



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Sandra SIMONNET

Le 13 Novembre 2006

Etat des lieux de l'utilisation de la Kétamine par les SAMU-SMUR de Lorraine.

Examineurs de la thèse :

M. Abdelouahab BELLOU	Professeur	Président
M. Pierre-Édouard BOLLAERT	Professeur	}
M. Henri LAMBERT	Professeur	}
M ^{lle} Nathalie RUSSO	Docteur en Médecine	}

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Asseseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

M. le Docteur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Marc BRAUN

M. le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU – Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT

Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Hubert GERARD

Jean-Pierre NICOLAS – Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET – Claude BURLET –

Jean-Pierre DELAGOUTTE – Jean-Pierre MALLIÉ – Danièle SOMMELET

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS – Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET –

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUÉL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Docteur Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur François ALLA – Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Anne KENNEL

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET
RÉÉDUCATION**

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Docteur Jean PAYSANT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND
Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET –
Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude PERRIN – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ –
Mme le Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIENSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A Notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Abdelouahab BELLOU
Professeur de Médecine interne gériatrie et biologie du vieillissement

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant la présidence de cette thèse.

Que ce travail soit l'expression de notre reconnaissance et de
notre profond respect.

A Notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT
Professeur de réanimation médicale

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer au jury de
notre thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre
admiration et de notre profonde gratitude.

A Notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Henri Lambert
Professeur de réanimation médicale.
Officier dans l'ordre des palmes académiques.

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer au jury de
notre thèse.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre
admiration et de notre profonde gratitude.

A Notre Juge et Directeur de Thèse,

Mademoiselle le Docteur Nathalie RUSSO

Praticien hospitalier au SAU Bel Air au CHR Metz-Thionville

Vous avez eu la gentillesse de nous proposer le sujet de cette thèse.

Vous nous faites l'honneur de diriger ce travail.

Merci pour votre aide et vos conseils éclairés et votre patience.

Merci pour votre confiance

**A MA GRAND-MERE, MES PARENTS, MON FRERE, MA
SOEUR POUR LEUR SOUTIEN.**

A MES AMIS POUR LEUR AIDE ET LEUR SOUTIEN.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux, je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les Lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

INTRODUCTION	17
1. PHARMACOLOGIE	19
1.1 Propriétés pharmacologiques.	20
1.1.1 Nomenclature internationale et propriétés physicochimiques.	20
1.1.2. Présentation.	21
1.2 Histoire de la kétamine.	22
1.3 Pharmacocinétique.	23
1.4 Les voies d'administration.	25
1.4.1 La voie intraveineuse.	25
1.4.2 La voie intramusculaire.	27
1.4.3 La voie nasale.	28
1.4.4 La voie intrarectale.	29
1.4.5 La voie orale.	31
1.4.6 La voie médullaire et périmédullaire.	32
1.4.7 La voie intraosseuse.	32
1.4.8 Synthèse.	33
1.5 Pharmacodynamie.	34
1.5.1 Effets sur le système nerveux central.	34
1.5.1.1 Sites d'action.	34
1.5.1.1.1 Les récepteurs au glutamate (NMDA et non NMDA).	35
1.5.1.1.2 Les récepteurs opioïdes.	38
1.5.1.1.3 Les récepteurs monoaminergiques.	39
1.5.1.1.4 Système cholinergique.	39
1.5.1.2 Effets neurophysiologiques.	40
1.5.1.2.1 Anesthésie dissociative.	40
1.5.1.2.2 Kétamine et ischémie cérébrale.	40
1.5.1.2.3 Effet vasculaire cérébral.	42
1.5.1.2.4 Kétamine et épilepsie.	43
1.5.1.2.5 Effets psychiatriques.	44
1.5.2 Effets cardiovasculaires.	45
1.5.3 Effets pulmonaires.	47
1.5.4 Effets analgésiques.	49
1.5.5 Effets endocriniens.	51
1.5.6 Autres effets.	51
1.6 Propriétés spécifiques des énantiomères de la kétamine.	52
1.7 Toxicité.	53
1.8. Effets indésirables.	53
1.9. Contre-indications.	55
1.9.1 Les contre-indications absolues.	55
1.9.2 Les contre-indications relatives.	56
1.10 Interactions médicamenteuses.	57

2 Méthodologie	58
2.1 Méthodologie.	59
2.1 Questionnaire:	60
2.2 Résultats:	63
2.2.1 Question 1: fréquence d'utilisation de la kétamine en préhospitalier:	63
2.2.2 Question 2: situations cliniques d'utilisation de la kétamine:	64
2.2.3 Question 3: les voies d'administration de la kétamine en préhospitalier:	66
2.2.4 Question 4: modes d'administration et posologies de la kétamine en préhospitalier:	67
2.2.4.1 Titration de la kétamine ou administration en bolus:	67
2.2.4.2 Posologies administrées en analgésie:	68
2.2.4.3 Posologies utilisées en anesthésie:	70
2.2.5 Question 5: association de la kétamine à d'autres molécules:	72
2.2.6 Question 6: existence d'un protocole:	74
2.2.7 Question 7: expérience professionnelle des médecins dans l'utilisation de la kétamine:	76
2.2.8 Question n°8: effets secondaires observés:	78
2.2.9 Question n°9: état de satisfaction d'utilisation de la kétamine:	80
2.2.10 Question 10: non utilisation de la kétamine:	81
3 Discussion.	82
3.1 Kétamine et médecine préhospitalière.	83
3.2 Les limites de notre étude.	88
3.3 Analyse des résultats.	90
3.3.1 Les situations d'utilisation:	90
3.3.2 Les voies d'administration:	94
3.3.3 Posologies:	95
3.3.4 Les associations médicamenteuses:	98
3.3.5 L'expérience professionnelle:	99
3.3.6 Les effets secondaires:	99
3.3.7 Non utilisation de la kétamine:	100
3.4 Propositions.	101
CONCLUSION	106
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	108
ANNEXES	127
Annexe 1	128
Annexe 2	129
Annexe 3	130
Annexe 4	131
Annexe 5	132
Annexe 6	133
Annexe 7	134
Annexe 8	135
Annexe 9	138
ABBREVIATIONS	140

INTRODUCTION

La kétamine est une molécule originale dotée de propriétés sédatrice, amnésique et analgésique. Elle entraîne une anesthésie caractéristique dite dissociative en interrompant les liaisons entre les systèmes corticothalamique et limbique.

Il s'agit d'une molécule ancienne qui est étudiée et utilisée depuis 1962. Elle est principalement utilisée en médecine vétérinaire, en médecine de catastrophe et dans les pays en voie de développement en raison de son faible coût et de sa facilité d'utilisation. De ce fait elle a longtemps été considérée comme un anesthésique de second choix. De plus en raison de ses effets indésirables, principalement les phénomènes psychodysléptiques observés lors de la phase d'émergence, la kétamine a eu longtemps une mauvaise réputation auprès des médecins anesthésistes et urgentistes. Cette molécule présente cependant pour certains auteurs le profil de l'anesthésique idéal⁽⁸⁶⁻¹²¹⁾.

On note un regain d'intérêt pour cette vieille molécule dans la littérature récente avec la parution de nombreux articles de recherche fondamentale et d'études cliniques. Cela résulte d'un certain nombre d'études réalisées sur les récepteurs NMDA dont la kétamine est un antagoniste non sélectif⁽⁷³⁻⁸⁶⁾.

Malgré cet intérêt récent très peu d'études ont été réalisées sur l'emploi de la kétamine en préhospitalier et en hospitalier en France. Cette molécule semble d'ailleurs peu utilisée dans notre pays⁽¹⁹⁾. Par ses propriétés pharmacologiques et ses différentes modalités d'administration (intraveineuse, intramusculaire, intrarectale, orale), la kétamine présente pourtant des avantages en préhospitalier. La médecine préhospitalière se caractérise par la diversité des pathologies rencontrées, la réalisation de gestes et de thérapeutiques d'urgences, des voies d'abord difficiles et un matériel technique limité. L'analgésie et la sédation y occupent une place prépondérante. La kétamine est un hypnotique intéressant pour cette médecine singulière en tant qu'agent analgésique et anesthésique⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

Pour dresser un état des lieux de l'utilisation de la kétamine en préhospitalier en Lorraine, nous avons réalisé une enquête anonyme en adressant par courrier un questionnaire à l'ensemble des praticiens des services SAMU-SMUR de Lorraine.

Cette étude a pour objectif d'évaluer les pratiques de ces médecins par rapport aux recommandations officielles quant à l'utilisation de cette molécule : circonstances d'utilisation de la kétamine, posologies administrées, associations médicamenteuses choisies, effets indésirables rencontrés.

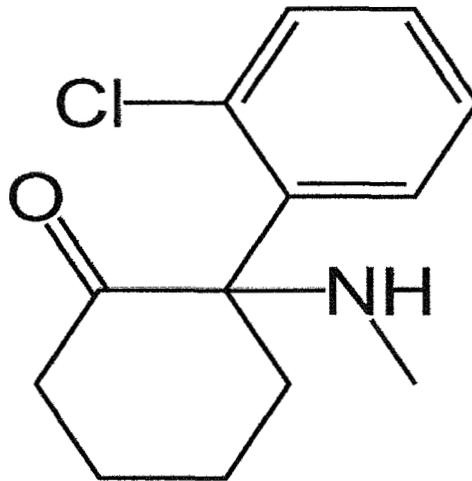
Pour finir nous proposons un protocole unique d'utilisation de la kétamine afin d'harmoniser les pratiques médicales et d'optimiser l'usage de cette molécule en préhospitalier en Lorraine.

1. PHARMACOLOGIE

1.1 Propriétés pharmacologiques.

1.1.1 Nomenclature internationale et propriétés physicochimiques.

La formule moléculaire de la kétamine est $C_{17}H_{25}NO$, c'est une arylcycloalkylamine hydrosoluble. Son poids moléculaire est de 238 Da ⁽⁷³⁻⁸⁶⁻¹²¹⁾.



Annexe 1

De part sa structure la kétamine est proche du phencyclidine (PCP) et de la « poussière d'ange » ⁽⁸⁶⁻¹²¹⁾.

La kétamine racémique (pouvoir rotatoire nul) est un mélange en quantité égale de deux énantiomères: la forme lévogyre S(+)-kétamine et la forme dextrogyre R(-)-kétamine⁽⁸⁶⁻¹²¹⁾. Ces deux énantiomères optiques ont des propriétés pharmacologiques différentes^(annexe 4). La forme utilisée en France est le mélange racémique. La S(+)-kétamine est disponible sur certains marchés européens et sur le marché américain⁽⁷³⁾. Cet énantiomère a le meilleur indice thérapeutique et est deux fois plus puissant que la R (-) kétamine⁽¹²¹⁾.

La dénomination commune (DCI) est kétamine. Elle est actuellement distribuée en France par le laboratoire Panpharma, sous le nom commercial de kétamine panpharma^{®(118)}. En solution aqueuse, son pH est légèrement acide, variant de 3.5 à 5.5. Son pKa est de 7.5⁽⁸⁶⁻¹⁰⁹⁾. Son solvant le chlorambutol est neurotoxique⁽¹⁰⁹⁾. Jusqu'en 2001, une autre forme commerciale existait en France, Kétalar[®], distribuée par le laboratoire Parke-Davis⁽¹¹⁸⁾.

1.1.2. Présentation.

La kétamine panpharma[®] se présente sous différentes formes⁽¹¹⁸⁾:

Ampoule de 5 ml à 50 mg (solution à 1%).

Ampoules de 5 ml à 250 mg (solution à 5%).

Ampoule de 2,5 ml à 250 mg (solution à 10%).

Les excipients sont le chlorambutol et l'eau distillée pour la préparation injectable.

1.2 Histoire de la kétamine.

La kétamine a été synthétisée en 1962 par Calvin Stevens, celle-ci a ensuite été brevetée en 1963 en Belgique. La notion d'anesthésie dissociative a été citée lors des premières expériences humaines qui ont été effectuées en août 1966 par Guenter Corssensur sur des prisonniers volontaires. Il l'a synthétisée dans les laboratoires Parke et Davis alors qu'il recherchait une molécule de remplacement au PCP en tant qu'anesthésique⁽⁸⁶⁻¹²¹⁾.

Sa commercialisation a débuté aux Etats Unis en 1969 après son utilisation pendant la guerre du Vietnam.

En France la kétamine est apparue plus tardivement en 1970.

De nombreuses recherches ont été effectuées sur les indications cliniques et la pharmacocinétique de cette molécule; ces travaux ont notamment permis de développer la connaissance des récepteurs NDMA chez l'homme⁽⁷³⁻⁸⁶⁾.

On note que la kétamine a été d'emblée classée en produit psychédélique aux Etats Unis dans les années soixante puis placée dans la catégorie 3 pour le CSA (Controlled Substance Act) en 1999 devant le développement d'une toxicomanie à la kétamine. En France la molécule a été inscrite sur la liste des stupéfiants en 1997 par l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé avec une toxicomanie qui est restée marginale⁽⁸⁶⁾.

1.3 Pharmacocinétique.

La pharmacocinétique de la kétamine administrée par voie intraveineuse est proche de celle du thiopenthal qui est une molécule de courte durée d'action et très liposoluble⁽⁸⁶⁻¹⁰⁹⁻¹²¹⁾. La kétamine est cinq fois plus liposoluble que le thiopenthal et est faiblement liée aux protéines plasmatiques (environ 10%) ce qui lui assure une distribution extensive⁽¹⁰⁹⁾. De plus sa distribution n'est pas stéréospécifique. Il n'existe pas de différences cinétiques entre les deux isomères⁽¹⁰⁹⁻¹²⁰⁾.

La kétamine est principalement distribuée aux organes richement vascularisés: foie, cerveau, rein, cœur et poumon puis est redistribuée dans le tissu adipeux⁽⁷³⁻⁸⁶⁻¹²¹⁾.

Sa demi-vie de transfert est évaluée à 1 minute⁽⁷³⁻⁸⁶⁻¹²¹⁾.

Sa demi-vie de distribution (7 à 11 minutes) régit l'effet anesthésique tandis que sa demi-vie d'élimination (1 à 2 heures) régit les phénomènes tardifs (troubles psychodysleptiques).

La demi-vie d'élimination est évaluée à 153 minute chez l'adulte et 100 minutes chez l'enfant⁽¹²¹⁾.

Son volume apparent de distribution est évalué à 2300 ml.kg⁻¹ chez l'adulte et à 1900 ml.kg⁻¹ chez l'enfant. Sa clairance d'élimination est évaluée à 12,6 ml.min⁻¹.kg⁻¹ chez l'adulte et chez l'enfant à 16,8 ml.kg⁻¹^(37-86-annexe 1).

La kétamine est oxydée par les enzymes microsomiales hépatiques principalement en norkétamine, qui est un métabolite actif dont la puissance a été évaluée à environ 20% de la molécule mère. La norkétamine apparaît environ 3 minutes après l'administration d'un bolus de kétamine. On note l'apparition d'un plateau de concentration de norkétamine qui persiste au-delà de 5 heures avec un risque d'accumulation en cas d'utilisation prolongée ou répétée de la kétamine^(annexe 2).

La norkétamine est ensuite hydroxylée en déhydronorkétamine puis glycuronoconjuguée. A noter que celle-ci est instable à températures élevées. Après injection intraveineuse moins de 4% de la dose administrée de kétamine est retrouvée inchangée dans les urines, 5% dans les fecès et 91% sous forme de métabolites⁽⁸⁶⁻¹²¹⁾.

La concentration hypnotique minimale efficace se situe entre 0.63 et 1.3 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ ⁽¹⁰⁹⁾.

Le seuil minimal analgésique est évalué à 100 ng.ml^{-1} .

La durée d'action de la kétamine est courte avec une élimination essentiellement hépatique.

Sa demi-vie d'élimination est de 2 à 3 heures chez l'adulte⁽⁸⁶⁻¹²¹⁾. Chez l'enfant la demi-vie d'élimination est de 1 à 2 heures en raison d'une clairance plasmatique plus élevée. Elle est majorée chez le nourrisson de moins de 3 mois en raison d'un métabolisme hépatique diminué⁽¹⁰⁹⁾. L'étude de Grant objective cette différence d'élimination. Cette étude porte sur un groupe d'enfants et un groupe d'adultes. Elle compare les concentrations plasmatiques de la kétamine et de la norkétamine après administration soit de 2 mg.kg^{-1} en intraveineux (I.V.) soit 6 mg.kg^{-1} en intramusculaire (I.M). Le volume apparent de distribution est identique dans les deux groupes. La demi-vie par contre est plus courte et la clairance plasmatique plus élevée chez les enfants. La concentration du métabolite norkétamine est nettement plus élevée chez les enfants⁽³⁷⁾.

L'administration répétée de kétamine peut entraîner une induction enzymatique et une accoutumance à l'origine d'une tachyphylaxie⁽¹⁰⁹⁾.

L'insuffisance rénale ainsi que l'insuffisance hépatique ne modifient pas la pharmacocinétique de la kétamine⁽⁶⁰⁻¹⁰⁹⁾.

Le diazépam ralentit le métabolisme de la kétamine et en prolonge les effets⁽¹²¹⁾.

1.4 Les voies d'administration.

La kétamine peut être administrée par voie veineuse, intramusculaire, orale, intrarectale, intranasale, intraosseuse.

1.4.1 La voie intraveineuse.

En tant qu'anesthésiant la kétamine est recommandée pour les patients en état de choc ou présentant un bronchospasme en vertu de ses propriétés hémodynamiques (maintien de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et du débit cardiaque) et pour son effet broncho-dilatateur⁽⁸⁶⁻⁸⁹⁾.

La voie intraveineuse nécessite la mise en place d'une voie de bonne qualité, solidement fixée avec une tubulure munie d'un robinet à 3 voies. Les injections de produit sont à réalisées lentement sur environ 60 secondes chez un patient monitoré (de rares cas d'apnée transitoire ont été décrits après une administration rapide). Le pic plasmatique est obtenu en moins d'une minute. Le matériel nécessaire pour une intubation doit être à portée de main de l'opérateur.

Pour obtenir une anesthésie il est nécessaire d'administrer une dose de 1 à 4.5 mg.kg⁻¹. Pour l'induction anesthésique la conférence d'experts de 1999 préconise l'injection d'une dose initiale moyenne de 2 mg.kg⁻¹ (débuter à 1 mg.kg⁻¹ si le patient est en état choc) afin d'obtenir une anesthésie de 5 à 10 minutes ceci environ après 3 minutes d'oxygénation et une manœuvre de Sellick⁽¹⁹⁾.

On peut associer 1 mg.kg⁻¹ de succinylcholine, puis dans un deuxième temps du midazolam. L'ajout d'atropine de manière systématique est recommandée par de nombreux auteurs, en particulier chez l'enfant, à la dose de 0.01 mg.kg⁻¹ afin de limiter l'hypersalivation et l'hyperproduction bronchique.

Dans la phase d'entretien de l'anesthésie, la kétamine est utilisée à la dose de 1 à 2 mg.kg⁻¹.h⁻¹ (possibilité d'augmenter la posologie par paliers de 1 mg.kg⁻¹.h⁻¹).

On peut y associer du midazolam à la posologie de 0.1 mg.kg⁻¹.h⁻¹; en fonction de la tolérance hémodynamique. Cette posologie peut être diminuée à 0.045 voire 0.015 mg.kg⁻¹.h⁻¹.

Pour la sédation de l'enfant les doses conseillées sont:

- Chez l'enfant de moins de 18 mois de 3 à 4 mg.kg⁻¹.
- Chez l'enfant plus âgé de 2 mg.kg⁻¹ (à administrer lentement sur 1 à 2 minutes), avec une majoration possible de 0,5 mg.kg⁻¹ en cas de sédation insuffisante.

Pour la sédation consciente ou analgésie, les doses préconisées sont de 0,5 à 1 mg.kg⁻¹ en titration⁽¹⁹⁾.

Actuellement le raisonnement pharmacologique se modifie avec l'apparition de la notion de perfusion à objectif de concentration (AIVOC). L'administration d'une molécule est fondée sur la recherche d'une concentration dite cible par l'intermédiaire d'un module de calcul qui transforme la consigne de concentration en débit d'administration pour un pousse seringue électrique.

Cette administration est intéressante au niveau pédagogique et en recherche clinique mais reste difficile à appliquer actuellement dans la pratique clinique courante. Pour la kétamine peu d'études AIVOC (anesthésie intraveineuse à objectif de concentration) ont été réalisées.

Les concentrations optimales à atteindre en fonction de l'effet désiré sont bien connues:

- concentration de 100 ng.ml⁻¹ pour un effet analgésique
- concentration inférieure à 500 ng.ml⁻¹ pour éviter l'apparition d'effets psychomimétiques.
- concentration de 1000 ng.ml⁻¹ pour un effet hypnotique.

Le modèle pharmacocinétique de la molécule est actuellement bien connu mais il n'existe pas de dispositif réglementaire simple pour la kétamine⁽³⁹⁾.

1.4.2 La voie intramusculaire.

La voie intramusculaire est très intéressante dans les situations d'urgence où l'abord veineux est difficile (patients brûlés, patients agités et chez l'enfant) car elle est simple à mettre en œuvre.

La biodisponibilité par voie intramusculaire est très bonne (93%) avec un pic plasmatique obtenu en 5 minutes et une durée d'action d'environ 30 minutes. Le relais pour l'entretien peut se faire par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire.

La concentration plasmatique de la kétamine après administration par voie intramusculaire est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte⁽³⁷⁾. Cette différence est probablement due à une meilleure perfusion musculaire chez l'enfant (2 fois supérieure à celle de l'adulte jusqu'à l'âge de 12 ans)⁽¹²²⁾. On note également une période d'émergence plus courte chez l'enfant par rapport à l'adulte lors de l'utilisation de cette voie⁽⁸⁴⁾.

On peut associer dans la même seringue de l'atropine et du diazépam.

Chez l'enfant la dose recommandée de kétamine est de 3 à 5 mg.kg⁻¹. Selon certains auteurs une sédation satisfaisante peut être obtenue après injection d'une dose intramusculaire de 2 à 2.5 mg.kg⁻¹ alors que d'autres préconisent des doses plus élevées de 4 à 5 mg.kg⁻¹⁽⁸⁴⁻⁴⁰⁾. La dose moyenne efficace retenue par la conférence d'experts de 1999 est comprise entre 2 et 4 mg.kg⁻¹⁽¹⁹⁾.

Chez l'adulte la dose initiale préconisée varie entre 6.5 et 13 mg.kg⁻¹. En moyenne l'administration d'une dose de 10 mg.kg⁻¹ permet d'obtenir une anesthésie durant 12 à 25 minutes. En général, on commence par une dose de 8 mg.kg⁻¹, qui peut être majorée par une deuxième dose de 2 à 4 mg.kg⁻¹ en cas de sédation inadéquate. Le pic plasmatique est obtenu en 3 minutes mais le délai d'action est long d'environ 10 minutes⁽⁴²⁻¹⁰⁹⁾.

