636	45.3636	63.0909	75.3636	91.6364
<b>Total</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Homme</b>	<b>Femme</b>	<b>valeurs moyennes</b>			<b>valeurs moyennes</b>			<b>valeurs moyennes</b>		

**Tableau 3 :** Mesures de la résistance au flux d'air, des PaCO2 et PaO2 avant (T0), après administration d'un bolus de kétamine à 1mg/kg (T1), et 2h après perfusion à 1mg/kg/h (T2) chez l'homme (d'après Heshmati et al., 2003).

La kétamine pourrait être un intéressant complément thérapeutique des  $\beta_2$ -agonistes (traitement bronchodilatateur conventionnel classique de l'asthme) pour le traitement du *status asthmaticus*.

### **3. Action Anti-inflammatoire :**

Suite à une agression tissulaire, de nombreuses réactions appartenant à l'immunité primaire et aboutissant à la réaction inflammatoire se mettent en place. Une réaction inflammatoire efficace est un équilibre entre des mécanismes pro- et anti-inflammatoires, autorisé par différentes voies de contrôle endogènes. Mais parfois le système immunitaire s'emballé ou au contraire se paralyse (situation de stress : choc septique) avec pour conséquence une réponse inflammatoire inadaptée.

Une des propriétés de la Kétamine récemment mise en évidence est son action « anti-pro-inflammatoire ».

### 3. 1. Action anti-inflammatoire sur les cellules gliales :

D'après l'étude de Shibakawa et al. [75] sur des cultures *in vitro* de cellules gliales de rat en présence de LipoPolySaccharides (LPS), la Kétamine réduit significativement et de façon dose-dépendante la synthèse de Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) par les cellules microgliales ainsi que la production de TNF- $\alpha$  et de Prostaglandines E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) par les astrocytes. Ces effets s'observent avec des concentrations comparables à celles obtenues après injection intraveineuse de doses anesthésiques pour le rat (20 mg/kg). Ces résultats suggèrent que la Kétamine module certaines des réponses inflammatoires des cellules gliales stimulées par le LPS *in vitro* à des doses compatibles avec son usage en pratique anesthésique vétérinaire.

Il est intéressant de noter que dans ce cas, la Kétamine n'agit pas comme un antagoniste NMDA. En effet, l'acide D(-)-2-amino-5-phosphonopentanoïc (D-AP5), autre antagoniste NMDA, n'exerce qu'une faible inhibition sur la synthèse de TNF- $\alpha$  et ne produit pas des effets comparables à ceux obtenus avec la Kétamine. De plus, les récepteurs NMDA ne sont présents qu'en très faible quantité à la surface des astrocytes et des cellules microgliales. Le mécanisme d'action anti-inflammatoire exact de la Kétamine sur les cellules gliales reste par conséquent à déterminer.

Cette étude *in vitro* simule en quelque sorte une infection *in vivo* du SNC par des bactéries Gram -. Dans ce cadre, la Kétamine atténuerait la réponse inflammatoire engendrée. Par extension, la kétamine pourrait aussi jouer ce rôle anti-inflammatoire dans d'autres lésions nerveuses comme les convulsions, les traumatismes et les états hyperalgiques.

### 3. 2. Indication lors d'inflammation de l'appareil digestif :

La Kétamine présente, d'après l'études de Adams et al [76] et celle d'Helmer et al. [77] *in vivo* chez le rat, des effets gastro-protecteurs pour lutter contre les lésions induites par le LPS. En effet, le LPS entraîne de manière significative une accumulation de fluides dans l'estomac et des reflux duodeno-gastriques associés à des saignements digestifs. Les effets anti-inflammatoires de la kétamine s'observent quand elle est administrée avant l'exposition

au LPS (effet préventif), mais aussi après (effet curatif). Par exemple, d'après l'étude de Helmer et al. sur la gastroprotection induite par la kétamine lors d'endotoxémie, une diminution de la susceptibilité de la muqueuse gastrique aux divers composés irritants intraluminaux est observée. Ce phénomène résulte d'une régulation par la kétamine de manière positive pour l'hème-oxygénase 1 (OH-1), et négative pour le gène codant la Nitric Oxyde Synthétase (iNOS).

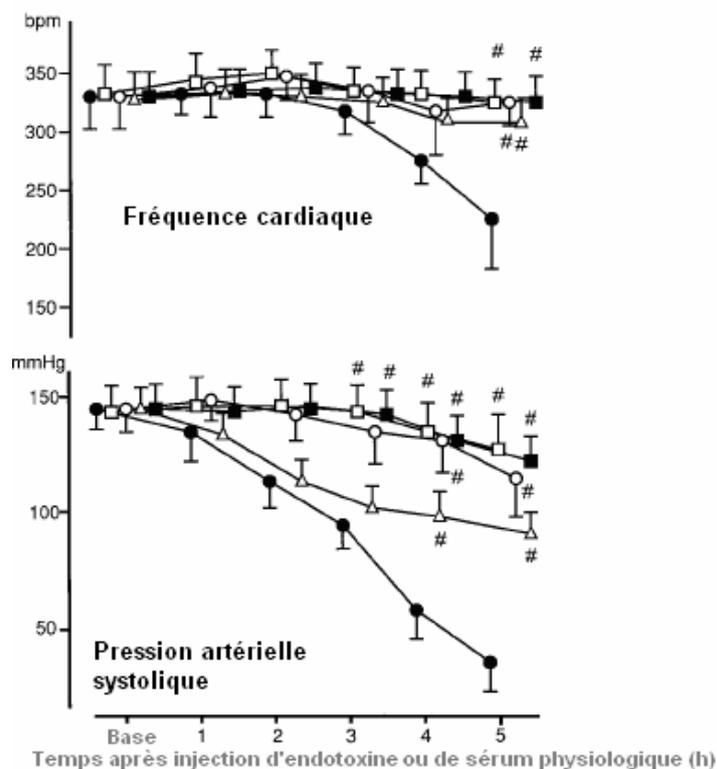
Helmer et al. ont aussi étudié l'effet de la combinaison Kétamine/Xylazine sur l'expression du TNF- $\alpha$ , de iNOS et de la COX-2 au niveau de la muqueuse gastrique *in vivo* chez le rat lors d'endotoxémie induite. Cette étude montre que la kétamine atténue effectivement l'accumulation intraluminale de fluides gastriques induits par le LPS mais aussi les concentrations plasmatiques et gastriques en TNF- $\alpha$  et iNOS. Elle suggère que le TNF- $\alpha$  inhiberait la motilité gastrique en interagissant avec le complexe vagal dorsal, circuit neuronal du tronc cérébral où s'effectue le réflexe vago-vagal contrôle (coordination centrale des fonctions digestives gastrique, de l'intestin grêle et du pancréas). La kétamine inhiberait alors le TNF- $\alpha$  par interaction avec les récepteurs cholinergiques, empêchant ainsi la stase gastrique et l'accumulation de fluides intraluminaux [78].

### 3. 3. Indication lors de choc septique :

Le choc endotoxinique fait partie des challenges thérapeutiques dans les unités de soins intensifs et s'accompagne d'un taux de mortalité important. Il se caractérise par une hypotension sévère, la mise en place d'une acidose métabolique progressive et l'apparition d'un Syndrome de MultiDéfaillance Organique (MODS) [79-81]. Bien que sa physiopathologie ne soit pas encore totalement définie, les cytokines et le NO sont considérés comme des facteurs importants du dysfonctionnement cardiovasculaire. L'endotoxémie augmente la synthèse de cytokines endogènes comme le TNF- $\alpha$  et l'interleukine (IL)-6 qui sont des vasodilatateurs des muscles striés squelettiques. Quand les macrophages sont activés par les endotoxines ou les cytokines, ils induisent l'expression du gène codant pour la NO-synthétase. Cette enzyme est donc produite, et une fois activée, elle libère continuellement des quantités importantes de NO aux propriétés vasodilatatrices, contribuant alors de manière significative au dysfonctionnement cardiovasculaire.

Plusieurs études ont montré que la kétamine inhibe la synthèse et la libération de cytokines lors d'endotoxémie *in vitro*. Tanigushi et al. ont donc émis l'hypothèse que la kétamine pourrait empêcher l'apparition d'une défaillance cardiovasculaire en atténuant la réponse aux cytokines lors de sepsis [79]. Ils ont alors étudié les effets de la kétamine sur les

paramètres hémodynamiques, le statut acido-basique et la concentration plasmatique en TNF- $\alpha$  et en IL-6 *in vivo* sur des rats exposés à une endotoxémie. Leurs résultats montrent que la kétamine modifie la réponse hémodynamique (figure 25 et tableau 4) et l'initiation de la synthèse de cytokines (figure 26): la kétamine est administrée dans cette étude en perfusion intraveineuse (10 mg/kg/h). Dans un premier groupe, le perfusion est initiée juste avant l'injection d'endotoxines. Les effets de l'endotoxémie (hypotension progressive, acidose métabolique, augmentation importante des concentrations plasmatiques en cytokines TNF- $\alpha$  et IL-6) sont alors complètement abolis. Dans un second groupe, la perfusion de kétamine débute deux heures après l'injection d'endotoxines. Les effets de l'endotoxémie sont alors minimisés. Un troisième groupe reçoit uniquement la perfusion de kétamine sans inoculation d'endotoxines. Celle-ci ne modifie quasiment pas les paramètres hémodynamiques et la synthèse de cytokines. Ce groupe contrôle sert dans cette étude à évaluer les effets sympathomimétiques de la kétamine. Il permet aux auteurs de conclure que le soutien hémodynamique de la kétamine observé dans les deux autres groupes résulte plutôt de ses effets anti-inflammatoires que de ses propriétés sympathomimétiques.

