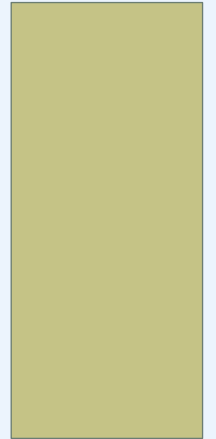


2023: RETOUR SUR LA KETAMINE

CÉCILIA MENACÉ



SOMMAIRE

- Introduction
- Pharmacologie
- Législation
- Indications
- Kétamine et oncologie
- Perspectives d'avenir
- Conclusion

2023: RETOUR SUR LA
KETAMINE

CÉCILIA MENACÉ

INTRODUCTION

2023: RETOUR SUR LA KETAMINE

- La Kétamine est un **agent anesthésique général**, dont les propriétés pharmacologiques sont originales et complexes.
- Cet agent anesthésique procure une analgésie et une amnésie puissantes, tout en étant *dépourvu d'effets dépresseurs respiratoires ou cardiovasculaires marqués*, permettant, malgré une hypersalivation, la conservation des réflexes laryngés.
- Une meilleure connaissance de ses mécanismes d'action s'est développée ces dernières années, grâce à la recherche fondamentale et clinique en anesthésie, mais aussi dans d'autres domaines tels que la cancérologie ou la douleur chronique.

- La kétamine est le seul **antagoniste puissant** par voie injectable du **récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA)** disponible à ce jour en clinique.
- Le récepteur NMDA est connu pour jouer un rôle important dans les phénomènes de sensibilisation centrale.

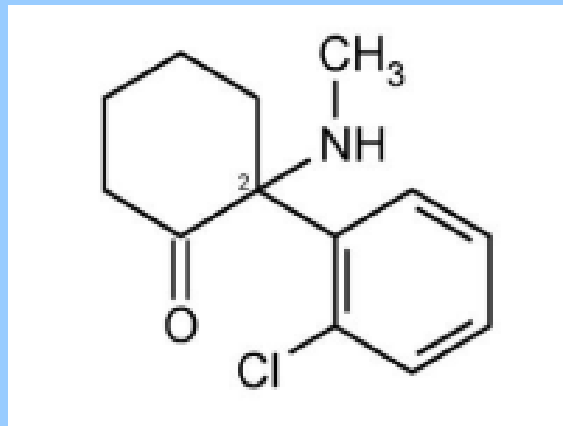
- La kétamine est le seul **antagoniste puissant** par voie injectable du **récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA)** disponible à ce jour en clinique.
- Le récepteur NMDA est connu pour jouer un rôle important dans les phénomènes de sensibilisation centrale.
- En effet, utilisée à faible dose, la kétamine a un **effet anti-hyperalgésique puissant**. Elle est utilisée en péri-opératoire pour diminuer la douleur et la consommation d'opioïdes postopératoires et prévenir la chronicisation des douleurs.
- Aujourd'hui, la kétamine reste l'agent anesthésique de référence dans certaines circonstances cliniques mais son utilisation la plus répandue est **comme adjuvant à l'anesthésie générale**.
- Son utilisation s'étend progressivement dans d'**autres indications** telles que la prise en charge des douleurs aux urgences, les douleurs neuropathiques chroniques rebelles, le traitement des dépressions résistantes.

PHARMACOLOGIE

2023: RETOUR SUR LA KETAMINE

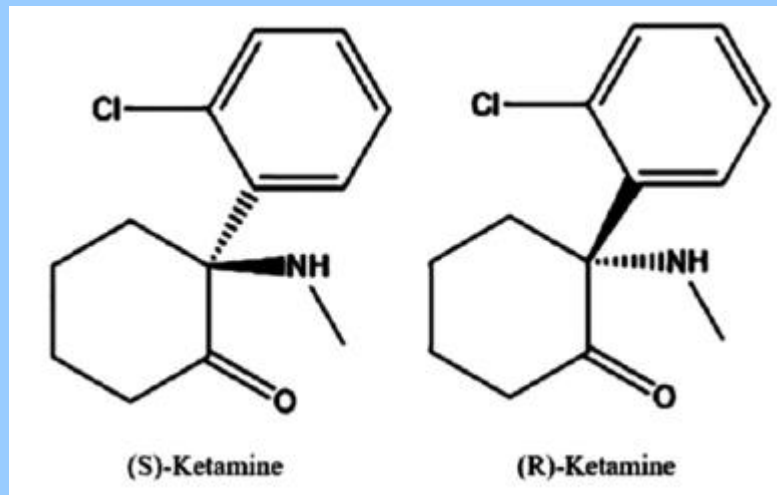
CONSTITUTION CHIMIQUE

- Le CI-581 ou 2 - ortho-chloro-phényl - 2 - méthylamino - cyclohexanone (dérivé de la phenylpipéridine) fut synthétisé en 1962 par Calvin Stevens aux laboratoires Parke-Davies.



CONSTITUTION CHIMIQUE

- Le CI-581 ou 2 - ortho-chloro-phényl - 2 - méthylamino - cyclohexanone (dérivé de la phenylpipéridine) fut synthétisé en 1962 par Calvin Stevens aux laboratoires Parke-Davies.
- La forme utilisable en clinique (Ketalar®) est le mélange racémique (optiquement inactif) en quantité égale de deux énantiomères.



CONSTITUTION CHIMIQUE

- Le CI-581 ou 2 - ortho-chloro-phényl - 2 - méthylamino - cyclohexanone (dérivé de la phenylpipéridine) fut synthétisé en 1962 par Calvin Stevens aux laboratoires Parke-Davies.
- La forme utilisable en clinique (Ketalar®) est le mélange racémique (optiquement inactif) en quantité égale de deux énantiomères.
- L'énantiomère actif est la **S(+)-kétamine**,
 - deux fois plus puissante que le racémique,
 - quatre fois plus que la R(-)-kétamine qui est, elle, responsable d'une partie des effets psychomimétiques.

PHARMACOCINÉTIQUE

- **Délai action: 10 à 60 sec**
- **$\frac{1}{2}$ vie de distribution = environ 10min** → effet rapide mais qui décroît rapidement.

PHARMACOCINÉTIQUE

- **Délai action: 10 à 60 sec**
- **$\frac{1}{2}$ vie de distribution = environ 10min** → effet rapide mais qui décroît rapidement.
- Le métabolisme passe par la voie des cytochromes P450.
Par D-déméthylation, la kétamine est transformée en norkétamine dont la puissance d'action est d'environ 20% celle de la molécule-mère.
- **$\frac{1}{2}$ vie d'élimination = environ 2h** (↑ en cas d'altération du métabolisme hépatique).

Après adm IV: < 4% dans urines et < 5% dans selles

PHARMACOCINÉTIQUE

- **Délai action: 10 à 60 sec**
- **$\frac{1}{2}$ vie de distribution = environ 10min** → effet rapide mais qui décroît rapidement.
- Le métabolisme passe par la voie des cytochromes P450.
Par D-déméthylation, la kétamine est transformée en norkétamine dont la puissance d'action est d'environ 20% celle de la molécule-mère.
- **$\frac{1}{2}$ vie d'élimination = environ 2h** (↑ en cas d'altération du métabolisme hépatique).
- Molécule très liposoluble
- Faiblement liée aux protéines plasmatiques (10 à 30%)
- Risque d'accumulation en cas d'injections répétées ou d'administration continue.

VOIES D'ADMINISTRATION

- La voie IV est la référence.
- Les voies orales, rectales et nasales ont été étudiées notamment pour la prémédication / dépression.

Au contraire de la voie parentérale, les **voies orale et rectale** sont soumises à l'effet de premier passage hépatique qui rend compte d'une biodisponibilité de 10 à 20%.

- L'activité des métabolites, qui représente du tiers au cinquième de celle de la kétamine, est alors responsable de l'action analgésique.
- Le délai d'action PO est de 30 minutes, mais la voie orale est grevée de moins d'effets aderses (hallucinations, ou salivation excessive) que la voie parentérale.

VOIES D'ADMINISTRATION

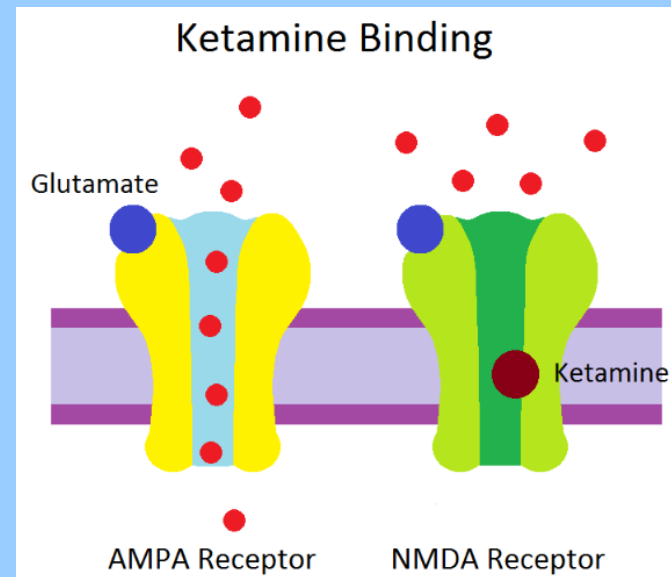
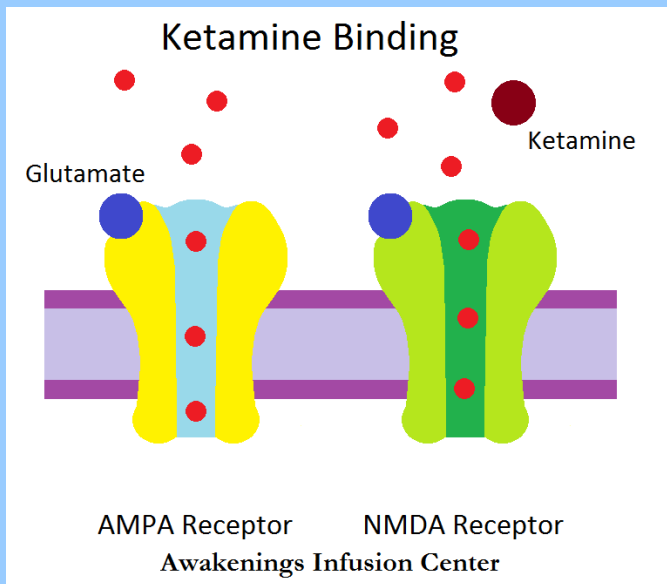
- La voie IV est la référence.
- Les voies orales, rectales et nasales ont été étudiées notamment pour la prémédication.
- La voie IM est possible avec un délai d'action autour de 15 min.
- Les voies rachidiennes sont à exclure en raison du risque de toxicité médullaire

Tableau 1 : Propriétés pharmacocinétiques de la kétamine [85]

	Voie orale	Voie IV	Voie IM
Biodisponibilité	20%	100%	93%
Pic plasmatique	30 min	10 à 60 sec	2 à 5 min
Métabolisme	Hépatique Transformation en norkétamine Induction enzymatique après administration répétée		
Délai d'action	30 min	1 min	15 min
Demi-vie d'élimination	2 à 3 h		
Durée d'action	6 à 12 h	5 à 10 min	15 à 25 min
Élimination	rénale +++ et fécale		

PHARMACODYNAMIE

- Aux concentrations atteintes en clinique, la kétamine est un **inhibiteur non compétitif du récepteur NMDA** : la molécule se fixe à l'intérieur du canal Na/K dépendant perméable au calcium.



PHARMACODYNAMIE

- Aux concentrations atteintes en clinique, la kétamine est un **inhibiteur non compétitif du récepteur NMDA** : la molécule se fixe à l'intérieur du canal Na/K dépendant perméable au calcium.
 - Le récepteur NMDA est l'un des sites de liaison du glutamate
 - Le glutamate est l'acide aminé neuroexcitateur le plus répandu (structures corticales et sous corticales)

PHARMACODYNAMIE

- Aux concentrations atteintes en clinique, la kétamine est un **inhibiteur non compétitif du récepteur NMDA** : la molécule se fixe à l'intérieur du canal Na/K dépendant perméable au calcium.
- La kétamine interagit avec d'autres neurotransmetteurs:
 - Inhibition du recaptage neuronal des cathécholamines
 - Modification du turn over de l'acétylcholine
 - Diminution de la durée d'ouverture du canal couplé au récepteur cholinergique nicotinique
 - Inhibition des récepteurs cholinergiques muscariniques
 - Action agoniste des récepteurs morphiniques de type *Mu* et *Kappa*

Effets sur le SNC

- À faibles doses, la kétamine est un **analgésique** dont les mécanismes d'actions sont complexes.

On peut évoquer :

- un effet dissociatif qui découple la transmission de l'information nociceptive de la perception d'une douleur
- l'action sur les systèmes inhibiteurs descendants
- un effet anesthésique local (sur les canaux sodiques)
- des effets anti-pro inflammatoires
- l'inhibition de systèmes pronociceptifs astrocytaires

- À faibles doses, la kétamine est un **analgésique** dont les mécanismes d'actions sont complexes.

On peut évoquer :

- un effet dissociatif qui découple la transmission de l'information nociceptive de la perception d'une douleur
 - l'action sur les systèmes inhibiteurs descendants
 - un effet anesthésique local (sur les canaux sodiques)
 - des effets anti-proinflammatoires
 - l'inhibition de systèmes pronociceptifs astrocytaires
-
- À plus fortes doses, la kétamine est un **agent anesthésique** procurant une analgésie et une amnésie puissantes.
 - La DE50 abolissant la réponse verbale (hypnose) est de 0,4 à 0,7 mg/kg
 - Les DE50 et DE95 nécessaires à l'anesthésie (indifférence au stimulus nociceptif) sont respectivement de 0,6 et 1,3 mg/kg.

- **Anesthésie dite « dissociative »** : = état "cataleptique" comportant
 - une hypertonie musculaire et la persistance d'activités motrices,
 - un nystagmus typique, une mydriase, avec conservation des réflexes cornéen et photomoteur.
 - des effets psychédéliques ou psychomimétiques (psychose- like), qui dépendent essentiellement des taux plasmatiques

- **Anesthésie dite « dissociative »** : = état "cataleptique" comportant
 - une hypertonie musculaire et la persistance d'activités motrices,
 - un nystagmus typique, une mydriase, avec conservation des réflexes cornéen et photomoteur.
 - des effets psychédéliques ou psychomimétiques (psychose-like), qui dépendent essentiellement des taux plasmatiques
- À la dose de 2 mg/kg, la kétamine procure une narcose qui dure environ 10 minutes, associée à une analgésie puissante, tant viscérale que somatique.
- Effet neuroprotecteur probable
- Effet antidépresseur puissant
- Data insuffisantes relatives à l'effet de la kétamine en doses subanesthésiques sur la PIC (utilisation OK si sédation et capnie contrôlée)

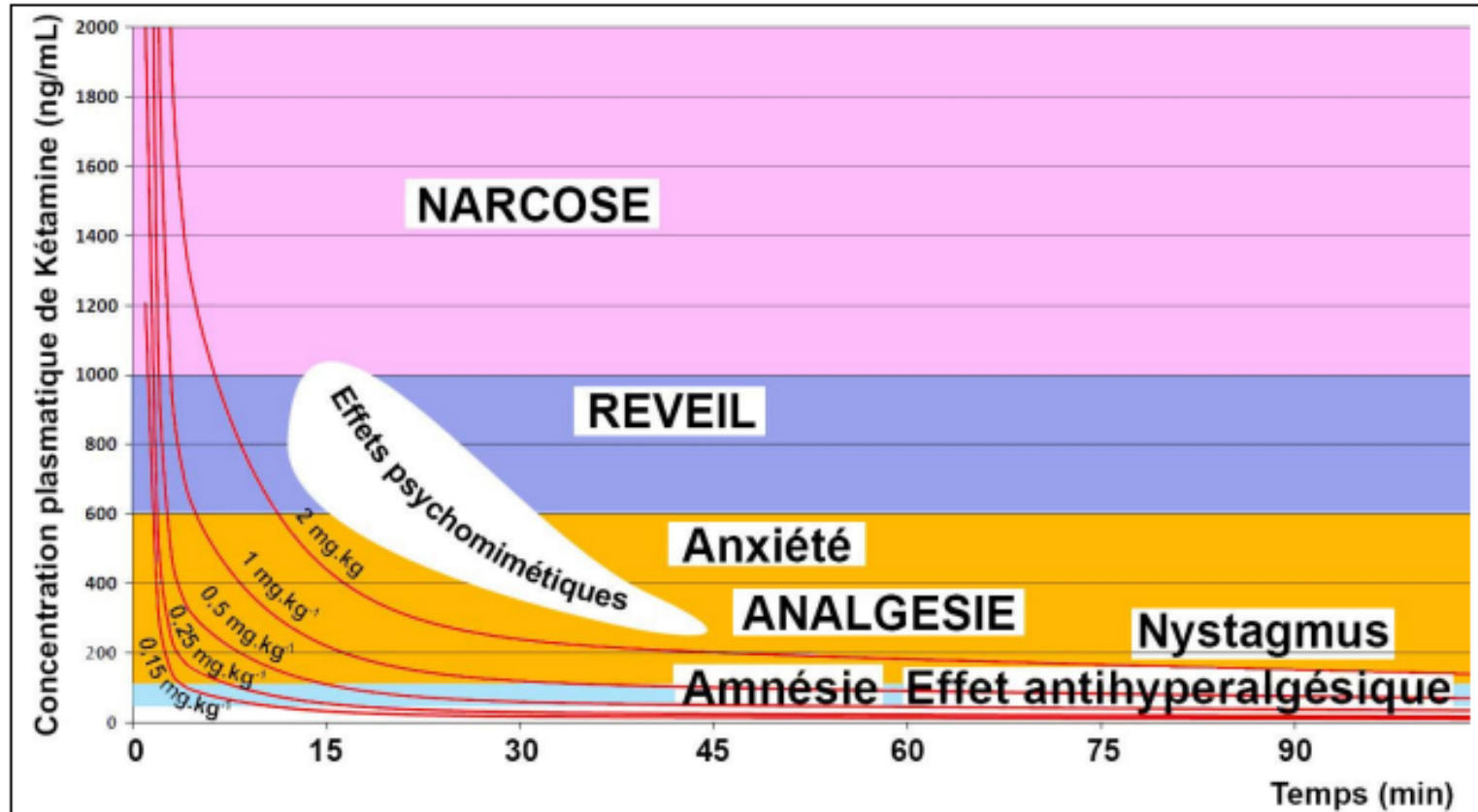


Figure 4. Évolution temporelle des concentrations plasmatiques en fonction des doses injectées en bolus pour obtenir la narcose (2 mg.kg^{-1}) ou des "faibles" doses : effets analgésiques ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$), doses « subanalgésiques » ($0,25 \text{ mg.kg}^{-1}$) et doses purement antihyperalgésiques (inférieures à $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$). Simulations réalisées à l'aide du logiciel Rugloop II[©] (modèle de Domino), Demed, Temse, Belgique.