La voie intramusculaire est également intéressante pour la prémédication avant un geste plus agressif (pose de voie veineuse, anesthésie).

1.4.3 La voie nasale.

La voie intranasale est efficace en raison de l'absence de barrière cutanée à traverser par la molécule. La muqueuse nasale est très richement vascularisée, le transport au niveau de la circulation systémique est rapide et le premier passage hépatique est évité⁽⁴⁾.

Cette voie d'administration est réservée au milieu hospitalier.

Cette voie d'administration présente un intérêt certain dans l'analgésie des douleurs chroniques.

La posologie recommandée est de 6 mg.kg^{-1} . Elle est efficace en 10 à 20 minutes, sans effets adverses sérieux⁽¹³⁻²⁰⁾. L'étude de Carr objective une action analgésique de la kétamine par voie nasale versus un placebo, sans constater d'effets indésirables majeurs⁽¹³⁾.

L'autre avantage de cette voie est sa biodisponibilité. Ainsi chez l'enfant la biodisponibilité de la kétamine par voie nasale est d'environ 50%⁽¹²¹⁾. Elle est deux fois supérieure à celle de la voie intrarectale du fait de l'absence du premier passage hépatique⁽²⁰⁻⁸⁰⁾.

Cependant cette voie ne peut-être utilisée en anesthésie en raison des grands volumes nécessaires avec une part non négligeable d'ingestion du produit, de mouchage du produit, et d'une grande variabilité interindividuelle tant dans le délai que dans l'intensité des effets⁽⁸⁰⁻⁸⁶⁾.

De plus pour certains auteurs la kétamine pose un problème de neurotoxicité par voie nasale; en raison de la présence de chlorambutol dans certaines formes pharmaceutiques, avec un risque de passage direct au niveau du système nerveux central par le liquide cébrospinal⁽⁴⁾.

1.4.4 La voie intrarectale.

La voie rectale peut être une alternative à la voie intraveineuse en raison de la rapidité d'absorption du produit, de l'absence de douleur et d'anxiété ressentie par le patient lors de son administration⁽⁴⁾. C'est une voie ancienne, utilisée dès 1847, qui reste négligée actuellement en France au contraire des pays nord américain. La première utilisation de la kétamine par voie intrarectale date de 1978⁽¹⁰⁰⁾.

L'administration de drogues par voie intrarectale est surtout étudiée chez l'enfant en prémédication⁽¹¹²⁾. C'est surtout l'action analgésique qui est recherchée dans ce cas.

- Les doses préconisées vont de 8 à 10 mg.kg⁻¹.
- Sa demi-vie d'élimination est de 109 minutes.
- Son délai d'action est évalué entre 20 et 30 minutes⁽²⁰⁻⁸⁶⁾.

Son administration est réalisée à l'aide d'une seringue de 20 ml montée par l'intermédiaire d'un robinet à 3 voies sur une sonde d'aspiration bronchique n°14 coupée à 10 cm de son bout distal⁽¹⁰⁰⁾.

Les limites de l'administration de la kétamine par voie intrarectale sont sa faible biodisponibilité (25% chez l'enfant), une large variation des résultats pharmacocinétiques et pharmacologiques et une faible prédictibilité de l'effet clinique chez chaque patient.

Le premier passage hépatique est respecté avec une apparition retardée du pic plasmatique de concentration de la kétamine. Par contre on note une apparition précoce de la norkétamine ce qui compenserait en partie la faible biodisponibilité de la kétamine par voie intrarectale⁽⁸⁰⁾. L'absorption de la molécule est dépendante du volume de liquide administré, du pH rectal et de la vascularisation qui varie d'un individu à l'autre⁽⁴⁾.

Cette voie est par ailleurs contre indiquée en cas d'immunodépression en raison du risque de formation d'abcès⁽⁴⁾.

L'association à l'atropine (dose de 0.02 mg.kg⁻¹) et de midazolam (dose de 0.4 mg.kg⁻¹) dans la même seringue est possible, voire recommandée systématiquement par de nombreuses études.

L'étude de Tanaka montre que la kétamine en intrarectale à la dose de 10 mg.kg⁻¹ est aussi efficace que le midazolam à 1 mg.kg⁻¹ pour la sédation chez l'enfant avant une anesthésie. Elle diminue l'anxiété lors de la séparation de l'enfant et de ses parents et facilite l'application du masque anesthésiant. La phase d'émergence semble cependant plus longue par rapport au midazolam⁽¹¹²⁾.

Au contraire l'étude de Marhofer qui compare en double aveugle l'effet en prémédication chez des enfants de l'administration intrarectale de S(+)-kétamine seule, de S(+)-kétamine associée au midazolam et de midazolam seul, retrouve peu d'effets anesthésiques et objective des effets indésirables fréquents (vomissement, hypersialorrhée) lors de l'utilisation de la S(+)-kétamine seule⁽⁸²⁾.

L'efficacité de la kétamine par voie rectale reste discutée par certains auteurs. Cependant de nombreux auteurs la recommandent pour son efficacité tant en préhospitalier qu'en hospitalier. Notamment le Dr Rüttimann conseille l'administration par voie rectale de la kétamine entre autre pour la mise en condition de l'enfant brûlé et/ou polytraumatisé dont l'agitation peut gêner l'accès vasculaire⁽¹⁰⁰⁾.

1.4.5 La voie orale.

Son utilisation est restée longtemps anecdotique. Elle était surtout la voie d'utilisation des toxicomanes. Depuis quelques années on note un regain d'intérêt pour cette voie d'administration de la kétamine en pédiatrie et dans les douleurs chroniques⁽⁸⁶⁾. Elle ne concerne ni l'anesthésie-réanimation ni la réanimation préhospitalière.

La voie orale est essentiellement étudiée en pédiatrie en raison de sa facilité d'administration. Une étude récente en double aveugle compare l'efficacité après administration per os de midazolam seul à la posologie de 0.5 mg.kg^{-1} versus l'association de kétamine-midazolam en prémédication sur un groupe de 100 enfants. La sédation s'avère uniforme et satisfaisante avec peu d'effets indésirables relevés dans les deux groupes⁽³⁵⁾.

L'étude de Grant compare chez l'adulte la pharmacocinétique de la kétamine par voie orale et par voie intramusculaire sur des patients sains. Après administration d'une dose de 0.5 mg/kg par voie orale et par voie intramusculaire, il a observé un effet analgésique avec une différence de concentration efficace. La concentration plasmatique est de 150 ng.ml^{-1} après administration par voie intramusculaire mais seulement de 40 ng.ml^{-1} après administration par voie orale. Cependant l'administration par voie orale est associée à des concentrations plus fortes en métabolite, la norkétamine, qui peut avoir contribué à l'effet analgésique⁽³⁸⁾.

La kétamine par voie orale est étudiée actuellement dans les douleurs chroniques.

Ainsi Haines a réalisé une étude sur 21 patients souffrant de douleurs chroniques neurogènes. Initialement les 21 patients ont reçu une dose journalière de 20 mg de kétamine per os en plus de leurs médicaments habituels pendant une semaine. Douze de ces volontaires ont ressenti de nombreux effets adverses et ont été exclus de l'étude; sur les neuf autres volontaires une étude randomisée kétamine per os versus placebo a été réalisée. Il s'avère que seulement 10 % de ces patients ont ressenti un effet bénéfique de la kétamine par voie orale⁽⁴⁷⁾.

L'efficacité par voie orale reste encore à explorer.

1.4.6 La voie médullaire et péri-médullaire.

Le métabolisme de la kétamine après injection péri-médullaire est mal connu.

La kétamine par voie péri-durale et intrathécale possède des effets analgésiques faible. En revanche elle potentialise les effets analgésiques des morphiniques et des anesthésiques locaux.

La voie intratéchale est pour le moment expérimentale. En effet lorsqu'elle est administrée par voie intratéchale la kétamine semble responsable de lésions neuronales (œdème, dégénérescence, démyélinisation)⁽⁸⁶⁻¹⁰⁹⁾. Ces effets toxiques seraient dus aux conservateurs (le chlorambutol principalement).

Après administration dans l'espace épidurale, la kétamine est rapidement transportée dans la circulation systémique avec une biodisponibilité de 77 %⁽¹⁰³⁾.

1.4.7 La voie intraosseuse.

Les posologies et les propriétés de la voie intraosseuse sont identiques à celles de la voie intraveineuse.

Elle nécessite un matériel spécifique, une asepsie très rigoureuse et une expérience avérée de l'utilisateur. Cette voie est particulièrement intéressante en préhospitalier mais reste une voie d'exception⁽¹²⁾.

1.4.8 Synthèse.

La voie intraveineuse reste la voie de référence en préhospitalier. Cependant la maîtrise et la connaissance des différentes voies d'administrations sont indispensables pour permettre aux équipes médicales de prendre en charge rapidement les patients notamment en préhospitalier. En effet les conditions d'exercice en préhospitalier sont variables: difficultés d'accessibilité du patient, âges variés, contexte d'urgence. Le fait de disposer de différentes voies pour la kétamine est un avantage. Ainsi les voies intramusculaire, intrarectale et intraosseuse peuvent constituer une alternative de secours intéressante ^(annexe 4).

1.5 Pharmacodynamie.

1.5.1 Effets sur le système nerveux central.

La neuropharmacologie de la kétamine est complexe en raison de son interaction avec de multiples sites cérébraux. Elle entraîne une anesthésie dite dissociative fonctionnelle et électrophysiologique entre le système thalamonéocortical (qu'elle inhibe) et le système limbique (qu'elle active) ce qui déconnecte les afférences affectives et émotionnelles qui composent la douleur⁽⁷⁻⁸⁶⁻¹²¹⁾.

1.5.1.1 Sites d'action.

L'analgésie, l'anesthésie et les réactions sympathomimétiques sont médiées par différents sites d'action. De nombreuses études ont permis de mieux appréhender les mécanismes complexes qui régissent les effets de la kétamine sur le système nerveux central.

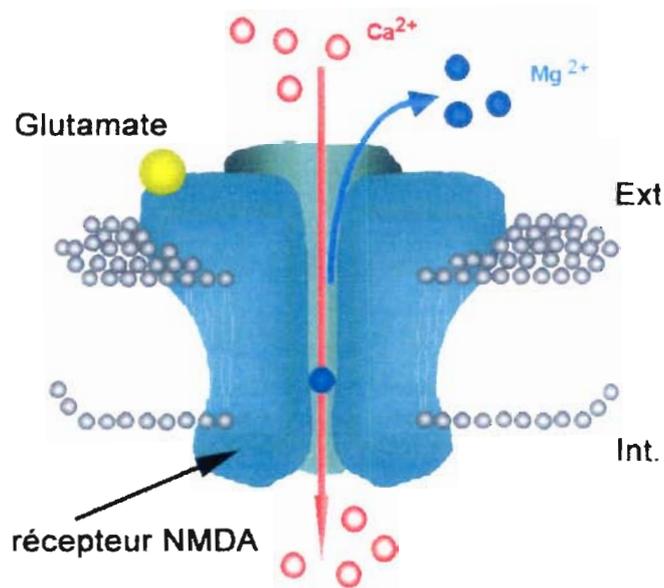
La kétamine interagit avec de nombreux récepteurs:

- 1) Récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et non-NMDA (sites de liaison du glutamate).
- 2) Récepteurs cholinergiques (nicotiniques et muscariniques).
- 3) Récepteurs monoaminergiques.
- 4) Récepteurs opioïdes (surtout mu et kappa).

1.5.1.1.1 Les récepteurs au glutamate (NMDA et non NMDA).

La principale action pharmacologique de la kétamine est l'inhibition sélective des récepteurs NMDA.

Schéma d'un récepteur NMDA:



Provient de : <http://www.inrp.fr/Acces/biotic/neuro/plasticite/html/potentialisation.htm>

Le glutamate est l'acide aminé neurotransmetteur le plus répandu surtout au niveau cortical et sous-cortical. Cet acide aminé non essentiel est impliqué dans la mémorisation, la croissance neuronale, la plasticité synaptique et intervient dans les phénomènes d'hyperalgésie. La transmission glutamatergique joue un rôle dans les fonctions cognitives et limbiques, les fonctions motrices, pyramidales et extrapyramidales, et les fonctions cérébelleuses.

Son élimination est dépendante d'un transporteur sodium-dépendant⁽⁸⁶⁾.

Au niveau présynaptique le glutamate est lié à un transporteur très spécifique et est libéré dans la fente synaptique par un mécanisme calcium dépendant.

Au niveau postsynaptique son action s'exerce par l'intermédiaire de plusieurs récepteurs:

- Les récepteurs ionotropiques (récepteurs cationiques) qui sont constitués par les récepteurs NMDA et les récepteurs non NMDA (les récepteurs au kainate (KA), les récepteurs à l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique (AMPA) anciennement récepteurs au quisqualate).
- Les récepteurs métabotropiques (récepteurs couplés à une protéine G).

➤ Les récepteurs ionotropiques

✚ **Les récepteurs NMDA**

Les récepteurs NMDA sont des multimères hétérométriques (tétra ou pentamère) couplés à un canal non sélectif Na^+/K^+ voltage dépendant et sont perméables au calcium⁽⁸⁶⁾. Ils possèdent cinq sites de liaison: un site de liaison pour le glutamate, un site de liaison pour la glycine (situé sur la membrane externe du récepteur), un site de liaison pour le PCP, un site de liaison pour les cations Mg^{2+} et un pour les cations Zn^{2+} (situés dans la partie intracanaulaire du récepteur)⁽¹⁰¹⁾.

Leur activation résulte d'une cinétique complexe qui nécessite une coactivation par le glutamate et la glycine (coagonistes). Le récepteur est bloqué à l'état normal par un ion Mg^{2+} dont le départ est provoqué par la dépolarisation membranaire ce qui entraîne une libération massive de calcium. Le magnésium favorise l'obstruction du canal même si les coagonistes sont liés à leur site⁽⁸⁶⁾.

L'ouverture est potentialisée par la fixation de polyamines (putrescine, spermidine, spermine); au contraire les ions Zn^{2+} et H^+ agissent comme des antagonistes⁽⁸⁶⁾.

La kétamine est un inhibiteur non compétitif des récepteurs NMDA en se liant au site phencyclidine du récepteur⁽⁸⁶⁻¹²¹⁾.

La kétamine se fixerait à l'intérieur du canal ouvert permettant son blocage. Cette séquestration intracanalair, jusqu' à sa réouverture par une nouvelle activation du glutamate diminuerait le temps d'ouverture du canal .De plus la fixation de la kétamine sur un second site hydrophobe du récepteur diminuerait également sa fréquence d'ouverture⁽⁷⁹⁾.

L'antagonisme des récepteurs NMDA est le mécanisme neuropharmacologique le plus important pour les effets anesthésiques, analgésiques et les effets neuroprotecteurs de la kétamine. En effet les récepteurs NMDA sont impliqués dans la trophicité neuronale, dans la plasticité synaptique et dans les phénomènes neurotoxiques chroniques et aigus. L'activation excessive des récepteurs NMDA entraîne la mort cellulaire par une cascade de réactions. Ces récepteurs ont également un rôle important dans les phénomènes de mémorisation⁽⁷⁹⁾.

✦ **Les récepteur non NMDA (récepteurs kainate, AMPA, quisqualate)**

Les récepteurs AMPA sont des multimères hétérométriques dont l'activation génère la quasi-totalité de la neurotransmission excitatrice rapide dans le système nerveux central. Leur activation répétée favorise la levée du bloc magnésien et la mise en jeu secondaire des récepteurs NMDA.

Les récepteurs au kainate atténuent la libération présynaptique de glutamate.

Les récepteurs AMPA et kainate ont un rôle nociceptif important et sont inhibés par la kétamine⁽⁷³⁻¹²¹⁾.

L'inhibition des récepteurs non NMDA diminuerait la synthèse de monoxyde d'azote (NO). Ce neurotransmetteur a une action au niveau cérébral et périphérique. Il influence le ressenti de la douleur et a une action sympathique, notamment en stimulant la synthèse de guanosine monohosphate 3'5'-cyclique (GMPc) intracérébral. L'injection d'antagoniste NO au niveau intrathécale chez des animaux entraîne une diminution de la nociception. L'action antalgique de la kétamine est certainement due en partie à la diminution de la libération du NO⁽⁷³⁾.

➤ Les récepteurs métabotropiques

Il s'agit de récepteurs couplés à une protéine G comme les récepteurs opioïdes. Ils remplissent plusieurs fonctions: activation de la phospholipase C, libération d'acide arachidonique et synthèse de prostaglandine, augmentation du taux d'AMPc, ouverture d'un canal calcique type N⁽⁷³⁻¹²¹⁾.

Ils sont impliqués dans des processus à long terme de la douleur comme la sensibilisation, la plasticité ou les traces mnésiques.

Ils prolongent l'activation des récepteurs NMDA.

1.5.1.1.2 Les récepteurs opioïdes.

La kétamine aurait une action agoniste au niveau des récepteurs opioïdes mais cette action reste toujours controversée. L'action au niveau des récepteurs morphiniques reste de faible importance. En effet la kétamine a une affinité 10 fois inférieure pour les récepteurs μ et 20 fois moindre pour les récepteurs κ par rapport aux récepteurs NMDA⁽⁸⁶⁾. De plus cette affinité est stéréosélective. Ainsi l'affinité de la S (+) kétamine pour ces récepteurs serait 2 fois supérieure à la R (-) kétamine avec une affinité décroissante dans le sens $\mu > \gamma > \kappa$ ⁽⁷³⁻¹²¹⁻⁵⁵⁾.

La naloxone n'inhibe pas l'effet analgésique de la kétamine chez l'homme. Cela peut s'expliquer par une affinité dix à vingt fois inférieure pour les récepteurs μ et κ ⁽⁷³⁾.

L'interaction entre les récepteurs NMDA et les récepteurs morphiniques est complexe. De nombreuses études sont actuellement en cours. La compréhension de cette interaction permettra de valoriser entre autre l'effet anti-hyperalgésique de la kétamine.

1.5.1.1.3 Les récepteurs monoaminergiques.

La kétamine a une action hyperadrénergique par stimulation du système nerveux central. Elle inhibe le recaptage des catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine, sérotonine) et agit avec certains transporteurs⁽⁷³⁻¹²¹⁾.

La R(-)kétamine aurait une action sur l'inhibition de la recapture des catécholamine. La S(+)kétamine agirait sur la recaptage et sur la majoration de la libération de catécholamines dans la circulation sanguine et sur l'augmentation de la réponse synaptique⁽⁷³⁾.

Cette action varierait en fonction de la posologie et de la fréquence d'administration du produit.

1.5.1.1.4 Système cholinergique.

Les neurones cholinergiques sont impliqués dans les phénomènes de mémorisation, d'apprentissage et dans la fonction motrice; deux types de récepteurs ont été étudiés les récepteurs muscariniques et les récepteurs nicotiniques.

La kétamine majore la libération d'acétylcholine dans l'hippocampe mais aux concentrations cliniques elle inhiberait la libération d'acétylcholine par l'inhibition des récepteurs NMDA.

L'action de la kétamine sur les récepteurs nicotiniques a été étudiée par Flood *et al.* et Furaya *et al.*, dont les expériences tendent à prouver que la kétamine inactive les récepteurs nicotiniques. Cette action est modulée par un agoniste au niveau du récepteur nicotinique⁽³⁰⁻³²⁾.

Les récepteurs muscariniques sont également inhibés par la kétamine sans stéréosélectivité ce qui aurait une influence sur l'état d'éveil, l'apprentissage et la nociception.

1.5.1.2 Effets neurophysiologiques.

1.5.1.2.1 Anesthésie dissociative.

La particularité majeure de la kétamine est l'anesthésie dite dissociative qu'elle induit. Cela se traduit au niveau de l'électroencéphalogramme par une dissociation entre le système thalamonéocortical, qui est déprimé, et le système limbique qui est excité⁽⁷³⁻⁸⁶⁻¹²¹⁾.

Cliniquement cette dissociation se traduit par l'observation classique d'un nystagmus, une modification des perceptions sensorielles surtout visuelles et auditives, d'une analgésie profonde avec une amnésie.

Le réveil est fréquemment accompagné de délires ou d'hallucinations surtout en cas d'utilisation de la kétamine seule.

1.5.1.2.2 Kétamine et ischémie cérébrale.

De nombreuses études prouvent le rôle protecteur des antagonistes des récepteurs NMDA dans l'ischémie neuronale.

L'ischémie cérébrale entraîne une libération synaptique de neurotransmetteur et une inhibition des mécanismes de leur recapture, cela aboutit à une augmentation de la concentration extracellulaire du glutamate. Or des concentration excessives de glutamate exercent un effet cytotoxique direct. En effet lors d'une ischémie neuronale, la mort cellulaire entraîne une entrée massive de calcium intracellulaire et une dépolarisation des membranes cellulaires. Au niveau des récepteurs NMDA, le glutamate augmente la libération de calcium ce qui provoque un effet d'auto entretien de l'apoptose cellulaire⁽⁸⁶⁾.

En bloquant la stimulation excessive des récepteurs NMDA, la kétamine dévoile un potentiel de neuroprotection en diminuant la dégénérescence progressives et la mort cellulaire.

Cet effet neuroprotecteur, par inhibition des récepteurs au glutamate, se fait par plusieurs mécanismes :

- Inhibition de la recapture des catécholamines.
- Modification du turn over des catécholamines.
- Inhibition des récepteurs muscariniques.
- Diminution de la durée d'ouverture des récepteurs cholinergiques nicotiniques.
- Effet antagoniste sur les récepteurs morphiniques mu et kappa.

Différentes études prouvent le rôle protecteur de la kétamine sur l'ischémie cérébrale avec notamment une diminution de la dégénérescence neuronale post-ischémie et une meilleure récupération des fonctions motrices post-ischémie.

Ainsi Mathews a étudié l'action de la kétamine et de ses isomères sur une ischémie cérébrale provoquée chez des rats⁽⁸³⁾. La kétamine racémique diminue, ralentie et retarde l'ischémie cérébrale induite par la libération de dopamine. La kétamine et ses isomères atténuent la perte d'activité métabolique au niveau du striatum. Cependant au niveau du cortex seule la S(+)-kétamine est significativement neuroprotectrice. L'action neuroprotectrice de la kétamine dépend de la région cérébrale concernée et dépend des isomères.

Cet effet protecteur est observé à dose anesthésique et serait plus important pour la forme dextrogyre. Certaines études tendent à prouver que l'effet serait plus important en cas d'ischémie longue par rapport à une ischémie brève.