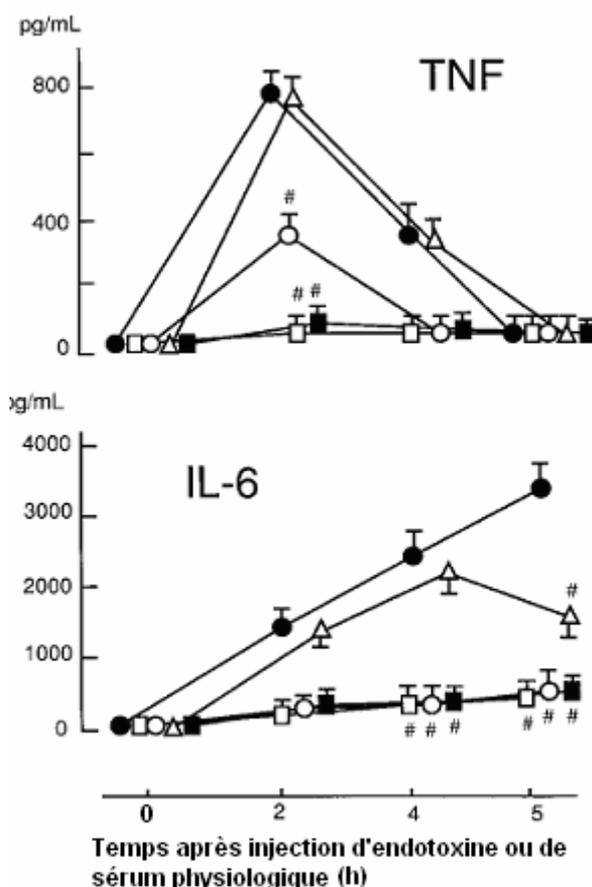


**Figure 25:** Evolution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique chez le rat après injection d'endotoxine ou de placebo, (d'après Taniguchi et al., 2001).

- Groupe recevant seulement l'injection d'endotoxine
- Groupe témoin recevant du sérum physiologique
- Groupe ne recevant que de la kétamine (10 mg/kg/h)
- Groupe recevant de la kétamine (10 mg/kg/h) avant l'injection d'endotoxine
- △ Groupe recevant de la kétamine (10 mg/kg/h) 2h après injection d'endotoxine

	Temps après injection (h)					
	0	1	2	3	4	5
<b>pHa</b>						
Groupe endotoxine	7,47 ± 0,07	7,46 ± 0,10	7,36 ± 0,10	7,25 ± 0,05	7,20 ± 0,09	7,11 ± 0,12
Groupe contrôle	7,51 ± 0,06	7,52 ± 0,11	7,48 ± 0,12	7,46 ± 0,13	7,47 ± 0,10	7,45 ± 0,10
Groupe Kétamine	7,54 ± 0,10	7,59 ± 0,08	5,53 ± 0,11	7,47 ± 0,15	7,47 ± 0,07	7,46 ± 0,08
Groupe Kétamine traitement pré	7,50 ± 0,07	7,53 ± 0,12	7,50 ± 0,11	7,45 ± 0,13	7,41 ± 0,13	7,38 ± 0,11
Groupe Kétamine traitement post	7,54 ± 0,10	7,46 ± 0,11	7,37 ± 0,10	7,33 ± 0,12	7,32 ± 0,12	7,30 ± 0,14
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>						
Groupe endotoxine	481 ± 65	517 ± 46	503 ± 75	508 ± 60	518 ± 60	496 ± 6
Groupe contrôle	500 ± 49	488 ± 43	493 ± 45	511 ± 60	490 ± 75	475 ± 71
Groupe Kétamine	470 ± 75	500 ± 60	507 ± 60	522 ± 55	506 ± 55	519 ± 52
Groupe Kétamine traitement pré	483 ± 35	491 ± 59	478 ± 66	462 ± 51	459 ± 70	494 ± 70
Groupe Kétamine traitement post	488 ± 70	488 ± 43	493 ± 45	511 ± 60	490 ± 65	486 ± 70
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>						
Groupe endotoxine	30 ± 6	28 ± 10	30 ± 12	30 ± 8	26 ± 8	25 ± 11
Groupe contrôle	30 ± 6	28 ± 9	28 ± 10	30 ± 10	28 ± 8	28 ± 10
Groupe Kétamine	24 ± 7	21 ± 6	21 ± 9	24 ± 7	25 ± 6	24 ± 9
Groupe Kétamine traitement pré	26 ± 7	28 ± 12	28 ± 9	29 ± 8	28 ± 9	27 ± 9
Groupe Kétamine traitement post	27 ± 4	24 ± 10	24 ± 7	29 ± 10	28 ± 10	28 ± 10

**Tableau 4 :** Evolution des valeurs des gazs sanguins artériels après injection d'endotoxine chez le rat (d'après Taniguchi et al., 2001)



**Figure 26:** Evolution des concentrations plasmatiques en TNF- $\alpha$  et en IL-6 chez le rat après injection d'endotoxine ou de placebo (d'après Taniguchi et al., 2001).

- : Groupe recevant seulement l'injection d'endotoxine
- : Groupe témoin recevant du sérum physiologique
- : Groupe ne recevant que de la kétamine (10 mg/kg/h)
- : Groupe recevant de la kétamine (10 mg/kg/h) avant l'injection d'endotoxine
- △ : Groupe recevant de la kétamine (10 mg/kg/h) 2h après injection d'endotoxine
- # :  $p < 0,05$  par rapport au groupe ne recevant que l'injection d'endotoxine.

D'après cette étude, prévenir l'augmentation de TNF- $\alpha$  et d' IL-6 est une des clés pour empêcher le développement de défaillances cardiovasculaires. Cependant, dans le groupe recevant la kétamine deux heures après l'injection d'endotoxines, l'augmentation de la concentration plasmatique en cytokines est similaire à celle du groupe ne recevant pas de kétamine. Mais la pression artérielle systolique et l'équilibre acido-basique se maintiennent. C'est pourquoi dans cette étude, la prévention de défaillance cardio-circulatoire effectuée par la kétamine ne peut s'expliquer seulement par l'inhibition de l'augmentation des cytokines TNF- $\alpha$  et IL-6. Des différences concernant la production de NO ou d'autres facteurs doivent être pris en compte. Pour cela des études supplémentaires sont nécessaires.

L'administration de kétamine permet de lutter contre l'hypotension, l'acidose métabolique et la réponse inflammatoire induites par les cytokines chez des rats exposés à une endotoxémie. Cet effet inhibiteur s'observe même si la perfusion de kétamine débute avec un délai de deux heures après exposition à l'endotoxine. Bien que les mécanismes exacts permettant cette inhibition requièrent d'autres études, ces résultats montrent que la kétamine offrirait de nombreux avantages dans un contexte de choc septique [79].

Dans une autre étude, Taniguchi et al. ont étudié les effets de la kétamine sur le taux de mortalité et la synthèse de cytokines en réponse à l'induction d'un choc endotoxinique chez le rat. Il en ressort que la kétamine prévient l'hypotension, l'acidose métabolique, la synthèse de cytokines proinflammatoires, et améliore le taux de survie de manière dose-indépendante. Trois doses de kétamine ont été testées : une perfusion intraveineuse faible dose (5 mg/kg/h), une perfusion intraveineuse dose moyenne (10 mg/kg/h) permettant, et une perfusion intraveineuse dose élevée (20 mg/kg/h) [82]. La perfusion intraveineuse dose moyenne permet un maintien de la pression artérielle, un taux de mortalité nul, des concentrations plasmatiques en IL-6 et TNF- $\alpha$  significativement plus faibles contrairement à la perfusion de kétamine dans les deux autres groupes.

DeClue et al. ont récemment publié une étude sur le chien. Ils étudient les effets de doses sub-anesthésiques de kétamine sur les variables hémodynamiques et immunologiques chez le chien après induction d'une endotoxémie. L'administration de kétamine consiste en un bolus intraveineux de 0,5mg/kg suivi d'une perfusion intraveineuse continue à 0,12 mg/kg/h, soit 2  $\mu$ g/kg/min pendant deux heures et demie. Leurs résultats montrent une augmentation de TNF- $\alpha$  significativement plus importante dans le groupe contrôle ( ne recevant pas de kétamine) par rapport au groupe recevant de la kétamine. Ce résultat s'avère compatible avec les études effectuées chez le rat [79, 82]. L'effet de soutien cardiovasculaire n'a cependant pas été mis en évidence, mis à part un léger maintien de la résistance vasculaire systémique. De même, aucune amélioration de la leucopénie provoquée par l'endotoxémie n'a

été observée lors de l'utilisation de kétamine. Toutefois, les doses subanesthésiques de kétamine utilisées dans cette étude sont possiblement trop faibles pour obtenir l'effet de soutien cardiovasculaire escompté. De ce fait, d'autres études chez le chien sont nécessaires afin de déterminer la dose optimale d'efficacité cardiovasculaire en cas de sepsis. Cette étude démontre aussi les effets inhibiteurs de la kétamine sur le TNF- $\alpha$  responsable d'une grande partie des effets cliniques délétères de l'endotoxémie [83].

Bien que d'une part, les mécanismes des effets anti-inflammatoires de la kétamine lors de choc septique nécessitent des investigations supplémentaires, et d'autre part, que la dose optimale pour obtenir ces effets soit encore à établir précisément, les études actuelles sur l'animal (chien, rat [79], [82], [83]) permettent déjà d'envisager un avantage réel de l'utilisation de la kétamine dans un contexte de choc septique.

L'hypothermie est une complication fréquente des états d'endotoxémie sévère. Elle a donc fait l'objet d'une étude supplémentaire de Taniguchi et al. (même design expérimental [82] dans des conditions d'hypothermie (30-32°C et 33-35°C)[80]. Leurs résultats montrent qu'en cas d'hypothermie moyenne (30-32°C) à modérée (33-35°C), l'administration de kétamine au modèle murin endotoxémique ne montre plus d'effet inhibiteur sur la réponse anti-inflammatoire. La kétamine semblerait donc faire partie des médicaments dont la pharmacocinétique est altérée par l'hypothermie, mais ceci nécessite d'autres investigations.