La kétamine perturbe la mémorisation dès 70 ng.ml^{-1} et le nystagmus typique apparaît vers 200 ng.ml^{-1} . Les effets analgésiques sont observés pour des concentrations supérieures à $100 - 200 \text{ ng.ml}^{-1}$. En deçà, la kétamine n'a aucun effet analgésique, mais des effets purement antihyperalgésiques.

Effets cardiovasculaires

- La Kétamine **stimule les centres sympathiques** → augmentation des cathécholamines circulantes
↑ PA ↑ FC → ↑ Qc
- Effet vasodilatateur direct sur les muscles lisses musculaires (inhibition du courant calcique)
- Action myocardique controversée mais absence d'effet inotrope négatif aux posologies utilisées en pratique clinique

Effets ventilatoires

- La Kétamine a un **effet bronchodilatateur** et prévient le bronchospasme expérimental (effets sympathomimétiques et inhibition du recaptage des catécholamines)
- La kétamine **déprime peu la ventilation**, préserve partiellement l'activité des muscles respiratoires intercostaux (altération moindre de la CRF), augmente la compliance thoracopulmonaire, augmente la PEP intrinsèque
- La kétamine préserve la tonicité des muscles et des réflexes pharyngolaryngés (pas de protection complètes des voies aériennes à doses élevées)

Effets sur l'oeil

Seul hypnotique qui augmente la pression intraoculaire

LÉGISLATION

- La kétamine est inscrite sur la liste des **stupéfiants** depuis le 24 avril 2017.
- Les préparations injectables de kétamine doivent suivre la réglementation applicable aux stupéfiants, à savoir, la prescription sur ordonnance sécurisée et la traçabilité des entrées et sorties sur un registre spécial.

INDICATIONS

INDICATIONS

Le Congrès

Médecins. Conférence d'Essentiel

© 2015 Sfar. Tous droits réservés.

Kétamine : hypnotique, analgésique et anti-hyperalgésique

Georges Mion

HYPNOTIQUE

Propriétés sympathomimétiques indirectes



- Etat de choc
- Tamponnade
- Intubation au cours de l'asthme aigu grave
- Désincarcération et conditions d'exercice en situation d'exception

ANALGESIQUE & ANTIHYPERALGESIQUE

- Effets **analgésiques** (0,5 mg/kg)
- Doses « **subanalgésiques** » (0,25 mg/kg)
- Doses purement antihyperalgésiques (< 0,15 mg/kg)

ANALGESIQUE & ANTIHYPERALGESIQUE

- Effets **analgésiques** (0,5 mg/kg)
- Doses « **subanalgésiques** » (0,25 mg/kg)
- Doses purement antihyperalgésiques (< 0,15 mg/kg)

Davantage que de la dose injectée, **les effets de la kétamine dépendent de ses concentrations plasmatiques**

- Effet analgésique : concentration > [100 - 200] ng/mL
- Effets antihyperalgésiques dès 20 ng/mL

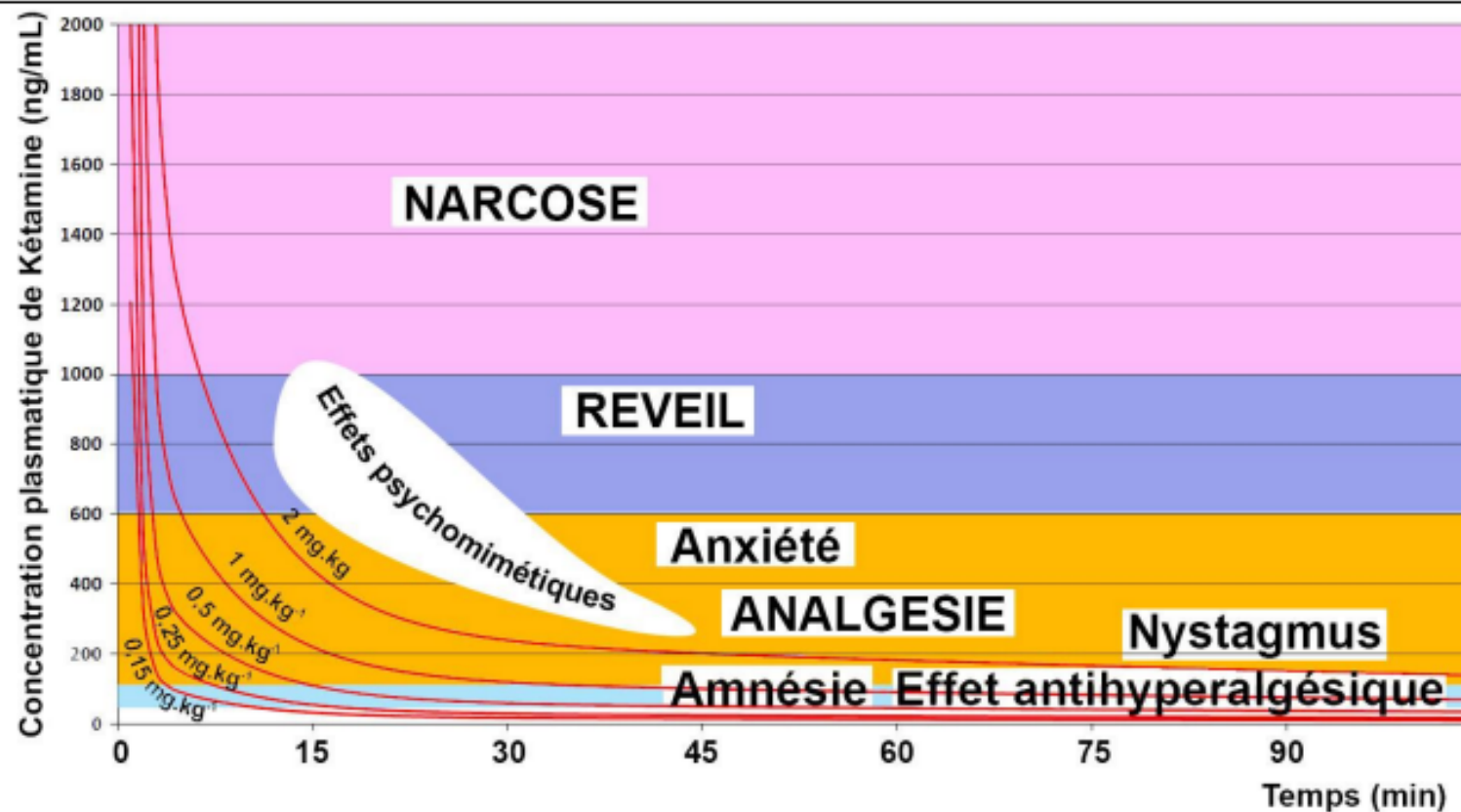


Figure 4. Évolution temporelle des concentrations plasmatiques en fonction des doses injectées en bolus pour obtenir la narcose (2 mg.kg^{-1}) ou des "faibles" doses : effets analgésiques ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$), doses « subanalgésiques » ($0,25 \text{ mg.kg}^{-1}$) et doses purement antihyperalgésiques (inférieures à $0,15 \text{ mg.kg}^{-1}$). Simulations réalisées à l'aide du logiciel Rugloop II[©] (modèle de Domino), Demed, Temse, Belgique.

La kétamine perturbe la mémorisation dès 70 ng.ml^{-1} et le nystagmus typique apparaît vers 200 ng.ml^{-1} . Les effets analgésiques sont observés pour des concentrations supérieures à $100 - 200 \text{ ng.ml}^{-1}$. En deçà, la kétamine n'a aucun effet analgésique, mais des effets purement antihyperalgésiques.

Determining the Plasma Concentration of Ketamine That Enhances Epidural Bupivacaine-and-Morphine-Induced Analgesia

Manzo Suzuki, MD*, Takao Kinoshita, MD*, Takehiko Kikutani, MD*, Kenji Yokoyama, MD*, Toshiichiro Inagi, MD*, Kikuzo Sugimoto, MD, PhD*, Shuji Haraguchi, MD†, Takao Hisayoshi, MD†, and Yoichi Shimada, MD, PhD*

*Department of Anesthesiology, †Department of Surgery, Second Hospital Nippon Medical School, Kanagawa, Japan

Anesth Analg 2005;101:777-84

RCT en double aveugle

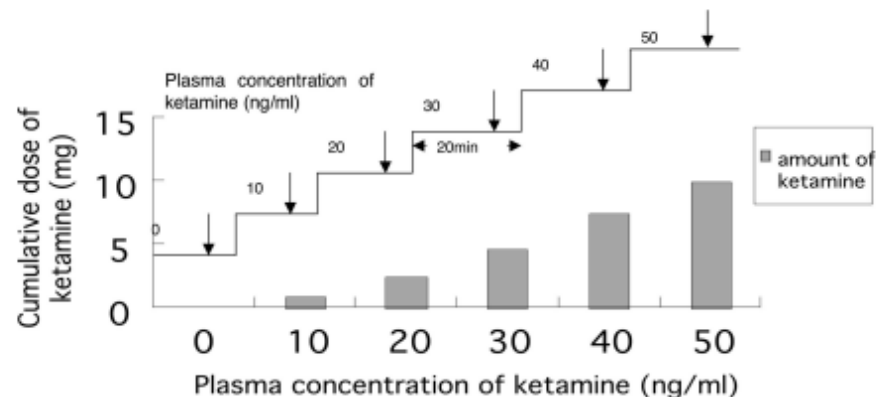
24 patients atteints d'un carcinome pulmonaire ou d'une tumeur pulmonaire métastatique venant de bénéficier d'une chirurgie thoracique vidéo-assistée

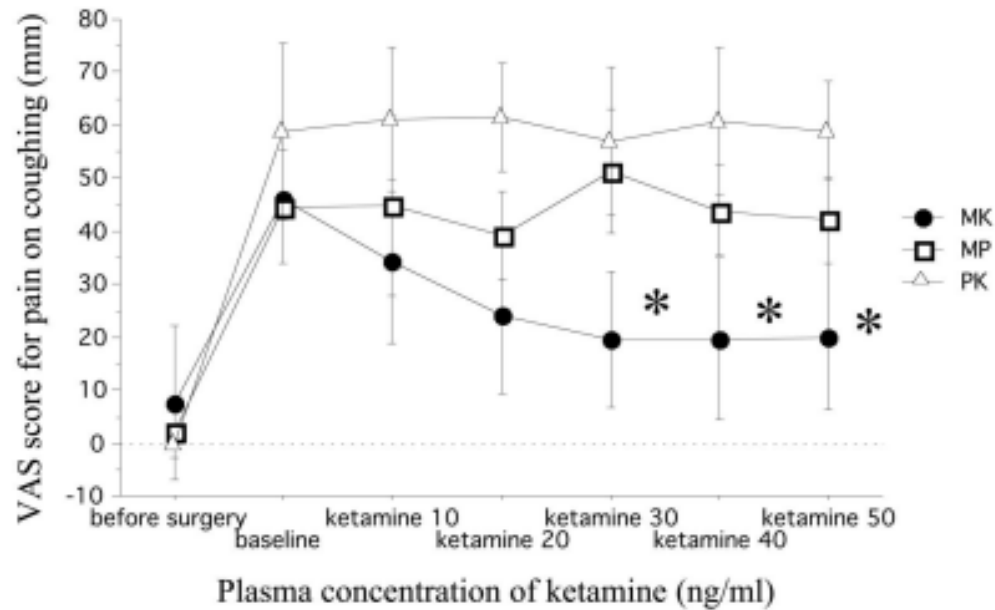
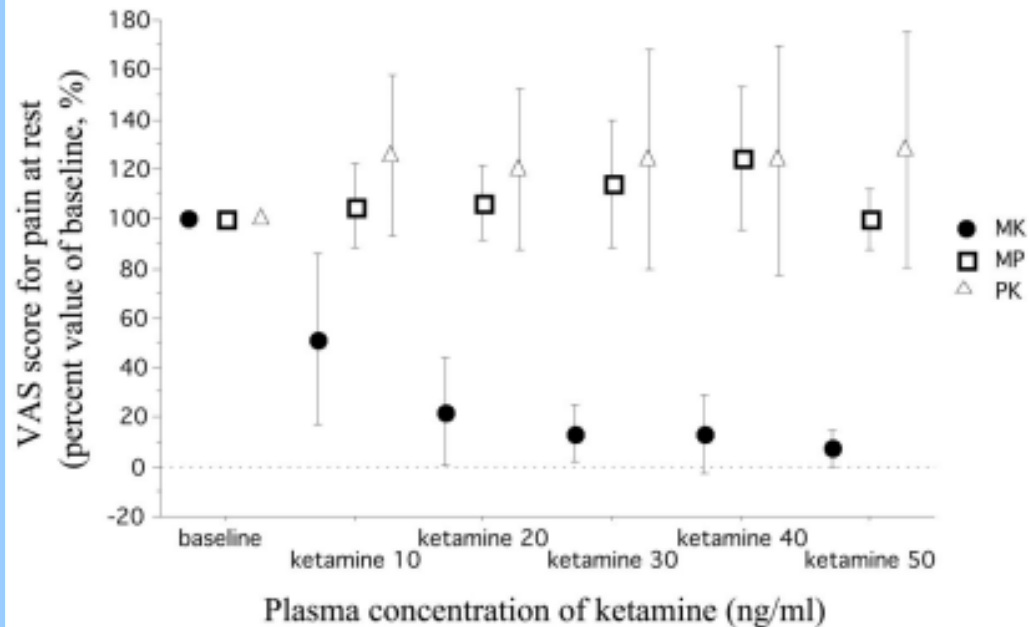
3 groupes :

morphine + kétamine (n = 8)

morphine + placebo (n = 8)

placebo + kétamine (n = 8)





- Observés dès 50 ng/mL, les **phénomènes psychomimétiques** ne deviennent problématiques qu'à partir de 500 ng/mL.
- Imprédictibilité de la réponse psychique
 - Association au midazolam (faibles posologies) ou, mieux, au propofol, avec lequel elle partage un effet additif
 - Titrer l'injection IV de kétamine.
- Les hallucinations ou les cauchemars qui compliquent 5 à 30% des anesthésies générales par kétamine, sont un problème marginal à faible dose.

ANALGESIQUE & ANTIHYPERALGESIQUE

- **Sédation associée à un geste douloureux**
- **Analésie** (Douleur (EVA>40) malgré analgésie multimodale (paracétamol, +/- AINS, +/- antalgique niveau 2, +/-ALR, + opioïde niveau 3 à dose thérapeutique c.a.d 0,15 mg/kg)

ANALGESIQUE & ANTIHYPERALGESIQUE

- **Sédation associée à un geste douloureux**
- **Analgésie** (Douleur (EVA>40) malgré analgésie multimodale (paracétamol, +/- AINS, +/- antalgique niveau 2, +/-ALR, + opioïde niveau 3 à dose thérapeutique c.a.d 0,15 mg/kg)

ASSOCIATION Kétamine et autres antalgiques

paracétamol	néfopam	tramadol	AINS	lidocaïne	gabapentine
faiblement additive	kétamine ≥ néfopam	additive ou synergique	association compatible	faiblement additive	synergique

BLOOD, BONE MARROW AND LYMPHATICS: EDITED BY CHRISTOPHER DALLEY

Ketamine and lidocaine infusions decrease opioid consumption during vaso-occlusive crisis in adolescents with sickle cell disease

Puri, Latika^a; Morgan, Kyle J.^b; Anghelescu, Doralina L.^b

Les patients non chirurgicaux qui présentent une exacerbation de douleurs aiguës ou chroniques, telles que des crises vaso-occlusives liées à la drépanocytose, peuvent également être soulagés par la kétamine.