1.5.1.2.3 Effet vasculaire cérébral.

Malgré de nombreuses études sur l'effet vasculaire cérébral de la kétamine les avis restent partagés. On a toujours considéré comme un fait établi que la kétamine augmentait la pression intracrânienne et le débit sanguin cérébral.

Cependant de nouvelles études tendent à prouver le contraire et lui conférerait un effet protecteur cérébral.

Des études récentes ont exploré l'action de la kétamine sur le débit sanguin cérébral, sur la pression intracrânienne et sur la diminution de l'activité électroencéphalographique chez des patients sous ventilation contrôlée et avec une PaCO₂ contrôlée.

Ainsi dans l'étude d'Albanese, réalisée sur 8 patients volontaires intubés et ventilés avec une PaCO₂ contrôlée, la kétamine a diminué la pression intracrânienne et diminué les ondes à l'EEG⁽²⁾. La kétamine peut donc avoir un effet bénéfique sur la pression intracrânienne en cas de contrôle de la PaCO₂.

Différents travaux montrent aussi le bénéfice de l'association du propofol ou du midazolam à la kétamine. En effet cette association réduit l'augmentation de l'activité neuronale induite par la kétamine et donc diminue l'augmentation du débit sanguin cérébral observée lors d'administration de kétamine.

La kétamine permettrait également de maintenir l'autorégulation vasculaire dynamique cérébrale chez l'homme. L'étude d'Engelhard compare l'utilisation de S(+)-kétamine et du propofol versus sevoflurane administrés tous deux par voie intraveineuse sur des patients volontaires: elle montre un maintien de l'autorégulation vasculaire dynamique cérébrale avec une anesthésie par S(+)-kétamine-propofol⁽²⁷⁾.

La S(+)-kétamine présente donc un intérêt en neurochirurgie en raison de son action neuroprotectrice.

1.5.1.2.4 Kétamine et épilepsie.

Initialement considérée comme une molécule convulsivante, l'action antagoniste sur les récepteurs NMDA aurait tendance à prouver au contraire que la kétamine aurait une action antiépileptogène.

Cette action serait due à l'inhibition des récepteurs NMDA.

Sheth reporte un cas d'utilisation de la kétamine sur un état de mal épileptique. Il s'agit d'une enfant présentant un état de mal épileptique ne cédant sous aucun des traitements antiépileptogènes recommandés: benzodiazépine, phénytoïne, phénorbital, dépakine, propofol, lidocaïne. La kétamine a été administrée à doses progressivement croissante jusqu'à un maximum de $7.5 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Un contrôle clinique et électroencéphalographique de la crise a ainsi été obtenue⁽¹⁰⁵⁾.

La kétamine a également été étudiée pour l'anesthésie des blessés atteints par des produits neurotoxique notamment par les organophosphorés⁽⁸⁸⁾. Les organophosphorés entraînent un bronchospasme et un état de mal convulsif prolongé caractéristique. Ils agissent au niveau des récepteurs cholinergiques, du système GABAergique et surtout par libération excito-toxique de glutamate au niveau des récepteurs NMDA. Ces derniers sont impliqués dans la pérennité des convulsions responsables des lésions neurologiques séquellaires.

Pour ces blessés la kétamine présente de nombreux avantages: maintien de l'état hémodynamique, effet bronchodilatateur mais surtout une action anticonvulsivante dans ce contexte par l'inhibition non compétitive des récepteurs NMDA. L'effet curatif de la kétamine prévient l'installation des dommages neurologiques irréversibles⁽⁸⁸⁻⁸⁹⁾.

L'étude de Dorandeu⁽²³⁾ sur des cochons d'inde confirme l'action anticonvulsivante de la kétamine en cas d'administration de neurotoxiques. L'administration de soman, agent neurotoxique, à des cochons d'inde entraîne un état de mal et des lésions neurologiques irréversibles. L'administration de kétamine par voie intramusculaire moins d'une heure après l'empoisonnement entraîne une diminution des crises d'épilepsie et une diminution des dommages neurologiques dus à l'état de mal.

1.5.1.2.5 Effets psychiatriques.

Des effets indésirables psychodyleptiques sont décrits lors de l'utilisation de la kétamine⁽⁸⁶⁻¹²⁰⁻⁷³⁾. Les effets dysleptiques entraînés par la kétamine sont corrélés à la dose utilisée. Selon la classification de Delay et Denuker la kétamine est un dysleptique. Elle entraîne des troubles essentiellement de la perception cénesthésique et entraînent une dépersonnalisation avec une sensation de flottement, de perte de contact avec son corps suivi souvent d'une sensation d'élévation qui peut être mal ressentie et être source d'angoisse. Les couleurs et les sons sont modifiés sans que les autres sens ne soient atteints⁽⁸⁶⁾.

De nombreuses études montrent que ces effets adverses appartiennent à l'isomère R(-) de la kétamine. La forme racémique S(+) aurait moins d'effets dysleptiques d'où l'intérêt de l'étude et de la commercialisation de cette forme de kétamine⁽⁸⁶⁾.

La kétamine est reconnue comme un stupéfiant par l'arrêté du 16 août 2001 publié au journal officiel du 25 août 2001⁽⁶⁾.

L'usage comme drogue est répandue aux Etats Unis mais est nettement moins courant en France. Sa consommation s'effectue sous forme inhalée, injectée ou même sous forme de comprimés⁽⁸⁶⁾.

Les différentes études ne montrent pas de dépendance. Aucun syndrome de sevrage physique n'est observé⁽⁸⁶⁾.

1.5.2 Effets cardiovasculaires.

Par son effet sympathomimétique, la kétamine entraîne une augmentation de la pression artérielle, une augmentation de la fréquence cardiaque et une augmentation du débit cardiaque⁽⁸⁶⁻¹²¹⁾.

On a longtemps considéré que les effets cardiovasculaires de la kétamine étaient dus uniquement à une stimulation des catécholamines au niveau du système nerveux central. Ces effets cardiovasculaires sont complexes et parfois controversés. La kétamine présente des effets cardiovasculaires différents selon quatre sites d'action principaux: le système nerveux central, les terminaisons sympathiques, le muscle lisse vasculaire et le myocarde.

✚ Le système nerveux central et les terminaisons sympathiques:

La kétamine stimule le système sympathique par la libération de catécholamine et la diminution du recaptage au niveau neuronal et non neuronal de ces amines.

Elle inhibe le système parasympathique de manière directe en inhibant les canaux sodiques, et de manière indirecte par les récepteurs nicotiques⁽⁸⁶⁾.

✚ Le muscle lisse vasculaire:

L'action de la kétamine sur le muscle lisse vasculaire est un effet direct. Elle entraîne une vasodilatation par inhibition du courant calcique au travers de la membrane cytoplasmique et par diminution du relargage du calcium intracellulaire⁽¹²²⁾.

✚ le myocarde:

L'effet inotrope de la kétamine reste controversé selon que le myocarde soit sain ou pathologique.

Il semblerait qu'aux doses anesthésiques son effet soit positif sur un myocarde sain.

L'étude de Kunst réalisée sur des volontaires sains met en évidence un effet inotrope positif de la kétamine lors de son utilisation à faible dose (en fait dose correspondant aux doses utilisées habituellement en clinique), et au contraire un effet inotrope négatif à forte dose.

L'effet inotrope négatif de la kétamine est inhibé par la dobutamine et serait essentiellement dû à une diminution du flux calcique intracellulaire⁽⁷⁵⁾.

L'étude de Hanouz montre que l'effet inotrope positif de la kétamine peut être inhibé par l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs β adrénergique. Cela tend à prouver que son effet inotrope positif serait essentiellement dû à la diminution du recaptage des catécholamines au niveau de la jonction neuromusculaire. Cette étude confirme également l'action majoritaire de la S(+)-kétamine par rapport au mélange racémique au niveau cardiaque⁽⁴⁹⁾.

Par ailleurs des études récentes tendent à prouver que l'effet direct musculaire de la kétamine aux doses cliniques serait en fait un effet inotrope négatif au niveau du muscle atrial⁽⁵⁰⁾. L'effet inotrope positif observée en clinique serait essentiellement dû à l'action centrale de la kétamine.

La kétamine présente également un effet antiarythmique par augmentation de la période réfractaire de la cellule myocardique⁽⁸⁶⁻¹⁰⁹⁾.

Les effets cardiovasculaires de la kétamine peuvent être modulés par l'administration de thiopenthal, de benzodiazépine, de bêtabloquants, de clonidine ou dexmétomidine⁽²⁸⁾.

L'association kétamine-midazolam en induction anesthésique semble conférer la plus grande stabilité hémodynamique.

Du fait de ses actions cardiovasculaires la kétamine est une molécule de référence dans les états de choc, les tamponnades et chez les brûlés⁽⁷³⁻⁸⁶⁻¹⁰⁹⁾.

1.5.3 Effets pulmonaires.

La kétamine protège les voies aériennes en conservant l'activité musculaire des voies respiratoires et les réflexes protecteurs des voies respiratoires (réflexe de toux et de déglutition).

Ainsi l'étude de Drummond compare l'action sur les muscles des voies aériennes (muscle de la langue, muscle scalène) de la kétamine à la dose de 1 mg.kg⁻¹ et du midazolam à la dose moyenne de 0.5 mg.kg⁻¹. On observe une diminution de cette activité musculaire ainsi qu'une obstructions des voies aériennes après administration de midazolam alors que sous kétamine aucun de ces phénomènes n'apparaît⁽²⁴⁾.

On ne peut éliminer la survenue de bronchospasme même si très peu de cas ont été décrits dans la littérature. En général cela était dû à une injection trop rapide, à des doses trop élevées ou lors d'utilisation chez des enfants⁽⁸⁶⁾.

La ventilation minute est maintenue voire améliorée après administration de kétamine⁽⁵⁴⁾. De plus, la kétamine préserve l'activité des muscles respiratoires intercostaux et diaphragmatiques ce qui maintient la capacité fonctionnelle résiduelle (CRF), d'où l'absence d'hypoxémie observée⁽⁵⁴⁻⁸¹⁾.

Elle maintient également le temps de relaxation passive expiratoire et augmente la pression positive expiratoire⁽⁸¹⁾.

La kétamine majore par ailleurs la compliance thoraco-pulmonaire⁽⁵⁴⁻⁸¹⁾.

Elle prévient également l'atélectasie de condensation chez les patients sous ventilation et garantit ainsi la qualité des échanges gazeux⁽¹¹³⁾.

Toutefois le maintien d'une ventilation-minute efficace ne signifie pas l'absence de dépression respiratoire. Ainsi la kétamine diminue la réponse ventilatoire au CO₂ chez l'enfant et la réponse à l'hypoxie, mais moins que les barbituriques⁽²⁸⁻⁴⁸⁻⁵⁶⁾.

On note que la kétamine est également peu histaminolibératrice⁽⁷⁰⁻¹⁰⁹⁾.

De plus la kétamine, contrairement aux anesthésiques halogénés, a une action broncho-dilatatrice. Cette action est principalement due à la diminution du calcium intracellulaire disponible pour la contraction des fibres musculaires lisses.

Cette diminution est due à trois actions de la kétamine⁽²²⁾:

- Diminution du taux d'acétylcholine par inhibition des récepteurs NMDA⁽¹¹⁹⁾.
- Inhibition des récepteurs muscariniques.
- Inhibition des récepteurs nicotiques.

Deux études de Hirota et Sato mettent en évidence l'action bronchodilatatrice de la kétamine⁽⁵⁴⁻¹⁰¹⁾. Une première étude tend à prouver que l'action broncho-dilatatrice de la kétamine est indépendante de son action antagoniste sur les récepteurs NMDA et serait due essentiellement à la diminution du taux de calcium intracellulaire induit par la kétamine⁽¹⁰¹⁾.

La deuxième étude réalisée sur des cochons d'Inde montre que la kétamine inhibe la bronchoconstriction induite par la libération d'histamine et potentialise la relaxation bronchique induite par l'adrénaline⁽⁵⁴⁻¹⁰¹⁾. Cette étude soulève l'intérêt thérapeutique de cette molécule dans le traitement de l'asthme.

Cet effet broncho-dilatateur est principalement induit par une diminution de la bronchoconstriction induite par la stimulation du nerf vague. L'effet broncho-dilatateur par une action musculaire directe n'apparaît qu'à des doses élevées⁽¹¹⁾.

Cette action broncho-dilatatrice est bénéfique chez les patients asthmatiques notamment en diminuant le wheezing.

Contrairement à l'adulte, l'enfant ne bénéficierait pas de cette action bronchodilatatrice dans la crise d'asthme⁽²⁹⁾.

1.5.4 Effets analgésiques.

L'analgésie est définie comme la suppression de la douleur sans altération de la vigilance. La sédation se définit comme l'ensemble des actions thérapeutiques médicamenteuses ou non, destinées à assurer le confort physique et psychologique d'un patient soumis à une agression et destinées à faciliter les soins⁽²⁸⁾.

A faible dose la kétamine a une action analgésique profonde somatique et viscérale par son action antagoniste sur les récepteurs NMDA. En effet les récepteurs NMDA ont un rôle actif dans la douleur et notamment sur le wind up ou hyperalgésie et la mémorisation de la douleur⁽⁸⁶⁻⁵⁴⁻⁶⁰⁾.

L'action analgésique de la kétamine est dose dépendante.

Ainsi l'étude de Kissin classe l'action de la kétamine en trois groupes en fonction de la dose utilisée⁽⁷¹⁾:

1. Effets analgésiques pour une dose subanesthésique de 0.5 mg.kg^{-1} .
2. Effets antiallodyniques pour une dose subanalgésique de 0.25 mg.kg^{-1} .
3. Effets co-analgésiques en utilisation avec les morphiniques pour une dose de 0.07 à 0.15 mg.kg^{-1} (à cette posologie la kétamine n'a aucun effet analgésique).

Utilisée seule la kétamine semble avoir un effet antalgique faible; par contre son effet en tant qu'adjuvant est intéressante.

L'association kétamine-morphine lui confère un rôle intéressant dans la prise en charge de la douleur. Cette association thérapeutique est la plus étudiée, notamment en postopératoire.

En effet l'utilisation de morphiniques seuls entraîne des phénomènes de tolérance. Il en résulte une augmentation des doses nécessaires et une majoration des effets secondaires et l'apparition d'une hyperalgésie⁽¹⁴⁾.

La stimulation des récepteurs opioïdes, par les morphiniques notamment mu et kappa entraîne une cascade de réactions avec libération d'une protéine kinase C. Celle-ci défixe le magnésium au niveau du récepteur NMDA ce qui entraîne un influx massif de calcium qui stimule la No-synthase et la cyclo-oxygénase de type 2. Celles-ci vont augmenter la production de monoxyde d'azote et de prostaglandine au niveau extracellulaire présynaptique et provoquer la libération de substance P du glutamate et cgpdd⁽¹⁴⁾.

Cette cascade de réactions est à l'origine du phénomène de tolérance observé lors d'utilisation des morphiniques. Elle peut être inhibée par un antagoniste des récepteurs NMDA comme la kétamine⁽¹¹⁵⁾.

En associant la kétamine avec les opioïdes on diminue leur effet de tolérance. Cela permet de diminuer les doses nécessaires d'opioïdes et de prévenir l'hyperalgésie.

De nombreuses études réalisées sur la douleur en postopératoire tendent à prouver l'efficacité de cette association kétamine-morphine⁽⁴⁵⁾.

Cependant l'action sur l'hyperalgésie est plus controversée avec quelques études contradictoires.

L'étude de Tucker sur des patients volontaires objective une action multimodale de la kétamine avec une diminution de l'hyperalgésie et une diminution de la tolérance morphinique sans effets secondaires notables et une diminution des effets secondaires morphiniques (rétention urinaire, vomissement, nausée)⁽¹¹⁵⁾.

Les études d'Adriaenssens et de Guignard confirment l'effet d'épargne morphinique et l'action synergique kétamine-morphine⁽¹⁻⁴⁵⁾.

L'étude de Brossard montre une action synergique de l'utilisation kétamine-morphine sans effets sur l'hyperalgésie⁽¹⁴⁾.

Au contraire l'expérience de Mikkelsen observe une diminution de l'hyperalgésie par la kétamine seule, indépendamment de l'inhibition des récepteurs opioïdes⁽⁸⁵⁾.

Tous les auteurs s'accordent pour reconnaître l'importance de l'utilisation concomitante de la kétamine et de la morphine pour une action analgésique synergique et additive, et l'épargne morphinique obtenue⁽¹¹⁵⁾. Cependant l'action préemptive (hyperalgésie) de la kétamine reste pour l'instant controversée.

Le mélange morphine-kétamine peut être réalisé dans la même seringue, ou dans la même perfusion, avec une stabilité durant 24 heures (pas de modification significative du pH, pas de modification des concentrations, pas de formation de précipités)⁽⁷⁶⁻¹⁰²⁾.

La kétamine semble avoir un intérêt également sur les douleurs chroniques⁽⁸⁶⁾.

Aux Etats Unis et au Canada l'utilisation de la kétamine prend de l'importance en pédiatrie pour la gestion des gestes douloureux et parfois répétitif notamment dans le cas du traitement des enfants atteints d'un cancer. La kétamine apporte un confort dans la réalisation des gestes agressif (ponction biopsie osseuse, pose de voie centrale) avec une bonne analgésie et une amnésie des gestes réalisés⁽⁹⁴⁾.

1.5.5 Effets endocriniens.

Les réactions endocrines ne sont pas stéréosélectives contrairement à l'action anesthésique de la kétamine. La S(+)-kétamine utilisée comme seul anesthésique active significativement le système sympathoadrénargique avec une augmentation des niveaux plasmatiques de la noradrénaline et d'adrénaline⁽¹¹¹⁾.

1.5.6 Autres effets.

La kétamine entraîne fréquemment une augmentation du tonus musculaire squelettique et occasionnellement des spasmes musculaires. Elle a été utilisée sans effets délétères chez des patients souffrant de myopathies ou d'hyperthermie maligne⁽¹²¹⁾.

Elle majore les sécrétions salivaires et lacrymales, la pression intraoculaire; elle entraîne un nystagmus et une baisse des réflexes palpébraux et photomoteurs⁽¹²¹⁾.

1.6 Propriétés spécifiques des énantiomères de la kétamine.

La kétamine est un mélange racémique de deux énantiomères optiques à dose équimolaire la S(+)-kétamine et la R(-)-kétamine, obtenus après séparation stéréosélective. Des différences qualitatives et quantitatives pharmacologiques entre ces deux isomères sont objectivées par de nombreuses études^(annexe3).

Sur le plan neuropharmacologique la forme S(+)-kétamine présente de nombreux atouts⁽⁸⁶⁻¹²⁰⁻¹²¹⁾. Son pouvoir anesthésique et analgésique est deux fois plus puissant que la forme racémique. Ses effets psychodysléptiques sont moindres: moins de réaction d'émergence, retour plus rapide de la vigilance⁽⁹⁵⁾. On observe également moins d'hypertonie musculaire. La forme S(+)-kétamine a également une affinité 2 à 4 fois supérieures pour le récepteur phencyclidine du complexe récepteur NMDA⁽⁸⁶⁾.

Les effets cardiovasculaires sont cependant identiques pour les deux énantiomères.

La S(+)-kétamine aurait en effet un neuroprotecteur supérieur.

Actuellement en Europe on ne trouve que le mélange racémique de la molécule mais aux Etats Unis l'isomère dextrogyre S(+)- est disponible.

1.7 Toxicité.

La kétamine administrée par voie intraveineuse n'a pas d'effet toxique. Les doses létales 50 (DLE50) chez l'animal correspondent en fait à une dépression ventilatoire, en rapport avec les propriétés anesthésiques de la molécule⁽²⁹⁾.

1.8. Effets indésirables.

Les effets indésirables ont entraîné une faible utilisation de la kétamine par les médecins en raison surtout de ses effets psychodysleptiques⁽⁴²⁻¹¹⁸⁾.

-Les effets psychodysleptiques, voire des hallucinations; une sensation de dépersonnalisation, de flottement, de sortir de son corps proche des descriptions de "near death experience"; des cauchemars.

Ces effets dysleptiques sont dose dépendants et majorés en cas d'administration rapide de la molécule. Ils peuvent être diminués par administration concomitante de benzodiazépines, par l'instauration d'une ambiance calme avec une faible luminosité et une atténuation de l'ambiance sonore⁽⁸⁶⁻⁷³⁾.

Les enfants semblent avoir une meilleure tolérance, peu d'effets psychodysleptiques sont observés dans la littérature chez l'enfant de moins de 15 ans⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

-L'hypersécrétion des muqueuses, surtout salivaire et trachéo-bronchique. Cet effet peut être supprimé par l'administration d'atropine.

L'utilisation d'atropine est même fortement recommandée lors de l'utilisation de la kétamine en pédiatrie voire, pour certains auteurs, administrée de manière systématique⁽⁴²⁾.

-Une hypertension artérielle, une tachycardie, exceptionnellement des arythmies voire une hypotension artérielle.

-Des mouvements tonico-cloniques, un nystagmus (quasi systématique à la dose anesthésique), une diplopie, une hypertonie musculaire.

-Un bronchospasme, une toux, des vomissements, un hoquet.

-Une apnée transitoire à l'induction lors d'une injection rapide.

-L'anaphylaxie est exceptionnelle.

-Des réactions locales notamment avec une douleur ou un érythème au point d'injection.

1.9. Contre-indications.

On distingue les contre indications absolues et les contre indications relatives.

1.9.1 Les contre-indications absolues.

- Absence de matériel de réanimation et intubation.
- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Hypertension artérielle non contrôlée.
- Hypertension intracrânienne.
- Processus expansif intracérébral.
- Accident vasculaire récent.
- Insuffisance cardiaque sévère.
- Porphyrie chez les enfants.
- Pathologie coronarienne, angor instable.
- Infarctus du myocarde récent (<3 mois).
- Eclampsie.

1.9.2 Les contre-indications relatives.

Recommandation par Green⁽⁴²⁾:

- Contre indication enfant de moins de 3 mois et surveillance étroite des enfants entre 3 et 18 mois.
- Risque accru d'effets indésirables psychodysléptiques chez les enfants de plus de 15 ans.
- Procédure incluant une stimulation du pharynx postérieur.
- Infections pulmonaires.
- Traumatisme crânien avec perte de connaissance, altération de la vigilance, ou vomissements.
- Tumeur cérébral ou hydrocéphalie.
- Troubles thyroïdiens.
- Porphyrie aigue intermittente.
- Glaucome ou plaie du globe oculaire, hypertension intraoculaire. La kétamine est le seul hypnotique qui majore la pression intraoculaire⁽²⁹⁾.
- Troubles psychiatriques.

Les études actuelles ne permettent pas d'exclure un risque d'utilisation de la kétamine lors de la grossesse, il convient donc de ne pas envisager son utilisation⁽¹¹⁸⁾.