#### 3. 4. Indication pour lutter contre l'inflammation des voies respiratoires chez le patient asthmatique:

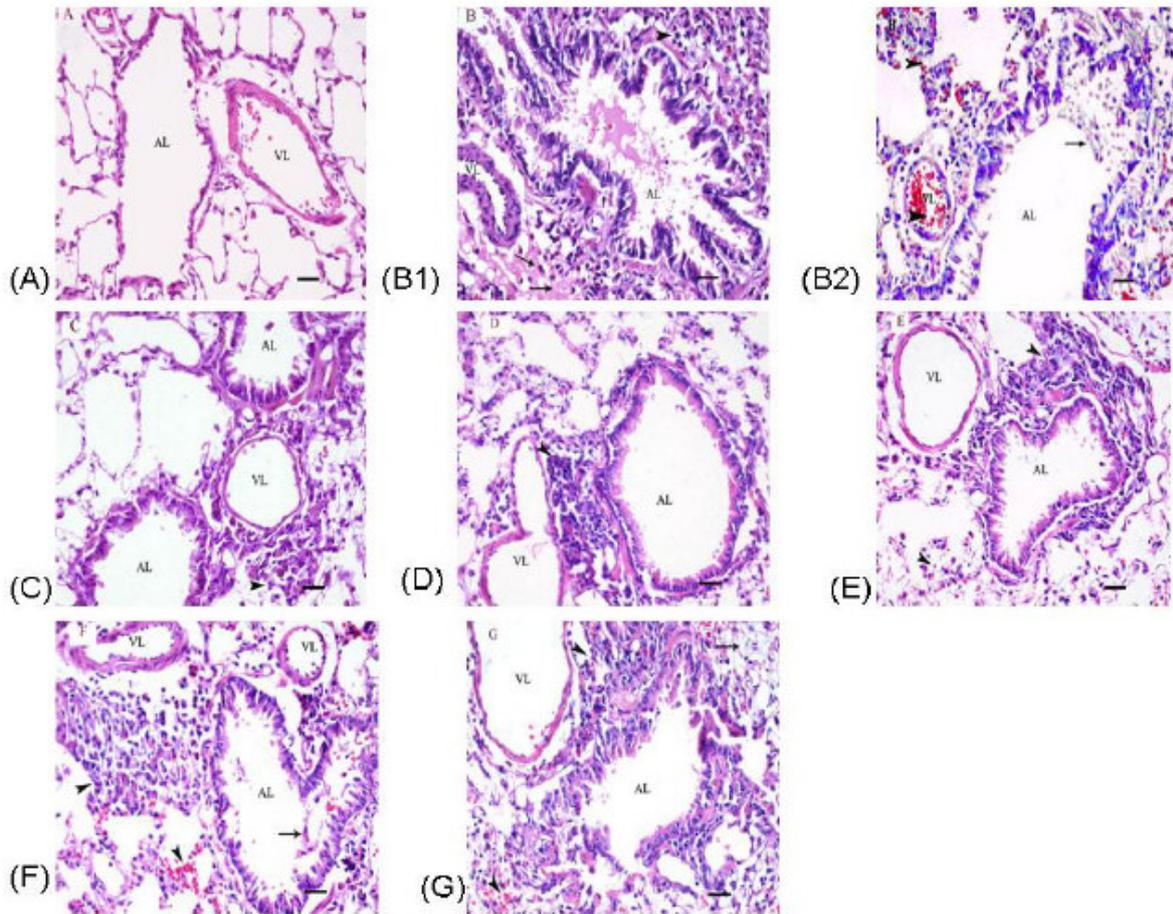
Les principaux objectifs du traitement de l'asthme sont de diminuer l'inflammation des voies respiratoires et de permettre la bronchodilatation. En effet, l'hypersensibilité des voies aériennes et les modifications inflammatoires de nature allergique sont considérées comme les premières manifestations lors d'asthme. Pour cela, l'aérosolthérapie est en général la meilleure voie d'administration thérapeutique [74].

Zhu et al. ont étudié les effets de la kétamine en nébulisation ou par voie IV sur l'hypersensibilité bronchique et l'inflammation des voies aériennes chez des rats après induction d'un asthme allergique [74]. Leurs résultats montrent que ces deux voies d'administration atténuent l'hypersensibilité provoquée (Figure 28). La kétamine diminue donc :

- l'infiltration de cellules inflammatoires (notamment de granulocytes éosinophiles) dans le parenchyme pulmonaire et les alvéoles.

- l'activation des lymphocytes T.
- la production de cytokines (IL-4).

Cette étude montre de plus que les nébulisations de kétamine réduisent l'activation de iNOS et la synthèse de NO.



**Figure 27:** Effets de la kétamine sur les modifications histopathologiques pulmonaires chez des rats sensibilisés à l'ovalbumine (OVA) (d'après Zhu et al., 2007). (A) aérosol de solution physiologique ; (B1-B2) post sensibilisation OVA ; (C) aérosol de kétamine 12,5 mg/ml ; (D) aérosol de kétamine 25 mg/ml ; (E) aérosol de kétamine 50 mg/ml ; (F) kétamine en injection IP 50 µg/kg ; (G) kétamine en injection IP 100 µg/kg ; AL : lumière alvéolaire ; VL : lumière vasculaire ; → : œdème périvasculaire (B1,G), portions d'épithélium alvéolaire détruites par l'inflammation (B2,F), et éosinophiles (B1,C,E) ➤ : inflammation péribronchique (B1,C,D,E,F,G), hémorragie (B2,E,F,G) et congestion (B2). \_ : échelle 20 µM

L'inhalation de kétamine seule n'entraîne aucune modification du tissu pulmonaire et permet d'obtenir des concentrations plasmatiques en kétamine inférieures à la voie intraveineuse. Cette voie d'administration montre donc son innocuité et son efficacité. Elle permet en outre d'éviter la survenue des effets indésirables de la kétamine et pourrait devenir une nouvelle approche thérapeutique pour le traitement de l'asthme allergique.

#### 4. Propriétés et Indications en Neurochirurgie :

Les qualités requises pour un protocole anesthésique compatible avec la neurochirurgie sont:

- une répercussion minimale sur la Pression Intracrânienne (PIC).
- le maintien du couplage entre Flux Sanguin Cérébral (FSC) et métabolisme cérébral.
- un réveil rapide pour une évaluation postopératoire immédiate.
- un potentiel neuroprotecteur.
- une préservation de l'autorégulation cérébrovasculaire [84].

La Kétamine n'a jamais été considérée comme une molécule anesthésique adéquate pour la neurochirurgie, notamment par d'anciennes études rapportant une augmentation de Pression IntraCrânienne (PIC) après perfusion de kétamine. Cependant, de récentes études ont montré que la kétamine, et plus précisément le composé S(+), regrouperait une majorité des critères anesthésiques requis en neurochirurgie: des modèles animaux d'ischémie cérébrale et de trauma crânien ont mis en évidence des capacités neuroprotectrices de la kétamine (racémique ou S(+)), ce qui amène actuellement à réévaluer son indication en neurochirurgie [1, 84].

##### 4. 1. Effets sur la Pression Intracrânienne :

La PIC peut en effet augmenter après une administration de Kétamine. Ceci est particulièrement vérifié lorsque les doses de Kétamine administrées sont supérieures à 1mg/kg par voie intraveineuse et que la PIC est déjà préalablement augmentée. Deux mécanismes physiopathologiques peuvent expliquer cet effet sur la PIC :

- Une augmentation passive du volume sanguin cérébral suite à une élévation de pression artérielle systémique lors de phénomène autorégulateur cérébrovasculaire défectueux.
- une augmentation de la  $P_aCO_2$  (Pression artérielle partielle en  $CO_2$ ) suite à une hypoventilation induite par la Kétamine.

Indépendamment d'une PIC préexistante, il a été montré qu'une administration de Kétamine de 0,5 à 5 mg/kg n'augmente pas la PIC lorsque la capnie du patient est maintenue dans les normes par une ventilation contrôlée [1, 3, 85, 86].

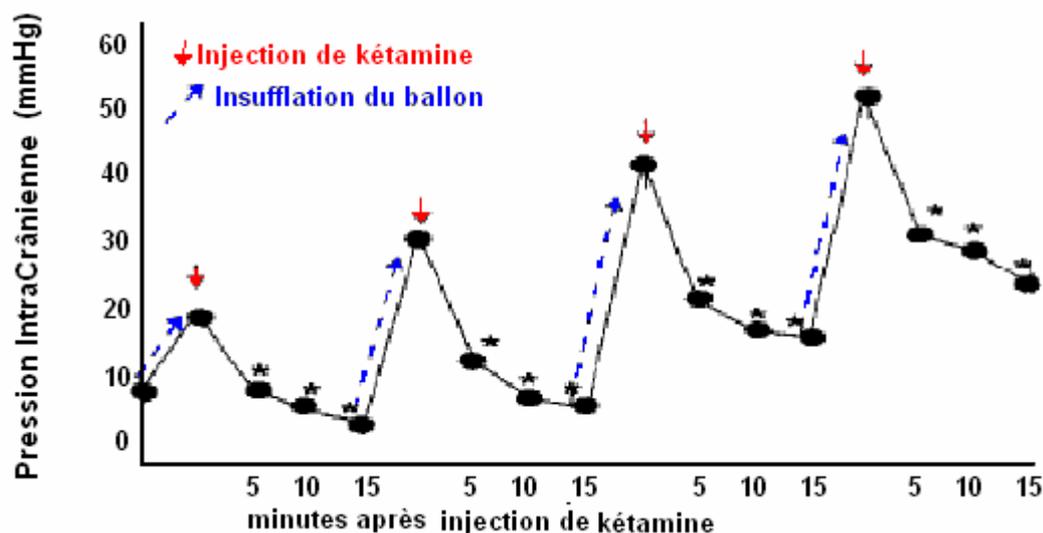
Certaines études montrent une augmentation de PIC suite à une injection de 2 mg/kg de Kétamine bien que la capnie soit normale. Mais cette augmentation pourrait être évitée par

une hyperventilation légère du patient ou l'administration de Benzodiazépines. En effet, ceci n'est pas très différent des situations avec les anesthésiques volatils utilisés en routine sur des patients ayant une augmentation de PIC [86].

Il a de plus été montré qu'une injection intraveineuse de Kétamine à 1,5, 3, et même 5 mg/kg n'augmente pas la PIC chez les patients souffrant de traumatisme crânien ou devant subir une craniotomie pour tumeur ou anévrisme cérébral, lorsque leur ventilation est contrôlée et qu'ils sont anesthésiés au Propofol ou aux barbituriques. Au contraire, la PIC a tendance à diminuer après l'administration de Kétamine [3, 85], [86].

Enfin, Nimkoff et al. ont étudié les effets de plusieurs anesthésiques intraveineux sur la PIC et le Flux Sanguin Cérébral (FSC) dans deux modèles d'œdème cérébral chez le chat : un 1<sup>er</sup> modèle d'œdème cérébral vasogénique et un 2<sup>nd</sup> d'œdème cérébral cytotoxique. Leurs résultats montrent que la kétamine est aussi efficace qu'un barbiturique pour faire baisser la PIC lors d'un œdème vasogénique (Figure 28).

Par contre, dans un modèle d'œdème cytotoxique, la kétamine comme les autres anesthésiques intraveineux, n'a aucun effet sur la PIC. En tant qu'antagoniste NMDA elle bloque l'influx calcique via les canaux NMDA et permet potentiellement la diminution de synthèse de radicaux libres (leukotriènes et thromboxane A<sub>2</sub>) [87].