ANALGESIQUE & ANTIHYPERALGESIQUE

- **Sédation associée à un geste douloureux**
- **Analgesie** (Douleur (EVA>40) malgré analgésie multimodale (paracétamol, +/- AINS, +/- antalgique niveau 2, +/-ALR, + opioïde niveau 3 à dose thérapeutique c.a.d 0,15 mg/kg)
- **Induction anesthésique**
 - Co-antalgique (co-hypnotique)
 - Prévient la douleur induite par le Propofol
- **Analgesie préemptive** (avant l'agression chirurgicale)
- **Analgesie postopératoire immédiate**
 - L'épargne morphinique est plus importante quand la kétamine est administrée dans les chirurgies majeures douloureuses telles que les chirurgies thoracique et sus mesocolique
 - Effet non significatif dans les chirurgies peu douloureuses (<4/ 10 à l'EVA), et la chirurgie de la tête et du cou

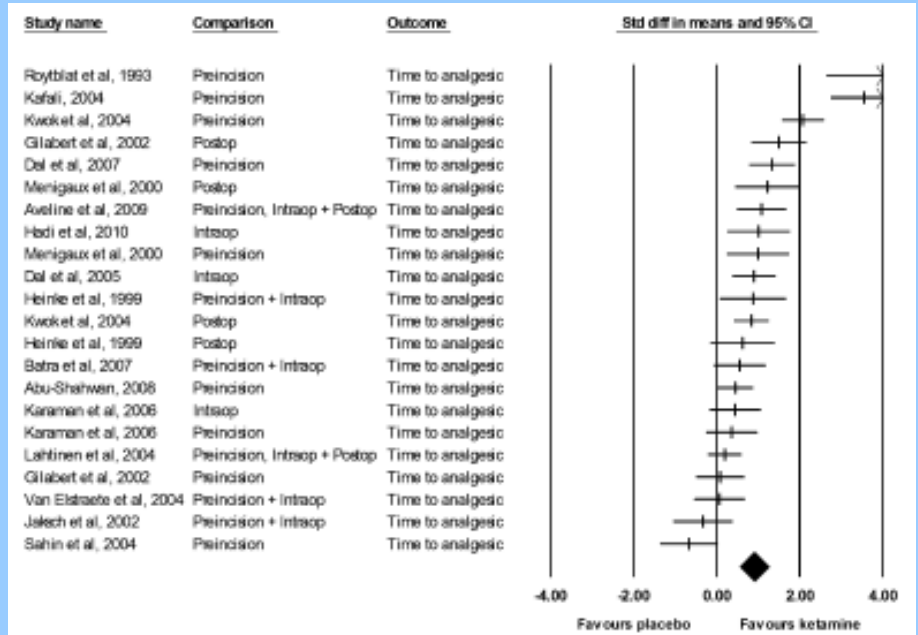
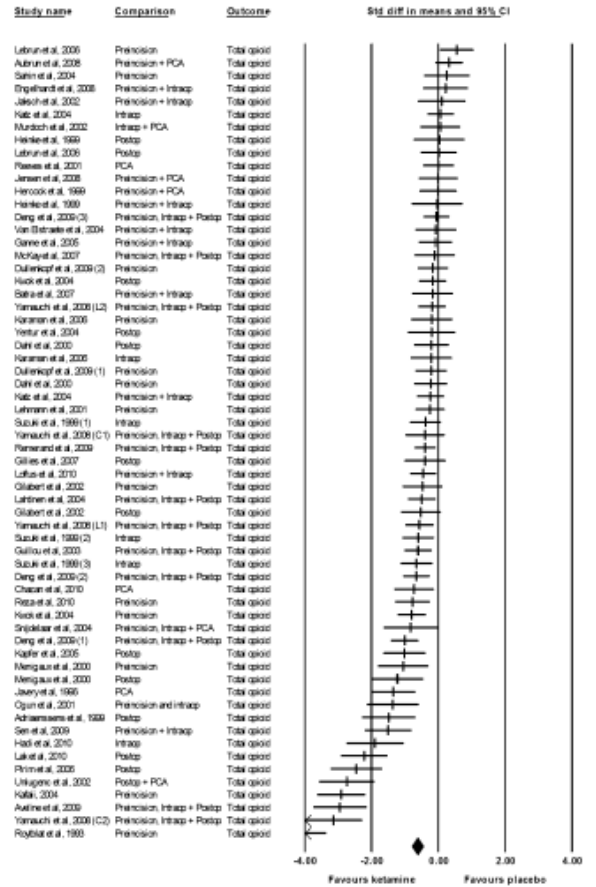
REPORTS OF ORIGINAL INVESTIGATIONS

A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia

Revue méthodique de l'utilisation de la kétamine intraveineuse pour l'analgésie postopératoire

Kevin Laskowski, MD · Alena Stirling, MD ·
 William P. McKay, MD · Hyun J. Lim, MD

Fig. 2 Forest plot of core meta-analysis (postoperative opioid consumption).



Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire[☆]

Frédéric Aubrun¹, Karine Nouette Gaulain², Dominique Fletcher³, Anissa Belbachir⁴, Hélène Beloeil⁵, Michel Carles⁶, Philippe Cuvillon⁷, Christophe Dadure⁸, Gilles Lebuffe⁹, Emmanuel Marret¹⁰, Valéria Martinez³, Michel Olivier¹¹, Nadia Sabourdin¹², Paul Zetlaoui¹³, Société française d'anesthésie et de réanimation

Faut-il administrer de la kétamine à faible dose à tous les patients pendant la chirurgie ? À quelle dose ? Quand l'administrer (avant l'incision ou avant l'induction) ? Faut-il poursuivre la kétamine en postopératoire, et si oui, pour quels patients ?

R3.8 – En peropératoire, l'administration de faible dose de kétamine chez un patient sous anesthésie générale est recommandée dans les deux situations suivantes : (a) chirurgie à risque de **douleur aiguë intense ou pourvoyeuse de DCPC** ; (b) **patients vulnérables à la douleur** en particulier patients sous opioïdes au long cours ou présentant une toxicomanie aux opiacés. G1+, Accord fort.

OPEN

Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists

Eric S. Schwenk, MD, Eugene R. Viscusi, MD,* Asokumar Buvanendran, MD,† Robert W. Hurley, MD, PhD,‡
Ajay D. Wasan, MD, MSc,§ Samer Narouze, MD, PhD,|| Anuj Bhatia, MD, MBBS,** Fred N. Davis, MD,††
William M. Hooten, MD,‡‡ and Steven P. Cohen, MD§§*

Overall, we conclude that subanesthetic ketamine infusions should be considered for patients undergoing painful surgery (grade B recommendation, moderate level of certainty).

Ketamine may be considered for opioid-dependent or opioid-tolerant patients undergoing surgery (grade B recommen-

...). Because evidence is limited to case reports and series as well as the clinical experience of the committee, ketamine may be considered for opioid-dependent or opioid-tolerant patients with acute or chronic sickle cell pain (grade C recommendation, low level of cer-

...tainty). For patients with sleep apnea, ketamine may be considered as an adjunct to limit opioids (grade C recommendation, low level of certainty).

Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults (Review)

Brinck ECV, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, Kontinen V

Zakine 2008). Of these, 1342 participants received ketamine while

Summary table A: postoperative opioid consumption 0 to 24 hours and 0 to 48 hours (data for all studies and by type of surgery)

Surgery	Studies	Participants	Morphine equivalents (mg) MD (95% CI)
Opioid consumption at 0-24 hours			
All studies	65	4004	-7.6 (-8.9 to -6.4)
Thoracotomy	4	421	-5.8 (-10.3 to -1.4)
Major orthopaedic	10	797	-19.7 (-28.6 to -10.2)
Major abdominal	16	1029	-10.3 (-13.8 to -6.8)
Total abdominal hysterectomy	9	511	-5.2 (-10.8 to 0.4)
Laparoscopic procedures	4	199	-2.7 (-6.2 to 0.8)
Opioid consumption at 0-48 hours			
All studies	37	2449	-12.6 (-15.1 to -10.2)
Thoracotomy	3	191	-12.5 (-18.3 to -6.7)
Major orthopaedic	9	557	-18.7 (-27.5 to -9.9)

Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults (Review)

Brinck ECV, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, Kontinen V

Zakine 2008). Of these, 1342 participants received ketamine while

Summary table A: postoperative opioid consumption 0 to 24 hours and 0 to 48 hours (data for all studies and by type of surgery)

Surgery	Studies	Participants	Morphine equivalents (mg) MD (95% CI)
Opioid consumption at 0-24 hours			
All studies	65	4004	-7.6 (-8.9 to -6.4)
Thoracotomy	4	421	-5.8 (-10.3 to -1.4)

Major abdominal	10	704	-14.3 (-21.2 to -7.5)
Total abdominal hysterectomy	5	378	-15.3 (-33.2 to 2.6)
Laparoscopic procedures	2	85	-4.5 (-12.2 to 3.3)

All studies	37	2449	-12.6 (-15.1 to -10.2)
Thoracotomy	3	191	-12.5 (-18.3 to -6.7)
Major orthopaedic	9	557	-18.7 (-27.5 to -9.9)

ANALGESIQUE & ANTIHYPERALGESIQUE

- **Sédation associée à un geste douloureux**
- **Analgésie** (Douleur (EVA>40) malgré analgésie multimodale (paracétamol, +/- AINS, +/- antalgique niveau 2, +/-ALR, + opioïde niveau 3 à dose thérapeutique c.a.d 0,15 mg/kg)
- **Induction anesthésique**
 - Co-antalgique (co-hypnotique)
 - Prévient la douleur induite par le Propofol
- **Analgésie préemptive** (avant l'agression chirurgicale)
- **Analgésie postopératoire immédiate**
 - L'épargne morphinique est plus importante quand la kétamine est administrée dans les chirurgies majeurs douloureuses tels que la chirurgie thoracique et sus mesocolique
 - nulle et non significative dans les chirurgies peu douloureuses (<4/ 10 à l'EVA), et la chirurgie de la tête et du cou
- **Prévention de l'hyperalgésie**

'Balanced analgesia' in the perioperative period: is there a place for ketamine?

Marc De Kock*, Patricia Lavand'homme, Hilde Waterloos

Department of Anesthesiology, University of Louvain, St. Luc Hospital, Avenue Hippocrate 10-1821, 1200 Brussels, Belgium

Received 27 November 2000; received in revised form 16 January 2001; accepted 18 January 2001

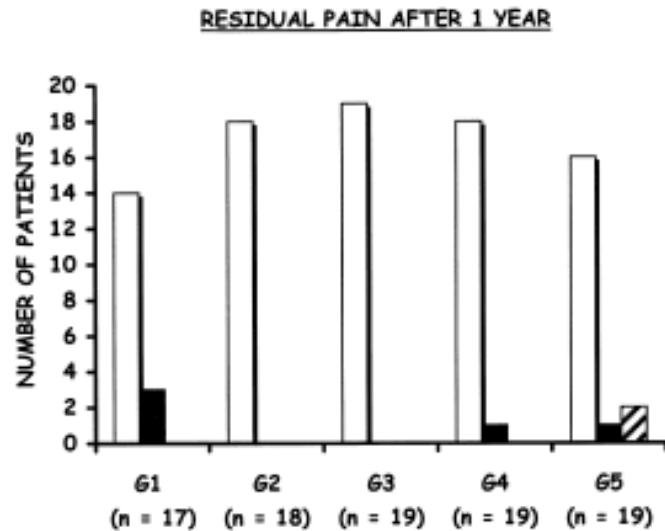
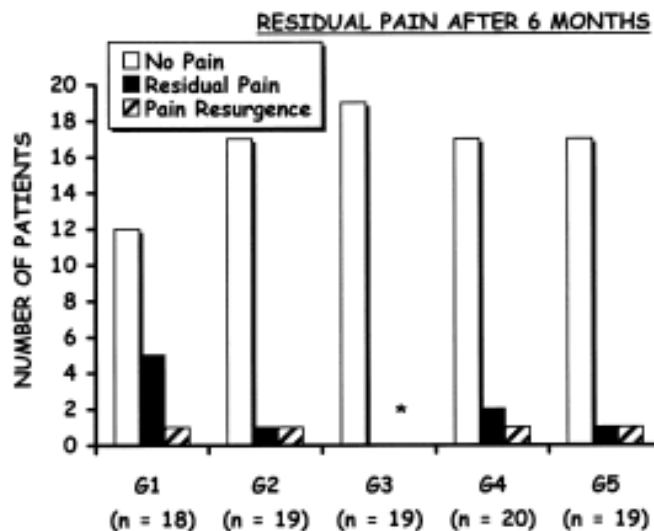
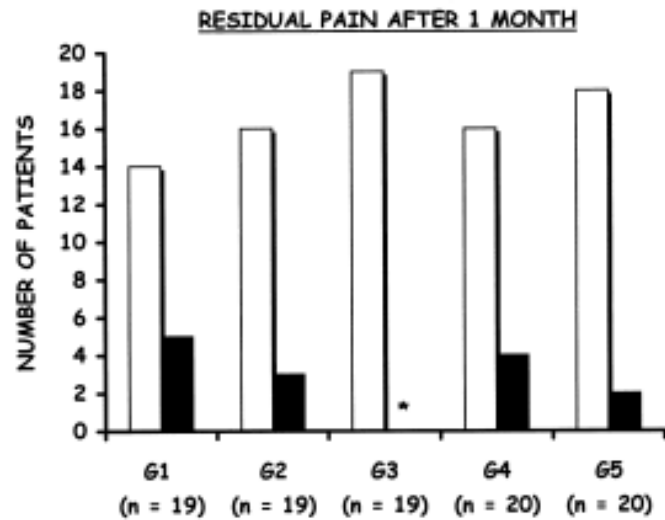
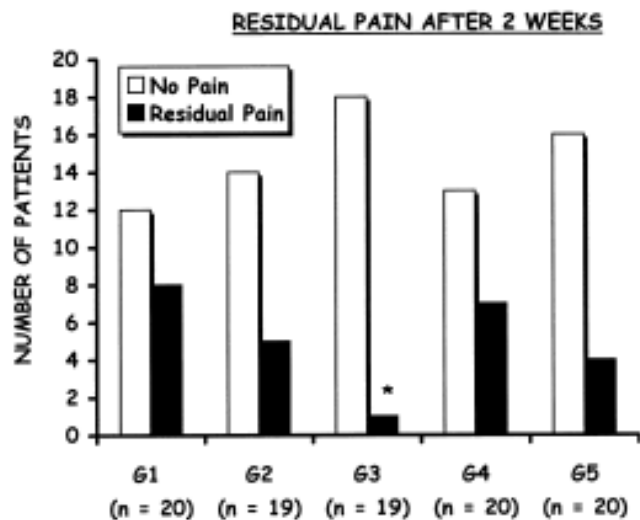
PAIN

RCT

100 patients

Anesthésie combinée (AG + APD) pour une chirurgie carcinologique rectale

- groupe 1: pas de kétamine
- groupe 2 : kétamine IV : bolus de 0,25 mg.kg⁻¹ puis perfusion de 0,125 mg.kg⁻¹.h⁻¹
- groupe 3 : kétamine IV : bolus de 0,5 mg.kg⁻¹ puis 0,25 mg.kg⁻¹.h⁻¹
- groupe 4 : kétamine péridurale : 0,25 mg.kg⁻¹ puis 0,125 mg.kg⁻¹.h⁻¹
- groupe 5 : kétamine péridurale : 0,5 mg.kg⁻¹ puis 0,25 mg.kg⁻¹.h⁻¹



G1 = CONTROL
 G2 = LOW DOSE KETAMINE IV
 G3 = HIGH DOSE KETAMINE IV
 G4 = LOW DOSE KETAMINE EPI
 G5 = HIGH DOSE KETAMINE EPI

Livre Blanc de la Douleur

La douleur postopératoire et sa chronicisation



L'organisation de l'ensemble du parcours patient permet la prévention de DCPC. La prise en charge commence en préopératoire par la recherche des facteurs de risque. Elle se poursuit au bloc opératoire par une analgésie multimodale où l'ALR et la **kétamine** prennent une place de **choix dans la prévention de la chronicisation.**

Nature de l'intervention	DCPC	Douleurs sévères	Nombre d'interventions
Amputation de membre	30 à 85%	5 à 10%	-
Prothèse totale de genou	13 à 44%	15%	723 086
Césarienne	6 à 55%	5 à 10%	1 142 680
Cholécystectomie	3 à 50%	-	300 245
Craniotomie	0 à 65%	25%	-
Prothèse totale hanche	27%	6%	487 625
Cure hernie inguinale	5 à 63%	2 à 4%	-
Laminectomie + arthrodèse rachidienne	10 à 40%	4 à 6%	564 911
Mastectomie	11 à 57%	5 à 10%	-
Pontage aorto-coronarien	30 à 50%	5 à 10%	160 240
Thoracotomie	5 à 65%	10%	-

Tableau 2 : Incidence des DCPC, d'après Glare et al [7] (2019)

OPEN

Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists

Eric S. Schwenk, MD,* Eugene R. Viscusi, MD,* Asokumar Buvanendran, MD,† Robert W. Hurley, MD, PhD,‡
Ajay D. Wasan, MD, MSc,§ Samer Narouze, MD, PhD,|| Anuj Bhatia, MD, MBBS,** Fred N. Davis, MD,††
William M. Hooten, MD,‡‡ and Steven P. Cohen, MD§§

