

Utilisation de la kétamine en anesthésie pédiatrique

Olivier Gall

Service d'Anesthésie

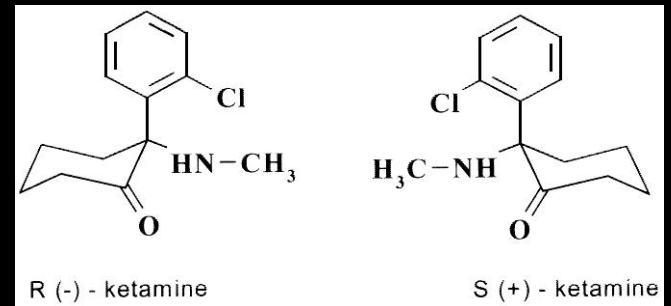
Hôpital d'Enfants Armand Trousseau

Assistance Publique Hôpitaux de Paris



Pharmacologie de la kétamine

- petite molécule très liposoluble
- $T_{eq} = 11$ s



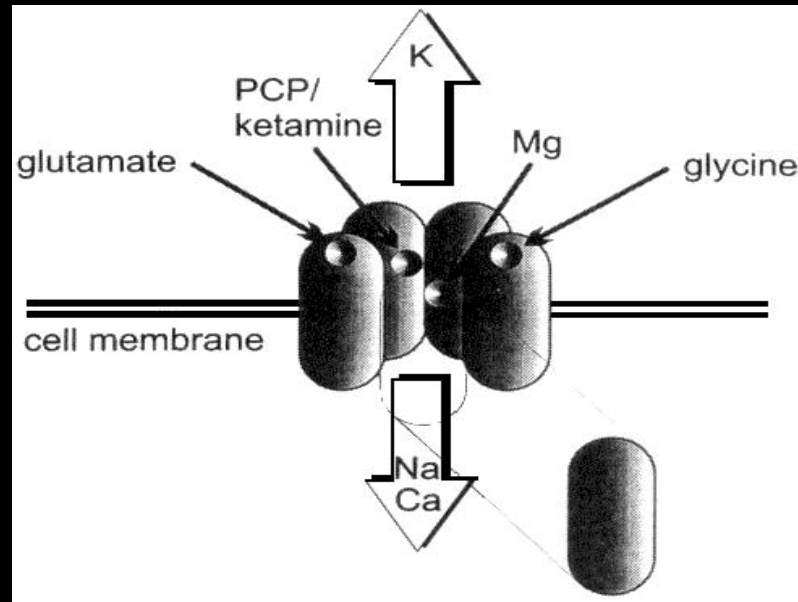
- métabolisme hépatique
- norkétamine, métabolite actif, contribue à l'analgésie
- pharmacocinétique comparable à l'adulte chez l'enfant de plus de 1 an