**Figure 28 :** Effets de l'administration de kétamine sur la Pression IntraCrânienne pour un modèle d'œdème cérébral vasogénique chez le chat (d'après Nimkoff et al, 1997)

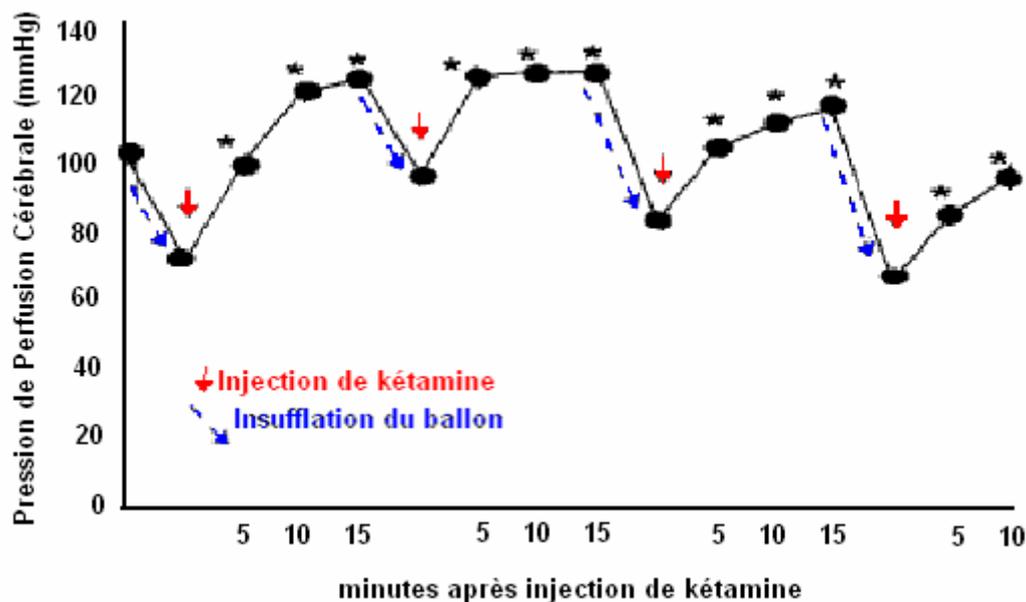
Un cathéter à ballonnet est placé en intraparenchyme. Le gonflage du ballonnet crée une lésion occupant un espace variable, et mimant un œdème cérébral vasogénique.

\* :  $p < 0,05$ .

#### 4. 2. Effets sur le flux sanguin cérébral :

Des études chez le chien ont montré que la Kétamine augmente le Flux Sanguin Cérébral (FSC) en présence de Protoxyde d'Azote N<sub>2</sub>O, anesthésique gazeux vasodilatateur cérébral. D'autres, au contraire, en utilisant un barbiturique comme anesthésique de fond, ont montré une diminution du FSC après administration de Kétamine. Ceci laisse suggérer que la Kétamine aurait des effets liés à la tonicité cérébrovasculaire préexistante [3, 84, 88].

L'étude de Nimkoff et al. montre aussi sur un modèle d'œdème cérébral vasogénique chez le chat que la kétamine, en diminuant la PIC, augmente parallèlement le FSC par une augmentation significative de la Pression Artérielle systémique Moyenne (PAM) (Figure 29) [87].



**Figure 29 :** Effets de l'administration de kétamine sur la Pression de Perfusion Cérébrale lors d'un modèle d'œdème cérébral vasogénique chez le chat (d'après Nimkoff et al, 1997)

\* : p < 0,05

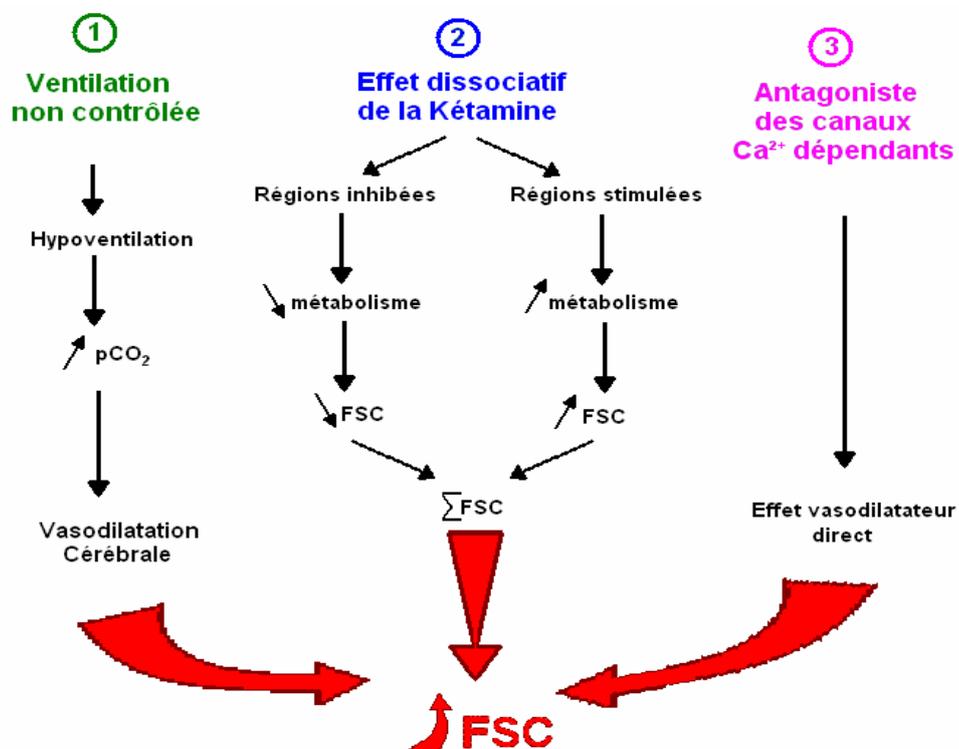
Lors d'anesthésie sans ventilation contrôlée, et notamment lors d'hypoventilation, une partie de la vasodilatation cérébrale peut être expliquée par une hypercapnie. Ohata et al. ont étudié les effets de la kétamine en administration topique ou IV sur le diamètre des artérioles cérébrales de chiens anesthésiés au pentobarbital ou à l'isoflurane. L'administration topique de kétamine n'a aucun effet sur le diamètre des artérioles cérébrales. Par contre

l'administration IV de kétamine permet d'atténuer significativement la vasodilatation cérébrale provoquée par une hypercapnie [88].

Toutefois, la PIC peut aussi augmenter lors de capnie normale et constante. L'explication alors proposée est une stimulation du métabolisme cérébral par la Kétamine : en effet, la Kétamine a pour effet d'inhiber certaines régions cérébrales et d'en stimuler d'autres (caractère dissociatif). Ces modifications d'activités se matérialisent d'un point de vue vasculaire par une diminution du FSC dans les régions inhibées et au contraire par une augmentation du FSC dans celles qui sont activées. L'équilibre qui en résulte détermine l'effet final sur le FSC.

Par ailleurs, *in vitro* la Kétamine agit comme antagoniste des canaux calciques et augmente donc le flux sanguin par un effet vasodilatateur direct.

La kétamine peut donc provoquer une augmentation du FSC de manière dépendante de la résistance vasculaire préexistante, impliquant très probablement trois mécanismes (Figure 30).



**Figure 30:** Diagramme simplifié des mécanismes impliqués dans la modification du Flux Sanguin Cérébral (FSC).

Des études supplémentaires sont nécessaires afin de mieux caractériser les effets de la kétamine lors d'œdème cérébral et de préciser son utilisation dans ce cadre.

#### 4. 3. Neuroprotection et neurorégénération : Indication lors d'hypoxie cérébrale.

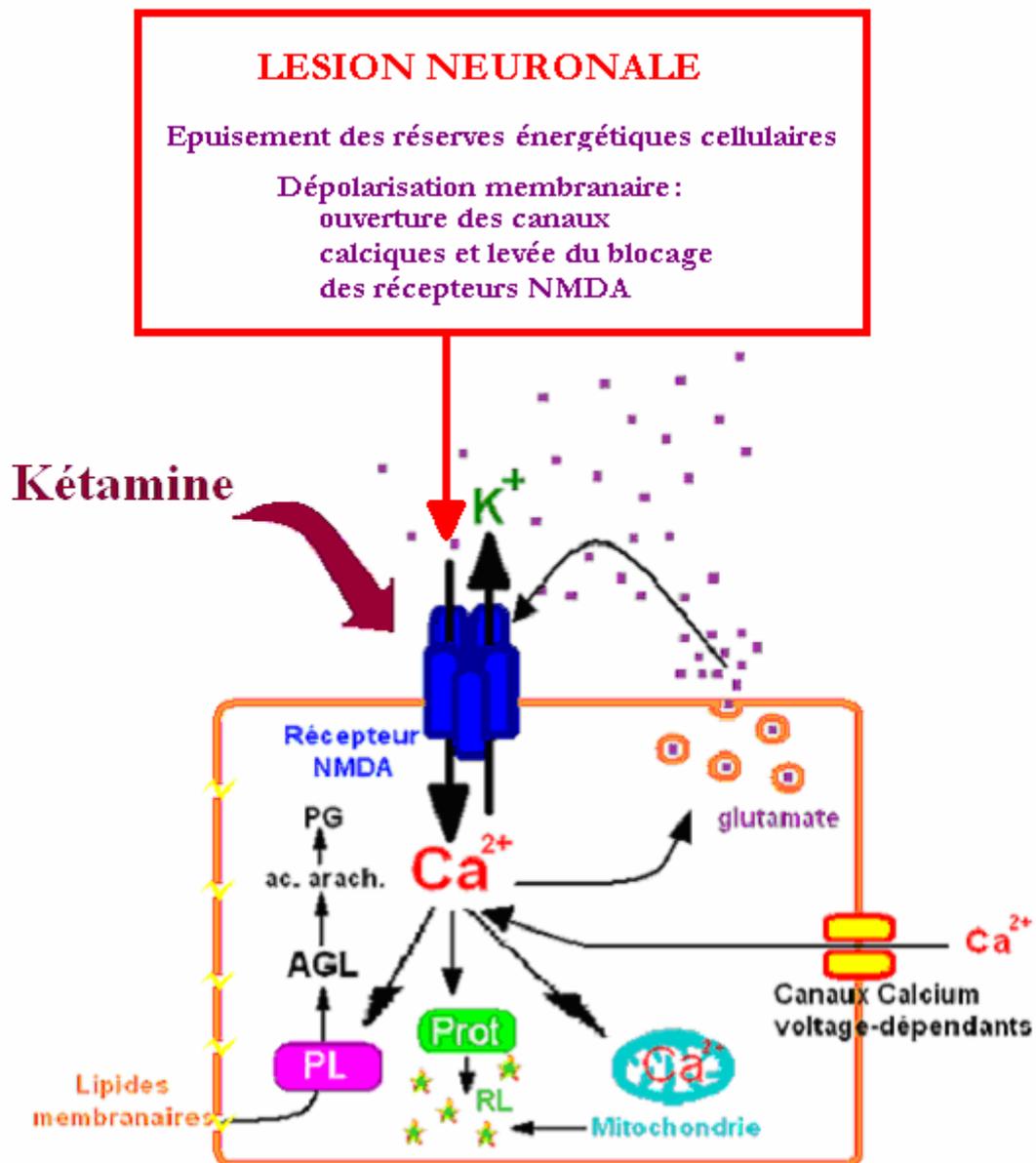
La kétamine est capable de limiter l'apoptose neuronale ou les lésions cérébrales provoquées par une hypoxie ou un traumatisme crânien. Ceci est le fondement du concept de neuroprotection. En effet, l'ischémie cérébrale entraîne l'activation de cascades physiopathologiques conduisant à la mort des neurones.