TABLE 5. Relative **Contraindications** to Ketamine Use for Acute Pain

Contraindication	Supporting Studies (Authors and Year)	Level of Evidence
Cardiovascular Severe cardiovascular disease or poorly controlled hypertension	Loftus et al ¹³ (2010); Schwartzman et al ⁵³ (2009); Sigtermans et al ⁵⁴ (2009); Subramaniam et al ¹⁵ (2011)	Grade C with a moderate degree of certainty
Central Nervous System Elevated intracranial pressure	Cohen et al ⁵⁰ (2015); Schwartzman et al ⁵³ (2009); Sigtermans et al ⁵⁴ (2009); Subramaniam et al ¹⁵ (2011); Zeiler et al ⁵¹ (2014)	Grade C with a low level of certainty
Elevated intraocular pressure	Drayna et al ⁵² (2012); Loftus et al ¹³ (2010); Schwartzman et al ⁵³ (2009); Subramaniam et al ¹⁵ (2011)	Grade C with a low level of certainty
Hepatic Moderate or severe hepatic dysfunction (cirrhosis)	Noppers et al ⁵⁷ (2011); Schwartzman et al ⁵³ (2009); Sigtermans et al ⁵⁴ (2009); Subramaniam et al ¹⁵ (2011)	Grade C with a moderate degree of certainty for severe disease and low level for moderate disease
Psychiatric Psychosis	Barreveld et al ¹⁷ (2013); Loftus et al ¹³ (2010); Sigtermans et al ⁵⁴ (2009); Subramaniam et al ¹⁵ (2011)	Grade B with a moderate degree of certainty
Other Pregnancy	Barreveld et al ¹⁷ (2013); Loftus et al ¹³ (2010); Subramaniam et al ¹⁵ (2011)	Grade B with a moderate degree of certainty

- Recherche de contre-indications :
 - hypersensibilité à l'un des composants du produit (kétamine chlorhydrate, chlorobutanol)
 - maladie hypertensive décompensée
 - porphyrie
 - grossesse

- Balance bénéfice risques en cas :
 - hypertension intracrânienne
 - insuffisance coronarienne aigue ou grave
 - insuffisance cardiaque sévère
 - schizophrénie

OPEN

Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists

Eric S. Schwenk, MD, Eugene R. Viscusi, MD,* Asokumar Buvanendran, MD,† Robert W. Hurley, MD, PhD,‡
Ajay D. Wasan, MD, MSc,§ Samer Narouze, MD, PhD,|| Anuj Bhatia, MD, MBBS,** Fred N. Davis, MD,††
William M. Hooten, MD,‡‡ and Steven P. Cohen, MD§§*

Therefore, we recommend that ketamine bolus doses do not exceed 0.35 mg/kg, and infusions for acute pain generally do not exceed 1 mg/kg per hour in settings without intensive monitoring, but we also acknowledge that individual pharmacokinetic and pharmacodynamic differences, as well as other

Overall, we conclude that moderate evidence supports use of subanesthetic IV ketamine bolus doses (up to 0.35 mg/kg) and infusions (up to 1 mg/kg per hour) as adjuncts to opioids for perioperative analgesia (grade B recommendation, moderate level of certainty).

Kétamine : hypnotique, analgésique et anti-hyperalgésique

Georges Mion

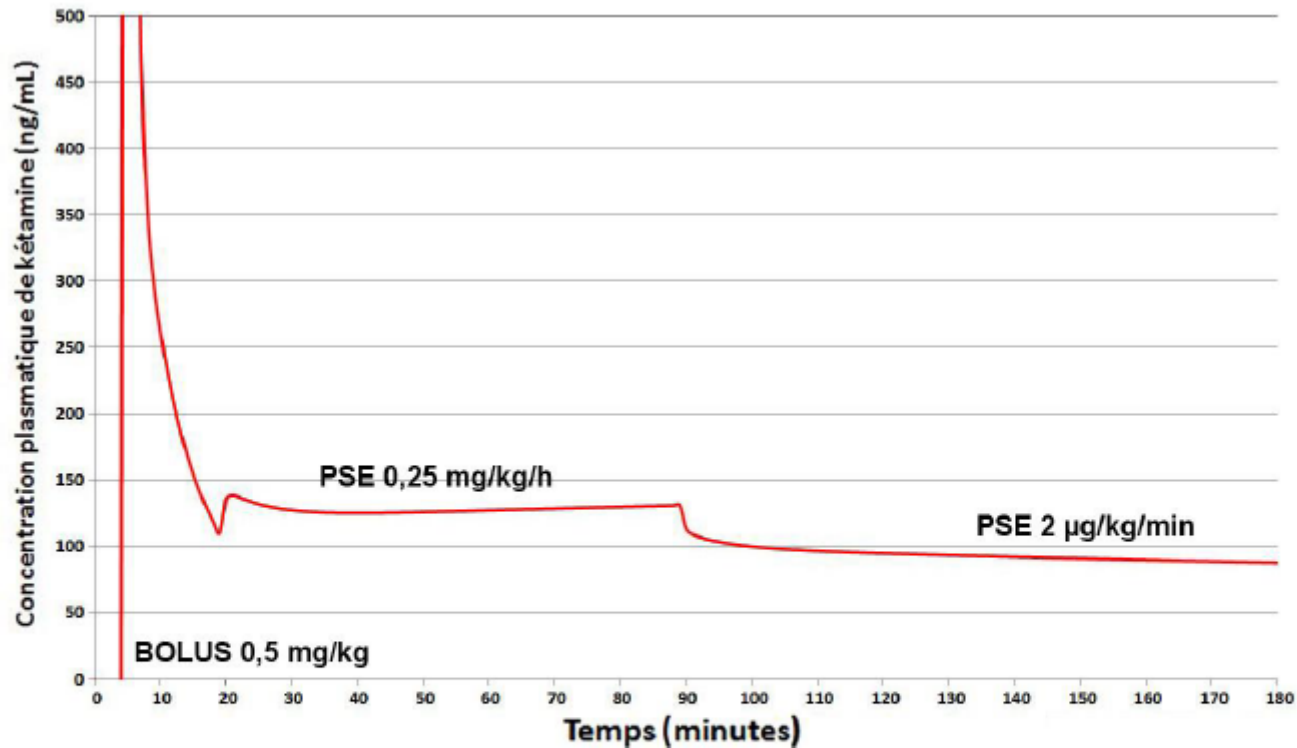


Figure 5. Schéma préventif pour une chirurgie lourde : le patient a reçu un bolus de $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ en début d'anesthésie, puis une perfusion de $0,25 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ pendant la chirurgie, enfin une perfusion de $2 \text{ µg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ soit $0,12 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ pendant 24 heures. La concentration au réveil s'établit aux alentours de 100 ng.ml^{-1} (simulation réalisée à l'aide du logiciel Rugloop II[©] (modèle de Domino), Demed, Temse, Belgique).



Bolus et entretien en POIDS AJUSTE

UTILISATION HORS AMM

- **Sédation en réanimation**
 - la kétamine peut être utile dans l'optique de **diminuer la tolérance aux morphiniques** et le risque de **syndrome de sevrage** à l'arrêt de la sédation
 - effets bénéfiques sur la modulation de l'inflammation, la stabilité hémodynamique, notamment cérébrale, et le respect du transit digestif par rapport à une sédation à base de morphiniques

UTILISATION HORS AMM

- **Sédation en réanimation**
 - la kétamine peut être utile dans l'optique de **diminuer la tolérance aux morphiniques** et le risque de **syndrome de sevrage** à l'arrêt de la sédation
 - effets bénéfiques sur la modulation de l'inflammation, la stabilité hémodynamique, notamment cérébrale, et le respect du transit digestif par rapport à une sédation à base de morphiniques
- **Douleurs chroniques réfractaires**

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE



Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte

Modalités d'utilisation, notamment hors-AMM, de certains médicaments :

2010

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Antalgie des douleurs rebelles et
pratiques sédatives chez l'adulte :
prise en charge médicamenteuse en
situations palliatives jusqu'en fin de
vie

Méthode Recommandations pour la pratique clinique



2020

Douleur rebelle

La kétamine peut être utilisée dans les douleurs réfractaires mixtes en association à un traitement opioïde lorsque celui-ci est insuffisant ou mal toléré (l'ajout de kétamine permettant de réduire les doses d'opioïdes) (Grade C).

▪ Voie intraveineuse

Il est préconisé de débiter à une posologie faible à visée antalgique, en initiant le traitement à la posologie de 0,5 mg/kg/j en perfusion IV continue (Grade C). Cette perfusion IV continue sera adaptée toutes les 24 heures par paliers de 0,25 mg/kg/j (Accord professionnel).

Dans le cadre des douleurs rebelles, le traitement par kétamine doit être initié par une équipe hospitalière spécialisée dans la prise en charge de la douleur ou de soins palliatifs et formée à son utilisation. Après stabilisation, le traitement peut être poursuivi à domicile avec la pose d'une PCA aux conditions suivantes :

- collaboration avec le médecin traitant éventuellement dans le cadre d'une HAD ou d'un réseau de soins palliatifs,
- formation du médecin traitant et du personnel infirmier,
- protocollisation des actes réalisés et de la conduite à tenir en cas d'urgence,
- nécessité d'un suivi régulier en lien étroit avec l'équipe qui a initié le traitement,
- information donnée aux patients.

La kétamine peut être administrée de façon discontinue en raison d'un possible effet rémanant.

Surveillance

Une surveillance horaire pendant 2 heures à chaque changement de posologie puis toutes les 4 heures devra être réalisée, afin de détecter une efficacité (la survenue d'un effet antalgique pouvant survenir au bout de 2 heures) ou une intolérance à la kétamine et/ou aux opioïdes (recherche d'effets psychodysléptiques, somnolence, surveillance de la tension artérielle et mesure de la fréquence respiratoire).

Si l'antalgie obtenue est satisfaisante, les doses d'opioïdes peuvent être diminuées.

Devant la survenue de somnolence et de diminution de la fréquence respiratoire, les doses opioïdes devront être adaptées.

- **1/3** malades sont **soulagés durablement** (jusqu'à 3 voire 6 mois après l'arrêt du traitement)
 - 1/3 de façon fugace (uniquement pendant le traitement)
 - 1/3 non-répondeurs
-
- La kétamine atténue somnolence, constipation, nausées et troubles respiratoires liés à la morphine
-
- Attention, prise répétée = risque
 - Pharmacodépendance
 - Complications hépatobiliaires (hépatite cholestatique)
 - Complications uro-néphrologiques (cystite interstitielle)
 - Effets cognitifs

UTILISATION HORS AMM

- **Antidépresseur**

- Hypothèse monoaminergique de la dépression → dépression en lien avec des anomalies des neurotransmissions sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique
- En modulant le métabolisme du glutamate, la kétamine stimulerait des systèmes neurotrophiques et entraînerait une neuroplasticité cérébrale accrue.

UTILISATION HORS AMM

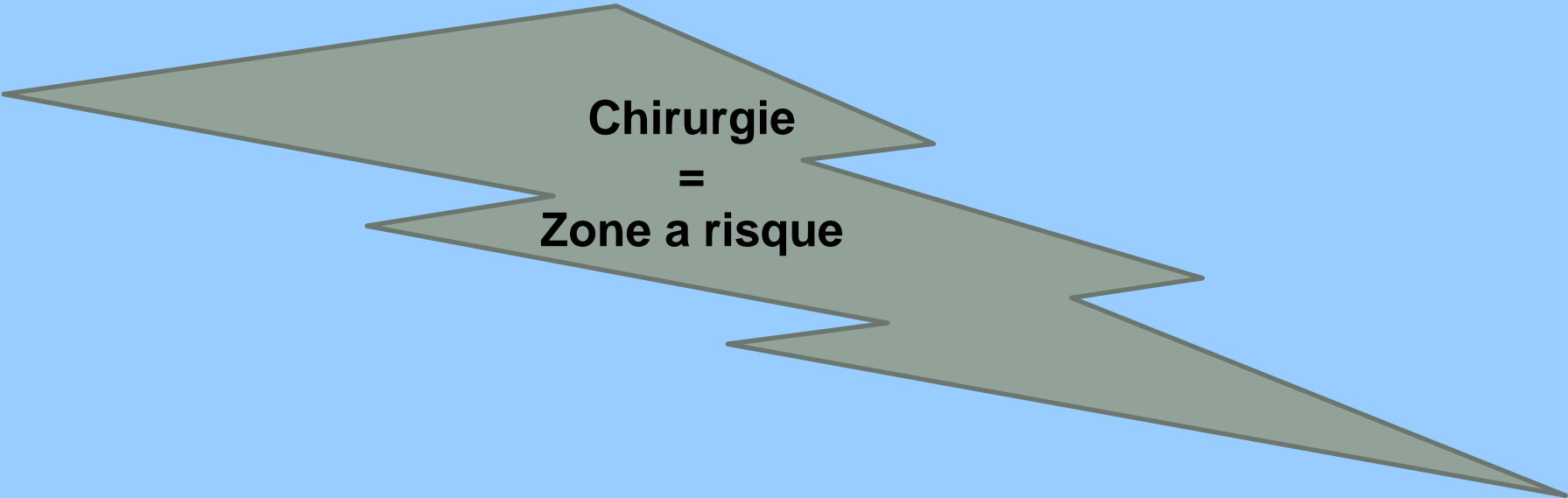
- **Antidépresseur**

- Hypothèse monoaminergique de la dépression → dépression en lien avec des anomalies des neurotransmissions sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique
- En modulant le métabolisme du glutamate, la kétamine stimulerait des systèmes neurotrophiques et entraînerait une neuroplasticité cérébrale accrue.
- Propriétés **antidépessives et suicidolytiques**
 - action antidépessive rapide mais de durée transitoire à dose sub-anesthésique, avec des effets secondaires (dissociatifs et cardiaques) bénins.
 - action spécifique et rapide sur les idées suicidaires