Grant et al. Br J Anaesth 1983; 55:1107-11

Herd et al. Pediatr Anesth 2007;17:622-29

Pharmacologie de la kétamine

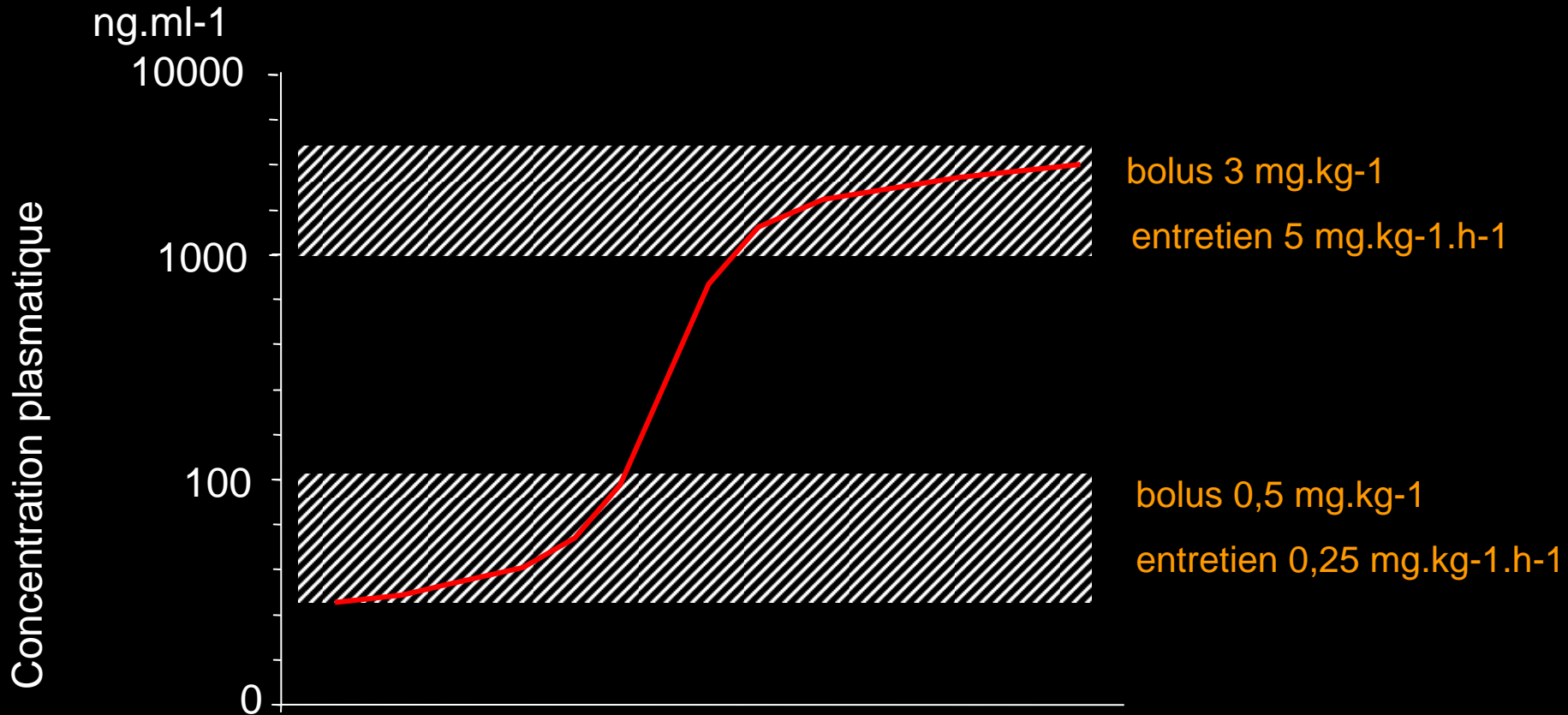
- récepteurs NMDA



- autres récepteurs du glutamate (non-NMDA)
- récepteurs nicotiniques
- récepteurs muscariniques
- récepteurs opioïdes
- récepteurs alpha et 5 HT
- canaux sodiques

affinité 10 - 20
fois moindre

Effets de la kétamine



sédation
minimale
(contact verbal)

sédation modérée
à profonde
(perméabilité des
VAS peut être
perdue, stabilité
cardiovasculaire
maintenue)

anesthésie générale
(assistance ventilatoire
nécessaire)

AAP Guidelines Pediatrics
2006:118;2587-2602

Chez l'enfant

- Étude PD chez 60 enfants (1,5-14 ans)
- $EC_{50} = 0,52 \text{ mg.l}^{-1}$
- 1 mg.l^{-1} prédit sédation modérée chez 95% des sujets (éveil à des stimulations auditives ou mécaniques peu intenses)
- $1,5 \text{ mg.l}^{-1}$ prédit sédation profonde chez 95% des sujets (éveil à des stimulations douloureuses seulement)

analgésie postopératoire

sédation et analgésie (hors bloc) pour la
prise en charge des douleurs provoquées

anesthésie

Analgésie postopératoire

Littérature adulte :

- Plus de 60 études de niveau 1 ou 2
- 4 méta-analyses

Schmid et al, Pain 1999

Subramanian et al. Anesth Analg 2004

Elia et Tramer, Pain 2005

Bell et al. Acta Anaesthesiol Scand 2005

- intérêt de l'injection unique préincisionnelle
- Intérêt de l'entretien par perfusion continue postopératoire 2-4 $\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$

Littérature pédiatrique :