Lors de ce processus, l'activation de récepteurs NMDA et non-NMDA joue un rôle important. Leur activation par d'importantes concentrations de Glutamate ou d'Aspartate provoque un flux transmembranaire d'ions  $\text{Na}^+$  et surtout d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  ainsi que leur accumulation intracellulaire. Il en résulte une turgescence cellulaire ainsi que l'activation de mécanismes dont certains sont apoptotiques [3].

La Figure 31 nous présente schématiquement les principaux mécanismes lésionnels qui entraînent cette mort neuronale. L'étape critique lors de lésions neuronales est l'entrée massive d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  dans les cellules. Elle résulte de plusieurs mécanismes :

La diminution des stocks d'énergie cellulaire entraîne une dépolarisation de la membrane cytoplasmique qui a pour conséquences :

- l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule, ce qui augmente la dépolarisation membranaire.
- la levée du blocage magnésien voltage-dépendant des récepteurs NMDA. Ceci permet une entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  et la sortie des ions  $\text{K}^+$  dès l'activation des récepteurs NMDA par le Glutamate.



**Figure 31:** La cascade lésionnelle neuronale. Diagramme schématisé et simplifié des principaux mécanismes lésionnels neuronaux (d'après Khors et Durieux, 1998)

L'augmentation de la concentration intracellulaire en  $Ca^{2+}$  a de nombreux effets :

- un rétrocontrôle positif : l'augmentation de  $Ca^{2+}$  intracellulaire entraîne une libération extracellulaire de Glutamate stocké jusqu'alors dans des vésicules intracytoplasmiques. Celui-ci va donc à son tour activer les récepteurs NMDA.
- l'activation de divers types enzymatiques au détriment de la cellule. Les phospholipases A2 et C (« PL ») transforment les phospholipides membranaires en Acides Gras Libres (AGL), ce qui endommage la membrane plasmique. Ces Acides Gras Libres sont ensuite

convertis en acide arachidonique puis en dérivés des prostaglandines (« PG ») qui lèsent à leur tour la membrane.

- l'activation de protéases (« Prot ») qui génère la production de radicaux libres (« RL »). Ceux-ci endommagent le contenu cellulaire.
- l'augmentation de  $Ca^{2+}$  dans les mitochondries, ce qui inhibe leur fonctionnement et bloque la production d'énergie. Ceci conduit de même à la formation de radicaux libres.
- l'activation de la NO-synthétase et d'endonucléases.

En tant qu'antagoniste NMDA, la Kétamine rétablit donc une fermeture des canaux et empêche ainsi l'entrée massive d'ions  $Ca^{2+}$ . Elle limite ainsi l'apoptose neuronale ou les lésions cérébrales induites par l'hypoxie et/ou le traumatisme crânien [5]. Des études sur modèle animal ont montré qu'une administration de dose anesthésique avant le traumatisme, suivie d'une perfusion réduit le déficit neurologique hypoxique ou ischémique. Par contre, de petites doses de Kétamine administrées en bolus après le phénomène ischémique n'ont aucun effet [3].

Toutefois, la littérature à ce sujet reste contradictoire. Les conditions expérimentales sont différentes et non comparables. Il est donc actuellement encore trop tôt pour recommander cette thérapie à base de Kétamine en pratique vétérinaire courante sur des patients atteints d'ischémie/hypoxie cérébrale sévère [3].

La littérature suggère de plus que le stéréoisomère S(+) Kétamine présenterait plus particulièrement ces propriétés neurorégénératives [3].

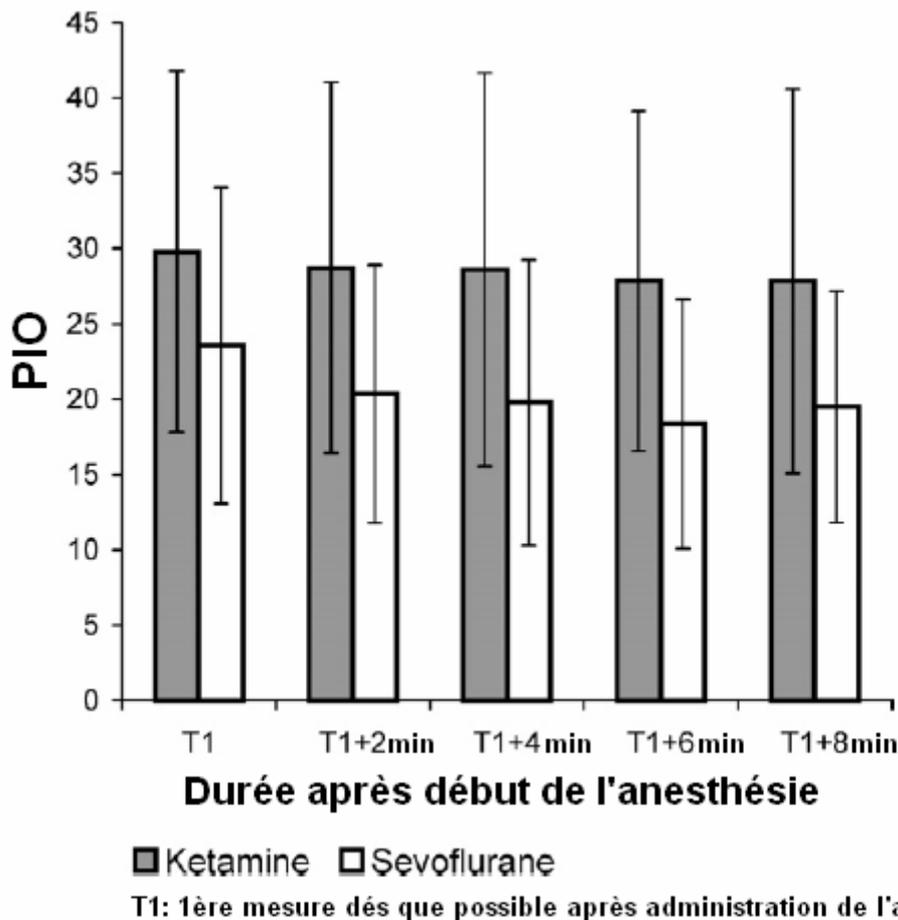
Utilisée en combinaison avec d'autres anesthésiques, la kétamine n'a donc que peu ou pas d'effet sur l'hémodynamique cérébrale. Elle peut exercer des effets bénéfiques si l'on utilise un protocole d'anesthésie balancée équilibré. Ces résultats offrent des perspectives intéressantes quant à l'utilisation raisonnée et en toute innocuité de la kétamine en neurochirurgie [88].

## **5. Propriétés et Indications en Ophtalmologie :**

### **5. 1. Effets sur la Pression Intra-Oculaire (PIO) :**

L'induction d'une anesthésie à la kétamine entraîne une légère augmentation de Pression Intra-Oculaire (PIO) qui persiste environ 15 minutes. Des études en médecine humaine ont montré que cette élévation de PIO n'était pas cliniquement significative. Le mécanisme à l'origine de cette élévation est une augmentation du tonus des muscles extra-oculaires couplée à une augmentation du flux sanguin, provenant de l'accélération de la fréquence cardiaque et de l'augmentation de la PaCO<sub>2</sub> dues à la kétamine elle-même. Une anesthésie balancée et une ventilation contrôlée permettent de réduire ces effets ainsi que le nystagmus couramment observé après induction de l'anesthésie à la kétamine. La kétamine peut donc être utilisée en toute sécurité pour des procédures intra-oculaires. Toutefois il est préférable d'éviter son usage en cas de glaucome [1].

Cette élévation de PIO cliniquement non significative en devient même intéressante pour tout examen ophtalmoscopique nécessitant une anesthésie. Blumberg et al. ont étudié les effets du Sévoflurane comparé à la kétamine sur la PIO chez des enfants devant subir un examen ophtalmoscopique sous anesthésie. Les mesures de PIO chez l'enfant comme chez l'animal sont parfois difficile à effectuer par manque de coopération du patient et nécessitent alors une sédation. Les résultats de cette étude montrent que jusqu'à 8 minutes après injection intramusculaire de kétamine, la PIO mesurée est comparable à celle mesurée sur patient vigile. Après 8 minutes, elle tend vers une légère diminution. Au contraire, le Sévoflurane, un halogéné aux propriétés hypotensives, entraîne une diminution de la PIO de manière significative dès la 2<sup>ème</sup> minute suivant l'administration [89].



**Figure 32:** Influence de la nature de l'anesthésique (Sévoflurane ou kétamine) sur l'évolution de la Pression IntraOculaire (PIO) au cours de l'anesthésie chez l'enfant (D'après Blumberg et al., 2006).

D'autres études sur des primates ont confirmé que la kétamine n'altérerait pas la PIO [89]. La kétamine montrerait donc un avantage par rapport aux anesthésiques gazeux pour effectuer des examens ophtalmoscopiques avec une mesure de PIO plus comparable à la PIO vigile. Ces observations nécessitent toutefois d'autres études sur de plus grands effectifs pour confirmer cet avantage.