KÉTAMINE ET CANCER

2023: RETOUR SUR LA KETAMINE





**Chirurgie
=
Zone a risque**

Chirurgie
=
Zone a risque

Chirurgie

Stress

Inflammation

Douleur

Anesthésie

Autres

**Chirurgie
=
Zone a risque**

Chirurgie

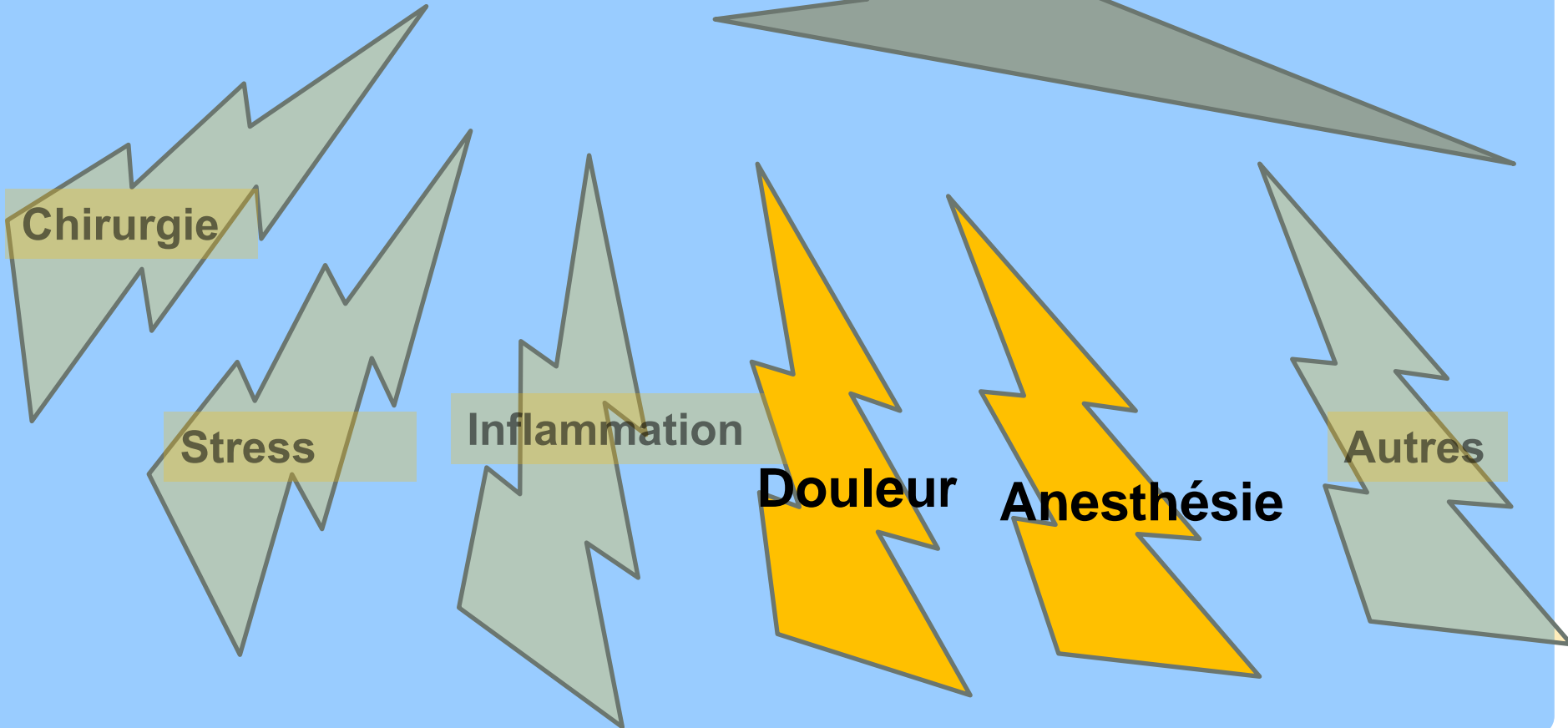
Stress

Inflammation

Douleur

Anesthésie

Autres



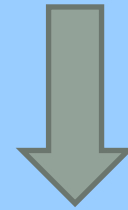
PERIODE PERIOPERATOIRE



IMMUNOSUPPRESSION

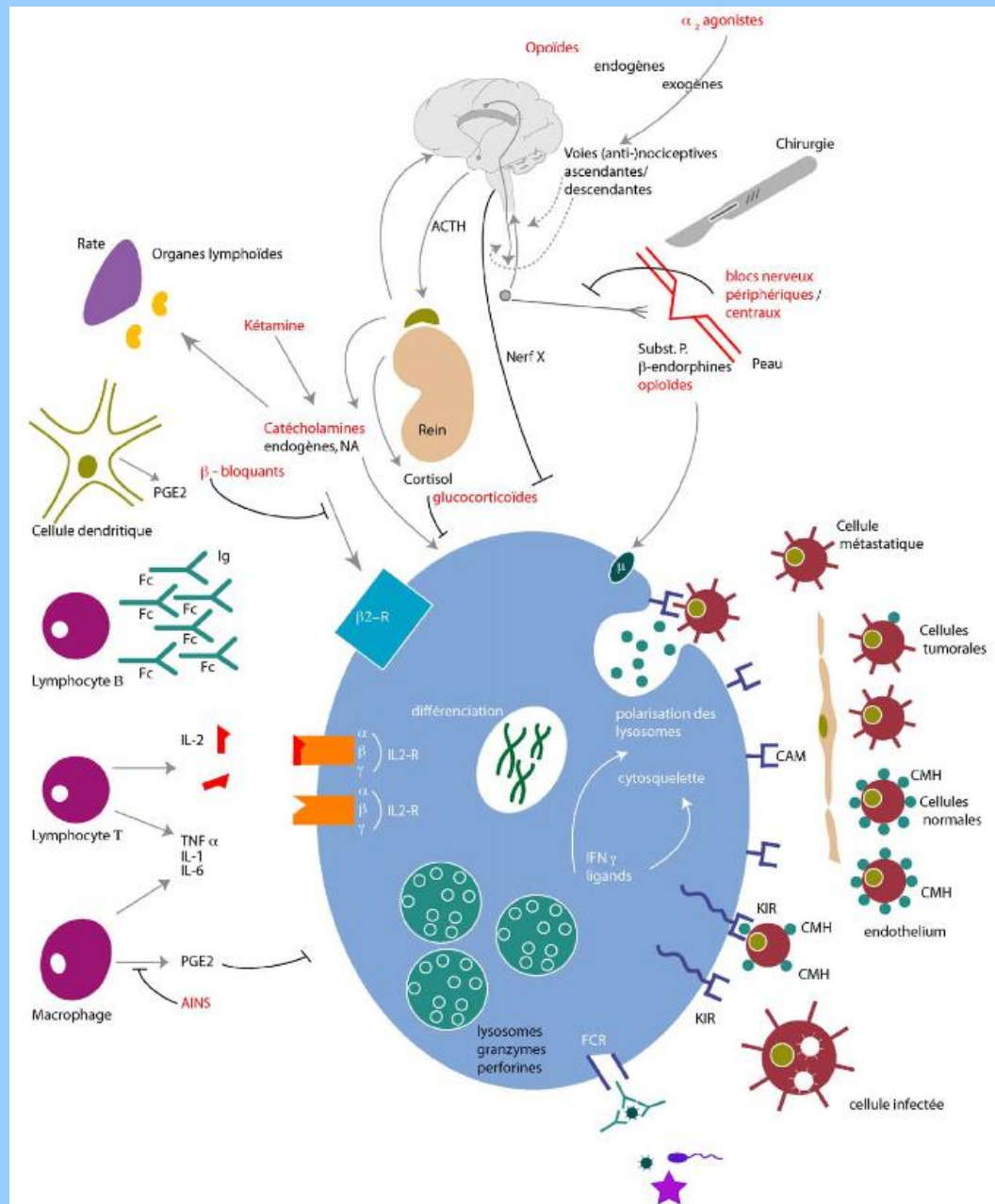
Forget P. AFAR 2009

DOULEUR



IMMUNOSUPPRESSION

Page GG et Al. Pain 2001



D'après Forget et Al. AFAR 2009

NATURAL KILLER (NK) CELL FUNCTION IS A STRONG PROGNOSTIC FACTOR IN COLORECTAL CARCINOMA PATIENTS TREATED WITH THE MONOCLONAL ANTIBODY 17-1A

Maria LILJEFORS^{1,2}, Bo NILSSON³, Anna-Lena HJELM SKOG^{1,2}, Peter RAGNHAMMAR¹, Håkan MELLSTEDT^{1,2*} and Jan-Erik FRÖDIN^{1,2}

¹*Department of Oncology (Radiumhemmet), Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden*

²*Immune and Gene Therapy Laboratory, Cancer Centre Karolinska, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden*

³*Department for Cancer Epidemiology, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden*

TABLE VI – STEPWISE MULTIVARIATE OVERALL SURVIVAL ANALYSIS (COX PROPORTIONAL HAZARDS MODEL)¹

Factor	Relative hazard (RH)	95% confidence interval	<i>p</i> value (Wald's test)
High NK cell activity ²	0.48	0.27–0.87	0.016
Calendar year ³	0.90	0.82–0.99	0.037

¹Competing non-significant factors: gender, age, carcinoembryonic antigen (CEA) level, site of metastases and number of metastatic sites–

²Cytotoxic activity above the median K562 value of all patients–

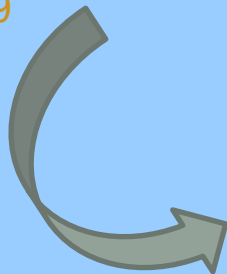
³Coding: 1986 = 1, . . . , 1998 = 13.

PERIODE PERIOPERATOIRE



IMMUNOSUPPRESSION

Forget P. AFAR 2009



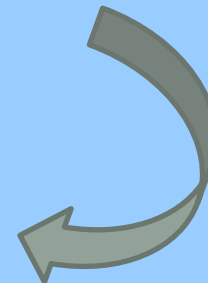
**FACTEUR
PRONOSTIQUE**

DOULEUR



IMMUNOSUPPRESSION

Page GG et Al. Pain 2001



KÉTAMINE ET IMMUNITÉ ?

Suppression of Natural Killer Cell Activity and Promotion of Tumor Metastasis by Ketamine, Thiopental, and Halothane, but Not by Propofol: Mediating Mechanisms and Prophylactic Measures

Rivka Melamed, MSc*, Shahar Bar-Yosef, MD†, Guy Shakhar, PhD*, Keren Shakhar, MA*, and Shamgar Ben-Eliyahu, PhD*

*Neuroimmunology Research Unit, Department of Psychology, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; and †Department of Anesthesiology, Rabin Medical Center-Beilinson Campus, Petach Tikva, affiliated with the Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Anesth Analg 2003;97:1331–9

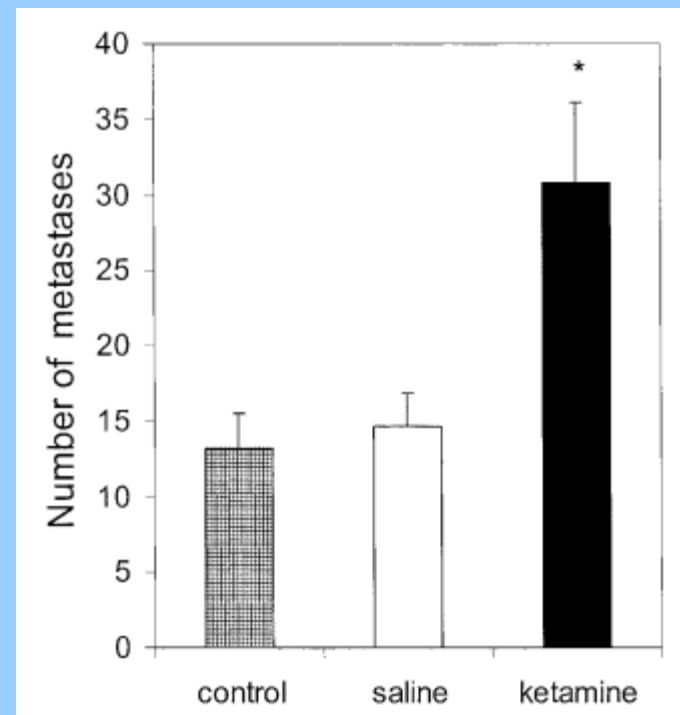
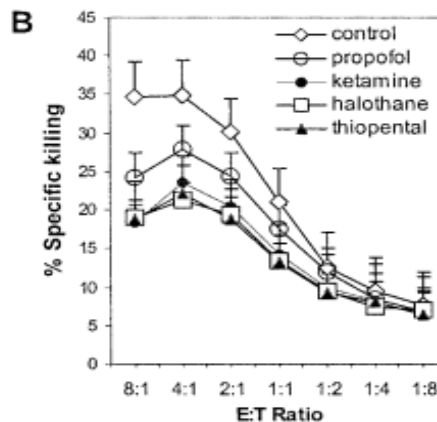
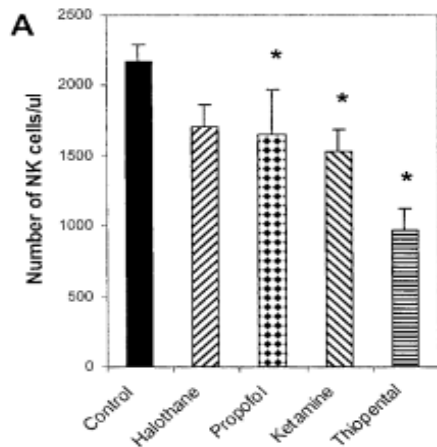
Etude in vitro sur 344 rats

Suppression of Natural Killer Cell Activity and Promotion of Tumor Metastasis by Ketamine, Thiopental, and Halothane, but Not by Propofol: Mediating Mechanisms and Prophylactic Measures

Rivka Melamed, MSc*, Shahar Bar-Yosef, MD†, Guy Shakhar, PhD*, Keren Shakhar, MA*, and Shamgar Ben-Eliyahu, PhD*

*Neuroimmunology Research Unit, Department of Psychology, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; and †Department of Anesthesiology, Rabin Medical Center-Beilinson Campus, Petach Tikva, affiliated with the Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Anesth Analg 2003;97:1331-9

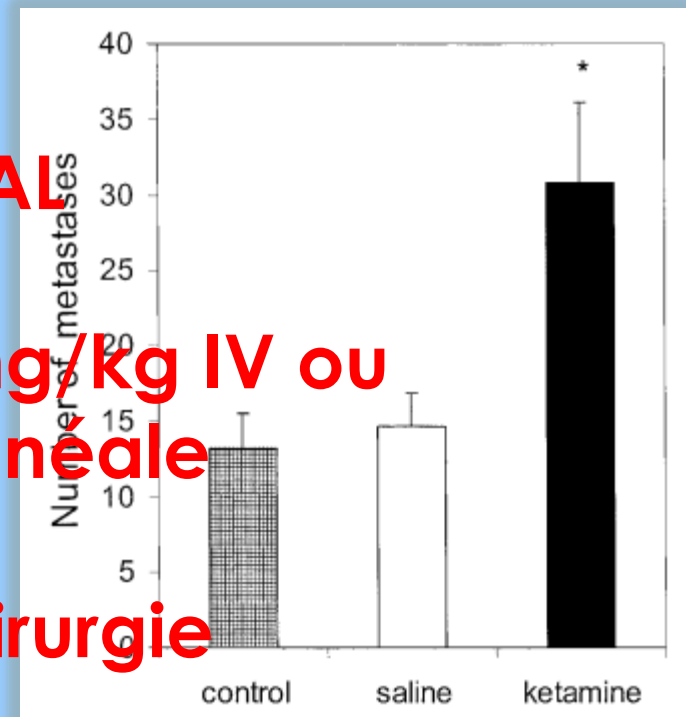
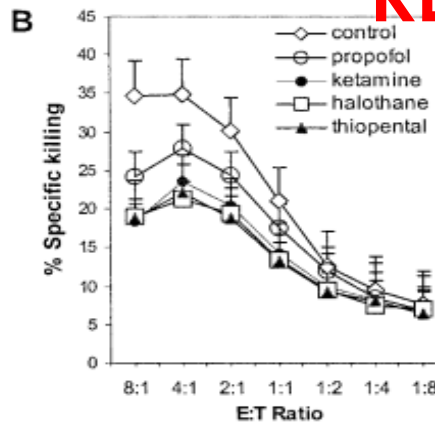
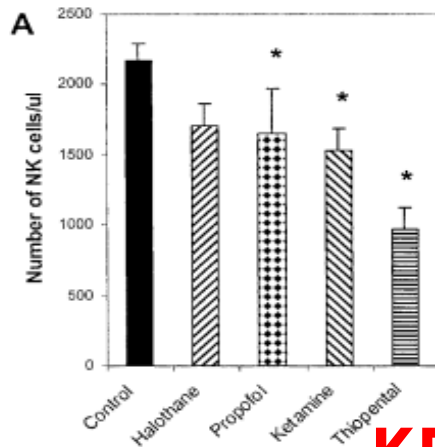


Suppression of Natural Killer Cell Activity and Promotion of Tumor Metastasis by Ketamine, Thiopental, and Halothane, but Not by Propofol: Mediating Mechanisms and Prophylactic Measures

Rivka Melamed, MSc*, Shahar Bar-Yosef, MD†, Guy Shakhar, PhD*, Keren Shakhar, MA*, and Shamgar Ben-Eliyahu, PhD*

*Neuroimmunology Research Unit, Department of Psychology, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; and †Department of Anesthesiology, Rabin Medical Center-Beilinson Campus, Petach Tikva, affiliated with the Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Anesth Analg 2003;97:1331-9



ANIMAL
KETAMINE 80 mg/kg IV ou
intrapéritonéale
Pas de chirurgie

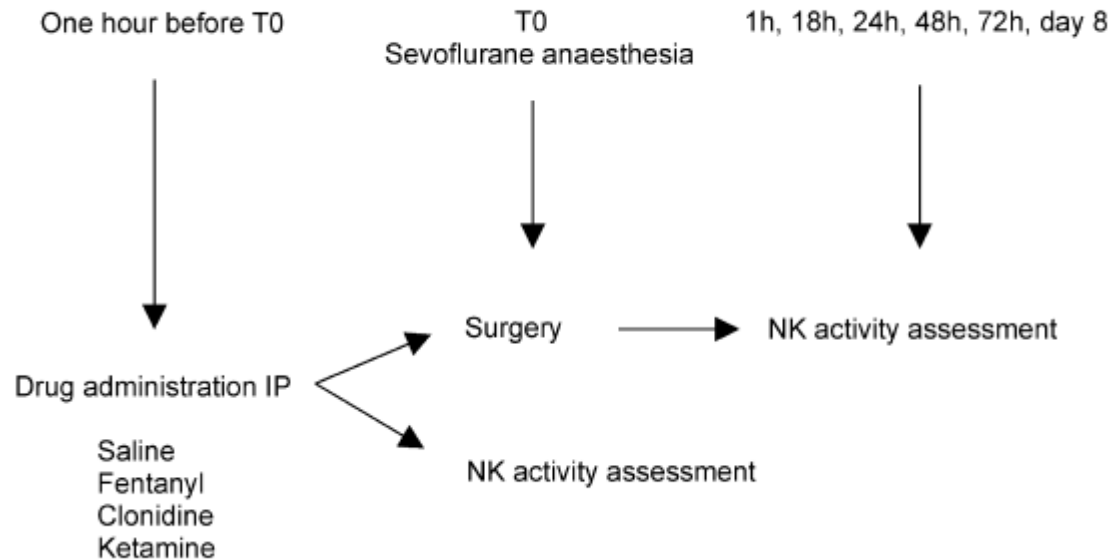
Does analgesia and condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, ketamine and clonidine on natural killer activity at different ages

