

Pourquoi la kétamine ?

C. Dualé · F. Aubrun

© Lavoisier SAS 2021

La kétamine est un de ces médicaments détournés de leur mission première qui est l'anesthésie générale, dans certaines indications bien précises pour ce psychotrope. Depuis de nombreuses années, la kétamine est administrée en préhospitalier, au bloc opératoire (pour d'autres indications que l'anesthésie d'un patient instable hémodynamiquement), mais également en dehors de tout contexte d'urgence ou de chirurgie. Elle est utilisée par les urgentistes, les anesthésistes, les réanimateurs, les médecins de la douleur chronique ou des soins palliatifs, les psychiatres, les militaires, les pédiatres... Il devenait indispensable de réunir, sous l'égide de la SFETD et sur une journée, des experts maîtrisant parfaitement les données de la science autour d'indications et de galéniques parfois surprenantes de l'utilisation de la kétamine en structure de soins. Le 21 septembre 2020 restera gravé dans la mémoire des congressistes qui ont eu la chance d'assister aux présentations et aux différentes tables rondes. Les textes retraçant ces interventions sont publiés dans ce numéro spécial de *Douleur et Analgésie*.

Ce numéro dédié à la kétamine « dans tous ses états » peut être l'occasion d'une réflexion générale sur le sens des thérapeutiques que nous appliquons aux patients, en l'occurrence ceux qui souffrent de douleur chronique et consultent dans les structures spécialisées. En effet, nombre de celles-ci pratiquent depuis de nombreuses années des « cures de kétamine ». Et bien que sans aucun doute, les limites — en termes de niveaux de preuves comme d'efficacité — de ces cures soient bien présentes dans les esprits, les témoignages de patients soulagés sont autant d'incitations à continuer à proposer ces cures, dans un contexte où par ailleurs les bonnes solutions ne sont pas légion. On ne pourra non plus exclure le rôle d'une certaine routine, que la cotation de l'acte en hospitalisation de journée ne tendra pas à réduire.

C. Dualé
Centre d'investigation clinique,
Inserm CIC1405 et U1107,
CHU de Clermont-Ferrand, F-63000 Clermont-Ferrand, France

F. Aubrun
Anesthésie réanimation, groupement hospitalier Nord,
hôpital de la Croix-Rousse, hospices civils de Lyon,
université Lyon-I, F-69004 Lyon, France

Réfléchir à cette question, c'est reprendre le passé et penser à l'avenir, notamment celui de la recherche. Le passé, c'est d'abord un faisceau d'hypothèses bien argumentées par des études précliniques. Dans la pharmacopée, la kétamine est le plus connu des antagonistes NMDA (bien qu'il ne soit pas le seul, et pas forcément le plus simple d'utilisation). Or, le rôle de l'activation des récepteurs NMDA dans la sensibilisation centrale n'est plus à démontrer [1], et la chronicisation de la douleur a un « support NMDA » (qui est celui de la mémorisation et de la potentialisation à long terme). Mais est-ce suffisant pour penser qu'un anti-NMDA puisse gommer des empreintes tracées parfois depuis de nombreuses années ?

Il y eut ensuite des essais cliniques, encourageants *stricto sensu*. Par exemple, celui presque « historique » (non contrôlé) montrant qu'une cure de kétamine intraveineuse réduisait de 57 % la composante spontanée de la douleur neuropathique périphérique [2]. Puis un bien meilleur niveau de preuve a été atteint avec ces essais réalisés dans l'algodystrophie, montrant une supériorité antalgique face au placebo [3–5] ; mais la kétamine était administrée pendant quatre à dix jours, ce qui n'est pas compatible avec la pratique... Les études ne manquent pas, notamment dans diverses formes de douleur neuropathique : postzostérienne, trigéminal, post-amputation, centrale postischémique, post-traumatique... Mais, comme le rappellent deux récentes méta-analyses [6,7], les études de bonne qualité méthodologique sont rares, et quand on les collige, les effets antalgiques de la kétamine ne sont objectifs que dans l'algodystrophie, avec les problèmes logistiques évoqués plus hauts.