### 5. 2. Indication pour éviter le Réflexe OculoCardiaque (ROC) et ses conséquences:

Le réflexe OculoCardiaque (ROC) fait partie de l'arc réflexe trigeminovagal. Il se manifeste par une bradycardie, une arythmie ou une fibrillation ventriculaire suivie d'un arrêt cardiaque [90, 91]. Il peut être induit par une injection intraorbitaire, un hématome ou encore par des stimulations mécaniques comme une compression du globe oculaire ou une traction

sur les muscles extraoculaires. Des valeurs d'incidence du ROC variant, selon les études de 30 à 90% suite à une traction des muscles extraoculaires ont été rapportées [90].

L'incidence du ROC dépend de la méthode et des molécules utilisées pour l'anesthésie de ces chirurgies ophtalmologiques [91].

Choi et al. ont étudié l'effet d'un bolus unique de kétamine sur l'incidence du ROC pour l'induction anesthésique chez l'enfant devant subir une chirurgie correctrice de strabisme. Leurs résultats montrent qu'une injection unique de kétamine à 1 ou 2 mg/kg relayée par du Sévoflurane diminue l'incidence du ROC, comparé à une induction au Propofol, sans pour autant prolonger le temps de réveil. Il est à noter aussi que les patients ne présentent pas d'effets secondaires de la kétamine au réveil. Ils ne requièrent pas non plus d'analgésie ou de sédation supplémentaire, contrairement à une majorité des patients induits au Propofol [90].

Hahnenkamp et al. ont eux aussi étudié l'incidence du ROC pendant une anesthésie au Propofol, à la kétamine, à l'halothane et au Sévoflurane chez l'enfant devant subir une chirurgie correctrice de strabisme. Ils concluent à une incidence du ROC plus faible lors d'une anesthésie par perfusion de kétamine [91].

La kétamine aurait donc clairement un intérêt en chirurgie ophtalmologique en diminuant l'incidence du ROC et de ses conséquences morbides.

## **6. Effets antiémétiques : indication contre le mal des transports.**

Lucot a étudié les effets des antagonistes NMDA sur différents critères du mal des transports chez le chat. En effet, la plupart des antiémétiques utilisés couramment ne sont efficaces que sur une faible part des stimuli émétisants possibles. Un intérêt récent se porte donc sur le développement d'antiémétiques à large spectre efficaces sur l'ensemble des stimuli émétisants. Un des mécanismes possibles serait le blocage de la transmission glutamatergique. Le glutamate est un neurotransmetteur important du noyau du tractus solitaire, une structure centrale des mécanismes émétiques. De plus, les antagonistes non spécifiques des récepteurs au glutamate inhibent les vomissements induits par le Cisplatine. Les résultats de cette étude montrent que la kétamine, comme les autres antagonistes NMDA (Dextroprhane et Dextrométorphane), diminue le nombre de vomissements dus au mal des transports. Elle atténue aussi les symptômes précédant les vomissements de manière dose-dépendante mais non significative. Elle agirait de ce fait sur plusieurs sites des voies

émétiques mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer la possibilité d'un usage sûr et courant de la kétamine pour cette nouvelle indication thérapeutique [92].

## 7. **Autres nouvelles indications :**

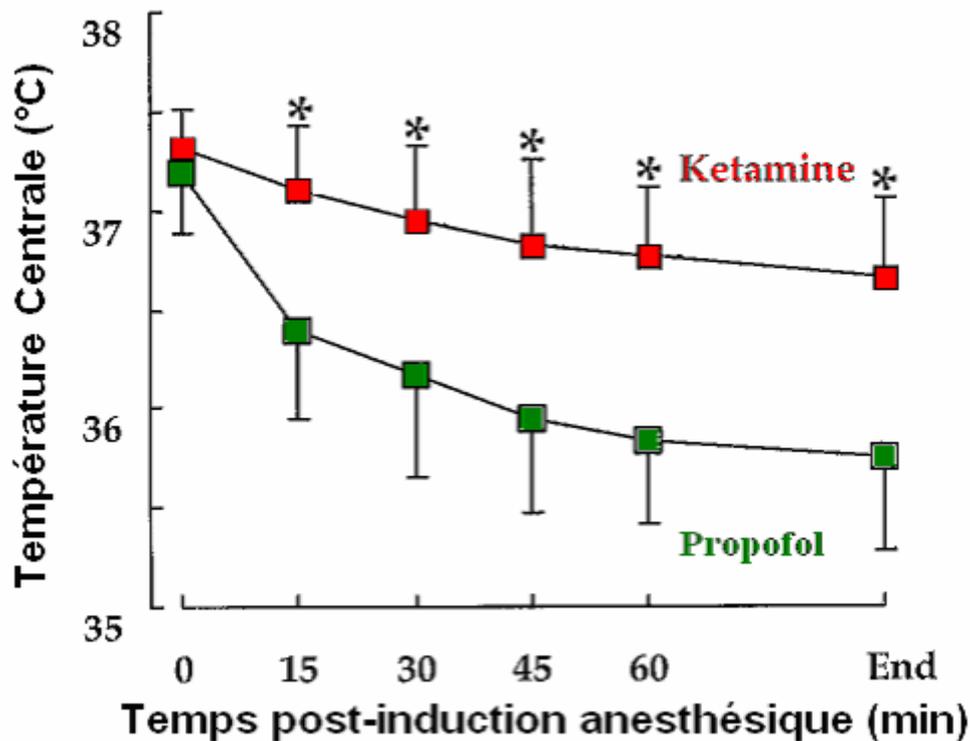
### 7. 1. Indication dans la lutte contre l'hypothermie per-anesthésique :

L'hypothermie peropératoire peut entraîner des conséquences morbides. En effet, elle augmente sérieusement les risques de coagulopathie, d'infection de la plaie chirurgicale, de morbidité cardiaque et prolonge le temps de réveil et d'hospitalisation postopératoire. L'hypothermie centrale se met en place en grande partie durant la 1<sup>ère</sup> heure après induction de l'anesthésie générale. Elle résulte d'une redistribution de la chaleur centrale vers les tissus périphériques provoquée par une inhibition du tonus vasoconstricteur. Il existe en effet physiologiquement un gradient négatif de chaleur des organes centraux vers les tissus périphériques, maintenu par une vasoconstriction thermorégulatrice tonique.

La plupart des anesthésiques perturbent le contrôle thermorégulateur central par un effet vasodilatateur à l'origine d'une redistribution de chaleur du centre vers la périphérie. La kétamine est par contre l'unique anesthésique à stimuler le système nerveux sympathique. Par conséquent elle augmente la concentration plasmatique en Noradrénaline et la résistance artériolaire périphérique.

Ikeda et al. ont comparé chez l'Homme la variation de l'hypothermie de redistribution selon la nature de l'anesthésique utilisé, kétamine ou propofol [93]. Leurs résultats confortent la pharmacologie de ces deux molécules : la réponse vasomotrice à l'induction anesthésique diffère significativement entre les deux.

La figure 32 montre que la température centrale durant la 1<sup>ère</sup> heure d'anesthésie décroît de manière significative 3 fois plus pour une induction au Propofol que pour une induction à la kétamine [93].



**Figure 33 :** Variation de la température centrale chez l'homme en fonction de la durée de l'anesthésie et de l'agent inducteur (D'après Ikeda et al., 2001)

\* : différence significative de température centrale entre les groupes induits à la kétamine et au propofol.

Ces résultats font de la kétamine un agent anesthésique intéressant pour soutenir la température centrale pendant une anesthésie et ainsi réduire la morbidité associée à l'hypothermie de redistribution. Le choix de son utilisation dans ce cadre serait donc intéressant à faire en fonction du type de chirurgie (longue, délabrante...) et du patient (pédiatrique, gériatrique, affection cardiaque...)

#### 7.2. Indication lors de sédation en unité de soins intensifs : effets sur la réalimentation :

En unité de soins intensifs, l'utilisation de la kétamine à visée sédative présente des avantages sur le système digestif. L'alimentation entérale est ainsi mieux tolérée qu'avec les opioïdes utilisés seuls. La kétamine a tendance à provoquer plus de nausées et de vomissements que d'autres agents anesthésiques comme le propofol et le thiopental. Cependant, grâce à son effet co-analgésique d'épargne morphinique en période péri-

opératoire, l'incidence des vomissements et nausées post-opératoires est réduite et la réalimentation entérale reprend plus rapidement [1].

## **CONCLUSION :**

La kétamine est un agent anesthésique dissociatif de l'anesthésie générale utilisé depuis de nombreuses années, dont les propriétés pharmacologiques sont originales et complexes. Elle reste l'agent anesthésique de choix dans certaines circonstances cliniques particulières, notamment l'état de choc, et est encore couramment utilisée en anesthésie vétérinaire.

Une recherche fondamentale intense et la multiplication d'études cliniques ont permis ces dernières années une meilleure connaissance de ses mécanismes d'action. Celles-ci n'ont pas porté uniquement sur l'anesthésie, mais sur de nombreux autres domaines : cette ancienne molécule voit ainsi émerger de nombreuses nouvelles indications parallèlement à une connaissance plus approfondie de sa pharmacologie. Ainsi un intérêt grandissant est porté sur son usage en co-analgésie :

- pour le traitement de douleurs chroniques, neuropathiques, tumorales, résistant aux analgésiques classiques.
- pour la réalisation d'une analgésie préventive permettant un confort postopératoire optimale et minimalisant la morbidité associée. Ceci est d'autant plus important qu'en médecine vétérinaire, l'évaluation de la douleur reste difficile et souvent sous-estimée.

Actuellement, de nombreuses autres propriétés de la kétamine sont étudiées en vue de pouvoir un jour l'utiliser en pratique courante dans le cadre de ces nouvelles indications :

- des propriétés cardiostimulantes améliorant par exemple les conditions d'anesthésie d'un patient en choc circulatoire.
- un effet bronchodilatateur lui offrant une indication de choix, déjà connue en médecine humaine lors de status asthmaticus, mais dont l'usage en pratique vétérinaire doit s'améliorer.
- une action anti-inflammatoire jouant un rôle remarquable lors d'asthme, d'atteinte digestive, de sepsis et choc septique ou encore de neuroprotection.
- un rôle en neurochirurgie jusque-là contre-indiqué, mais qui finalement s'avérerait plus qu'utile pour éviter une augmentation de la Pression IntraCrânienne chez un patient sous ventilation assistée lots d'ischémie cérébrale ou de traumatisme crânien.
- un intérêt non négligeable en ophtalmologie pour mesurer la Pression Intra Oculaire sous sédation ou encore pour minimiser les risques de Réflexe OculoCardiaque.