Patrice Forget, Valérie Collet, Patricia Lavand'homme and Marc De Kock

Eur J Anaesthesiol 2010;27:233–240

Rats subissant une anesthésie (laparotomie ou anesthésie seule)
7 rats / groupe

Experiment 1. NK activity (ex vivo) in young animals



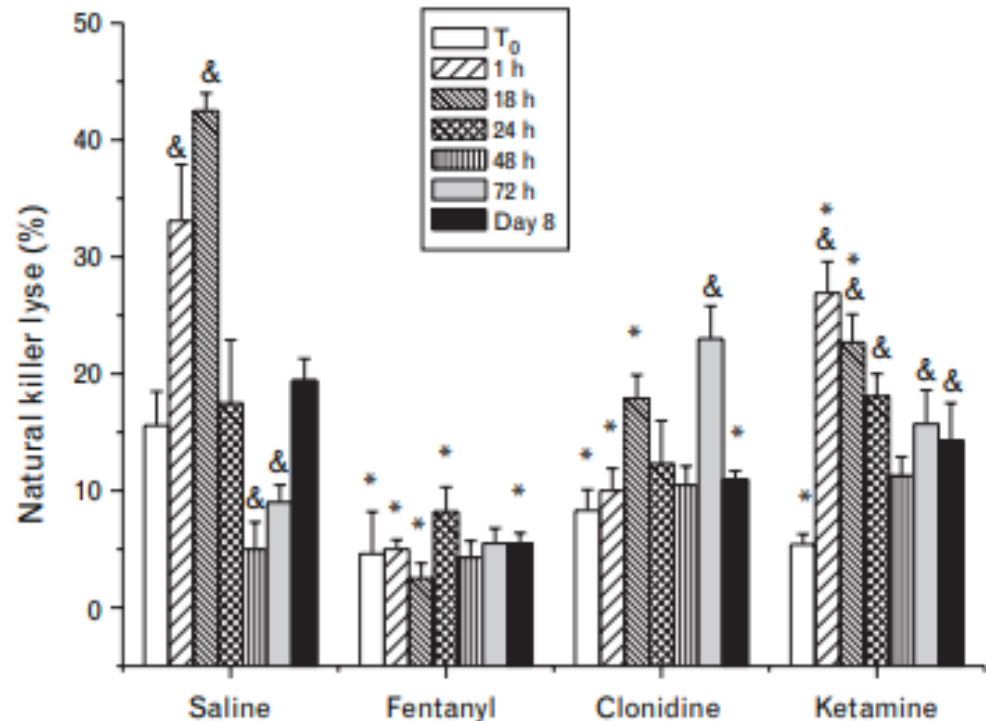
Does analgesia and condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, ketamine and clonidine on natural killer activity at different ages

Patrice Forget, Valérie Collet, Patricia Lavand'homme and Marc De Kock

Eur J Anaesthesiol 2010;27:233–240

Rats subissant une laparotomie
7 rats / groupe

Fig. 2

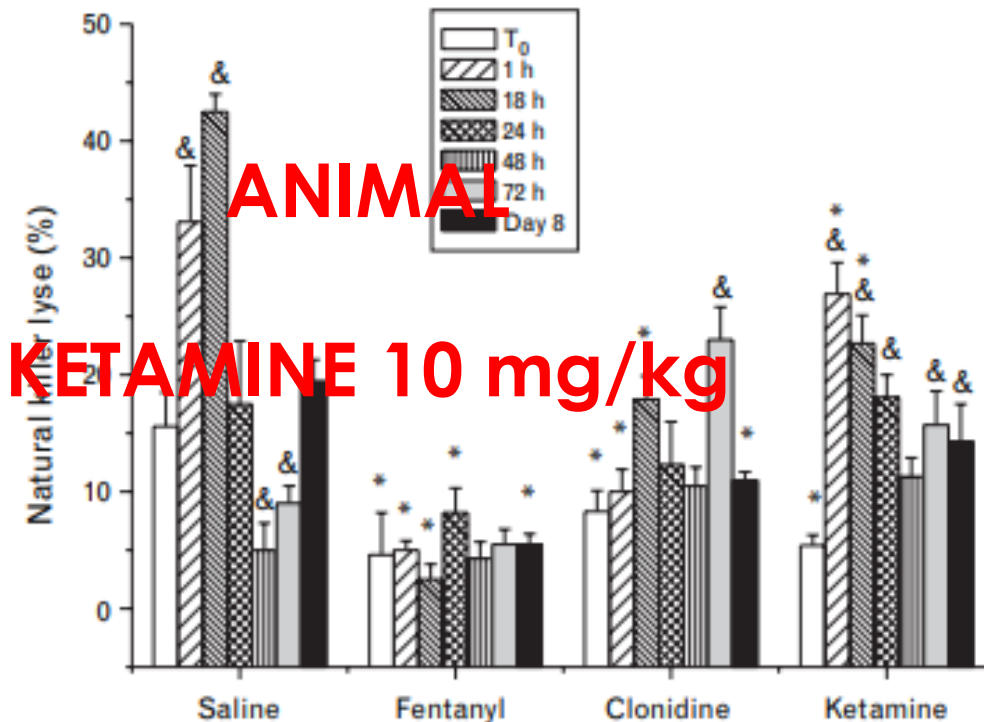


Does analgesia and condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, ketamine and clonidine on natural killer activity at different ages

Patrice Forget, Valérie Collet, Patricia Lavand'homme and Marc De Kock

Eur J Anaesthesiol 2010;27:233–240

Fig. 2



ANIMAL
KETAMINE 10 mg/kg

Et dans notre patientèle humaine malade
avec indication opératoire ??

Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period

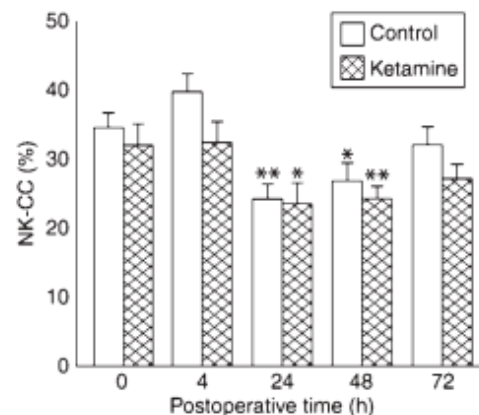
B. Beilin^{1*}, Y. Rusabrov², Y. Shapira², L. Roytblat², L. Greemberg²,
I. Z. Yardeni¹ and H. Bessler³

British Journal of Anaesthesia 99 (4): 522–7 (2007)

RCT (17 KETA + et 19 KETA -)

Table 2 Cytokine production by PBMCs from patients in the two groups. * $P < 0.01$, ** $P < 0.05$ (statistically significant different from the values before operation). [†]Statistically significant different from the values in the control group at the same amount of time after operation

Cytokine (mg ml ⁻¹)	Controls					Ketamine				
	Before operation	Hours after operation				Before operation	Hours after operation			
		4	24	48	72		4	24	48	72
IL-1 β	6.6 (0.3)	7.9 (0.8)	8.5 (0.7)*	8.3 (0.8)**	8.1 (0.9)**	6.6 (0.5)	8.2 (0.8)	8.9 (0.6)*	9.2 (0.8)*	8.8 (0.9)*
IL-2	5.3 (0.5)	3.7 (0.5)**	3.4 (0.5)*	3.2 (0.5)*	3.8 (0.5)	5.5 (0.5)	4.6 (0.6)	5.3 (0.5)	4.3 (0.5)	4.8 (0.4)
IL-6	71.4 (5.4)	111.4 (16.7)*	120.7 (14.1)*	129.5 (14.8)*	113 (16.7)*	62.4 (9.4)	68.3 (10.6) [†]	122.0 (19.1)*	116.3 (12.5)*	109.0 (13.9)*
TNF- α	12.5 (0.8)	15.4 (1.3)**	15.0 (1.7)**	16.5 (1.7)**	16.6 (1.3)**	11.5 (1.1)	14.8 (1.2) [†]	16.5 (1.7)**	15.9 (2.2)**	71.4 (5.4)**



Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period

B. Beilin^{1*}, Y. Rusabrov², Y. Shapira², L. Roytblat², L. Greemberg²,
I. Z. Yardeni¹ and H. Bessler³

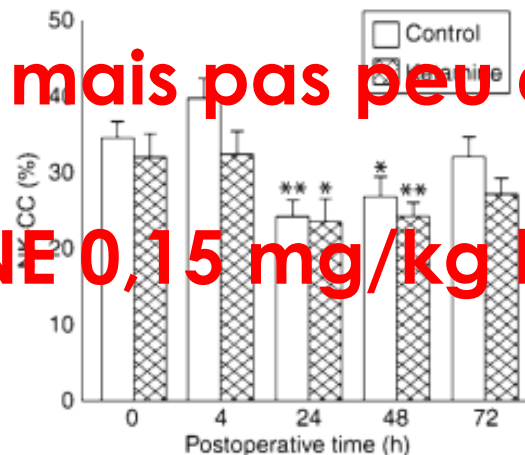
British Journal of Anaesthesia 99 (4): 522–7 (2007)

Table 2 Cytokine production by PBMCs from patients in the two groups. * $P < 0.01$, ** $P < 0.05$ (statistically significant different from the values before operation). †Statistically significant different from the values in the control group at the same amount of time after operation

Cytokine (mg ml ⁻¹)	Controls					Ketamine				
	Before operation	Hours after operation				Before operation	Hours after operation			
		4	24	48	72		4	24	48	72
IL-1 β	6.6 (0.3)	7.9 (0.8)	8.5 (0.7)*	8.3 (0.8)**	8.1 (0.9)**	6.6 (0.5)	8.2 (0.8)	8.9 (0.6)*	9.2 (0.8)*	8.8 (0.9)*
IL-2	5.3 (0.5)	3.7 (0.5)**	3.4 (0.5)*	3.2 (0.5)*	3.8 (0.5)	5.5 (0.5)	4.6 (0.6)	5.3 (0.5)	4.3 (0.5)	4.8 (0.4)
IL-6	71.4 (5.4)	111.4 (16.7)*	120.7 (14.1)*	129.5 (14.8)*	113 (16.7)*	62.4 (9.4)	68.3 (10.6)†	122.0 (19.1)*	116.3 (12.5)*	109.0 (13.9)*
TNF- α	12.5 (0.8)	15.4 (1.3)**	15.0 (1.7)**	16.5 (1.7)**	16.6 (1.3)**	11.5 (1.1)	14.8 (1.2)†	16.5 (1.7)**	15.9 (2.2)**	71.4 (5.4)**

HUMAIN mais pas de néoplasie

KETAMINE 0,15 mg/kg bolus unique



Research Article

Ketamine Does Not Change Natural Killer Cell Cytotoxicity in Patients Undergoing Cancer Surgery: Basic Experiment and Clinical Trial

Mirei Kubota,¹ Hidetomo Niwa ,² Kazuhiko Seya,³ Jun Kawaguchi,¹ Tetsuya Kushikata,² and Kazuyoshi Hirota²

¹Department of Anesthesiology, Hirosaki University Hospital, 53 Honcho, Hirosaki, Aomori 036-8563, Japan

²Department of Anesthesiology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, 5 Zaifucho, Hirosaki, Aomori 036-8562, Japan

³Department of Vascular Biology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, 5 Zaifucho, Hirosaki, Aomori 036-8562, Japan


Journal of Oncology

Volume 2022, Article ID 8946269, 8 pages

<https://doi.org/10.1155/2022/8946269>

Étude mixte combinant data ancienne (chir prostatique) et nouvelles (lobectomie APD + AG) + data in vitro et in vivo
2 groupes comparables
(23 patients avec KETA et 26 patients sans KETA)

Ketamine Does Not Change Natural Killer Cell Cytotoxicity in Patients Undergoing Cancer Surgery: Basic Experiment and Clinical Trial

Mirei Kubota,¹ Hidetomo Niwa ,² Kazuhiko Seya,³ Jun Kawaguchi,¹ Tetsuya Kushikata,² and Kazuyoshi Hirota²

¹Department of Anesthesiology, Hirosaki University Hospital, 53 Honcho, Hirosaki, Aomori 036-8563, Japan

²Department of Anesthesiology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, 5 Zaifucho, Hirosaki, Aomori 036-8562, Japan

³Department of Vascular Biology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, 5 Zaifucho, Hirosaki, Aomori 036-8562, Japan

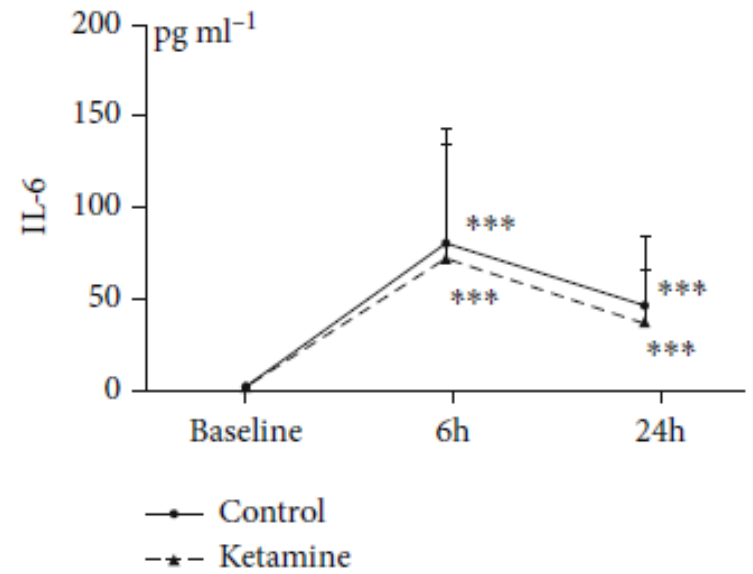
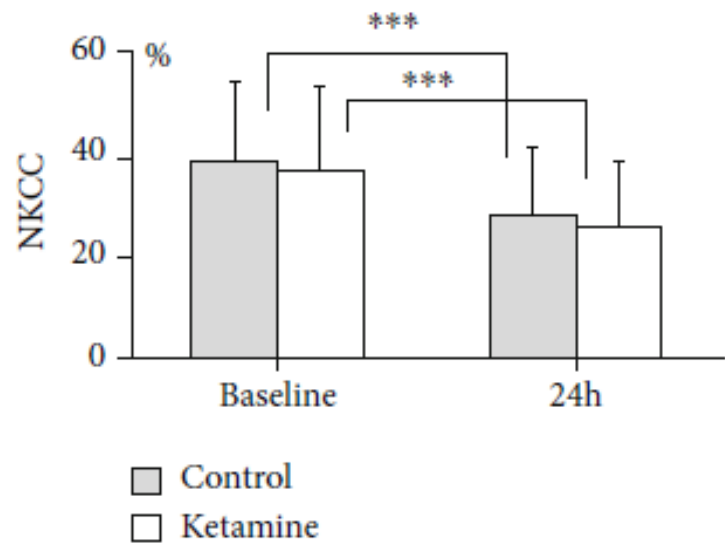
Journal of Oncology

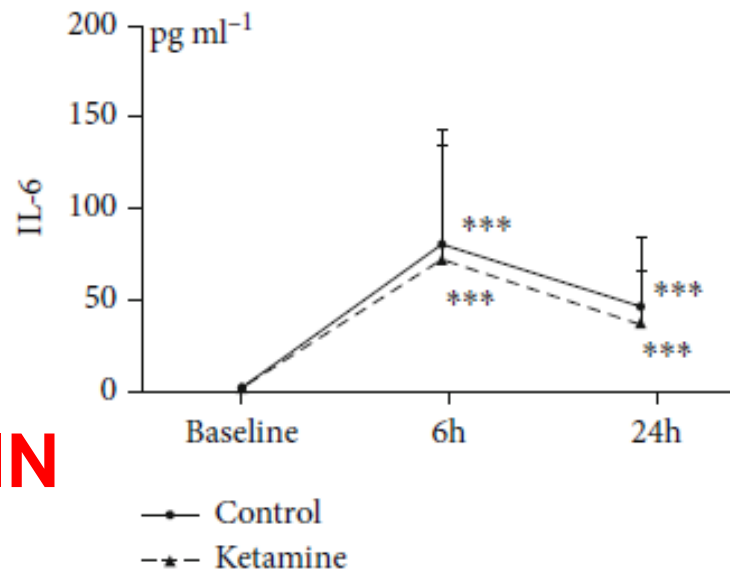
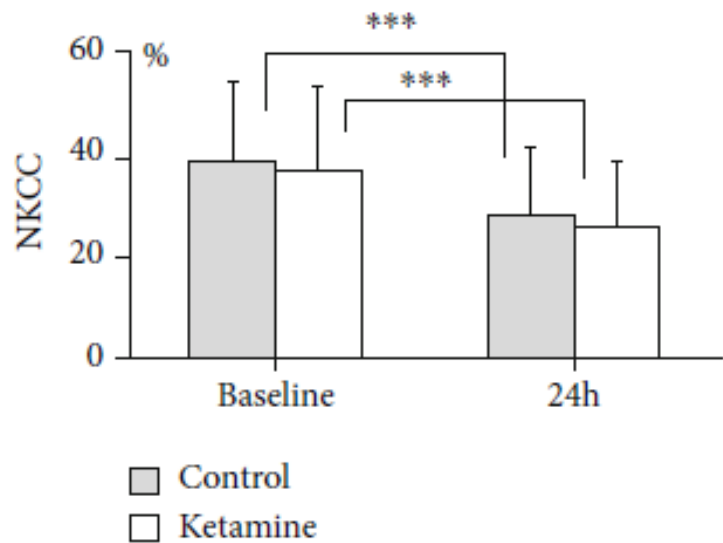
Volume 2022, Article ID 8946269, 8 pages

<https://doi.org/10.1155/2022/8946269>

TABLE 1: The characteristics of the patients who underwent lung (lobectomy) or prostate cancer surgery (RARP).