Pour revenir à la douleur neuropathique, un tout récent essai clinique contre placebo en double insu (qui sera décrit dans l'article de Morel et Pickering dans le présent numéro) remet en question l'efficacité de la kétamine telle qu'administrée de façon courante dans la plupart des centres [8]. Mais cela ne doit pas pour autant faire cesser la réflexion, notamment celle de la caractérisation des sujets répondeurs aux cures de kétamine. Par exemple, l'effet antalgique des cures est meilleur chez les patients neuropathiques présentant des signes de sensibilisation centrale et une meilleure connectivité intracérébrale [9,10] (bien que, dans ces études, l'effet placebo ne soit pas dissocié de l'effet spécifique).

C'est d'ailleurs ainsi qu'a été proposé un test préalable à la kétamine afin de prédire la réussite d'un traitement de fond par dextrométhorphan (un autre anti-NMDA) [11].

Dans ce numéro est aussi publiée une étude clinique observationnelle française (Métayer et al.), dans le domaine de la fibromyalgie où les cures de kétamine — bien que couramment pratiquées — ont été peu étudiées [12]. Outre que les données prospectives cliniques chiffrées des files actives sont toujours intéressantes pour évaluer la pratique, on retiendra des effets forts (à confirmer plus tard, bien entendu, contre placebo) sur la réduction de la consommation antalgique. Sans reprendre ici la litanie de l'*opioïd crisis*, on pourra rappeler que tout en soulageant la douleur, les opioïdes sont accusés de renforcer l'hyperalgie [13], et que la consommation antalgique pourrait être une nouvelle cible pertinente de la kétamine, jusqu'ici très peu étudiée dans les essais cliniques.

Références

- 1.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R (1993) Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 52:259–85
- 2.Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS (1996) NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 64:283–91
- 3.Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MC, et al (2009) Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain* 145:304–11
- 4.Schwartzman RJ, Alexander GM, Grothusen JR, et al (2009) Out-patient intravenous ketamine for the treatment of complex regional pain syndrome: a double-blind placebo controlled study. *Pain* 147:107–15
- 5.Dahan A, Olofsen E, Sigtermans M, et al (2011) Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of ketamine-induced pain relief of chronic pain. *Eur J Pain* 15:258–67
- 6.Michelet D, Brasher C, Horlin AL, et al (2018) Ketamine for chronic non-cancer pain: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 22:632–46
- 7.Orhurhu V, Orhurhu MS, Bhatia A, Cohen SP (2019) Ketamine infusions for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 129:241–54
- 8.Pickering G, Pereira B, Morel V, et al (2020) Ketamine and magnesium for refractory neuropathic pain: a randomized, double-blind, crossover trial. *Anesthesiology* 133:154–64
- 9.Bosma RL, Cheng JC, Rogachov A, et al (2018) Brain dynamics and temporal summation of pain predicts neuropathic pain relief from ketamine infusion. *Anesthesiology* 129:1015–24
- 10.Rogachov A, Bhatia A, Cheng JC, et al (2019) Plasticity in the dynamic pain connectome associated with ketamine-induced neuropathic pain relief. *Pain* 160:1670–9
- 11.Cohen SP, Chang AS, Larkin T, Mao J (2004) The intravenous ketamine test: a predictive response tool for oral dextromethorphan treatment in neuropathic pain. *Anesth Analg* 99:1753–9
- 12.Noppers I, Niesters M, Swartjes M, et al (2011) Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: a randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial. *Eur J Pain* 15:942–9
- 13.Compton PA, Wasser TE, Cheatle MD (2020) Increased experimental pain sensitivity in chronic pain patients who developed opioid use disorder. *Clin J Pain* 36:667–74