Il est certainement encore un peu tôt pour faire un point complet sur ce domaine très actif et mouvant de la recherche clinique mais de plus en plus d'études commencent à harmoniser leurs résultats.

Il est en tout cas certain que dès aujourd'hui, nous devons considérer la kétamine comme un agent anesthésique mais aussi dans son utilisation à des doses sub-anesthésiques, comme un agent co-analgésique et doué de toutes les propriétés précitées.

Nous espérons que notre travail sera à l'origine d'une évolution de son utilisation dans le cadre de la pratique courante d'une clinique vétérinaire, notamment en ce qui concerne l'analgésie multimodale et l'anesthésie balancée.



# Bibliographie

1. Craven, R., *Ketamine*. Anesthesia, 2007. **62**: p. 48-53.
2. Goodman&Gilman, *Les Bases Pharmacologiques de l'Utilisation des Médicaments*. 9<sup>e</sup> ed, ed. P.L.E.L. Joel G. Hardman, PhD; Alfred Goodman Gilman, MD, PhD, DSc (Hon). 2004: McGraw-Hill. 332-36.
3. Kohrs, R. and M.E. Durieux, *Ketamine: teaching an old drug new tricks*. Anesth Analg, 1998. **87**(5): p. 1186-93.
4. Fletcher, D. *Kétamine et Analgésie*. in *Conférences d'actualisation*. 2002.
5. Mion, G., *Effets Encéphaliques de la Kétamine*. Urgence Pratique, 2004. **n°67**: p. 5-8.
6. Richebe, P., et al., [*Low doses ketamine: antihyperalgesic drug, non-analgesic*]. Ann Fr Anesth Reanim, 2005. **24**(11-12): p. 1349-59.
7. Deleforge, J., et al., *Enantioselectivity in the anaesthetic effect of ketamine in dogs*. J Vet Pharmacol Ther, 1991. **14**(4): p. 418-20.
8. Klimscha, W., et al., *Antinociceptive effect of the S(+)-enantiomer of ketamine on carrageenan hyperalgesia after intrathecal administration in rats*. Anesth Analg, 1998. **86**(3): p. 561-5.
9. Schuttler, J., et al., *Pharmacodynamic modeling of the EEG effects of ketamine and its enantiomers in man*. J Pharmacokinet Biopharm, 1987. **15**(3): p. 241-53.
10. Adams, H.A., et al., [*Total i.v. anesthesia with S-(+)-ketamine in orthopedic geriatric surgery. Endocrine stress reaction, hemodynamics and recovery*]. Anaesthesist, 1994. **43**(2): p. 92-100.
11. Kaka, J.S. and W.L. Hayton, *Pharmacokinetics of ketamine and two metabolites in the dog*. J Pharmacokinet Biopharm, 1980. **8**(2): p. 193-202.
12. Adams, R.H., K.R. Branson, and N.H. Booth, *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 1995. **7**(12): p. 249-65.
13. Beaulieu, P., *Agents Anesthésiques intraveineux*. 2006: Montréal.

14. Knobloch, M., et al., *Antinociceptive effects, metabolism and disposition of ketamine in ponies under target-controlled drug infusion*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006. **216**(3): p. 373-86.
15. Henthorn, T.K., et al., *Ketamine distribution described by a recirculatory pharmacokinetic model is not stereoselective*. *Anesthesiology*, 1999. **91**(6): p. 1733-43.
16. Boscan, P., et al., *Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation*. *Am J Vet Res*, 2005. **66**(12): p. 2122-9.
17. Pypendop, B.H. and J.E. Ilkiw, *Pharmacokinetics of ketamine and its metabolite, norketamine, after intravenous administration of a bolus of ketamine to isoflurane-anesthetized dogs*. *Am J Vet Res*, 2005. **66**(12): p. 2034-8.
18. Hirota, K. and D.G. Lambert, *Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses*. *Br J Anaesth*, 1996. **77**(4): p. 441-4.
19. Gonzales, J.M., et al., *Ketamine inhibits glutamate-, N-methyl-D-aspartate- and quisqualate-stimulated cGMP production in cultured cerebral neurons*. *Anesthesiology*, 1995. **82**: p. 205-13.
20. Du, J., et al., *Enhancing AMPA to NMDA throughput as a convergent mechanism for antidepressant action*. *Drug discovery today: Therapeutic strategies*, 2006. **3**(4): p. 519-526.
21. Parsons, C., *AMPA receptors*.
22. INSERM, *Site de l'INSERM, [en ligne]*. Adresse URL: [http://ist.inserm.fr/basisrapports/tabac2/tabac2\\_synthese.htm](http://ist.inserm.fr/basisrapports/tabac2/tabac2_synthese.htm).
23. Hustveit, O., A. Maurset, and I. Oye, *Interaction of the chiral forms of ketamine with opioid, phencyclidine, and muscarinic receptors*. *Pharmacol Toxicol*, 1995. **77**: p. 355-9.
24. Bansinath, M., et al., *On the mechanism of the interaction of ketamine and halothane in vitro*. *Gen Pharmacol*, 1992. **23**: p. 1183-7.

25. Smith, D.J., et al., *Ketamine analgesia is not related to an opiate action in the periaqueducal gray region of the rat brain*. Pain, 1985. **21**: p. 253-65.
26. Yamakage, M., C.A. Hirshman, and T.L. Croxton, *Inhibitory effects of thiopental, ketamine, and propofol on voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channels in porcine tracheal smooth muscle cells*. Anesthesiology, 1996. **83**: p. 1274-82.
27. Baum, V.C. and M.E. Tecson, *Ketamine inhibits transsarcolemmal calcium entry in guinea pig myocardium: direct evidence by single cell voltage clamp*. Anesth Analg, 1991. **73**: p. 804-7.
28. Iida, H., et al., *Spinal conduction block by intrathecal ketamine in dogs*. Anesth Analg, 1997. **85**(1): p. 106-10.
29. Acosta, A.D., et al., *Analgesic effects of epidurally administered levogyral ketamine alone or in combination with morphine on intraoperative and postoperative pain in dogs undergoing ovariohysterectomy*. Am J Vet Res, 2005. **66**(1): p. 54-61.
30. Wang, X., H. Xie, and G. Wang, *Improved postoperative analgesia with coadministration of preoperative epidural ketamine and midazolam*. J Clin Anesth, 2006. **18**(8): p. 563-9.
31. Amarpal, et al., *Interaction between epidurally administered ketamine and pethidine in dogs*. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med, 2003. **50**(5): p. 254-8.
32. Acosta, A., et al., *Ultrastructure of canine meninges after repeated epidural injection of S(+)-ketamine*. Reg Anesth Pain Med, 2006. **31**(5): p. 438-44.
33. Hodgson, P.S., et al., *The neurotoxicity of drugs given intrathecally (spinal)*. Anesth Analg, 1999. **88**(4): p. 797-809.
34. Aida, S., et al., *Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study*. Anesthesiology, 2000. **92**(6): p. 1624-30.
35. De Kock, M., P. Lavand'Homme, and H. Waterloos, *"Balanced analgesia" in the perioperative period: is there a place for ketamine?* Pain, 2001. **92**: p. 373-80.

36. Xie, H., et al., *Analgesic effects and pharmacokinetics of a low dose of ketamine preoperatively administered epidurally or intravenously*. Clin J Pain, 2003. **19**: p. 317-22.
37. Subramaniam, K., B. Subramaniam, and R.A. Steinbrook, *Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review*. Anesth Analg, 2004. **99**(2): p. 482-95.
38. Ferrer-Allado, T., et al., *Ketamine induced electroconvulsive phenomena in human limbic and thalamic regions*. Anesthesiology, 1973. **38**: p. 337-44.
39. Gastone, C., et al., *Effects of ketamine in epilepsy*. Neurology, 1975. **25**: p. 169.
40. Freitas, R.M., et al., *Effect of gabaergic, glutamatergic, antipsychotic and antidepressant drugs on pilocarpine-induced seizures and status epilepticus*. Neurosci Lett, 2006. **408**(2): p. 79-83.
41. Corssen, G., S.C. Little, and M. Tavakoli, *Ketamine and Epilepsy*. Anesth Analg, 1974. **53**: p. 319-35.
42. Reder, B.S., L.D. Trapp, and K.C. Troutman, *Ketamine suppression of chemically induced convulsions in the two-day-old white leghorn cockerel*. Anesth Analg, 1980. **59**: p. 406-9.
43. Irifune, M., et al., *Evidence for GABA<sub>A</sub> Receptor Agonistic Properties of ketamine: Convulsive and anesthetic behavioral in models in mice*. Anesth Analg, 2000. **91**: p. 230-6.
44. Strumper, D., et al., *The effects of S+-ketamine and racemic ketamine on uterine blood flow in chronically instrumented pregnant sheep*. Anesth Analg, 2004. **98**(2): p. 497-502.
45. Aubrun, F., X. Paqueron, and B. Riou, *Kétamine*. Conférence d'actualisation, 2000: p. 279-91.
46. Moon-Massot, P.F. and e. al., *Perioperative management and mortality rates of dogs undergoing cesarean section in the USA and Canada*. J Am Vet Med Assoc, 1998. **213**(3): p. 365-70.