1.10 Interactions médicamenteuses.

Annexe 6 :

Médicaments	Effets pharmacologiques	mécanismes
Dropéridol	Majoration des effets psychodysléptiques	Interaction pharmacodynamique (effet additif)
Benzodiazépines	Diminution des effets psychodysléptiques	Interaction pharmacodynamique (action antagoniste centrale)
Sympathomimétiques	Augmentation des effets sympathomimétiques	Interaction pharmacodynamique
Aminophylline	Abaissement du seuil convulsivant	Interaction pharmacodynamique
Curares	Potentialisation de la curarisation	Interaction pharmacodynamique
N ₂ O, morphiniques, anesthésiques volatils	Majoration des effets et de la dépression respiratoire ; retard de réveil	Interaction pharmacodynamique
α et β bloquants, ganglioplégiques, bloqueurs calciques	Dépression circulatoire	Interaction pharmacodynamique
Barbituriques, diazépam, dextromoramide, prométhazine	Précipitation	Incompatibilité physicochimique

D'après Dalens B.⁽²⁰⁾

2 Méthodologie

2.1 Méthodologie.

L'enquête réalisée est une enquête anonyme.

Elle porte sur l'utilisation de la kétamine en préhospitalier en Lorraine.

L'ensemble des questionnaires a été adressé par courrier aux chefs de service des SAMU et SMUR de Lorraine. Ces questionnaires ont été distribués ensuite à chaque membre de l'équipe médicale pratiquant la médecine préhospitalière. En tout 166 questionnaires ont été envoyés. 88 d'entre eux ont été retournés après trois relances téléphoniques, ce qui correspond à un taux de réponse de 53%.

Les services contactés sont:

- Dans le département de Meurthe et Moselle :

SAMU de Nancy : 22 médecins.

SMUR de Briey : 13 médecins.

SMUR de Mont St Martin : 10 médecins.

SMUR de Pont à Mousson : 7 médecins.

- Dans le département de la Moselle:

SAMU de Metz: 20 médecins.

SMUR Thionville: 18 médecins.

SMUR de St Avold: 10 médecins.

SMUR de Sarrebourg: 7 médecins.

SMUR de Sarreguemines: 8 médecins.

SMUR de Forbach: 4 médecins.

- Dans le département des Vosges:

SAMU d'Epinal: 15 médecins.

SMUR de Neufchâteau: 8 médecins.

SMUR de St Dié: 5 médecins.

- Dans le département de la Meuse:

SAMU de Verdun: 10 médecins.

SMUR de Bar le Duc: 9 médecins.

2.1 Questionnaire:

Questionnaire sur l'utilisation de la kétamine en préhospitalier en Lorraine dans le cadre d'un travail de thèse.

Cochez les cases correspondantes à votre réponse.

1 Utilisez vous la kétamine en préhospitalier ?

Oui

Non (répondez directement à la question n°10).

Si vous utilisez la kétamine en préhospitalier, veuillez répondre aux questions suivantes (n°2 à 9) :

2 Avez-vous utilisé la kétamine dans les situations suivantes.

Crise d'asthme aigu grave

Brûlé

Polytraumatisé

Etat de choc

Traumatisme crânien

Choc cardiogénique

Sédation chez l'enfant

3 Quelles voies d'administration utilisez vous ?

	Jamais	Occasionnellement	Souvent
Intraveineuse			
Intramusculaire			
Intrarectale			

4 A quelle posologie administrez vous la kétamine ?

(Précisez pour la voie intraveineuse si vous administrez un bolus ou si vous titrez la kétamine)

5 Associez vous la kétamine aux thérapeutiques suivantes :

(Cochez les cases correspondantes)

	Jamais	Occasionnellement	Fréquemment	systematiquement
Atropine				
Midazolam				
Morphine				

6 Existe-t- il un protocole écrit définissant l'utilisation de la kétamine dans votre service ?

Oui

Non

Si oui merci de détailler ou de joindre le protocole au questionnaire.

7 Depuis combien de temps utilisez vous la kétamine dans votre exercice professionnel ?

8 Quels principaux effets secondaires avez vous rencontré lors de l'utilisation de cette molécule ?

9 Etes vous satisfait de l'utilisation en préhospitalier de la kétamine ?

10 Si vous n'utilisez pas la kétamine, précisez-en la ou les raisons :

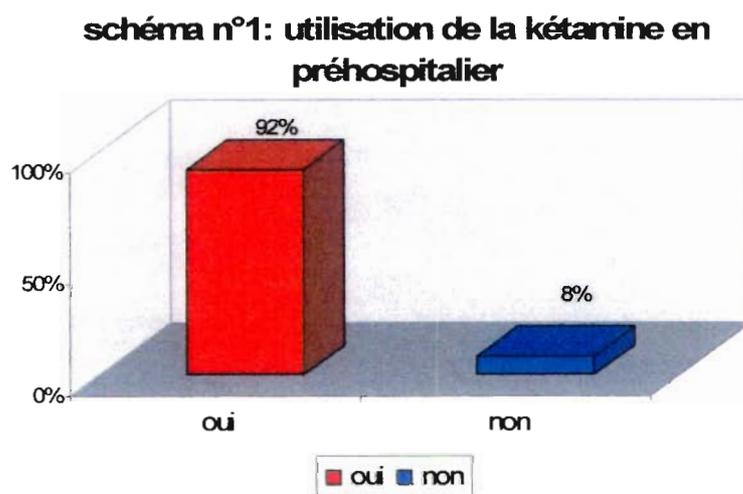
- Pas de dotation en kétamine.
- En raison du manque de connaissance de cette molécule.
- Par crainte des effets secondaires.
- Molécule qui, pour vous, ne présente pas d'intérêt thérapeutique en préhospitalier.

2.2 Résultats:

2.2.1 Question 1: fréquence d'utilisation de la kétamine en préhospitalier:

Tableau n°1:

Utilisation de la kétamine	Oui	Non	Total
Nombre de médecins utilisant la kétamine	81	7	88
Pourcentage	92%	8%	100%



Sur les 88 médecins ayant répondu à cette enquête ,92% d'entre eux utilisent la kétamine en préhospitalier. Les résultats qui suivent se rapportent aux réponses positives.

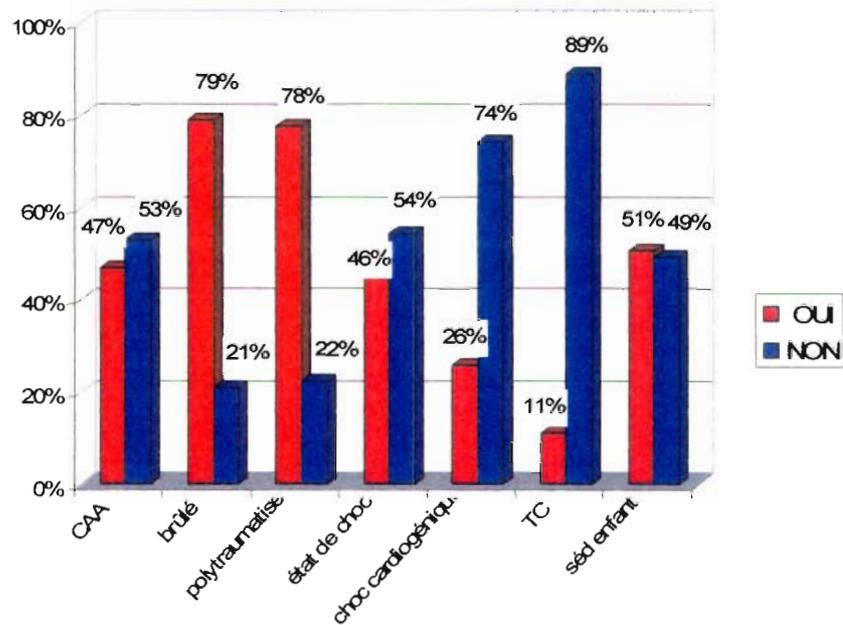
2.2.2 Question 2: situations cliniques d'utilisation de la kétamine:

Les situations d'utilisation de la kétamine par les médecins lorrains en préhospitalier sont les suivantes :

Tableau n°2:

Situations cliniques d'utilisation de la kétamine en préhospitalier	Oui	Non
Crise d'asthme aigu grave	38 (47%)	43 (53%)
Brûlé	64 (79%)	17 (21%)
Polytraumatisé	63 (78%)	18 (22%)
Etat de choc	37 (46%)	44 (54%)
Choc cardiogénique	21 (26%)	60 (74%)
Traumatisé crânien	9 (11%)	72 (89%)
Sédation enfants	41 (51%)	40 (49%)

schéma n°2: situation clinique d'utilisation de la kétamine



La majorité des praticiens utilise la kétamine pour la prise en charge des patients polytraumatisés (78%), ou brûlés (79%). On note une utilisation fréquente de la kétamine en cas de crise d'asthme aigu (53%), de patient en état de choc (54%) et pour la sédation chez l'enfant (49%).

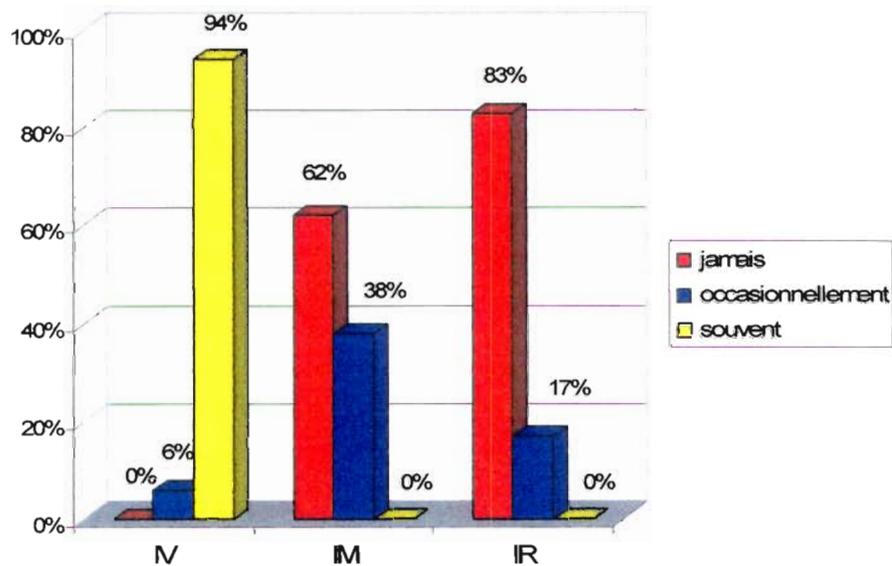
Son utilisation est moins fréquente en cas de traumatisme crânien (11%) et de choc cardiogénique (26%).

2.2.3 Question 3: les voies d'administration de la kétamine en préhospitalier:

Tableau n°3:

Voie d'administration de la kétamine	Jamais	Occasionnellement	Souvent
Intraveineuse	0	5	76
Intramusculaire	50	31	0
Intra rectale	67	14	0

Schéma n°3: les voies d'administration de la kétamine.



La voie intraveineuse apparaît comme étant la voie la plus utilisée (94%).

La voie intramusculaire reste une voie occasionnelle d'administration (38%).

Alors que la voie intrarectale est rarement utilisée (17%).

2.2.4 Question 4: modes d'administration et posologies de la kétamine en préhospitalier:

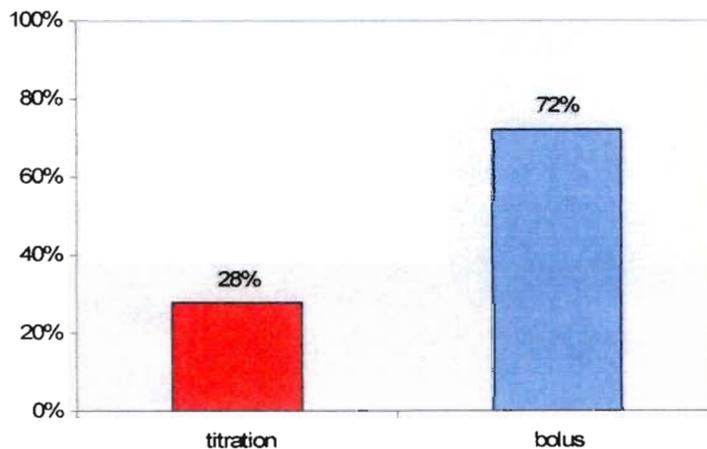
2.2.4.1 Titration de la kétamine ou administration en bolus:

Seulement 61 des questionnaires obtenus sont exploitables pour l'évaluation des modes d'administration en bolus ou en titration de la kétamine.

Tableau n°4A:

Mode d'administration de la kétamine	Nombre de cas	pourcentage
En titration	17	28%
En bolus	44	72%
Total	61	100%

Schéma n°4A: administration de la kétamine en bolus ou en titration



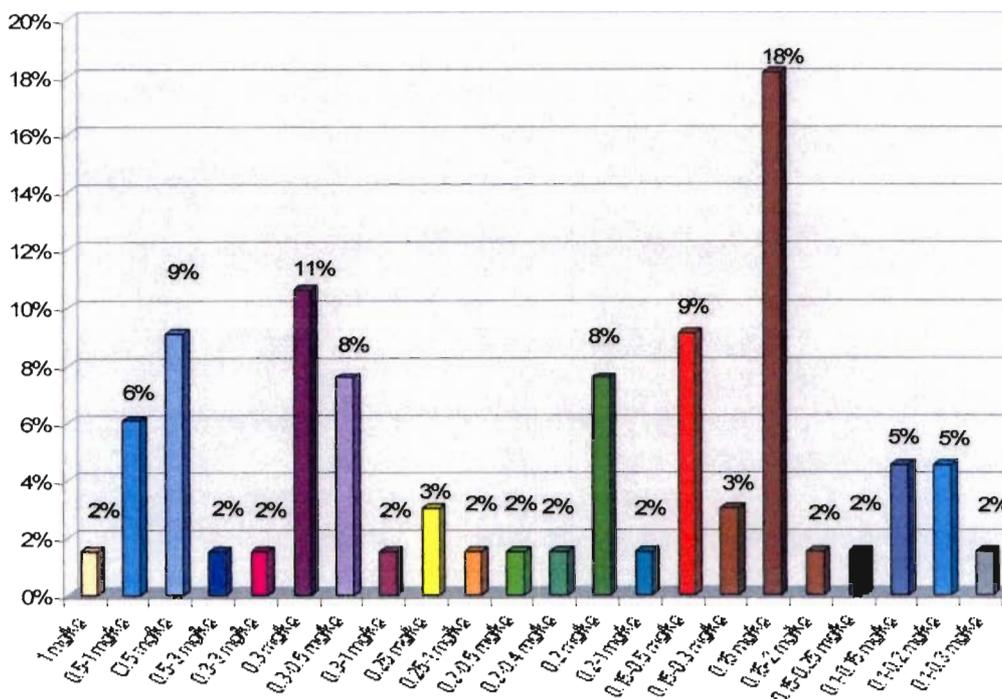
2.2.4.2 Posologies administrées en analgésie:

Pour la posologie employée en analgésie par voie intraveineuse, seulement 67 questionnaires sont exploitables.

Tableau n°4B:

Posologies en analgésie de la kétamine	Nombre de médecins participants	Résultats en pourcentage
1 mg.kg ⁻¹	1	2%
0.5-1 mg.kg ⁻¹	4	6%
0.5 mg.kg ⁻¹	6	9%
0.5-3 mg.kg ⁻¹	1	2%
0.3-3 mg.kg ⁻¹	1	2%
0.3-1 mg.kg ⁻¹	1	2%
0.3 mg.kg ⁻¹	7	11%
0.3-0.5 mg.kg ⁻¹	5	8%
0.25 mg.kg ⁻¹	2	3%
0.25-1 mg.kg ⁻¹	1	2%
0.2-0.5 mg.kg ⁻¹	1	2%
0.2-0.4 mg.kg ⁻¹	1	2%
0.2 mg.kg ⁻¹	5	8%
0.2-1 mg.kg ⁻¹	1	2%
0.15-0.5 mg.kg ⁻¹	6	9%
0.15-0.3 mg.kg ⁻¹	2	3%
0.15 mg.kg ⁻¹	12	18%
0.15-2 mg.kg ⁻¹	1	2%
0.15-0.25 mg.kg ⁻¹	1	2%
0.1-0.15 mg.kg ⁻¹	3	5%
0.1-0.2 mg.kg ⁻¹	3	5%
0.1-0.3 mg.kg ⁻¹	1	2%

Schéma n°4B: Posologies de la kétamine en analgésie



L'étude objective une grande disparité des posologies utilisées en analgésie.

Cependant on constate que 33% des médecins utilisent une dose comprise entre 0.15 et 0.3 mg.kg⁻¹

16% des médecins utilisent des doses supérieures à 0.5 mg.kg⁻¹.

6 % des praticiens ont une fourchette de prescription très large (2% de 0.5 à 3 mg.kg⁻¹; 2% de 0.3 à 3 mg.kg⁻¹ ; 2% de 0.15 à 2 mg.kg⁻¹).

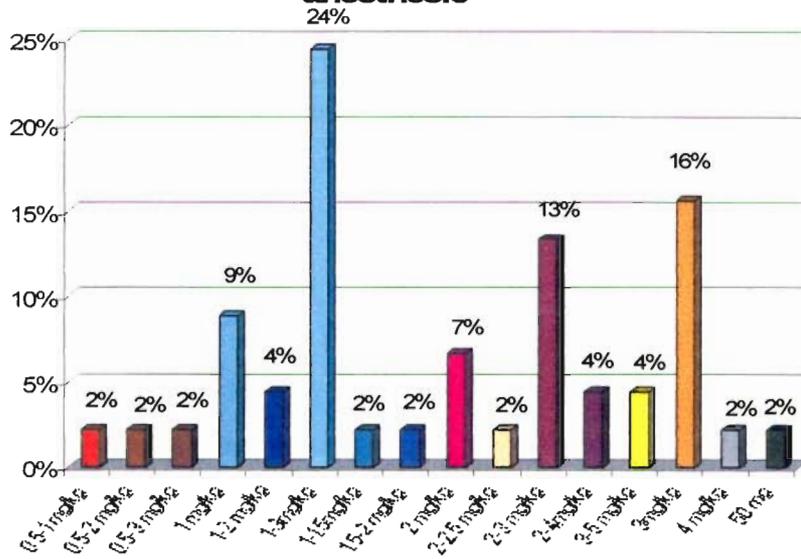
2.2.4.3 Posologies utilisées en anesthésie:

Les réponses portent sur les 45 questionnaires exploitables pour cette question.

Tableau n°4C:

Posologies de la kétamine en anesthésie	Nombre de médecins participants. (au total 45)	Résultats en pourcentage
0.5-1 mg/kg	1	2%
0.5-2 mg/kg	1	2%
0.5-3 mg/kg	1	2%
1 mg/kg	4	9%
1-2 mg/kg	2	4%
1-3 mg/kg	11	24%
1-1.5 mg/kg	1	2%
1.5-2 mg/kg	1	2%
2 mg/kg	3	7%
2-2.5 mg/kg	1	2%
2-3 mg/kg	6	13%
2-4 mg/kg	2	4%
3-5 mg/kg	2	4%
3 mg/kg	7	16%
4 mg/kg	1	2%
50 mg	1	2%

schéma n°4C: posologies de la kétamine en anesthésie



La majorité des praticiens utilisent une posologie comprise entre 1 et 3 mg.kg⁻¹.
 Un seul praticien se distingue par l'utilisation d'une posologie unique de 50 mg.
 12% des médecins utilisent une posologie supérieure à 3 mg.kg⁻¹.

2.2.5 Question 5: association de la kétamine à d'autres molécules:

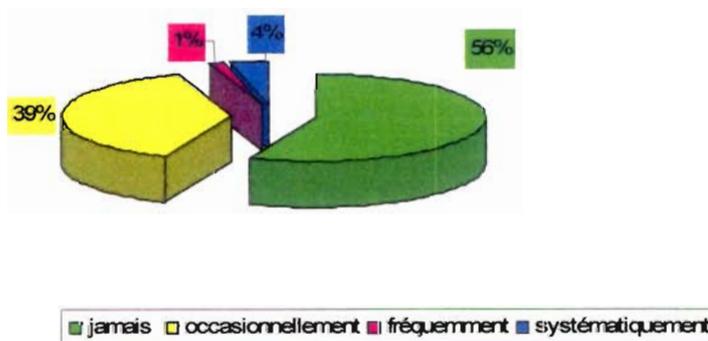
A noter que ces réponses sont rapportées à 80 questionnaires.

En effet un questionnaire ne comporte pas de réponse pour cette question.

Tableau n°5:

Molécule associée	Jamais	Occasionnellement	Fréquemment	Systematiquement
Atropine	45	31	1	3
Midazolam	10	18	28	24
Morphine	12	18	44	6

Schéma n°5A: association kétamine-atropine

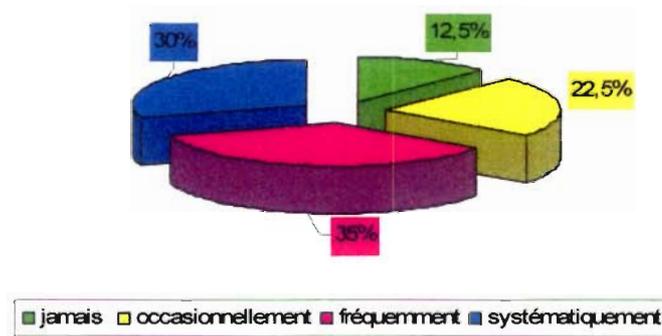


L'association de la kétamine à l'atropine s'avère être une pratique rare en préhospitalier.

En effet seul 4% des participants semblent le faire en systématique ou fréquemment.

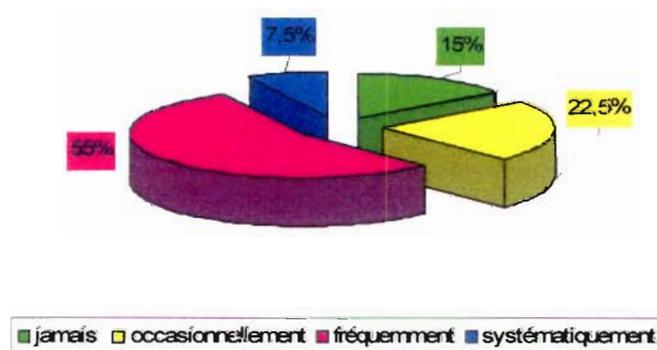
56% de médecins n'associent jamais l'atropine à la kétamine.

Schéma n°5B: association kétamine-midazolam



65% des praticiens associent le midazolam à la kétamine en systématique ou fréquemment.

schéma n°5C: association kétamine-morphine



63% des médecins ayant répondu à cette question sont favorables à l'association morphine-kétamine en systématique (7,5%) ou fréquemment (55%).