	Control	Ketamine	MD (95% CI)	p value
Age (yrs)	68.0 ± 7.1	67.0 ± 7.9	0.9 (−2.0, 3.9)	0.54
Height (cm)	163.2 ± 9.3	163.1 ± 8.9	0.1 (−3.5, 3.7)	0.96
Weight (kg)	63.5 ± 11.0	65.3 ± 11.5	−1.8 (−6.3, 2.69)	0.41
Anesthesia (min)	249.8 ± 55.5	257.0 ± 54.4	−7.2 (−28.9, 14.4)	0.51
Surgery (min)	177.2 ± 50.1	183.8 ± 50.7	−6.6 (−26.5, 13.3)	0.51
Propofol (mg)	1231.5 ± 491.2	1334.4 ± 446.6	−103.0 (−288.2, 82.2)	0.27
Remifentanyl (μg)	2347.2 ± 734.6	2635.7 ± 926.4	−288.6 (−620.3, 43.1)	0.09
Ketamine (mg)	0	134.0 ± 29.3	−134.0 (−142.4, −125.6)	<0.001
Fentanyl (μg)	265 ± 52	272 ± 47	7 (19, 32)	0.61
Morphine (mg)	10 [10, 10]	10 [10, 10]	NA	0.76
Aceta (mg)	819.2 ± 200.4	836.5 ± 181.3	−17.3 (−92.9, 58.1)	0.65
ΔNLR	6.0 [2.3, 15.5]	6.2 [2.6, 14.6]	NA	0.75
ΔPLR	−6.4 [−15.4, 12.2]	−3.6 [−12.8, 20.6]	NA	0.27
NRS	0 [0, 3]	0 [0, 2.3]	NA	0.79





HUMAIN

KETAMINE 0,3 mg/kg/h sans bolus

Effects of a Single Sub-Anesthetic Dose of Ketamine on Postoperative Emotional Responses and Inflammatory Factors in Colorectal Cancer Patients

Qin Ren^{1†}, Ling Hua^{2†}, Xiaofang Zhou¹, Yong Cheng¹, Mingjun Lu¹, Chuanqing Zhang¹, Jianrong Guo^{1*} and Hua Xu^{3*}

Frontiers in Pharmacology

April 2022 | Volume 13 | Article 818822

RCT
104 patients
4 groupes:

- Kétamine 0,1 mg/kg
- Kétamine 0,2 mg/kg
- Kétamine 0,3 mg/kg
- Contrôle

TABLE 1 | Demographic character of colorectal cancer patients.

Variables	K1 group (n = 26)	K2 group (n = 26)	K3 group (n = 26)	Control group (n = 26)	Chi-square	p value
Age (years), median (IQR)	62.0 (58.5–64.3)	63.5 (58.0–67.3)	62.5 (52.0–67.3)	63.5 (61.0–67.0)	2.488	0.478
Gender, n (%)					0.423	0.935
Male	12 (46.2)	14 (53.8)	13 (50.0)	14 (53.8)		
Female	14 (53.8)	12 (46.2)	13 (50.0)	12 (46.2)		
Weight (kg), median (IQR)	62.5 (59.5–70.0)	65.0 (60.0–70.0)	61.5 (55.0–73.0)	67.5 (57.3–73.5)	0.507	0.917
BMI, median (IQR)	23.4 (21.4–23.9)	23.3 (20.9–23.7)	22.8 (20.3–23.8)	23.2 (21.5–23.7)	1.908	0.592
Accompanied diseases, n (%)					0.975	0.807
Yes	17 (65.4)	16 (61.5)	14 (53.8)	17 (65.4)		
No	9 (34.6)	10 (38.5)	12 (46.2)	9 (34.6)		
ASA level, n (%)					1.611	0.657
I	4 (15.4)	4 (15.4)	7 (26.9)	6 (23.1)		
II	22 (84.6)	22 (84.6)	19 (73.1)	20 (76.9)		
Stage of cancer, n (%)					6.449	0.092*
T1	4 (15.4)	4 (15.4)	5 (19.2)	2 (7.7)		
T2	9 (34.6)	9 (34.6)	6 (23.1)	3 (11.5)		
T3	3 (11.5)	3 (11.5)	2 (7.7)	3 (11.5)		
T4	10 (38.5)	10 (38.5)	13 (50.0)	18 (69.2)		

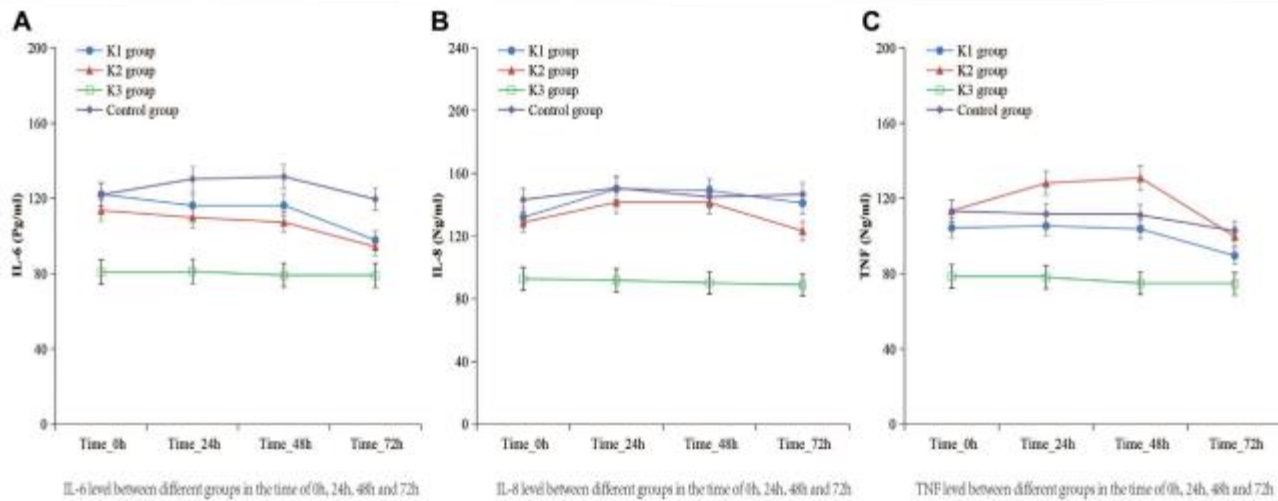


FIGURE 3 | Levels of IL-6, IL-8, and TNF- α in the four groups at the time of 0, 24, 48, 72 h after operation. **(A)** K1 group, 0.1 mg kg⁻¹ ketamine group; **(B)** K2 group, 0.2 mg kg⁻¹ ketamine group; **(C)** K3 group, 0.3 mg kg⁻¹ ketamine group.

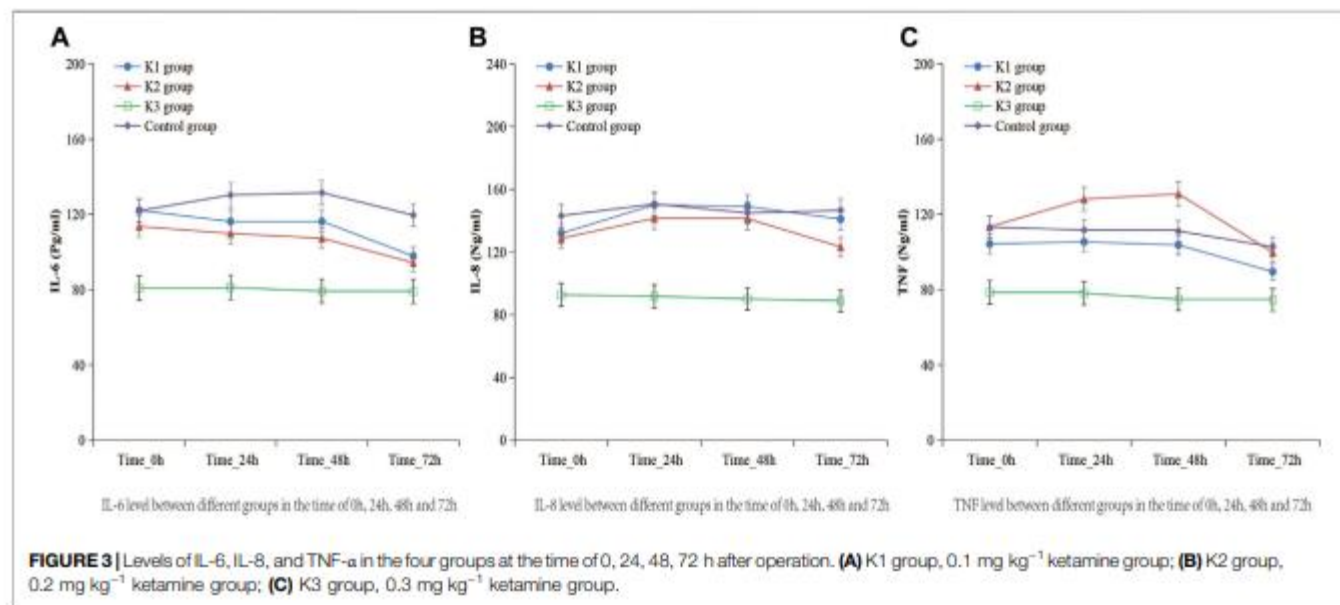
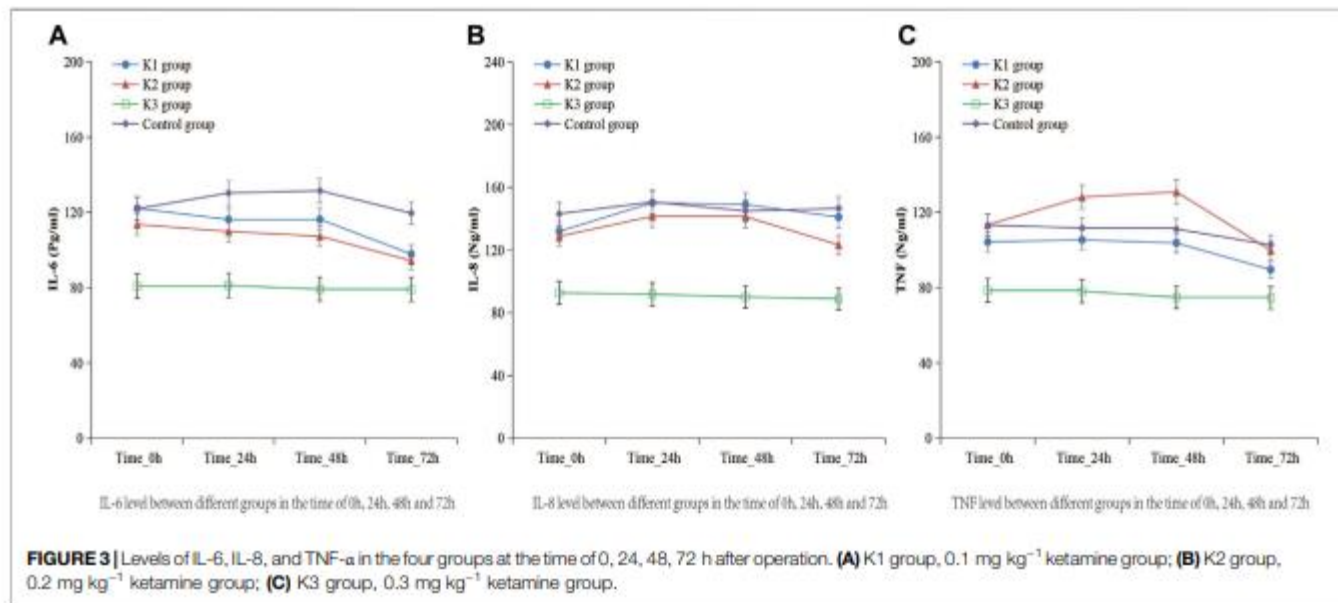


TABLE 6 | Postoperative evaluation of colorectal cancer patients in the four groups.

Variables	K1 group (n = 26)	K2 group (n = 26)	K3 group (n = 26)	Control group (n = 26)	F/chi-square	p value
Anesthesia extubation time (minutes), mean (SD)	11.6 (5.5)	11.9 (6.4)	11.9 (5.8)	11.9 (5.8)	0.018	0.997
Cough after extubation, n (%)					0.495	0.920
Yes	21 (80.8)	20 (76.9)	21 (80.8)	22 (84.6)		
No	5 (19.2)	6 (23.1)	5 (19.2)	4 (15.4)		
Dysphoria, n (%)					1.338	0.720
At 30 min after extubation	3 (11.5)	3 (11.5)	2 (7.7)	1 (3.8)		
At time out of the operation room	2 (7.7)	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	0.707	0.871
Delirium, n (%)					2.080	0.556
At 30 min after extubation	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)		
At time out of the operation room	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.000	1.000
Disgusting, n (%)					0.000	0.564
At 30 min after extubation	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)		
At time out of the operation room	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.000	1.000
Vomiting, n (%)					0.000	1.000
At 30 min after extubation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
At time out of the operation room	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.000	1.000



HUMAN


TABLE 6 | Postoperative evaluation of colorectal cancer patients in the four groups.

Variables	K1 group (n = 26)	K2 group (n = 26)	K3 group (n = 26)	Control group (n = 26)	F/chi-square	p value
Anesthesia extubation time (minutes), mean (SD)	11.3 (4.5)	11.9 (6.4)	11.9 (5.8)	11.9 (5.8)	0.018	0.997
Cough after extubation, n (%)					0.495	0.920
Yes	21 (80.8)	20 (76.9)	21 (80.8)	21 (84.6)		
No	5 (19.2)	6 (23.1)	5 (19.2)	4 (15.4)		
Dysphoria, n (%)						
At 30 min after extubation	3 (11.5)	3 (11.5)	2 (7.7)	1 (3.8)	1.338	0.720
At time out of the operation room	2 (7.7)	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	0.707	0.871
Delirium, n (%)						
At 30 min after extubation	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)	2.080	0.556
At time out of the operation room	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.000	1.000
Disgusting, n (%)						
At 30 min after extubation	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0.000	0.564
At time out of the operation room	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.000	1.000
Vomiting, n (%)						
At 30 min after extubation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.000	1.000
At time out of the operation room	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.000	1.000

KETAMINE bolus unique

The immunomodulatory effect of ketamine in colorectal cancer surgery: a randomized-controlled trial

Effet immunomodulateur de la kétamine lors d'une chirurgie de cancer colorectal : une étude randomisée contrôlée

Jin Sun Cho, MD, PhD · Na Young Kim, MD, PhD · Jae-Kwang Shim, MD, PhD · Ji Hae Jun, PhD · Sugeun Lee, MD · Young-Lan Kwak, MD, PhD 

Can J Anesth/J Can Anesth (2021) 68:683–692


Kétamine bolus pré-incision 0,25 mg/kg
puis PSE 0,05 mg/kg/h
vs
groupe contrôle

Table 1 Patient characteristics and operation details

Variables	Control group (n = 50)	Ketamine group (n = 50)
Age (yr)	61.0 (58.9 to 63.0)	57.2 (53.9 to 60.4)
Sex (male:female)	30:20	27:23
Body mass index (kg·m ⁻²)	24.1 (23.2 to 25.0)	25.0 (23.0 to 26.9)
Diabetes mellitus	11 (22%)	8 (16%)
ASA physical status I/II/III	27/20/3	26/21/3
Cancer type		
Colon	37 (74%)	32 (64%)
Rectal	13 (26%)	18 (36%)
Operation		
Right-sided hemicolectomy	15 (30%)	14 (28%)
Transverse colonic resection	1 (2%)	3 (6%)
Left-sided hemicolectomy	4 (8%)	2 (4%)
Sigmoid resection	19 (38%)	17 (34%)
Low anterior resection	11 (22%)	14 (28%)
Cancer stage I/II/III/IV	10/18/ 22/0	16/16/18/0
Preoperative neoadjuvant therapy	2 (4%)	2 (4%)
Duration of operation (min)	196 (178 to 214)	199 (181 to 217)
Duration of anesthesia (min)	246 (226 to 265)	243 (223 to 263)
Intraoperative remifentanyl (µg·kg ⁻¹ ·hr ⁻¹)*	3.6 (3.2 to 3.9)	3.0 (2.7 to 3.2)
Lowest temperature during surgery (°C)	36.0 (35.9 to 36.1)	36.1 (36.0 to 36.2)
Bleeding (mL)	20 [10–50]	20 [0–50]

The immunomodulatory effect of ketamine in colorectal cancer surgery: a randomized-controlled trial

Effet immunomodulateur de la kétamine lors d'une chirurgie de cancer colorectal : une étude randomisée contrôlée

Jin Sun Cho, MD, PhD · Na Young Kim, MD, PhD · Jae-Kwang Shim, MD, PhD · Ji Hae Jun, PhD · Sugeun Lee, MD · Young-Lan Kwak, MD, PhD 


Can J Anesth/J Can Anesth (2021) 68:683–692

Table 2 Natural killer cell activity

Variable time points	Control group (n = 50)		Ketamine group (n = 50)		<i>P</i> Group × time
	Log-transformed	Raw	Log-transformed	Raw	
Natural killer cell activity (pg·mL ⁻¹)					
Before surgery (baseline)	2.36 (2.06 to 2.66)	489.3	2.45 (2.17 to 2.73)	379.0	0.47 [†]
1 hr after surgery	1.12 (0.94 to 1.30)*	14.5	1.16 (0.95 to 1.37)*	15.0	
24 hr after surgery	1.10 (0.85 to 1.34)*	10.9	1.21 (0.95 to 1.48)*	14.5	
48 hr after surgery	1.21 (1.00 to 1.41)*	17.6	1.48 (1.25 to 1.72)*	24.5	
% Reduction from baseline					
1 hr after surgery	52.4 (45.1 to 59.6)	96.0	53.2 (45.3 to 61.2)	96.1	0.79 [†]
24 hr after surgery	49.9 (40.6 to 59.2)	96.8	51.1 (41.6 to 60.7)	97.4	
48 hr after surgery	43.6 (35.2 to 52.1)	96.0	45.5 (36.3 to 54.7)	96.0	

The immunomodulatory effect of ketamine in colorectal cancer surgery: a randomized-controlled trial

Effet immunomodulateur de la kétamine lors d'une chirurgie de cancer colorectal : une étude randomisée contrôlée

Jin Sun Cho, MD, PhD · Na Young Kim, MD, PhD · Jae-Kwang Shim, MD, PhD · Ji Hae Jun, PhD · Sugeun Lee, MD · Young-Lan Kwak, MD, PhD 

Can J Anesth/J Can Anesth (2021) 68:683–692

Table 2 Natural killer cell activity

Variable time points	Control group (n = 50)		Ketamine group (n = 50)		<i>P</i> Group x time
	Log-transformed	Raw	Log-transformed	Raw	
Natural killer cell activity (pg·mL ⁻¹)					
Before surgery (baseline)	2.36 (2.06 to 2.66)	489.3	2.45 (2.17 to 2.73)	379.0	0.47 [†]
1 hr after surgery	1.12 (0.94 to 1.30)*	14.5	1.16 (0.95 to 1.37)*	15.0	
24 hr after surgery	1.10 (0.85 to 1.34)*	10.9	1.21 (0.95 to 1.48)*	14.5	
48 hr after surgery	1.21 (1.00 to 1.41)*	17.6	1.48 (1.25 to 1.72)*	24.5	
% Reduction from baseline					
1 hr after surgery	52.4 (45.1 to 59.6)	96.0	53.2 (45.3 to 61.2)	96.1	0.79 [†]
24 hr after surgery	49.9 (40.6 to 59.2)	96.8	51.1 (41.6 to 60.7)	97.4	
48 hr after surgery	43.6 (35.2 to 52.1)	96.0	45.5 (36.3 to 54.7)	96.0	

Objectifs secondaires :

- Pas de différence **taux IL6** jusqu'à H48 / **TNFα** jusqu'à H48 / **ACE** jusqu'à 2 ans
- Pas de différence sur EN (repos/activité) / dose morphiniques perop ni postop

KÉTAMINE ET IMMUNITÉ ?