47. Moon-Massot, P.F. and e. al., *Perioperative factors associated with puppy vigor after delivery by cesarean section*. JAAHA, 2002. **38**: p. 90-6.
48. Wagner, A.E., et al., *Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs*. J Am Vet Med Assoc, 2002. **221**(1): p. 72-5.
49. Visser, E. and S.A. Schug, *The role of ketamine in pain management*. Biomed Pharmacother, 2006. **60**(7): p. 341-8.
50. Chauvin, M., *Physiologie et pharmacologie de la douleur*. Les Essentiels 2006, 2006: p. 323-334.
51. Valat, J., *Module de psychophysiologie: Physiologie sensorielle: Somesthésie.*, Université de Montpellier II: Montpellier.
52. Martin, T.J. and J.C. Eisenach, *Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states*. J Pharmacol Exp Ther, 2001. **299**(3): p. 811-7.
53. *Physiologie et Physiopathologie de la Douleur*. DCEM2 Programme du 1er ED de Pharmacologie, 2006.
54. Sarrau, S., et al., *Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behaviour in bitches undergoing mastectomy*. J Small Anim Pract, 2007.
55. De Kock, M., *[Ketamine for paediatric anaesthesia: useful, fool or...?]*. Ann Fr Anesth Reanim, 2007. **26**(6): p. 524-8.
56. Joubert, K., *Ketamine hydrochloride--an adjunct for analgesia in dogs with burn wounds*. J S Afr Vet Assoc, 1998. **69**(3): p. 95-7.
57. Brookoff, D., *Chronic Pain:1. A New Disease?* Hospital Practice, 2000. **35**(7): p. 45.
58. Soyris, F., *etude expérimentale sur la capacité de la kétamine à potentialiser l'effet analgésique de la morphine en post-opératoire de mammectomie de chienne*, in *Med.vet.* 2004, ENVT: Toulouse. p. 66.
59. Walker, K., A.J. Fox, and L.A. Urban, *Animal model for pain research*. Molecular Medicine Today, 1999. **5**: p. 319-21.

60. Hoseini, S.S., M. Hoseini, and S. Gharibzadeh, *Sprouting phenomenon, a new model for the role of A-beta fibers in wind up*. Med Hypotheses, 2006. **66**(4): p. 805-7.
61. Slingsby, L.S. and A.E. Waterman-Pearson, *The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy--a comparison between pre- or post-operative administration*. Res Vet Sci, 2000. **69**(2): p. 147-52.
62. Garcia-Larrea, L. and M. Magnin, *Physiopathologie de la douleur neuropathique : revue des modèles expérimentaux et des mécanismes proposés*. Presse Med., 2008. **37**: p. 315-340.
63. Chaudhari, M., S. Chaudhari, and S. Mather, *Ketamine for pain relief in acute pancreatitis*. Eur J Pain, 2006. **10**(Suppl S1): p. S162.
64. Lemming, D., et al., *Managing chronic whiplash associated pain with a combination of low-dose opioid (remifentanyl) and NMDA-antagonist (ketamine)*. Eur J Pain, 2006.
65. Jackson, K., et al., *"Burst" ketamine for Refractory Cancer Pain: an open label audit of 39 patients*. Journal of Pain and Symptom Management, 2001. **22**(4): p. 834-42.
66. Sato, T., et al., *The relaxant effect of ketamine on guinea pig airway smooth muscle is epithelium-independent*. Anesth Analg, 1997. **84**(3): p. 641-7.
67. Sato, T., et al., *Ketamine relaxes airway smooth muscle contracted by endothelin*. Anesth Analg, 1997. **84**(4): p. 900-6.
68. Sato, T., et al., *The role of the N-methyl-D-aspartic acid receptor in the relaxant effect of ketamine on tracheal smooth muscle*. Anesth Analg, 1998. **87**(6): p. 1383-8.
69. Hirota, K., et al., *Relaxant effect of ketamine and its isomers on histamine-induced contraction of tracheal smooth muscle*. Br J Anaesth, 1996. **76**(2): p. 266-70.
70. Hirota, K., et al., *In vivo spasmolytic effect of ketamine and adrenaline on histamine-induced airway constriction. Direct visualization method with a superfine fiberoptic bronchoscope*. Acta Anaesthesiol Scand, 1998. **42**(2): p. 184-8.
71. Cheng, E.Y., et al., *Direct relaxant effects of intravenous anesthetics on airway smooth muscle*. Anesth Analg, 1996. **83**(1): p. 162-8.

72. Hirshman, C.A., et al., *Ketamine block of bronchospasm in experimental canine asthma*. Br J Anaesth, 1979. **51**(8): p. 713-8.
73. Heshmati, F., et al., *Use of Ketamine in Severe Status Asthmaticus in Intensive Care Unit*. Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology, 2003. **2**(4): p. 175-180.
74. Zhu, M.M., et al., *Effects of nebulized ketamine on allergen-induced airway hyperresponsiveness and inflammation in actively sensitized Brown-Norway rats*. J Inflamm (Lond), 2007. **4**: p. 10.
75. Shibakawa, Y.S., et al., *Effects of ketamine and propofol on inflammatory responses of primary glial cell cultures stimulated with lipopolysaccharide*. Br J Anaesth, 2005. **95**(6): p. 803-10.
76. Adams, S.D.M., D.W., *Can Ketamine exert anti-inflammatory effects if given after an LPS insult?*, in *Association for academic surgery and society of university surgeons*: Huston, Texas. p. 239-240.
77. Helmer, K.S., J.W. Suliburk, and D.W. Mercer, *Ketamine-induced gastroprotection during endotoxemia: role of heme-oxygenase-1*. Dig Dis Sci, 2006. **51**(9): p. 1571-81.
78. Helmer, K.S., et al., *Effects of Ketamine/Xylazine on expression of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , inducible Nitric Oxide Synthase, and Cyclo-Oxygenase-2 in Rat Gastric Mucosa during Endotoxemia*. Shock, 2003. **20**(1): p. 63-69.
79. Taniguchi, T., K. Shibata, and K. Yamamoto, *Ketamine inhibits endotoxin-induced shock in rats*. Anesthesiology, 2001. **95**(4): p. 928-32.
80. Taniguchi, T., et al., *The antiinflammatory effects of ketamine in endotoxemic rats during moderate and mild hypothermia*. Anesth Analg, 2004. **98**(4): p. 1114-20.
81. Takenaka, I., et al., *Ketamine suppresses Endotoxin-induced Tumor Necrosis Factor Alpha Production in Mice*. Anesthesiology, 1994. **80**(2): p. 402-408.
82. Taniguchi, T., et al., *The Dose-Related Effects of Ketamine on Mortality and Cytokine Response to Endotoxine-Induced Shock in Rats*. Anesth Analg, 2003. **97**: p. 1769-72.
83. DeClue, A.E., et al., *Effects of subanesthetic doses of ketamine on hemodynamic and immunologic variables in dogs with experimentally induced endotoxemia*. Am J Vet Res, 2008. **69**(2): p. 228-32.

84. Engelhard, K., et al., *S(+)-ketamine/propofol maintain dynamic cerebrovascular autoregulation in humans*. Can J Anaesth, 2001. **48**(10): p. 1034-9.
85. Mayberg, T.S., et al., *Ketamine does not increase cerebral blood flow velocity or intracranial pressure during isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing craniotomy*. Anesth Analg, 1995. **81**(1): p. 84-9.
86. Himmelseher, S. and M.E. Durieux, *Revising a Dogma: Ketamine for Patients with Neurological Injury?* Anesth Analg, 2005. **101**: p. 524-34.
87. Nimkoff, L., et al., *The effects of intravenous anesthetics on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in two feline models of brain edema*. J Crit Care, 1997. **12**(3): p. 132-6.
88. Ohata, H., et al., *The effects of topical and intravenous ketamine on cerebral arterioles in dogs receiving pentobarbital or isoflurane anesthesia*. Anesth Analg, 2001. **93**(3): p. 697-702.
89. Blumberg, D., et al., *The effects of sevoflurane and ketamine on intraocular pressure in children during examination under anesthesia*. Am J Ophthalmol, 2007. **143**(3): p. 494-9.
90. Choi, S.H., et al., *Single bolus of intravenous ketamine for anesthetic induction decreases oculocardiac reflex in children undergoing strabismus surgery*. Acta Anaesthesiol Scand, 2007. **51**(6): p. 759-62.
91. Hahnenkamp, K., et al., *Effect of different anaesthetic regimes on the oculocardiac reflex during paediatric strabismus surgery*. Paediatr Anaesth, 2000. **10**(6): p. 601-8.
92. Lucot, J.B., *Effects of N-methyl-D-aspartate antagonists on different measures of motion sickness in cats*. Brain Res Bull, 1998. **47**(5): p. 407-11.
93. Ikeda, T., et al., *Induction of Anesthesia with Ketamine Reduces the Magnitude of Redistribution Hypothermia*. Anesth Analg, 2001. **93**: p. 934-938.



# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Fiche d'évaluation de la douleur 4A-VET



### ÉVALUATION CLINIQUE DE LA DOULEUR

Identification : \_\_\_\_\_

Date et heure

		:	:	:	:
<b>Appréciation globale subjective</b>	Pas de douleur	0	0	0	0
	↓ Douleur intolérable	1	1	1	1
		2	2	2	2
		3	3	3	3
<b>Attitude générale</b>	Parmi les symptômes suivants :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• présente des modifications respiratoires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• gémit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• vousse le dos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• reste figé en posture antalgique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• s'agite ou est abattu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• perd l'appétit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• regarde, mordille ou lèche la zone opératoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	• boite, se déplace difficilement ou est réticent à se déplacer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	- Aucun signe présent	0	0	0	0
	- 1 seul présent	1	1	1	1
	- 2 à 4 présents	2	2	2	2
	- 5 à 8 présents	3	3	3	3
<b>Comportement interactif</b>	Est attentif et répond aux caresses, à la voix	0	0	0	0
	Répond timidement	1	1	1	1
	Ne répond pas immédiatement	2	2	2	2
	Ne répond pas ou répond de façon agressive	3	3	3	3
<b>Fréquence cardiaque</b> valeur initiale <input type="text"/>	≤ 10 % augmentation	0	0	0	0
	11-30 % augmentation	1	1	1	1
	31-50 % augmentation	2	2	2	2
	> 50 % augmentation ou non évaluable	3	3	3	3
<b>Réaction à la manipulation de la zone opératoire</b>	Pas de réaction visible ou audible	0	0	0	0
	- après 4 manipulations				
	Réaction(s) visible(s) ou audible(s)	1	1	1	1
	- à la 4 <sup>e</sup> manipulation	2	2	2	2
	- à la 2 <sup>e</sup> et 3 <sup>e</sup> manipulation	3	3	3	3
	- à la 1 <sup>re</sup> manipulation ou non évaluable				
<b>Intensité de cette réaction</b>	Aucune réponse	0	0	0	0
	Répond faiblement, essaye de se soustraire	1	1	1	1
	Tourne la tête ou vocalise	2	2	2	2
	Tente de fuir ou d'agresser ou non évaluable	3	3	3	3
<b>SCORE TOTAL</b>	1 à 5 : douleur légère				
	6 à 10 : douleur modérée				
	11 à 18 : douleur sévère				
<b>TRAITEMENT</b>					

**ANNEXE 2 : Echelle Visuelle Analogique (VAS) de mesure de l'intensité de la douleur**