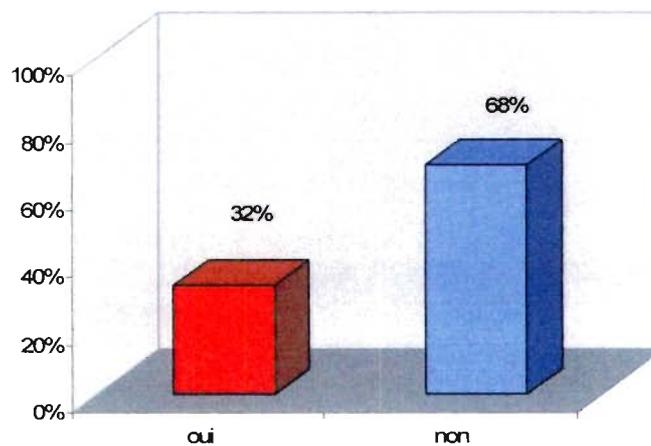
2.2.6 Question 6: existence d'un protocole:

Cette question porte sur l'existence ou non d'un protocole dans les services contactés.

Tableau n°6A:

Protocole	Oui	Non	Total
Nombre de médecins	26	55	81
Pourcentage	32%	68%	100%

Schéma n°6A: existence d'un protocole



Sur l'ensemble des services ayant participé à l'étude, plus de 2/3 d'entre eux n'ont pas de protocole écrit sur l'utilisation de la kétamine en préhospitalier (68%).

Il apparaît par ailleurs que seulement 55% des médecins appartenant aux services dotés d'un protocole écrit en connaissent l'existence.

Tableau n°6B:

Connaissance par les praticiens de l'existence d'un protocole.	26	55%
Non Connaissance par les praticiens de l'existence d'un protocole.	21	45%
Totaux	47	100%

schéma 6B connaissance de l'existence d'un protocole par les médecins



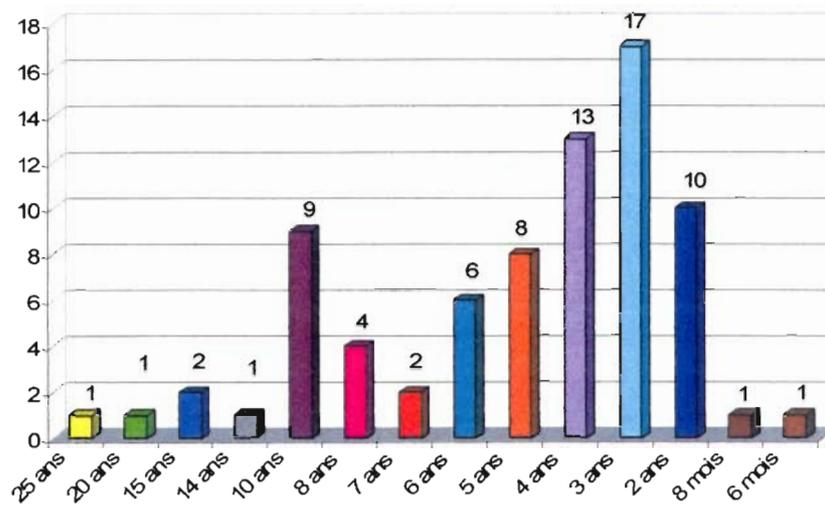
2.2.7 Question 7: expérience professionnelle des médecins dans l'utilisation de la kétamine:

A noter que seuls 76 médecins ont répondu à cette question.

Tableau n°7:

Expérience professionnelle des praticiens dans l'utilisation de la kétamine	Nombre de praticiens
25 ans	1
20 ans	1
15 ans	2
14 ans	1
10 ans	0
8 ans	4
7 ans	2
6 ans	6
5 ans	8
4 ans	13
3 ans	17
2 ans	10
8 mois	1
6 mois	1

Schéma n°7: durée d'utilisation de la kétamine



La majorité des médecins (66%) utilisent la kétamine au plus depuis 5 ans.

Seuls deux médecins utilisent la kétamine depuis peu (moins de un an).

Moins d'un tiers des praticiens (28%) l'utilise depuis au moins 5 ans et au plus depuis 10 ans.

Moins de 1% des médecins l'utilisent depuis plus de 10 ans.

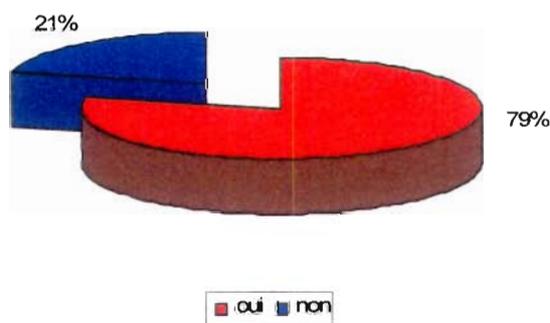
2.2.8 Question n°8: effets secondaires observés:

A noter que seuls 80 questionnaires sont exploitables pour cette question.

Tableau n°8A:

Effets secondaires observés	Nombre de cas	pourcentage
Oui	63	79%
Non	17	21%
Total	80	100%

Schéma 8A: constatation d'effets secondaires



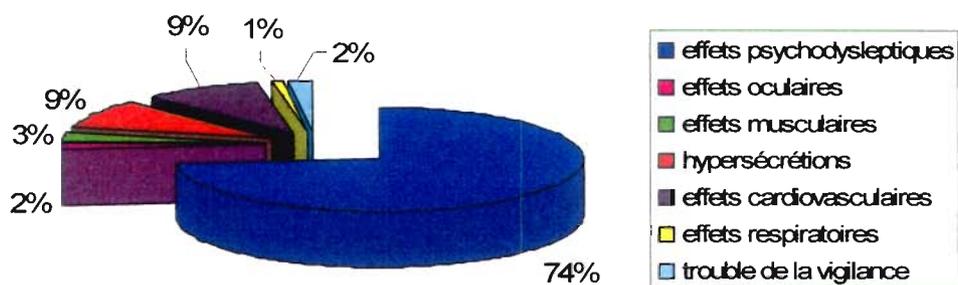
79% des médecins interrogés ont constaté des effets secondaires lors de l'utilisation de cette molécule ; principalement des effets psychodysléptiques (hallucinations, agitations).

On note que cinq médecins ont précisé avoir observé une diminution voire une disparition des effets secondaires observés en réduisant les doses administrées ou en titrant la kétamine.

Tableau n°8B:

	Effets indésirables constatés	Nombre de médecins	Valeur en pourcentage
Effets psychodysléptiques	Agitation	24	74%
	Agitation au réveil	7	
	Cauchemar	2	
	Euphorie	4	
	Hallucination	16	
	Angoisse	1	
	Psychodyslépsie	24	
Effets oculaires	Nystagmus	2	2%
Effets musculaires	Dyskinésies	3	3%
Hypersécrétions	Hypersialorrhée	10	9%
Troubles de la vigilance	Somnolence	2	2%
Effets respiratoires	Bradypnée	1	1%
Effets cardiovasculaires	Hypotension	1	9%
	Tachycardie	8	
	Hypertension	1	

schéma 8B: effets indésirables constatés

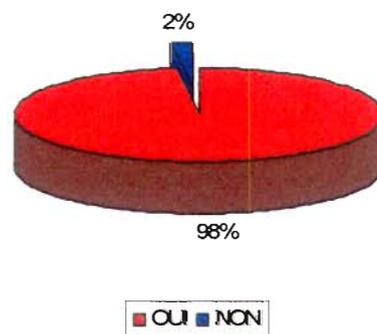


2.2.9 Question n°9: état de satisfaction d'utilisation de la kétamine:

Tableau n°9:

	Nombre de médecins	Pourcentage
Oui	78	98%
Non	2	2%
Total	80	100%

Schéma n°9: satisfaction d'utilisation de la kétamine



La suite des questions concerne les personnes n'utilisant pas la kétamine en préhospitalier.

2.2.10 Question 10: non utilisation de la kétamine:

Sur les 7 praticiens qui n'utilisent pas la kétamine seuls 3 d'entre eux en ont donné la raison :

- Un médecin ne voit pas l'intérêt en préhospitalier de cette molécule.
- Un médecin craint les effets secondaires.
- Un médecin connaît peu cette molécule.

3 Discussion.

3.1 Kétamine et médecine préhospitalière.

La médecine préhospitalière implique des pathologies diversifiées avec la réalisation de gestes et/ou de thérapeutiques d'urgence. L'analgésie-sédation y occupe une place prépondérante.

- L'analgésie est définie par l'ensemble des techniques ou des moyens médicamenteux ou non, permettant d'atténuer ou de supprimer la douleur⁽¹⁸⁾.
- La sédation est définie par l'ensemble des moyens médicamenteux ou non, destinés à assurer le confort physique et psychique d'un patient soumis à une agression, et destinés à faciliter les techniques de soins nécessaires⁽¹⁸⁾. Elle vise à obtenir une analgésie, une anxiolyse, une amnésie et une facilitation des actes de soins.

La frontière entre sédation profonde et anesthésie générale est mince. La réalisation d'une sédation profonde s'apparente à une situation d'anesthésie.

Les limites rencontrées pour l'analgésie-sédation en préhospitalier sont:

1. Le risque de majoration de tares antérieures ou mal évaluées: cardio-pulmonaire, neurologique. Cette aggravation est due aux conditions hémodynamiques et respiratoires précaires, à la diversité des pathologies et des âges rencontrés.
2. Les contraintes du lieu d'intervention ont également une part prépondérante dans la gestion du malade:
 - A domicile: majoration de l'anxiété, angoisse de la famille, pression de l'entourage pour une prise en charge rapide, brancardage pouvant s'avérer compliqué.
 - A l'extérieur: aggravation de l'hypothermie délétère, modifications des propriétés des médicaments.
3. Difficulté de prise en charge: difficulté d'accès ou de pose d'une voie veineuse périphérique ou centrale; difficulté d'abord des voies aériennes; mise en condition parfois périlleuse.

4. Un matériel et une logistique limité: dotation en médicament, qualification et expérience du médecin, possibilité de monitoring.

5. Situations d'intubation à risque:

-Patient à l'estomac plein, souvent instable hémodynamiquement.

-Intubation difficile non évaluée (pathologie orl ou stomatologique non connue).

-Difficulté d'accès à la tête du patient.

-Traumatisme du rachis avec risque neurologique grave en cas de mobilisation.

Les pathologies les plus fréquemment rencontrées en préhospitalier⁽¹¹¹⁾ sont:

- Le patient polytraumatisé,
- Patient brûlé,
- Œdème aigu pulmonaire et infarctus du myocarde,
- Les lésions orthopédiques,
- Les crises d'asthme aigu grave,
- L'état de mal épileptique,
- Les désincarcérations longues,
- Les états de choc,
- Le coma,
- Les patients noyés.

En médecine préhospitalière la frontière entre analgésie et sédation est souvent fragile. En effet la prévision du niveau d'analgésie nécessaire et de la profondeur de l'anesthésie est difficile⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. De plus les agents employés pour l'analgésie-sédation et l'anesthésie sont souvent identiques.

L'agent idéal de sédation-analgésie combinerait une efficacité maximale de sédation, d'analgésie, d'amnésie et de contrôle moteur avec un début d'action immédiat et une très courte durée d'action avec peu, voire aucun effet secondaire⁽⁷³⁻⁸⁶⁻¹²¹⁾. Un nombre restreint d'agents hypnotiques est disponible et utilisé en préhospitalier⁽⁵²⁾. Leur posologie et leur mode d'administration doivent être adaptés à la situation extrahospitalière. Leur administration doit être basée sur le principe de la titration lorsqu'elle est possible afin de limiter leurs effets indésirables (principalement la dépression cardiovasculaire et respiratoire)⁽¹⁹⁾.

Les techniques d'intubation à séquence rapide associent un hypnotique d'action rapide (étomidate ou kétamine) et un curare d'action brève (suxaméthonium). Actuellement pour l'induction à séquence rapide en préhospitalier deux produits sont principalement utilisés en France: l'étomidate et la kétamine⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

L'étomidate a une action hypnotique rapide d'une durée de 5 à 15 minutes. Cette molécule est bien tolérée sur le plan hémodynamique et est intéressante chez un patient hypovolémique malgré l'hypotension initiale observée⁽¹⁹⁾. C'est actuellement la molécule la plus adaptée à l'anesthésie préhospitalière dans la littérature. Au niveau respiratoire elle entraîne une dépression ventilatoire minime avec une diminution de la réponse ventilatoire au CO₂ et augmentation de la PaCO₂ d'environ 10%⁽⁶⁷⁾.

La kétamine est principalement recommandée en cas d'intubation d'un patient en hypovolémie. En effet les autres agents anesthésiques (propofol, thiopental) induisent une dépression de la contractilité myocardique et une vasodilatation avec aggravation de l'état de choc. Au contraire de la kétamine qui maintient voire augmente la pression artérielle tout en maintenant la fréquence et le débit cardiaque⁽⁵²⁾.

La conférence d'experts de 1999 recommande l'utilisation soit de la kétamine soit de l'étomidate dans cette situation clinique⁽¹⁹⁾. La kétamine est ainsi reconnue comme la molécule de référence pour l'anesthésie-sédation des patients brûlés et des patients en état de choc. Elle est également intéressante pour les patients présentant un bronchospasme en raison de son effet bronchodilatateur⁽¹⁹⁻⁴⁴⁻⁸⁶⁻¹²¹⁾.

La kétamine est la molécule de référence pour l'anesthésie des enfants contrairement à la succinylcholine qui est contre indiquée chez les enfants de moins de 2 ans⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

Les benzodiazépines sont recommandées pour la sédation et l'entretien de l'anesthésie. Le midazolam est la benzodiazépine la plus adaptée au contexte d'urgence en raison de sa demi-vie courte. Elle provoque une anxiolyse, une amnésie et une sédation sans analgésie. Elle présente un risque de dépression respiratoire. On note de plus une grande variabilité interindividuelle⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

D'autres agents anesthésiants sont disponibles en préhospitalier notamment le propofol et le thiopental. Ces deux agents anesthésiques sont délétères au niveau hémodynamique et sont recommandés uniquement dans des situations cliniques précises⁽⁵²⁾.

Le propofol est contre indiqué en cas d'hypovolémie ou de dysfonction cardiaque sévère. Il procure un effet hypnotique rapide, un réveil rapide et de qualité. Il a une action anesthésique pure, myorelaxante et non amnésiante⁽⁶⁷⁾.

Le thiopenthal a un effet anesthésique sans effet analgésique et une action anticonvulsivante. Cette molécule est fortement dépresseur myocardique, histaminolibératrice, bronchoconstrictrice et s'accumule rapidement. Elle est essentiellement recommandée en cas d'état de mal épileptique et chez le patient non hypovolémique⁽¹⁵⁻⁶²⁾.

Ces deux produits sont peu adaptés à la médecine préhospitalière en raison de leurs effets secondaires et de leur contre-indication chez le patient hypovolémique.

En tant qu'anesthésiant la kétamine est clairement recommandée. Par contre l'utilisation à visée analgésique est plus controversée en raison des phénomènes psychodysleptiques observés lors de l'émergence. En effet des conditions d'administration calmes avec une lumière tamisée et une ambiance sonore calme sont rarement réalisables en milieu préhospitalier. Cependant l'ajout de midazolam permet de diminuer ces effets psychodysleptiques (dose intramusculaire 2 à 4 mg.kg⁻¹, dose intraveineuse 0.015 mg.kg⁻¹)⁽⁸⁶⁾.

La kétamine offre une alternative en sédation et/ou analgésie aux benzodiazépines et aux morphiniques. Les morphiniques sont la molécule de référence pour l'analgésie en préhospitalier. Ils ne procurent pas d'anxiolyse ni d'amnésie et présente un risque de dépression respiratoire. Les benzodiazépines permettent une anxiolyse, une amnésie avec une sédation mais n'ont pas d'action analgésique propre⁽¹⁹⁾.

Par rapport à ces molécules, la kétamine présente des avantages en préhospitalier. Elle permet, quelque soit sa voie d'administration, l'obtention rapide d'une analgésie ou d'une sédation consciente, avec respect de la ventilation spontanée. Ainsi elle présente un intérêt non négligeable en cas de problèmes d'accessibilité des voies aériennes, ou de difficulté de pose d'une voie veineuse. En effet dans certaines situations (accident de la voie publique avec incarceration, enfant agité, brûlure étendue) la pose d'une voie d'abord veineuse peut s'avérer problématique avec un retard de prise en charge qui peut s'avérer délétère.

Les voie intramusculaire et intrarectale permettent alors de proposer une analgésie voire une sédation rapide en maintenant une ventilation spontanée, le temps de bénéficier ultérieurement d'un abord vasculaire⁽⁸⁶⁻⁸⁹⁻¹⁰⁰⁾. Dans le cas d'un patient incarcéré, la kétamine est particulièrement intéressante. L'incarcération implique la notion de choc violent avec des traumatismes multiples, une difficulté d'accès des voies d'abord veineuse et respiratoire, une majoration du risque d'hypothermie, des risques métaboliques en raison d'un temps d'intervention long.

Les propriétés de la kétamine (effet sympathomimétique, effet bronchodilatateur, effet analgésique) et ses voies d'administration variées en font un hypnotique adapté à ces différentes situations préhospitalières⁽⁸⁶⁻¹⁰⁰⁾.

On retrouve très peu d'études sur l'utilisation préhospitalière de cette molécule, seules deux thèses ont abordé ce sujet: la thèse du Dr Hertgen réalisée à Nancy et la thèse du Dr Tahon réalisée à Paris⁽⁵³⁻¹¹¹⁾.

Notre travail cherche à dresser un état des lieux de l'utilisation de cette molécule par les médecins des services SAMU-SMUR de Lorraine.

3.2 Les limites de notre étude.

Le mode de recueil des données (questionnaires) de notre étude se heurte à certains biais:

La réalisation d'une enquête postale implique une relance afin d'obtenir un taux de réponse suffisant. Ainsi trois relances téléphoniques ont permis d'obtenir finalement un taux de 53% de réponses aux questionnaires.

- L'utilisation d'un questionnaire anonyme a permis de ne pas freiner les réponses par crainte d'un jugement ou d'une comparaison entre collègues mais a probablement limité l'implication personnelle pour ces réponses.

L'anonymat a également limité nos possibilités de relance pour le recueil des données, en raison de l'impossibilité de contacter personnellement chaque médecin pour améliorer le taux de réponse.

- Lors de l'interprétation des résultats des difficultés d'interprétation et de codification pour certaines questions à réponse ouverte (principalement la question n°4) sont apparues. Ses difficultés étaient principalement dues à des réponses incomplètes voire inexistantes.

Ainsi peu de médecins ont clairement différencié l'utilisation de la kétamine pour l'analgésie et l'anesthésie. De même la différence d'utilisation de la kétamine chez l'enfant et chez l'adulte a rarement été faite. Cela est probablement dû à la fois aux réponses incomplètes et la formulation de nos questions.

- De même les questions à réponses fermées présentent des désavantages en limitant les réponses possibles. Par exemple pour la question n°5 sur l'association de la kétamine à d'autres molécules, une question ouverte aurait peut être mis en évidence des associations autres que celles proposées.

Le questionnaire réalisé présente quelques lacunes notamment sur l'expérience professionnelle en médecine d'urgence et sur la formation des médecins. Cependant cette lacune est compensée en partie par la question n°7 qui porte sur leur expérience professionnelle concernant l'utilisation de la kétamine en préhospitalier. De plus, en ce qui concerne la formation des médecins ayant répondu, il convient de souligner que les médecins exerçant la médecine d'urgence sont censé être titulaire leur C.A.M.U (Capacité d' et de Médecine d'urgence), diplôme obligatoire depuis 1996.

3.3 Analyse des résultats.

Le taux de réponse de 53% peut être considéré comme satisfaisant. Ainsi les résultats de cette enquête postale permettent d'avoir une image instantanée assez juste de l'utilisation de la kétamine en préhospitalier en Lorraine.

La kétamine est utilisée en lorraine par 92% des médecins interrogés. Cette molécule semble donc largement connue et utilisée en préhospitalier en lorraine. Cette pratique fréquente est en accord avec le fait que la kétamine est la drogue de choix citée en alternative à l'étomidate dans de nombreuses conférences d'experts et de conférences de consensus⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

3.3.1 Les situations d'utilisation:

Les situations d'utilisation de la kétamine rejoignent majoritairement les recommandations des conférences d'experts et de la littérature⁽¹⁸⁻¹⁹⁻⁸⁶⁾. En effet la kétamine est principalement utilisée chez les brûlés (79%), les polytraumatisés (78%); moyennement utilisée en cas de crise asthme aigu (47%), d'état de choc (46%) et pour la sédation chez l'enfant (51%).

Ces résultats sont comparables à l'étude rétrospective réalisée à Paris par Dr. Tahon en 2000. Il a étudié l'activité SMUR au BSPP de Paris sur deux ans (1999-2000) afin d'évaluer l'utilisation de la kétamine en préhospitalier. La kétamine était utilisé majoritairement chez les brûlés (43%), en cas d'asthme aigu grave (17%), pour la prise en charge d'enfants (23%) et chez les patients polytraumatisés et incarcérés (16%)⁽¹¹¹⁾.

Il ressort de notre étude que les deux principales situations d'utilisation de la kétamine sont le patient brûlé et le patient polytraumatisé.

L'utilisation de la kétamine en premier choix chez le patient brûlé grave est reconnu par l'ensemble des experts. L'action analgésique rapide avec conservation d'une ventilation spontanée et d'un état hémodynamique stable fait de la kétamine la molécule de choix dans cette situation⁽¹⁸⁻¹⁹⁻⁸⁶⁻¹¹¹⁾. La prise en charge de la douleur est primordiale dans cette situation. La kétamine est le seul hypnotique ayant une activité analgésique.

De plus son association aux morphiniques permet de traiter la douleur en phase aiguë et de prévenir l'hyperalgésie. Le patient présente également dans ce cas une hypovolémie. Le maintien d'un état hémodynamique stable est primordial d'où l'intérêt de la kétamine en raison de son activité sympathomimétique. En effet l'étomidate entraîne lors de l'induction une diminution transitoire de la pression artérielle qui peut s'avérer délétère. Au contraire de la kétamine permet de maintenir voire d'augmenter la pression artérielle⁽⁸⁶⁾.

L'utilisation importante chez le patient polytraumatisé (78%) rejoint également les recommandations des différents auteurs, des conférences d'experts et les constatations du Dr Tahon⁽¹¹¹⁾. La gestion d'un polytraumatisé en préhospitalier confronte le médecin à un environnement et des conditions de travail souvent difficiles: difficulté de voies d'abord, d'accessibilité au patient chez un patient algique et souvent hypovolémique. La kétamine par ces différentes voies d'administrations possibles, sa rapidité d'action analgésique, le maintien d'une ventilation spontanée et son activité sympathomimétique, est une molécule de choix⁽⁴⁰⁻⁴¹⁻⁸⁶⁻¹¹¹⁾.