Autres mécanismes associés

Cancer Medicine

Open Access

ORIGINAL RESEARCH

Ketamine induces apoptosis in lung adenocarcinoma cells by regulating the expression of CD69

Xuhui Zhou^a, Peihong Zhang^a, Wei Luo, Lei Zhang, Rong Hu, Yu Sun & Hong Jiang 

Cancer Medicine 2018; 7(3):788–795

The Effects of Analgesics and Local Anesthetics on Gene Transcription Mediated by NFATc2 and Sp1 in Pancreatic Carcinoma

MANUELA MALSY, BERNHARD GRAF and ANIKA BUNDSCHERER

Department of Anesthesiology, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany

ANTICANCER RESEARCH 39: 4721-4728 (2019)

Effects of ketamine, s-ketamine, and MK 801 on proliferation, apoptosis, and necrosis in pancreatic cancer cells



Manuela Malsy^{*}, Kristina Gebhardt, Michael Gruber, Christoph Wiese, Bernhard Graf and Anika Bundscherer

BMC Anesthesiol. 2015 Jul 29;15:111.

PERSPECTIVES

2023: RETOUR SUR LA KETAMINE



ESKETAMINE



- En Mars 2019, la FDA a approuvé l'eskétamine comme anti-dépresseur de premier rang pour la gestion des dépressions résistantes aux traitements
- L'**efficacité relative** de la (S)-kétamine comparativement à la kétamine racémique est de **2:1**
- Pas de différences significatives dans la pharmacocinétique de l'eskétamine et du chlorhydrate de kétamine racémique

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
21 JUILLET 2021

eskétamine

ESKETAMINE IDD 5 mg/ ml et 25 mg/ ml, solution injectable pour perfusion

Première évaluation

**Indications
concernées**

- Induction et maintien de l'anesthésie générale, comme seul anesthésique ou en association avec des hypnotiques
- Adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale
- Anesthésie et soulagement de la douleur (analgésie) en médecine d'urgence
- Contrôle de la douleur liée à la respiration artificielle (intubation).

SMR

IMPORTANT dans :

- l'induction et maintien de l'anesthésie générale, comme seul anesthésique ou en association avec des hypnotique
- l'anesthésie et soulagement de la douleur (analgésie) en médecine d'urgence.
- le contrôle de la douleur liée à la respiration artificielle (intubation).

INSUFFISANT en adjuvant d'une anesthésie régionale ou locale, pour une prise en charge par la solidarité nationale, au regard des alternatives disponibles.

Pharmacokinetics and Safety of Esketamine in Chinese Patients Undergoing Painless Gastroscopy in Comparison with Ketamine: A Randomized, Open-Label Clinical Study

Drug Design, Development and Therapy 2019;13 4135–4144


RCT

16 patients par groupe

→ 0,5 mg/kg Eskétamine

→ 1 mg/kg Kétamine

Analyse clinique et pharmacologique

Jing Wang ^{1,2,*}


Jie Huang^{1,3,*}

Shuang Yang^{1,3}

Chang Cui^{1,3}

Ling Ye^{1,3}

Sai-ying Wang⁴

Guo-ping Yang ^{1,3}

Qi Pei^{1,2}

Pharmacokinetics and Safety of Esketamine in Chinese Patients Undergoing Painless Gastroscopy in Comparison with Ketamine: A Randomized, Open-Label Clinical Study

Jing Wang ^{1,2,*}
Jie Huang^{1,3,*}
Shuang Yang^{1,3}
Chang Cui^{1,3}
Ling Ye^{1,3}
Sai-ying Wang⁴
Guo-ping Yang ^{1,3}
Qi Pei^{1,2}

Drug Design, Development and Therapy 2019;13 4135–4144

RCT

16 patients par groupe

→ 0,5 mg/kg Eskétamine

→ 1 mg/kg Kétamine

Analyse clinique et pharmacologique

ESKETAMINE (vs Kétamine):

- Délai d'action court identique
- Demi vie + courte (287,5 min vs 343 min)
- Temps de « réveil » + court (9 vs 13 min)
- Récupération plus rapide (11,5 vs 17 min)
- Hémodynamique + stable
- Réactions indésirables relativement légères

The median effective concentration of propofol with different doses of esketamine during gastrointestinal endoscopy in elderly patients: A randomized controlled trial

Hua Yang¹ | Qian Zhao¹ | Hai-yan Chen¹ | Wen Liu¹ | Tong Ding¹ |
Bin Yang² | Jin-Chao Song¹ 

Br J Clin Pharmacol. 2022;88:1279–1287.

	Control (n = 30)	Group SK0.2 (n = 30)	Group SK0.5 (n = 30)
Propofol EC ₅₀ (µg/mL)	3.69	2.45	1.71
95% CI (µg/mL)	2.59, 4.78	1.85, 3.05	1.15, 2.27

TABLE 2 Propofol median effective concentration (EC₅₀) and its 95% confidence interval (CI)

TABLE 3 Procedure time, satisfaction, haemodynamics and recovery time (n = 30 in each)

	Control (n = 30)	Group SK0.25 (n = 30)	Group SK0.5 (n = 30)	P
Procedure time (min)	21.0 [12.0–30.0]	18.0 [15.0–30.0]	21.0 [16.0–35.0]	.351
Patient satisfaction	4 [3–4]	4 [3–4]	4 [3–4]	.814
Gastroenterologist satisfaction	4 [3–4]	4 [3–4]	4 [3–4]	>.999
MAP (%)	–19.7 (7.55)	–15.2 (7.14)	–10.1 (6.73)	<.0001
HR (%)	–7.30 (8.39)	–5.41 (9.68)	–3.75 (7.30)	.275
Recovery time (min)	10.3 [7.0–15.0]	7.8 [5.3–15.0]	7.0 [5.0–12.0]	<.0001

- Plusieurs études en cours

Effects of Esketamine on Acute and Chronic Pain After Thoracoscopy Pulmonary Surgery Under General Anesthesia: A Multicenter-Prospective, Randomized, Double-Blind, and Controlled Trial

Yishan Lei[†], Huayue Liu[†], Fan Xia[†], Shulin Gan, Yulan Wang, Wenwen Huo, Qinyun Wang and Fuhai Ji**

CONCLUSION

2023: RETOUR SUR LA KETAMINE

- Kétamine = molécule ancienne
 - Regain d'intérêt depuis quelques années
- Antalgique et anti-hyperalgésique +++++
 - Epargne morphinique

Enhanced Recovery After Surgery

Active Patient Involvement

Pre-operative	Intra-operative	Post-operative
•Pre-admission education	•Active warming	•Early oral nutrition
•Early discharge planning	•Opioid-sparing technique	•Early ambulation
•Reduced fasting duration	•Surgical techniques	•Early catheter removal
•Carbohydrate loading	•Avoidance of prophylactic NG tubes & drains	•Use of chewing gum
•No/selective bowel prep		•Defined discharge criteria
•Venous thromboembolism prophylaxis	•Goal directed peri-operative fluid management	
•Antibiotic prophylaxis	•Pain & nausea management	
•Pre-warming		

Audit of compliance & outcomes

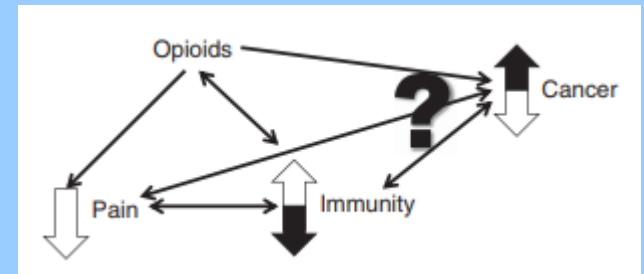
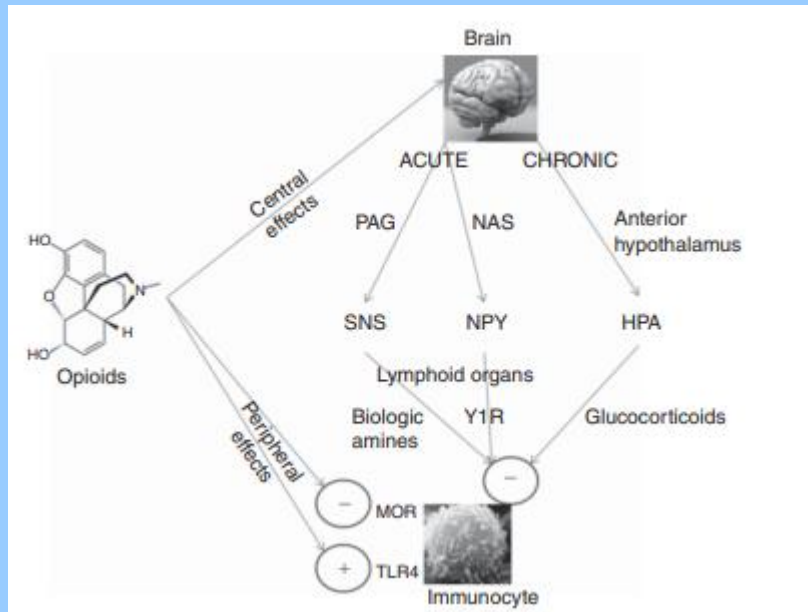
Whole Team Involvement

Effects of opioids on immunologic parameters that are relevant to anti-tumour immune potential in patients with cancer: a systematic literature review

J W Boland^{*1}, K McWilliams², S H Ahmedzai³ and A G Pockley⁴

J W Boland^{*1}, K McWilliams², S H Ahmedzai³ and A G Pockley⁴

British Journal of Cancer (2014) 111, 866–873



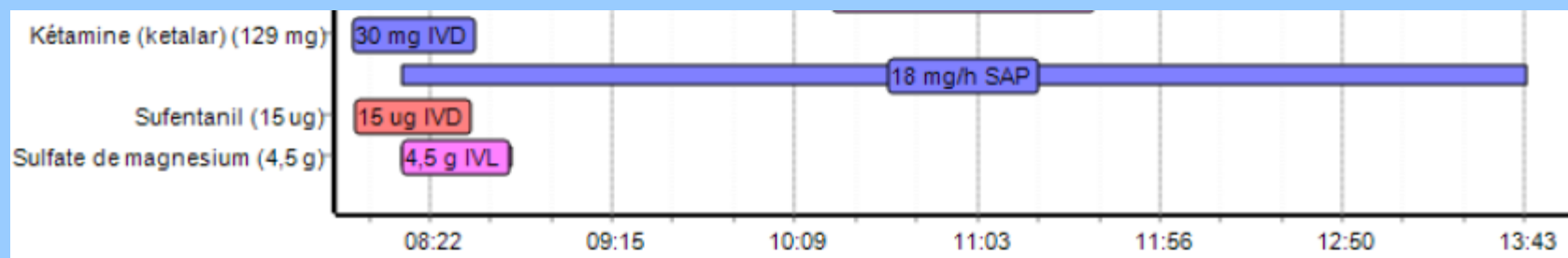
- Kétamine = molécule ancienne
 - Regain d'intérêt depuis quelques années
- Antalgique et anti-hyperalgésique +++++
 - Epargne morphinique
- Effets sur l'immunité semblant rassurant aux posologies utilisées en pratique clinique

- Kétamine = molécule ancienne
 - Regain d'intérêt depuis quelques années
- Antalgique et anti-hyperalgésique +++++
 - Epargne morphinique
- Effets sur l'immunité semblant rassurant aux posologies utilisées en pratique clinique
- Effet antidépresseur non négligeable dans nombreuses situations
- Eskétamine --> nouvel antalgique (en France) à évaluer cliniquement

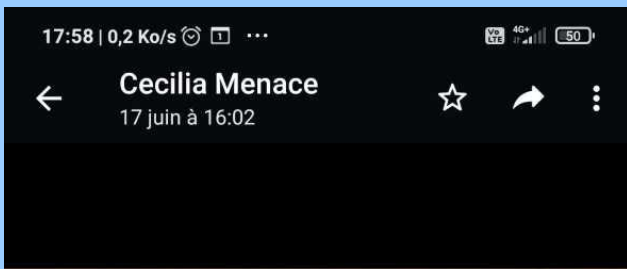
ICM Val d'Aurelle
Date 17/06/2022
Bloc Principal
Salle 06

Intervention ACAR
Protocole Anesthésique Anesthésie générale avec intubation orotrachéale (AG + IOT)

Début intervention 08:00 Fin 13:44 Chirurgien ROUANET Philippe
Entrée salle réveil 14:02 Sortie 16:45 Anesthésiste MENACE Cecilia



38 15:07 Aérosol O2 Fin
15:13 vu avec Cécilia
kiné respi avec bulles
vu avec Cécilia
kiné respi avec bulles (BERGOIN Alexis)
16:33 ablation sonde vésicale
ablation sonde vésicale (BERGOIN Alexis)



RAAC en SSPI

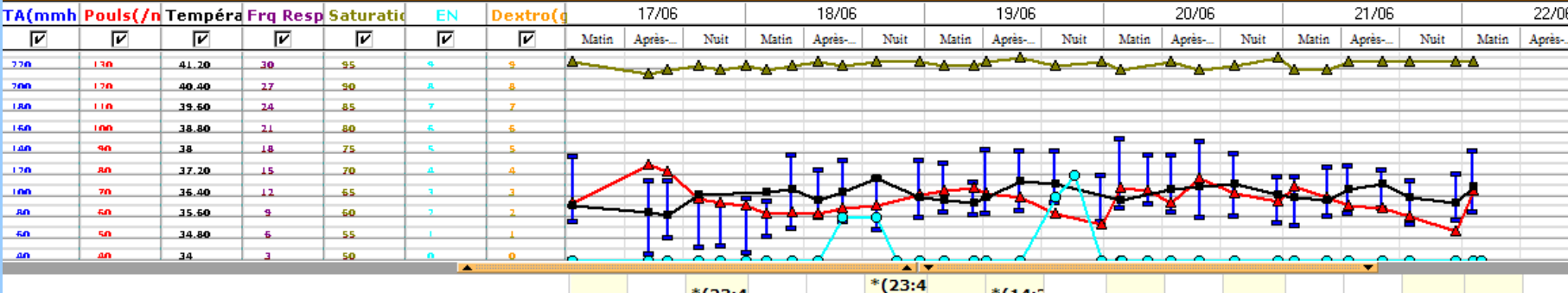


Chambre : 32 - Lit : 32/8980 Resp. : ROUANET Philippe P : 88,5 Kg / T : 192 cm / SC : 2,17 m² / IMC : 24

SIIPS Jour J Impression Bilan E/S
 Synthèse DSI Recueil de données Grille de saisie Transmissions ciblées Planification **Pancarte**

Période du 17/06/2022 au 23/06/2022 Prescriptions

Constantes chir Diures/Stomie anne



* (23:4) *(23:4) *(14:5)

MERCI DE VOTRE ATTENTION