L'utilisation de la kétamine en cas de crise d'asthme aigu grave en préhospitalier, est de 47%. Ce taux moyen d'utilisation peut s'expliquer par les études contradictoires disponibles actuellement. Ce taux d'utilisation est supérieur à celui constaté par le Dr Tahon qui retrouvait un taux d'emploi de la kétamine de 16% dans ce cas⁽¹¹¹⁾. Il ressort cependant que l'action bronchodilatatrice de la kétamine chez l'adulte est avérée et en fait une drogue utile dans ce cas de figure⁽⁸⁶⁾. En lorraine deux SAMU, celui de Nancy et de Thionville, sont dotés d'un protocole préconisant l'utilisation de la kétamine dans l'induction d'un patient en crise d'asthme aigu grave.

Par son action sympathomimétique la kétamine est proposée par les conférences d'experts pour la prise en charge des patients en état de choc et notamment pour le patient en état de choc cardiogénique⁽¹⁹⁻⁹⁶⁾. Notre étude objective une utilisation fréquente de la kétamine dans le cas d'un patient en état de choc (46%) par contre son taux d'utilisation dans l'état de choc cardiogénique (26%) est faible, ce qui est en inadéquation avec les recommandations d'experts⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. L'étude de White compare l'utilisation pour une induction en urgence du thiopental seul versus midazolam seul ou versus midazolam-kétamine. La combinaison kétamine-midazolam permet une induction efficace avec une bonne stabilité hémodynamique; au contraire du thiopental qui diminue la pression artérielle⁽¹²²⁾. Le thiopental n'est actuellement plus conseillé que dans certaines situations: l'état de mal épileptique essentiellement⁽¹¹⁴⁾. Cette étude révèle l'intérêt de la kétamine dans les états de choc. Il n'existe pas d'étude comparant l'utilisation en induction kétamine versus étomidate en préhospitalier.

Par ailleurs les praticiens participant utilisent peu la kétamine en cas de traumatisme crânien (11%). Ce faible pourcentage s'explique par les conclusions contradictoires des différentes études existantes. Les études les plus récentes tendent à prouver un intérêt neuroprotecteur de la kétamine en cas de PaCO₂ contrôlée, c'est-à-dire chez un patient sous ventilation contrôlée. Actuellement aucune recommandation claire de la supériorité de la kétamine en cas de traumatisme crânien grave n'est retrouvée dans la littérature. En effet la kétamine est en cours d'évaluation dans ce cas⁽⁹⁸⁾. Le principal geste thérapeutique en cas de traumatisme crânien grave est l'intubation et l'étomidate reste la molécule de première intention dans cette situation.

Il n'existe malheureusement pas d'étude comparant l'étomidate et la kétamine en préhospitalier. Cette absence d'étude est déjà soulignée par le dr. Rüttiman⁽⁸⁶⁾. Il est ainsi difficile de préconiser de manière claire une molécule plutôt que l'autre.

L'utilisation de la kétamine pour la sédation chez l'enfant semble assez faible (51%). La kétamine est la principale alternative thérapeutique proposée en anesthésie-sédation par les conférences d'experts en pédiatrie. En effet l'étomidate est contre indiqué chez l'enfant de moins de 2 ans contrairement à la kétamine. On aurait donc pu s'attendre à une utilisation plus fréquente dans ce cas. Ce résultat est probablement corrélé à la faible activité pédiatrique préhospitalière en France et notamment à la faible fréquence de la prise en charge d'enfants traumatisés graves selon l'étude de Gerson de 2004⁽³⁴⁾. Il s'agit d'une enquête postale réalisée en 2002 sur l'organisation et les pratiques SAMU-SMUR en France pour la prise en charge des enfants traumatisés graves. Il ressort de cette étude que l'activité pédiatrique préhospitalière est rare. De plus du fait de cette faible activité, les médecins urgentistes avouaient ne pas suffisamment maîtriser cette activité traumatologique.

La kétamine est la molécule de référence pour l'analgésie des enfants aux Etats Unis et au Canada⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. De nombreuses études ont été publiées concernant son utilisation en milieu hospitalier et aux urgences. La kétamine est fréquemment utilisée seule, ou en adjonction aux morphiniques ou au midazolam⁽⁴⁴⁾. En France on retrouve peu d'étude sur la kétamine, son utilisation semble moins courante par rapport aux pays nord américains. L'utilisation des morphiniques seuls reste prépondérante. Cela explique en partie le faible taux d'utilisation de la kétamine chez l'enfant en préhospitalier en Lorraine.

La kétamine est majoritairement utilisée à bon escient par les médecins lorrains en préhospitalier.

3.3.2 Les voies d'administration:

La voie intranasale et la voie orale n'ont pas été proposées dans notre étude en raison de leur faible intérêt en préhospitalier et leur utilisation restreinte en France⁽⁸⁶⁻¹¹¹⁾.

Sans surprise, cette étude confirme l'utilisation principalement de la voie intraveineuse (94%). Cette voie est la plus adaptée en milieu préhospitalier pour sa rapidité d'action pharmacologique.

La voie intramusculaire est peu utilisée; en effet 62% des médecins interrogés ne l'utilisent jamais. Ce résultat est contradictoire par rapport à l'importante utilisation de la kétamine chez les brûlés grave (79%) et les patients polytraumatisés (78%). En effet ces situations comportent fréquemment une difficulté pour la voie d'abord et nécessite une analgésie rapide. La voie intramusculaire permet de palier à ces contraintes. Cette discordance s'explique peut être par le peu d'échec de pose de voie veineuse rencontrée en préhospitalier⁽⁸⁶⁻⁸⁹⁻¹¹¹⁾.

La voie intrarectale n'est jamais utilisée par 83% des médecins. Cette faible utilisation est probablement imputable à une méconnaissance de cette voie d'administration. En effet la voie intrarectale est négligée en France tant en hospitalier qu'en préhospitalier contrairement aux pays nord américains⁽⁸³⁾. De plus cette voie est préférentiellement destinée aux enfants et l'étude réalisée par Gerson objective une faible activité pédiatrique en smur en France⁽³⁴⁾. Cette voie présente des intérêts en préhospitalier principalement en pédiatrie et en prémédication. De plus on peut administrer en même temps de la kétamine et de la morphine par voie intrarectale. L'administration de la kétamine par voie intrarectale permet de calmer l'enfant et de permettre la pose d'une voie veineuse dans de bonnes conditions d'analgésie et d'anxiolyse⁽¹⁰⁰⁾.

3.3.3 Posologies:

Les questionnaires ont été difficilement exploitables en ce qui concerne les doses de kétamine administrées en préhospitalier. Cette difficulté d'interprétation est due:

- à une grande disparité de réponses.
- aux réponses incomplètes.
- aux réponses évasives.
- à l'absence de réponse.

Deux services contactés ont cependant joint leur protocole d'utilisation de la kétamine aux questionnaires.

Il ressort de cette enquête que la majorité des praticiens interrogés utilisent les posologies recommandées par les conférences d'experts par voie intraveineuse⁽¹⁸⁻¹⁹⁻⁸⁶⁾:

- A visée analgésique la posologie recommandée est de 0.2 à 0.3 mg.kg⁻¹ chez l'adulte ou en potentialisation d'une analgésie morphinique à 0.15 mg.kg⁻¹ chez l'adulte en dose unique.
- A visée anesthésique la dose recommandée est
 - chez l'adulte de 1 à 3 mg.kg⁻¹, la dose moyenne utilisée est de 2 mg.kg⁻¹.
 - chez l'enfant de 1 à 1,5 mg.kg⁻¹ à administrer lentement sur 1 à 2 minutes ; possibilité d'ajouter une dose supplémentaire de 0,5 mg.kg⁻¹ en cas de sédation insuffisante.

En analgésie seul un tiers (33%) des médecins utilisent les posologies recommandées, soit entre 0.15 et 0.3 mg.kg⁻¹. Cependant 83% des médecins administrent une dose comprise entre 0.1 et 0.5 mg.kg⁻¹. 16 % des médecins utilisent des doses entre 0.5 et 3 mg.kg⁻¹. Ces doses élevées sont peut être à dues l'utilisation de la kétamine pour des sédation profondes afin de réaliser des gestes douloureux (réduction de fracture, désincarcération).

Cette analgésie profonde peut nécessiter des doses plus élevées de kétamine mais les conférences d'experts préconisent une administration de la kétamine par titration et non par administration d'une dose unique⁽⁸⁶⁻¹¹¹⁾. L'analgésie profonde s'apparente à une vraie anesthésie et doit s'entourer des mêmes principes de précaution. L'ensemble des conférences recommandent de titrer la molécule et d'administrer de manière itérative des dose de 0.2 mg.kg⁻¹ (0.15 mg.kg⁻¹ si co-injection de morphine) afin d'obtenir une dose efficace⁽¹⁸⁻¹⁹⁻⁾. Ainsi dans notre étude, 45% des médecins interrogés utilisent des doses de initiales ou totales de kétamine trop élevées en analgésie.

En anesthésie, dans notre enquête, seulement 2% des praticiens utilisent des posologies jugées insuffisantes par les conférences d'experts (comprises entre 0.5 et 1 mg/kg) et 29 % commence à la dose maximale recommandée soit 3 mg.kg⁻¹. On remarque qu'un des médecins administre même une dose unique, 50 mg en bolus, de kétamine sans l'adaptée au poids du patient.

Les posologies utilisées sont très variables et conforme aux recommandations officielles dans seulement 33% des cas en analgésie et dans 56% des cas en anesthésie /sédation.

De plus seuls, 28% des praticiens interrogés administrent la kétamine en titration, ce qui va à l'encontre des recommandations. En effet, en analgésie, la titration est recommandée par la conférence d'experts de 1999 en raison de la diminution des effets adverse psychodysleptique et du risque de bradypnée⁽¹⁹⁾.

Le résultat le plus étonnant de notre enquête concerne l'absence de protocole dans de nombreux services. Il semblerait que seul cinq services soient dotés d'un protocole d'utilisation de la kétamine. Ainsi seul 68 % des médecins interrogés bénéficient d'un protocole. Par ailleurs seuls 55 % des praticiens exerçant dans les services dotés d'un protocole en connaissent son existence.

L'absence de protocole va à l'encontre des décrets qui régissent la pratique de l'anesthésie-réanimation par des médecins non anesthésistes en France.

En effet, la pratique de gestes d'anesthésie-réanimation, dans ce contexte, est régit par une réglementation: le code de déontologie (décret n°95100 du 6 septembre 1995); pratique de l'anesthésie décret n°94-1050 du 5 décembre 1994), modalité d'utilisation et de contrôle du matériel d'anesthésie (arrêté du 3 octobre 1995), matériovigilance exercée sur les dispositifs médicaux (décret n°96-32 du 15 janvier 1996) et des recommandations de la SFAR⁽²¹⁾:

->Une formation théorique et pratique réalisée par des médecins anesthésistes-réanimateurs dans le cadre de la capacité d'urgence pour la formation initiale.

->Une formation médicale continue, labellisée et accréditée par le Collège français des anesthésistes-réanimateurs.

->L'élaboration de procédures et de cahiers de protocoles de niveau 3 établis par un médecin anesthésiste-réanimateur appartenant au SMUR, ou, à défaut, à l'établissement ou au réseau départemental ou régional de l'urgence (SAMU/SMUR).

->L'application des protocoles et procédures.

->La mise en moyens cliniques et biomédicaux de surveillance, de suppléance et de sécurité.

->La vérification du matériel avant chaque usage (check-list signée, contresignée et archivée).

->La rédaction d'une fiche de transport annexée au dossier médicale, indiquant les produits utilisés, et les paramètres de surveillance neurologique, hémodynamique et respiratoire en fonction du temps.

->L'évaluation régulière des pratiques.

Cet absence de protocole explique la grande disparité des posologies constatée tant en anesthésie qu'en analgésie. Il convient d'harmoniser rapidement les doses utilisées au sein d'un même service et à l'échelle régionale.

Le fait que les médecins ne soient pas informés de l'existence d'un protocole au sein de leur service dans 45% des cas met en évidence un défaut de communication au sein de ces équipes^(T.6B). Cette constatation soulève également le problème de l'évaluation régulière des pratiques personnelles et de celles du service. En effet si une telle évaluation était régulièrement réalisée, les différents médecins devraient être informés de l'instauration de protocole dans leur service et de leur mise à jour régulière.

La grande disparité des posologies utilisées met également en évidence un défaut de communication entre les différents services SAMU-SMUR de Lorraine. Un travail en réseau permettrait une harmonisation des posologies administrées.

3.3.4 Les associations médicamenteuses:

Nous avons étudié la fréquence d'association de la kétamine au midazolam, à la morphine et à l'atropine. Ces trois molécules ont été proposées en raison de leur association classique à la kétamine dans la littérature.

En effet de nombreux auteurs, notamment Green, recommandent une utilisation systématique du midazolam lors de l'administration de la kétamine⁽⁴²⁾. Cette association permet essentiellement de limiter les phénomènes d'émergence. Seuls 30% des médecins lorrains associent le midazolam et la kétamine systématiquement et 35% utilisent cette association fréquemment et 22,5% occasionnellement. Ces résultats rejoignent les recommandations officielles qui préconisent une association fréquente voire systématique du midazolam à la kétamine⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

L'association à l'atropine est beaucoup moins fréquente. Seul 4% des praticiens l'utilisent systématiquement et 40% occasionnellement ou fréquemment. L'atropine est conseillée par de nombreux auteurs afin de limiter l'hypersécrétion salivaire et bronchique.

L'association systématique d'atropine est surtout recommandée chez l'enfant⁽⁸⁶⁻⁴²⁾. Ce faible taux d'association systématique est probablement corrélé à la faible utilisation de la kétamine chez l'enfant.

Seuls 15% des médecins interrogés n'associent jamais la morphine et la kétamine. Cette association médicamenteuse est donc largement pratiquée par les médecins lorrains en préhospitalier ce qui rejoint les recommandations. L'adjonction de morphine est en effet conseillée afin de majorer l'effet analgésique de la kétamine. La morphine et la kétamine peuvent, de plus, être administrées dans la même seringue⁽⁷⁶⁻¹⁰²⁾.

3.3.5 L'expérience professionnelle:

La majorité des médecins interrogés utilise la kétamine depuis moins de 10 ans. Les conférences d'experts préconisant l'utilisation de la kétamine en préhospitalier date de 1998 et de 1999. La durée d'utilisation de la kétamine par les médecins lorrains coïncident avec la publication de ces recommandations⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

3.3.6 Les effets secondaires:

79% des médecins lorrains ont constaté des effets secondaires lors de l'utilisation de la kétamine. Les effets indésirables rencontrés rejoignent ceux décrits dans la littérature avec principalement des phénomènes psychodysléptiques (74%): agitation, hallucination. La fréquence de ces effets indésirables peut s'expliquer par l'utilisation systématique du midazolam par seulement 30% des médecins.

2% ont noté un nystagmus et 3% des dyskinésies ces effets indésirables sont inhérents à la molécule.

9% des médecins interrogés ont constaté une hypersialorhée ce qui peut être expliqué par la faible utilisation de l'atropine.

9% ont constaté une hypertension, une hypotension ou une tachycardie et 1% ont noté une bradypnée après administration de la kétamine. Ces effets indésirables peuvent être imputés à l'absence de titration de la molécule par 28% des médecins interrogés.

On note que 5 des praticiens interrogés ont précisé avoir constaté une diminution des effets secondaires après administration de la kétamine par titration ou en diminuant la posologie administrée, ce qui rejoint la littérature.

Malgré ce fort taux d'effet indésirable constaté on note que 98% des médecins sont satisfaits de l'utilisation de la kétamine en préhospitalier. Les effets indésirables ont longtemps nuit à cette molécule. Les médecins lorrains estiment probablement que son bénéfice thérapeutique est supérieur à ces effets secondaires. De plus ces effets sont maintenant bien connus et peuvent être nettement diminués voir supprimés par l'administration de midazolam ou d'atropine.

3.3.7 Non utilisation de la kétamine:

Seuls 7 praticiens des services SAMU-SMUR de Lorraine n'utilisent pas la kétamine en préhospitalier, et seuls 3 d'entre eux ont complété le questionnaire. Ce faible taux de réponses ne nous permet pas d'expliquer les raisons de la non utilisation de cette molécule par ces médecins.

3.4 Propositions.

Notre étude présente pour la première fois un état des lieux d'utilisation de la kétamine en préhospitalier en lorraine. Cette enquête comporte certaines lacunes mais offre une base de travail intéressante.

La kétamine est, classiquement, un produit disponible en préhospitalier mais peu utilisée d'après la littérature⁽⁸⁶⁻¹¹¹⁾. Notre étude au contraire objective une utilisation importante de cette molécule par les médecins lorrains en préhospitalier: 92% des médecins interrogés l'utilisent.

La kétamine malgré ces effets secondaires offre des avantages en préhospitalier En pédiatrie elle est la principale molécule disponible en anesthésie⁽¹⁹⁾. Au contraire chez l'adulte, la kétamine est une alternative à l'étomidate. On déplore l'absence d'étude comparant l'utilisation de ces deux molécules pour l'induction en séquence rapide. Ce manque d'étude est déjà souligné par les Dr Mion et Dr Rüttiman⁽⁸⁹⁾. Il est donc difficile de préconiser l'utilisation d'une molécule par rapport à l'autre. L'utilisation de l'étomidate ou de la kétamine reste à adapter à la situation clinique, aux habitudes de prescription et aux connaissances pharmacologiques du médecin.

Par ces effets cardiovasculaire et bronchodilatateur, la kétamine est un produit de choix pour des situations exceptionnelles: patient brûlé grave, patient incarcéré, patient polytraumatisé, patient en choc cardiogénique, asthme aigu grave. Elle est irremplaçable dans les situations cliniques qui nécessitent une anesthésie avec une ventilation spontanée conservée: le patient polytraumatisé, incarcéré, pour la réduction de fracture. Elle est également indispensable en cas de difficulté de pose de voie veineuse (patient brûlé, agité, enfant) ou lors d'accès difficile à la tête du patient (incarcéré, enseveli)⁽⁸⁶⁾.

La conférence d'experts de 1999 de la SFAR retient pour la kétamine ,selon les critères de l'ANAES (agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé) des recommandations de grade IC pour l'induction à séquence rapide, de grade IIC chez le patient choqué, de grade IIID pour le patient traumatisé crânien.

La majorité des médecins lorrains utilisent à bon escient la kétamine en préhospitalier et respectent ces recommandations⁽¹⁹⁾. Cependant il conviendrait d'augmenter son utilisation dans le choc et plus précisément dans le choc cardiogénique. L'intérêt de la kétamine dans cette situation exceptionnelle est très intéressante et est malheureusement encore négligée en lorraine: seulement 26% des médecins l'utilisent dans cette indication.

L'utilisation de la kétamine en préhospitalier en cas de traumatisme crânien est controversée. Les études réalisées sont contradictoires et non concluantes sur l'innocuité de la kétamine en induction chez les patients souffrant d'un traumatisme crânien⁽⁷⁻⁸³⁾. Sedhev a proposé une revue de la littérature sur l'utilisation de la kétamine en urgence chez les patients présentant un traumatisme crânien. Pour lui la kétamine a un intérêt dans ce cas de figure en raison de son action neuroprotectrice. L'action bénéfique cérébrale de la kétamine est due à son action pharmacologique et à son action hémodynamique (maintien voir augmentation du débit cérébral) et sur la plasticité cérébrale. Ce fait n'est plus à prouver mais il n'existe pas d'étude prouvant ou infirmant l'innocuité de la kétamine en urgence chez un patient présentant un traumatisme crânien. Il propose la réalisation d'une étude multicentrique en incluant des spécialistes divers (anesthésiste, chirurgien, urgentiste, réanimateur) afin d'objectiver les effets délétères ou protecteurs de la kétamine en cas de traumatisme crânien⁽¹⁰⁴⁾. Nous ne pouvons pour le moment conseiller ou non l'utilisation de la kétamine pour l'anesthésie sédation d'un patient présentant un traumatisme crânien en raison de l'absence d'études concluantes. L'étomidate reste la molécule de premier choix dans cette indication.

Les différentes voies d'administration doivent être valorisées. La voie intramusculaire permet l'obtention d'une analgésie rapide avec un maintien de la ventilation spontanée en cas de difficulté de pose de voie veineuse ou de difficulté d'abord du patient. La facilité d'administration et la possibilité d'administrer dans la même seringue les morphiniques en font une voie très intéressante⁽⁸⁶⁾.

De même la voie intrarectale est négligée par les médecins lorrain (83% ne l'utilisent jamais). Cette voie a pourtant un intérêt pour les enfant afin d'obtenir une analgésie et une anxiolyse rapide et ainsi faciliter la suite des soins. Cette voie est pour le moment négligé en hospitalier et en préhospitalier en France au contraire des pays Nord américains⁽¹⁰⁰⁾.

La phase d'émergence reste le principal problème rencontré dans notre étude (74%), de même que l'apparition d'une hyperproduction bronchique et/ou d'une hypersialorhée (9%). Les effets psychodysléptiques peuvent être délétères en préhospitalier. En effet ils entraînent une agitation du patient qui peut entraver les soins et retarder la prise en charge. Il convient de souligner que ces effets secondaires sont maintenant bien connus. Ils peuvent être évités notamment en associant plus fréquemment le midazolam à la kétamine et en titrant l'administration de la kétamine⁽¹⁹⁻⁴²⁻⁸⁶⁾.

Ces effets indésirables sont à relativiser et à remettre en question face aux avantages procurés par cette molécule. Ainsi même si 79% des médecins lorrains ont constaté des effets secondaires, 98% sont satisfaits de l'utilisation de cette molécule^(sch.9). De plus dans l'avenir ces effets indésirables seront réduits par la mise sur le marché européen de la forme S(+) kétamine qui a une action analgésique puissante avec des effets psychodysléptiques moindres⁽⁸⁶⁾.

Les autres effets indésirables rencontrés par les médecins en Lorraine sont dus à une mauvaise administration (pas de titration) et/ou à des posologies trop élevées. Ainsi 1% des médecins ont observé une bradypnée et 9% des troubles hémodynamiques. Ces effets indésirables peuvent être éliminés par l'observance des posologies recommandées par les experts et l'administration en titration⁽⁷⁹⁻⁸⁶⁾.

Le principal résultat de notre étude est la mise en évidence d'une grande disparité de posologies proposées par les médecins ce qui est corrélé à l'absence de protocole dans les services. Or la pratique d'une médecine préhospitalière de qualité nécessite l'établissement de protocoles validés. Ces protocoles permettent d'harmoniser et d'améliorer la qualité des pratiques.

Différents protocoles sont cités dans la littérature, notamment celui de Green, adapté à la sédation chez l'enfant et celui du Dr Restall pour les blessés de guerre, les conférences d'experts le Dr Mion et le Dr Vadeboncoeur proposent également des règles de bonnes prescriptions⁽⁷⁹⁻⁸⁶⁻¹⁰⁰⁻¹¹⁶⁾.

Nous proposons un protocole d'utilisation de la kétamine en préhospitalier à partir des différents protocoles existant dans la littérature :

✚ En anesthésie

➤ Chez l'adulte

- Induction par 1 à 2 mg.kg⁻¹ (si état de choc 1 mg.kg⁻¹) associé à 1 mg.kg⁻¹ de succinylcholine et 0.01 mg.kg⁻¹ d'atropine; possibilité de majorer la posologie d'une dose de 1 mg.kg⁻¹, jusqu'à une dose maximale nécessaire de 3 mg.kg⁻¹.
- Entretien par 1 à 2 mg.kg⁻¹.h⁻¹ à augmenter par palier de 1 mg.kg⁻¹.h⁻¹ si nécessaire, ajout de midazolam en fonction de l'état hémodynamique 0.01 mg.kg⁻¹.h⁻¹ (0.045 mg.kg⁻¹.h⁻¹ voire 0.015 mg.kg⁻¹.h⁻¹ si choc).

➤ Chez l'enfant en induction 3-4 mg.kg⁻¹ de kétamine pour l'enfant de moins de 18 mois et 2 mg.kg⁻¹ pour l'enfant plus âgé, associée à atropine 0.01 mg.kg⁻¹ et midazolam

✚ En analgésie 0.2 à 0.3 mg.kg⁻¹ en intraveineux; 0.15 mg/kg⁻¹ en cas d'association aux morphiniques.

✚ Par voie intramusculaire:

- 10 mg.kg⁻¹ pour les enfants en association avec 0.02 mg.kg⁻¹ d'atropine et 0.4 mg.kg⁻¹ de midazolam (possibilité de mélanger les molécules dans la même seringue).
- dose de 2-4 mg.kg⁻¹ pour une analgésie sédation consciente chez l'enfant.
- 8 mg.kg⁻¹ chez l'adulte.

✚ Par voie intrarectale: pour l'enfant une dose comprise entre 8 et 10 mg.kg⁻¹, association possible avec atropine (0.02 mg.kg⁻¹) et diazépam (0.5 mg.kg⁻¹).

L'instauration d'un protocole dans chaque service de SAMU-SMUR de Lorraine permettrait une meilleure utilisation de la kétamine:

- Le respect des indications cliniques d'utilisation de la kétamine permettrait d'améliorer la qualité des soins.
- L'adjonction systématique de midazolam et d'atropine permettrait de diminuer les effets secondaires: phase d'émergence, hyperproduction bronchique et salivaire.
- L'administration de doses adéquates permettrait également de diminuer les effets indésirables constatés: hypotension, hypertension, tachycardie.
- L'établissement d'un protocole écrit permettrait de remplir les conditions d'anesthésie préhospitalière prévue par la loi⁽²¹⁾.

L'absence de protocole pour l'utilisation cette molécule, par ailleurs largement utilisée par les médecins interrogés, permet de s'interroger sur l'existence de protocoles pour les autres molécules disponibles et utilisée par les services de SAMU-SMUR de Lorraine.

Notre enquête souligne également le manque de communication existant au sein des différents services. En effet seul 55% des médecins interrogés ont été informé de l'existence d'un protocole dans leur service. Ce manque de communication doit être corrigé afin d'harmoniser les pratiques et d'améliorer la qualité des soins.

L'instauration de tels protocoles pourrait être facilité par une communication interservices en s'aidant des protocoles déjà établis. Le développement du Collège Lorrain de Médecine d'Urgence (COLMU) est une réponse possible à ce défaut de communication entre services en Lorraine. Il permet la diffusion d'informations par l'intermédiaire d'un site Internet et de deux congrès annuel. La diffusion de protocoles déjà établis disponibles sur leur site offre une base de travail intéressante pour les autres SAMU-SMUR afin d'optimiser leur prise en charge.

CONCLUSION

Notre étude dresse un état des lieux de l'utilisation de la kétamine en préhospitalier par les médecins des services SAMU-SMUR de Lorraine. Il en résulte que la kétamine a sa place en médecine préhospitalière : 92% des médecins interrogés l'utilisent et 98% d'entre eux en sont satisfaits. Elle est intéressante dans certaines situations propres à cette médecine, notamment chez les patients brûlés (79%), chez les patients polytraumatisés (78%) ou en état de choc (46%), et chez l'enfant (51%). Dans notre étude il semble que la kétamine soit utilisée selon les recommandations officielles. Il convient cependant d'améliorer son usage dans le choc cardiogénique: seulement 26% des médecins lorrains interrogés l'utilisent dans cette indication.

Des effets secondaires sont constatés dans 79% des cas, les effets psychodysléptiques en sont les principaux (74%). Ils peuvent gêner la prise en charge d'un patient anxieux et agité. Selon la littérature ces effets secondaires peuvent être évités en diminuant les posologies, en titrant la kétamine et en l'associant plus souvent au midazolam et/ou à l'atropine.

Notre enquête souligne l'absence de protocoles dans deux tiers des services lorrains. De plus 45% des praticiens appartenant au tiers des services dotés d'un protocole en ignorent l'existence. Cette situation est en désaccord avec la loi actuelle qui régit l'anesthésie en préhospitalier.

La rédaction d'un protocole unique pour l'ensemble des services SAMU-SMUR de Lorraine ne permettrait-elle pas d'optimiser l'utilisation de la kétamine en préhospitalier et d'harmoniser les pratiques médicales en vue d'améliorer la qualité des soins?

Longtemps considéré comme un anesthésique de second choix, la mise future sur le marché français de la forme S(+)-kétamine permettra une valorisation de cette molécule notamment en préhospitalier. En effet la forme dextrogyre procure une analgésie et une anesthésie efficace avec des effets secondaires nettement amoindris.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Adriaenssens G., Vermeyen K.M., Hoffmann V.L, and Adriansen H.F.

Postoperative analgesia with i.v. Patient-controlled morphine effect of adding ketamine
British journal of anaesthesia 1999;83(3):393-396.

2. Albanese J., Arnaud S., Rey M., Tomachot L., Alliez B. and Martin C.

Ketamine decreases intracranial pressure and electroencephalographic activity in traumatic brain injury patients during propofol sedation.
Anesthesiology 1997;87(6):1328-1334.

3. Allen .J. and Macias C.

The efficacy of ketamine in pediatric emergency department patients who present with acute severe asthma.
Annals of emergency medicine 2005;46(1):43-50.

4. American academy of pediatrics, committee on drugs.

Alternative routes of drug administration: advantages and disadvantages (subject review).
Pediatrics 199;100(1):143-152.

5. Arendt-Nielsen L., Nielsen J., Petersen-Felix S., Schnider T.W. and Zbinden A.M.

Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain.
British journal of anaesthesia 1996;77:625-631.

6. Arrêté du 16 Août 2001

Code de santé publique article L538-1,5432-1,5218-1.

7. Aubrun F, Paqueron X. et Riou B.

Kétamine

Conférences d'actualisation 2000, p.279-291.

Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS ,et SFAR ed.2000

8. Beebe S., Belani K., Chang P-N., Hesse P., Schuh J., Liao J-C., and Palahniuk R.

Effectiveness of preoperative sedation with rectal, midazolam, ketamine, or their combination in young children.

Anesthesia-analgesia 1992;75:880-884.

9. Ben-Shlomo I., Rosenbaum A., Hadash O. and Katz Y.

Intravenous midazolam significantly enhances the lethal effect of thiopental but not that of ketamine in mice.

Pharmacological research 2001,44(6):509-512.

10. Bossard A-E., Guirimand F., Fletcher D., Gaude-Joindreau V., Chauvin M., and Bouhassira D.

Interaction of combination of morphine and ketamine on the nociceptive flexion reflex in human volunteers.

Pain 2002;75:47-57.

11. Brown R. and Wagner E.

Mechanisms of bronchoprotection by anesthetic induction agents: propofol versus ketamine.

Anesthesiology 1999;90(3):822-828.

12. Cameron J.L., Fontanarosa P.B., Passalacqua A.M.

A comparative study of peripheral to central circulation delivery times between intraosseous and intravenous injection using a radionuclide technique in normovolemic and hypovolemic canines.

Emergency medicine journal 1989.7(2):123-127.

13. Carr D., Goudas L., Denman W., Brookoff D., Staats P., Brennen L., Green G., Albin R., Hamilton D., Rogers M., Firestone L., Lavin P. and Mermelstein F.

Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study.

Pain 2004;108:17-27.

14. Carr D. and Goudas L.

Acute pain.

The lancet 1999;353:2051-2058

15. Charles F. et Plaisance P.

Guide pratique des médicaments et de leur indication thérapeutique en samu, smur, urgences et réanimation.

Edition ESTEM, Paris 2004

16. Chauvin P.

La kétamine dans la douleur aiguë: de la pharmacologie à la pratique

Réanimation 2005;14:686-691

17. Chudnofsky C.R., Weber J.E., Stoyanoff P.J. Colone P., Wilkerson M., Hallinen D., Jaggi M., Boczar M. and Perry M.

A combination of midazolam and ketamine for procedural sedation and analgesia in adult emergency department patients.

Academic emergency medicine .march 2000:7(3).

18. Conférences d'experts 1998

Sédation en milieu préhospitalier

Marseille.

19. Conférences d'experts 1999.

Modalité de la sédation et/ou de l'analgésie en situation extrahospitalière.

Texte court

Edition Elsevier SFAR 1999.

20. Dalens B

Médicaments en anesthésie.

Références pratiques.

Editions Pradel, Paris 1996:358-361.

21. Décrets n° 2006-577 du 22 mai 2006

Décrets n° 2006-576 du 22 mai 2006.

Décrets n°94-1050 du 5 Décembre 1994.

Code de santé publique.

22. Ding X., Damron D. and Murray P.

Ketamine attenuates acetylcholine-induced contraction by decreasing myofilament Ca^{2+} sensitivity in pulmonary veins.

Anesthesiology 2005;102:588-596.

23. Dorandeu F., Carpentier P., Baubichon D., Four E., Bernabé D., Burckhart M.F. and Lallement G.

Efficacy of the ketamine –atropine combination in the delayed treatment of soman-induced status epilepticus.

Brain research 2005;1051:164-175.

24. Drummond G.B.

Comparison of sedation with midazolam and ketamine: effects on airway muscle activity.

British journal of anaesthesia 1996;76:663-667.

25. Ellis D.J., Husain H.M., Sietta J.P. and Walker T.

Procedural sedation in paediatric minor procedures: a prospective audit on ketamine use in the emergency department.

Emergency medicine journal 2004;21:286-289.

26. Elliot K., Kest B., Man., Kao B. and Inturrisi C.

N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptors, Mu and Kappa opioid tolerance, and perspectives on new analgesic drug development.

Neuropsycharmacology 1995;13(4):347-353.

27. Engelhard K., Werner C., Möllenberg O. and Kochs E.

S(+)-ketamine/propofol maintain dynamic cerebrovascular autoregulation in humans.
Canadian journal of anesthesia 2001;48(10):1034-1039.

28. Fletcher D.

Kétamine et analgésie.

Conférences d'actualisation 2002, p.197-205.
Editions Elsevier SAS et SFAR. 2002.

29. Fletcher D.

Kétamine

EMC 36-305-b630 Anesthésie réanimation.

30. Flood P., and Krasowski M.

Intravenous anaesthetics differentially modulate ligand-gated ion channels.
Anesthesiology 2000;92:1418-1425.

31. Freye E., Partecke L.B. and Levy J.V.

Increase in delta and beta-wave activity of the EEG during rapid opiate detoxification reversal by administration of the non-specific NMDA-antagonist S(+)-ketamine.
Neuropohysiologie clinique 2005;35:25-32.

32. Furaya R., Oka K., Wanatabe I., Kamiya Y., Itoh H. and Andoh Y.

The effects of ketamine and propofol on neuronal nicotinic acetylcholine receptors and P2x purinoreceptors in PC12 cells.
Anesthesia analgesia 1999;88:174-180.

33. Gelissen, H.P, Epema A., Henning R., Krijene J;, Hennis P. and den Hertog A.

Inotropic Effects of Propofol, Thiopental, Midazolam, Etomidate, and Ketamine on Isolated Human Atrial Muscle
Anesthesiology 1996;84(2):397-403.

34. Gerson P., Menthonnex E., Mardegan P., Philippe M-H. et Orliaguet G.

Evaluation des moyens de prise en charge préhospitalière des enfants traumatisés graves
JEUR 2004;17:115-123.

35. Ghai B., Grandhe P.R., Kmar A. and Chari P.

Comparative evaluation of midazolam and ketamine with midazolam alone as oral premedication.

Pediatric anesthesia 2005;15:554-559.

36. Gottrup H., Hansen P., Arendt-Nielsen L. and Jensen T.

Differential effects of systemically administered ketamine and lidocaine on dynamic and static hyperalgesia induced by capsaicin in humans.

British journal of anaesthesia 2000;84(2)155-162.

37. Grant I., Nimmo W., McNicol and J. Clements.

Ketamine disposition in children and adults.

British journal of anaesthesia 1983;55:1107-1111.

38. Grant I., Nimmo W. and J. Clements.

Pharmacokinetics and analgesic effects of I.M. and oral ketamine.

British journal of anaesthesia 1982;53:805-810.

39. Gray C., Swinhoe C., Myint Y. and Mason D.

Target controlled infusion of ketamine as analgesia for TIVA with propofol.

Canadian journal of anesthesia 1999;46(10):957-961.

40. Green S., Denmark K., Cline J., Roghair C., Allah S. and Rothrock S.

Ketamine sedation for pediatric critical care procedures

Pediatric emergency care 2001; 17(4):244-248.

41. Green S., Rothrock S., Harris T., Hopkins A., Garrett W. and Sherwin T.

Intravenous ketamine for pediatric sedation in the emergency department: safety profile with 156 cases.

Academic emergency medicine 1998;5:971-976.

42. Green S.

Ketamine protocol –Loma Linda University ED

Nov 1997.

43. Green S. and Sherwin T.

Incidence and severity of recovery agitation after ketamine sedation in young adults.

The American journal of emergency medicine 2005; 23(2):142-144.

44. Green S. and Krauss B.

Kétamine is a safe, effective, and appropriate technique for emergency department paediatric procedural sedation.

Emergency medicine journal 2004;21:271-272.

45. Guignard B., Coste C., Costes H., Sessler D., Lebrault C., Morris W., Simonnet G. and Chauvin M.

Supplementing desflurane-remifentanyl anesthesia with small-dose ketamine reduces perioperative opioid analgesic requirements.

Anesthesia analgesia 2002; 95:103-108.

46. Guirimand F., Dupont X., Brasseur L., Chauvin M. and Bouhassira D.

The effects of ketamine on the temporal summation (wind-up) of the R_{III} nociceptive flexion reflex and pain in humans.

Anesthesia analgesia 2000; 90(2):408-

47. Haines D.R. and Gaines S.P.

N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain.

Pain 1999;83:283-287.

48. Hamza J., Ecoffey C. and Gross JB.

Ventilatory response to CO₂ following intravenous ketamine in children.

Anesthesiology 1989;70(3):422-425.

49. Hanouz J-L., Persehaye E., Zhu L., Lammens S., Lepage O., Massetti M., Babasati G., Khayat A., Bricard H., and Gerard J-L.

The inotropic and lusinotropic effects of ketamine in isolated human atrial myocardium : the effect of adrenoreceptor blocage

Anesthesia analgésia 2004;99:1689-95

50. Hanouz J-L., Zhu L., Persehaye E., Masseti M., Babasti G., Khayat A., Ducouret P., Plaud B. and Geragr J-L.

Ketamine preconditions isolated human right atrial myocardium.

Roles of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels and adrenoreceptors.

Anesthesiology 2005;102:1190-1196.

51. Henthorn T., Krecjie T., Niermann C., Enders-Klein C., Shanks C; and Avram M.

Ketamine distribution described by a recirculatory pharmacokinetic model is not stereoselective.

Anesthesiology 1999; 91:1733-1744.

52. Hertgen P., Fuilla C.

Analgésie, sédation et anesthésie préhospitalières

Guide pratique

Edition arnette 2001 France.

53. Hertgen P.

Pratique de l'analgésie et de la sédation préhospitalières.

Thèse médecine Nancy 1995.

54. Hirota K., Sato T., Rabito S.F., Zsigmond E.K. and Matsuki A.

Relaxant effect of ketamine and its isomers on histamine-induced contraction of tracheal smooth muscle.

British journal of anaesthesia 1996;76:226-270.

55. Hirota K., Okawa H., Appadu B., Grandy D., Devi L. and Lambert D.

Stereoselective interaction of ketamine recombinant mu, kappa and delta opioid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells.

Anesthesiology 1999;90(1):174-182.

56. Hirshman CA., McCullough RE., Cohen PJ. And Weil JV.

Hypoxic ventilatory drive in dogs during thiopental, ketamine, or pentobarbital anesthesia.

Anesthesiology 1975;43(6):628-634.

57. Hostetler M., Auinger P., Szilagyi P.G.

Parenteral analgesic and sedative use among emergency departments patients in the United States: combined results from the national hospital ambulatory medical care survey (NHAMCS) 1992-1997.

58. Howes M C

Ketamine for paediatric sedation/analgesia in the emergency department.

Emergency journal of medicine 2004;21:275-280.

59. Howton J., Rose J., Duffy S., Zoltanski T. and Levitt A.

Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ketamine in acute asthma.

Annals of emergency medicine 1996;27(2):170-174.

60. Idvall J., Alhgren I., Aronsen F. and Stenberg P.

Ketamine infusions: pharmacokinetics and clinical effects.

British journal of anaesthesia 1979;51:1167-1171.

61. Ilkjaer S., Petersen K.L., Brennum J., Wernberg M. and Dahl J.B.

Effect of systemic N-methyl-d-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans.

British journal of anaesthesia 1996;76:829-834.

62. Joly L-M., and Benhamou D.

Ventilation during total intravenous anaesthesia with ketamine.

Canadian journal of anaesthesia.

63. Joly V., Richebe P., Guignard B., Fletcher D., Maurette P., Sessier D. and Chauvin M.

Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine.

Anesthesiology 2005; 103:147-155

64. Khartivel S., Sadhasivam S., Saxena S., Kannan T.R. and Ganjoo P.

Effects of intrathecal ketamine added to bupivacaine for spinal anaesthesia.

Anaesthesia 2000;55:899-100.

65. Kehlet H. and Dahl J.

Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery

Lancet 2003;362:1921-1928.

66. Kennedy R., Luhmann J.

Pharmacological management of pain and anxiety during emergency procedures in children .

Paediatric drugs 2001;3(5).

67. Kierzek G. et Pourriat J.-L.

Sédation en réanimation de l'adulte.

Anesthésie-Réanimation, 2005.36-710-A-10.

EMC (Elsevier SAS, Paris.

68. Kierzek G. et Pourriat J.-L.

Sédation en médecine d'urgence

Médecine d'urgence 2003 ;157-174.

Edition Elsevier SAS.

69. Kimura K., Adachi M. and Kubo K.

Histamine release during the induction of anesthesia with propofol in allergic patients: a comparison with the induction of anesthesia using midazolam-ketamine.

Inflammation research 1999;48:582-587.

70. Kimura K., Adachi M. and Kubo K.

H1- and H2-receptor antagonists prevent histamine release in allergic patients after the administration of midazolam-ketamine. A randomized controlled study.

Inflammation research 1999;48:128-132.

71. Kissin I., Bright C. and Bradley E.

The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations?

Anesthesia analgesia 2000;91:1483-1488.

72. Kissin I.

Preemptive analgesia.

Anesthesiology 2000; 93:1138-1143.

73. Kohrs and Durieux M.

Ketamine: teaching an old drug new tricks.

Anesthesia analgesia 1998;87:1186-93.

74. Krauss B. and Green S.

Sedation and analgesia for procedures in children.

*New England Journal of Medicine.*2000;13(342):938-945.

75. Kunst G., Martin E., Graf B., Hagl S., and Vahl C.

Actions of ketamine and its isomers on contractility and calcium transients in human myocardium.

Anesthesiology 1999;90(5):1363-1371.

76. Lau M-H., Hackman C. and Morgan D.J.

Compatibility of ketamine and morphine injections.

*Pain*1998;75:389-390.

77. Li Green.

Ketamine in adults: what emergency physicians need to know about patient selection and emergence reactions.

Academic emergency medicine 2000 vol 7 no 3.

78. Li J.

Ketamine: emergency applications.

Emergency medicine 2005

79. Malhorta A., Pinals B., Weingartner H., Sirocco K., Missar D., Pickar D.,and Breier A.

NMDA receptor function and human cognition: the effects of ketamine in healthy volunteers.

Neuropsychopharmacology 1996;14(5):301-307.

80. Malinovsky J-M., Serin F., Cozian A., Lepage J-Y. and Pinaud M.

Ketamine and norketamine plasma concentration after i.v, nasal and rectal administration in children.

British journal of anaesthesia 1996;77:203-207.

81. Mankikian B., Cantineau J., Sartene R., Clergue F. and Viars P.

Ventilatory pattern and chest wall mechanic during ketamine anesthesia in humans.

Anesthesiology 1986;65:492-499.

82. Marhofer P., Freitag H., Höchtl A., Greher M., Erlacher W. and Semsrocht M.

S(+)-ketamine for rectal premedication in children.

Anesthesia analgesia 2001; 92:62-65.

83. Matthews K., Toner C., McLaughlin D., and Stamford J.

Comparison of ketamine stereoisomers on tissue metabolic activity in an in vitro model of global cerebral ischaemia.

Neurochemistry international 2001;38:367-372.

84. Mcglone R.G., Howes M.C., Joshi M.

The Lancaster experience of 2.0 to 2.5 mg/kg intramuscular ketamine for paediatric sedation: 501 case and analysis.

Emergency medicine journal 2004;21:290-295.

85. Mikkelsen S., Ilkjaer S., Brennum J., Borgbjerg F., and Dahl J.

The effect of naloxone on ketamine-induced effects on hyperalgesia and ketamine-induced side effects in humans.

Anaesthesiology 1999;90:1539-45.

86. Mion georges.

Kétamine

Arnette 2003.

87. Mion G., Tortosa J.C., Petitjeans F.

Kétamine et fonction respiratoire.

Annales française d'anesthésie réanimation 2001;20:732-736.

88. Mion G., Tourtier J-P., Petitsjeans F., Dorandeu F., Lallement G. and Rüttiman M.

Neuroprotective and antiepileptic activities of ketamine in nerve agent poisoning.

Anesthesiology 2003;98:1517.

89. Mion G., Rüttimann M. et Le Gulluche Y.

Kétamine pour anesthésie intraveineuse exclusive des blessés de guerre.

Médecines et armées 1997;25(5)385-390.

90. Morton S.

Ketamine is not a safe, effective, and appropriate technique for emergency department paediatric procedural sedation.

Emergency medicine journal 2004;2:272-273

91. Ng K.C., Ang SY.

Sedation with ketamine for paediatric procedures in the emergency department –a review of 500 cases.

Singapor medical journal 2002 vol 43(6):300-304

92. Pandit S., Kotahry S., Kumar S.

Low dose intravenous infusion technique with ketamine

Amnesic, analgesic and sedative effects in human volunteers.

Anaesthesia 1980;35:669-67.

93. Parker I., Mahan R., Giugliano D. and Parker M.

Efficacy and safety of intravenous midazolam and ketamine as sedation for therapeutic and diagnostic procedures in children.

Pediatrics 1997;99(3):427-431.

94. Pellier.I., Monrigal J.P., Le Moine P Rod B., Rialland X. and Granry J.C.

Use of intravenous ketamine-midazolam association for pain procedures in children with cancer. A prospective study.

Paediatric anaesthesia 1999;9:61-68.

95. Pfeninniger E., Durieux M., Himmelser S.

Cognitive impairment after small dose of ketamine isomers in comparison of equianalgesic racemic ketamine in human volunteers.

Anesthesiology 2002;96(2):357-366

96. Plaisance P., Ducros D.

Prise en charge des états de choc: démarche préhospitalière.

Médecine d'urgence 2001 p.17-25.

Editions Elsevier SAS et SFAR France 2001.

97. Rauvin P., Cros A-M., Gentili M., Langeron O., Martin C., Molliex S., Monnier P.

Prise en charge des voies aériennes en anesthésie adulte à l'exception de l'intubation difficile.

Conférence de consensus

Annales françaises d'anesthésie-réanimation 2003;22:745-749.

98. Recommandations cliniques

Prise en charge des traumatisés crâniens graves à la phase précoce.

Janv 1998 SFAR

Annales françaises d'anesthésie-réanimation 1999;18:11-159.

99. Reid C., Chan L. and Tweedale M.

The who, where and what a rapid sequence intubation: prospective observational study of emergency RSI outside the operating theatre.

Emergency medicine journal 2001;21:296-301.

100. Ruttimann M., LeFloch R., Debien B. et Julien H.

L'anesthésie intrarectale pédiatrique en pratique préhospitalière, intérêts et limites.

Médecine et armées 1989;17(7):513-514.

101. Sato T., Hirota K., Matsuki A., Zsigmond E.K., and Rabito S.F.

The role of N-methyl-D-aspartic acid receptor in the relaxant effect of ketamine on tracheal smooth muscle.

Anesthesia analgesia 1998;87:1383-1388.

102. Schmid R., Koren G., Klein J. and Katz J.

The stability of a ketamine-morphine solution.

Anesthesia and analgesia 2002;94:898-900.

103. Schmid R.L., Sandler A.N. and Katz J.

Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes.

Pain 1999;82:111-115.

104. Sehdev R.S., Symmons D. and Kindl K.

Ketamine for rapid sequence induction in patients with head injury in the emergency department.

Emergency Medicine Australasia 2006;18:37-44.

105. Sheth R. and Gidal B.

Refractory status epilepticus: response to ketamine.

Neurology 1998;51:1764-1766.

106. Sher M.H.

Slow dose ketamine –a new technique

Anaesthesia and intensive care 1980;8:359-361.

107. Smith C.D.

Low dose intravenous ketamine as an analgesic: a pilot study using an experimental model of acute pain.

American journal of emergency medicine Oct.20016(19):

108. Strigo I., Duncan G., Bushnell C., Boivin M., Wainer I., Rosas E., and Persson J.

The effects of racemic ketamine on painful stimulation of skin and viscera in human subjects.

Pain 2005;113:255-264.

109. Sunii Kamran

Anesthésie réanimation chirurgicale

Flammarion nov. 2003 paris

110. Szekely A., Heindl B., Zahler S., Conzen P., and Becker B.

S(+)-ketamine, but not R(-)-ketamine, reduces postischemic adherence of neutrophils in the coronary system of isolated guinea pig hearts.

Anesthesia analgesia 1999;88:1017-24

111. Tahon manuel.

Thèse place de la kétamine dans la prise en charge préhospitalière des urgences en milieu préhospitalier

faculté de médecine de Lyon I 2000.

112. Tanaka M., Sato M., Saito A. and Nishikawa T.

Reevaluation of rectal ketamine premedication in children.

Anesthesiology 2000;93:1217-1224.

113. Tokics L., Hedenstierna G., Svensson L., Brismar B., Cederlund T., Lundquist H. and Strandberg A.

V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans.

Journal of applied physiology 1996;81(4):1822-1833.

114. Trabold F.

Analgesie sédation en préhospitalier:état des lieux en 2004.

MAPAR autour DU polytraumatisé 2005 p.3.

115. Tucker A., Kilm Y., Nadeson R., and Goodchild C.

Investigation of the potentiation of the analgesic effects of fentanyl by ketamine in humans: a double-blinded, randomised, placebo,controlled, crossover study of experimental pain.

BMC Anesthesiology 2005;5:2.

116. Vadeboncoeur A.,Wiss R., de Champlain F.

Sédation-analgésie d'intervention à l'urgence.

Réanimation 2001;10:609-622.

Edition Elsevier 2001.

117. Van der Linden

Nouvelles données dans la réanimation du choc hémorragique.

Conférences d'actualisation 2000;571-579.

Edition Elsevier 2000 SAS et SFAR.

118. Vidal dictionnaire Vidal.

Editions paris 2006 82^e édition.

119. Wang X., Huang Z., Dergacheva O. Bouairi E., Gorini C., Andreassen M. and Mendelowitz D.

Ketamine inhibits inspiratory-evoked(gamma)-amynobutyric acid and glycine neurotransmission to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus

Anesthesiology 2005 103(2):353-359.

120. White P.F, Schüttler J., Schafer A., Stansjy D.,Horay Y. and Trevor A.

Comparative pharmacology of the ketamine isomers.

British journal of anaesthesia 1985;57:197-203.

121. White P.F.,Way W. and Trevor A.

Ketamine: its pharmacology and therapeutic uses.

Anesthesiology 1982;56 (2):119-131.

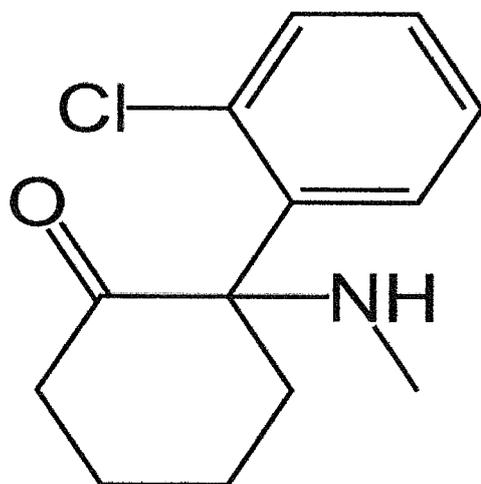
122. White P.F.

Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction-thiopental, ketamine and midazolam.

Anesthesiology 1982;57:279-284.

ANNEXES

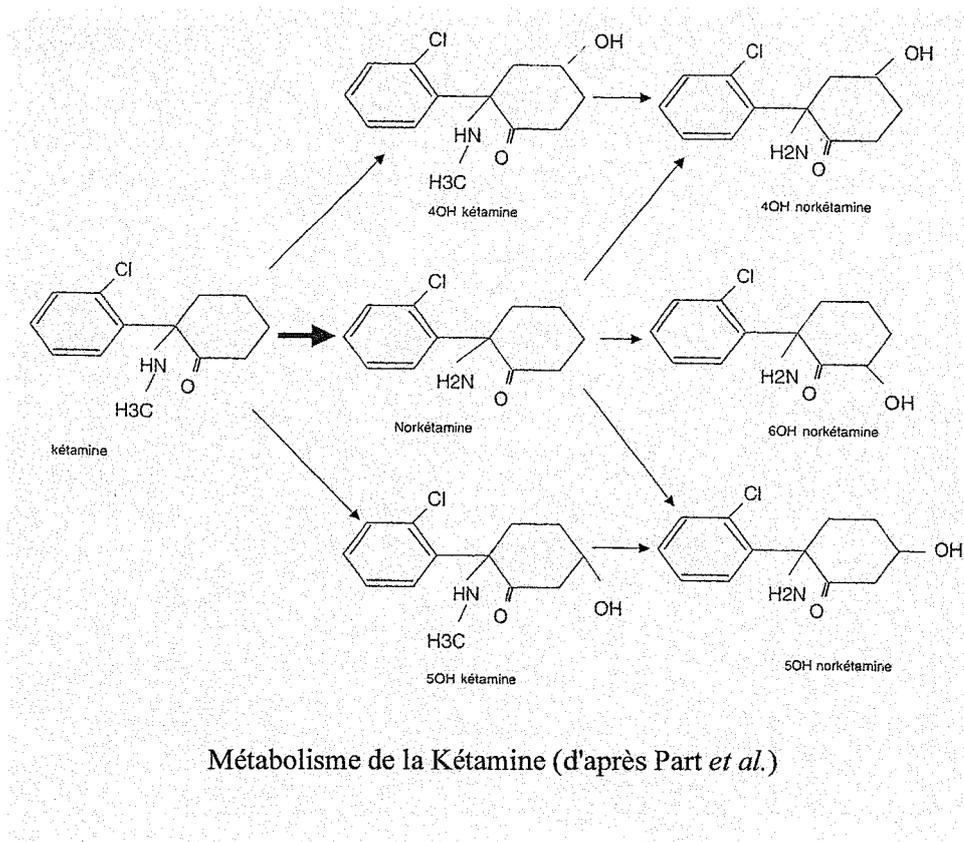
Annexe 1



D'après Mion G.

Annexe 2

Métabolisme de la kétamine



Annexe 3

Les propriétés des différents énantiomères

	Ketamine racémique	S(+) Kétamine	R(-) Kétamine
Effets anesthésiques	Normal	2 fois plus puissante	2 fois moins puissante
Effets hypnotiques	Normal	1,5 fois plus puissante	1,5 fois moins puissante
Hypersialorhée	Normal	Absence	+
Effets psychodysléptiques	Normal	Moindre	+++
Affinité aux récepteurs NMDA	Normal	Supérieur	Inférieur
Affinité aux récepteurs muscarinique	Normal	Inférieur	Supérieur
Modification EEG	Diminution amplitude et apparition grandes ondes delta	Diminution amplitude et apparition grandes ondes delta	Aucune modification
Clairance	Normal	30% supérieur à la R	30 % inférieur
Effets cardiovasculaires	Normal	Normal	Normal
Temps de réveil	Normal	Plus court	Plus long

D'après Grant S.

Annexe 4

Pharmacokinetic values in children and adults

Values	Children	Adults	Significance
Plasma half-life (min)	100 +/- 19	153 +/-27	n.s
Clearance (min.ml ⁻¹ .kg ⁻¹)	16.8 +/-3.3	12.6 +/-2.2	n.s
Steady state volume(l.kg ⁻¹)	1.9 +/-0.6	2.3 +/-0.4	n.s
Mean residence time (min)	108 +/-15	182 +/- 15	P<0.05

Grant I.S

Annexe 5

Pharmacologies cliniques en fonction de la voie d'administration :

Voie	Délai d'action	Effet maximal	Durée d'action	Durée de réveil
<i>Intraveineuse</i>	<1 minutes	2 minutes	5-12 minutes	60 minutes
<i>Intramusculaire</i> <i>Intrarectale</i>	3-5 minutes	12-15 minutes	15-30 minutes	3-4 heures
<i>Orale</i>	20 minutes	30 minutes	45 minutes	120 minutes

D'après Dalens B.

Annexe 6

Les interactions médicamenteuses

Médicaments	Effets pharmacologiques	mécanismes
Dropéridol	Majoration des effets psychodysléptiques	Interaction pharmacodynamique (effet additif)
Benzodiazépines	Diminution des effets psychodysléptiques	Interaction pharmacodynamique (action antagoniste centrale)
Sympathomimétiques	Augmentation des effets sympathomimétiques	Interaction pharmacodynamique
Aminophylline	Abaissement du seuil convulsivant	Interaction pharmacodynamique
Curares	Potentialisation de la curarisation	Interaction pharmacodynamique
N ₂ O, morphiniques, anesthésiques volatils	Majoration des effets et de la dépression respiratoire ; retard de réveil	Interaction pharmacodynamique
α et β bloquants, ganglioplégiques, bloqueurs calciques	Dépression circulatoire	Interaction pharmacodynamique
Barbituriques, diazépam, dextromoramide, prométhazine	Précipitation	Incompatibilité physicochimique

Dalens B.

Annexe 7

- **Protocole du Dr Green** destiné à la sédation des enfants en milieu hospitalier propose :
 - Administration systématique d'atropine à 0.01 mg.kg^{-1} (minimum 0.1 mg, maximum 0.5 mg) avant l'administration de kétamine ou dans la même seringue.
 - Dose en intraveineux 1 à 1.5 mg.kg^{-1} en 1 à 2 minutes, une dose supplémentaire de 0.5 mg.kg^{-1} peut être ajoutée.
 - En intramusculaire dose de 4 mg.kg^{-1} avec possibilité d'ajouter $2/4 \text{ mg.kg}^{-1}$ en cas de sédation inadéquate.

- **Protocole du Dr Restall** pour l'anesthésie d'un blessé de guerre sans phénomène d'émergence :
 - Induction par midazolam 0.07 mg.kg^{-1} et kétamine 1 mg.kg^{-1} en I.V. deux minutes plus tard
 - Intubation sous vecuronium 0.1 mg.kg^{-1} .
 - Entretien de l'anesthésie par un mélange de 200 mg de kétamine, 5 mg de midazolam et 12 mg de vecuronium ramené à 50 ml par du sérum physiologique. le mélange est administré à la seringue électrique selon la formule suivante : poids de patient /2=vitesse (ml.h^{-1}), soit $2 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ de kétamine , $50 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ de midazolam et $120 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ de vecuronium.

Annexe 8

Questionnaire sur l'utilisation de la kétamine en préhospitalier en Lorraine dans le cadre d'un travail de thèse

Cochez les cases correspondantes à votre réponse

1 Utilisez vous la kétamine en préhospitalier ?

Oui

Non (répondez directement à la question n°10).

Si vous utilisez la kétamine en préhospitalier, veuillez répondre aux questions suivantes (n°2 à 9) :

2 Avez-vous utilisé la kétamine dans les situations suivantes

Crise d'asthme aigu grave

Brûlé

Polytraumatisé

Etat de choc

Traumatisme crânien

Choc cardiogénique

Sédation chez l'enfant

3 Quelles voies d'administration utilisez vous ?

	Jamais	Occasionnellement	Souvent
Intraveineuse			
Intramusculaire			
Intrarectale			

4 A quelle posologie administrez vous la kétamine ?

(Précisez pour la voie intraveineuse si vous administrez un bolus ou si vous titrez la kétamine)

5 Associez vous la kétamine aux thérapeutiques suivantes :

(Cochez les cases correspondantes)

	Jamais	Occasionnellement	Fréquemment	systematiquement
Atropine				
Midazolam				
Morphine				

6 Existe-t- il un protocole écrit définissant l'utilisation de la kétamine dans votre service ?

Oui

Non

Si oui merci de détailler ou de joindre le protocole au questionnaire.

7 Depuis combien de temps utilisez vous la kétamine dans votre exercice professionnel ?

8 Quels principaux effets secondaires avez vous rencontré lors de l'utilisation de cette molécule ?

9 Etes vous satisfait de l'utilisation en préhospitalier de la kétamine ?

10 Si vous n'utilisez pas la kétamine, précisez-en la ou les raisons :

Pas de dotation en kétamine.

En raison du manque de connaissance de cette molécule.

Par crainte des effets secondaires.

Molécule qui, pour vous, ne présente pas d'intérêt thérapeutique en préhospitalier.

Annexe 9

Protocoles joints par les services (2):

- Protocole utilisé à Nancy:

- Pour l'asthme aigu grave :

Induction par kétamine à 3 mg.kg^{-1} et succinylcholine 1 mg.kg^{-1} .

Relais sédation par kétamine (dose non précisée) et norcuron (0.1 mg.kg^{-1}).

- Dans l'état de choc hémorragique post traumatique avec ou sans traumatisme crânien grave:

Induction par étomidate (0.015 mg.kg^{-1}) ou avec kétamine 1 mg.kg^{-1} et succinylcholine 0.5 mg.kg^{-1} .

Entretien kétamine 1/3 de la dose du bolus toutes les 20 minutes, associé au nimbox 0.15 mg.kg^{-1} .

- Dans l'état de choc cardiogénique :

Induction par kétamine $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ et suxaméthonium 0.6 mg.kg^{-1}

En entretien kétamine 1/3 de la dose du bolus toutes les 15 minutes et norcuron 0.05 mg.kg^{-1}

IVD à renouveler si besoin.

- Dans le choc septique :

Induction par kétamine $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ et suxaméthonium 0.6 mg.kg^{-1} .

Entretien kétamine 1/3 de la dose du bolus toutes les 15 minutes et nimbox 0.15 mg.kg^{-1} à renouveler si besoin toutes les 20 minutes.

- Protocole utilisé à Thionville :

- En analgésie sédation chez l'enfant :

Hypnovel $0,015 \text{ mg.kg}^{-1}$ possibilité de réinjection de $0,005 \text{ mg.kg}^{-1}$.

Kétamine $0,3 \text{ mg.kg}^{-1}$ possibilité de réinjection de $0,015 \text{ mg.kg}^{-1}$.

+/- sulfentayl $0,1 \text{ } \gamma.\text{kg}^{-1}$ possibilité de réinjection de $0,05 \text{ } \gamma.\text{kg}^{-1}$.

Coantalgiques perfalgan ou nifluril.

- En anesthésie générale chez l'enfant de moins de 2 ans :

- Prémédication atropine 0.01 mg.kg^{-1} .

- Induction :

Enfant de moins de 18 mois kétamine 2 mg.kg^{-1} et celocurine $3-4 \text{ mg.kg}^{-1}$

Enfant de plus de 18 mois : kétamine 2 mg.kg^{-1} et celocurine 1 mg.kg^{-1}

Relais sédation par hypnovel 0.1 mg/kg/h au PSE et sufentanyl $0.1-0.3 \text{ } \gamma/\text{kg/h}$ au PSE.



ABBREVIATIONS

AIVOC: anesthésie intraveineuse à objectif de concentration.

AMPA: récepteurs à l'acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique.

BSPP: Brigade des Sapeurs-pompiers de Paris.

CSA: Controlled Substances Act, partie du Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act of 1970.

EEG: électroencéphalogramme.

γ : gamma.

GMPc : guanosine monophosphate 3'5'-cyclique.

IM : intramusculaire.

IR : intrarectal.

IV : intraveineux.

IVL intraveineux lent.

KA : les récepteurs au kainate.

κ : kappa.

Mg^{2+} : magnésium.

NO: monoxyde d'azote.

NMDA: récepteurs N-méthyl-D-aspartate.

Na^+ :sodium.

μ :mu.

PSE: pousse seringue électrique.

SAMU : service d'aide médicale urgente.

SMUR : service mobile d'urgence et de réanimation.

Zn^{2+} : zinc.

VU

NANCY, le **11 octobre 2006**

Le Président de Thèse

Professeur A. BELLOU

NANCY, le **16 octobre 2006**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **19 octobre 2006**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur J.P. FINANCE

RESUME DE LA THESE

Nous avons réalisé une étude portant sur l'utilisation de la kétamine en préhospitalier en Lorraine.

La kétamine est une molécule originale pour l'anesthésie dissociative qu'elle procure, son action sympathomimétique et son action bronchodilatatrice. Elle est adaptée à la médecine préhospitalière. Notre objectif est de dresser un état des lieux de son utilisation en Lorraine en préhospitalier et d'évaluer le respect des indications et des posologies proposées dans la littérature.

Pour cela, nous avons réalisé une enquête en adressant un questionnaire à l'ensemble des médecins lorrains pratiquant la médecine préhospitalière.

Il ressort de notre étude que les médecins lorrains utilisent fréquemment cette molécule. Les indications cliniques retrouvées dans la littérature sont respectées.

Le point principal de notre travail est la mise en évidence d'une grande disparité des posologies administrées. Cette disparité est principalement due à l'absence de protocole dans certains services et à l'absence de leur diffusion à l'équipe médicale dans d'autres services. Les nombreux effets secondaires décrits par les médecins interrogés sont principalement dus à une mauvaise utilisation de la molécule (doses et administration inadaptées, association au midazolam et/ou à l'atropine non systématique).

Dans l'avenir l'établissement d'un protocole dans chaque service et la diffusion à l'ensemble des médecins permettra d'améliorer et d'harmoniser l'utilisation de la kétamine en Lorraine. De même les effets secondaires constatés seront diminués lors de la mise sur le marché français de la forme dextrogyre.

TITRE EN ANGLAIS

Study of the use of ketamine in prehospital medicine in Lorraine.

ABSTRACT

We have carried out a study on the use of the ketamine in the prehospital sector in Lorraine. The ketamine is original as a molecule due to its dissociative anesthetic action, its sympathomimetic action and its bronchodilating action. It is adapted to the prehospital medicine. Our objective with this study is to estimate how widely it is used in the prehospital sector in Lorraine and to evaluate if the directions for use and dosage that are found in the literature are respected in practice. To do so, we have carried out a survey by sending out a questionnaire to all practicing doctors in the prehospital sector who work in Lorraine.

The conclusion of the survey is that, in the Lorraine region, doctors often use this molecule. We also find that the clinical directions given in the literature for its use are respected in practice.

The key element of our study is to highlight the fact that there exists a huge disparity in the given dosage. This disparity is mainly due to the lack of the existence of a protocol in some services or, to the lack of the communication of this protocol to the medical team in other services. The many side effects described by the surveyed doctors are mainly due to the wrong uses of the molecule. (These include for example unsuitable amounts being used or administered or the systematic failure to associate some midazolam and/or atropine with it).

In the future, establishing a protocol in every service and its diffusion to all doctors will allow improving and harmonizing the use of the ketamine in Lorraine. This will also allow for a diminution of the observed side effects when the dextrogyre is launched on the French market.

THESE : MEDECINE GENERALE-ANNEE 2006

MOTS CLEFS

Kétamine – médecine préhospitalière - protocoles - analgésie sédation- SAMU-SMUR de Lorraine.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR /

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye 54505- VANDOEUVRE LES NANCY cedex