Kétamine après amygdaléctomie

Elhakim et al. Acta Anaesthesiol Scand 2003

essai randomisé, 50 enfants (5-13 ans)

kétamine prémédication im 0.1 mg/kg ou placebo

fentanyl peropératoire+diclofenac 2 mg/kg+paracétamol

+rescue morphine

bénéfices :

douleur au repos (24 premières heures)

douleur à la déglutition

doses de morphine

reprise des boissons : délai et qualité des apports

Kétamine après amygdaléctomie

O 'Flaherty et al. Paediatr Anaesth 2003

essai randomisé, 80 enfants (3-12 ans)

kétamine iv 0.15 mg/kg à l'induction, Mg, kétamine+Mg ou placebo

fentanyl peropératoire+dexaméthasone 2 mg/kg+rescue fentanyl en SSPI

	contrôle	kétamine
douleur repos (OPS 1-10)	3,2 ± 0,8	3,9 ± 0,7
rescue fentanyl SSPI	70 %	53 %
codeine domicile mg/kg	1,0 ± 0,2	2,1 ± 0,3

Kétamine après appendicectomie

Dix et al. Paediatr Anaesth 2003

75 enfants (7-16 ans) opérés pour appendicectomie
kétamine bolus 0.5 mg/kg, kétamine bolus + perfusion
4 µg/kg/min ou placebo
morphine PCA + diclofenac 2 mg/kg + paracetamol

	contrôle	kétamine bolus	kétamine perfusion
douleur repos (0-10)	2 (0-8)	4 (1-9)	4 (0-7)
morphine mg/kg/24h	0,31 (0-0,94)	0,44 (0-1,12)	0,35 (0-1,51)
hallucinations	1	0	5

Études pédiatriques

- 9 études de niveau 2, 1 étude de niveau 4
- Bolus pré-incisionnel de kétamine IV ou IM
- Bolus et perfusion continue de kétamine ou S kétamine

Aspinall et al. 2001

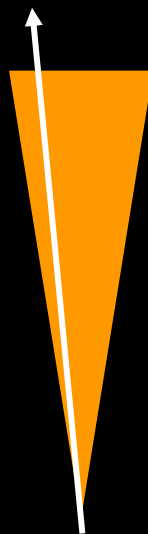
Elhakim et al. 2003

Becke et al. 2005

Conceicao et al. 2006

Ertugrul et al. 2006

Aydin et al. 2007



O 'Flaherty et al. 2003

Dix et al. 2003

Uromoglu et al. 2004

Van Elstraete et al. 2004

Études positives

Études négatives

Études pédiatriques

- Pas de mesure de l'hyperalgésie péri-cicatricielle
- Pas de morphine postop dans le groupe contrôle
- Modèle d'hyperalgésie en chirurgie infantile ?
amygdalectomie ?

Sédation et analgésie hors bloc

anesthésie « dissociée »

relative conservation des réflexes et du tonus des VAS

stimulation sympathique et stabilité cardiovasculaire

- faible incidence d'évènements indésirables < 0,2 % dans les pays en voie de développement (enquête déclarative de Green et al. Acad Emerg Med 1996;3:598-604)
- controverse autour de l'utilisation de la kétamine par des non- anesthésistes
 - services d'urgence (sutures de plaies, réduction fracture, drainage abcès, soins locaux et pansements de brûlure...)
 - oncohématologie (PL, myelogrammes...)

Incidents critiques respiratoires

	Population	Doses	Incidents critiques respiratoires	Fréquence
Green 1998	1,5-17 ans n=1022	4 mg.kg-1 IM	Obstruction des VAS Laryngospasme Apnée	0,7 % 0,4 % 0,3 %
Mc Glone 1998	1-12ans n=501	2 -2,5 mg.kg-1 IM	SpO2 < 93 % SpO2 < 90 % Laryngospasme	1,4 % 0,6 % 0,2 %
Green 1998	6 m-15ans n=156	1 -1,5 mg.kg-1 IV	Apnée	1,3 %
Roback 2005	1,2 -15,5 ans n=1791	1 mg.kg-1 IV	Laryngospasme Apnée	<0,1 % 0,8 %

Voies d'administration

	Dose unitaire	Délai	Durée de sédation profonde	Eveil	
IV	1 mg.kg-1 1.5 mg.kg-1	1 min	4 min	10 min 15 min	Herd et al. 2008
IM	3 - 5 mg.kg-1	5 min	30 min	-	Green et al.1999
orale	5 mg.kg-1	20 min	- parfois > 60 min	-	Alderson 1994
rectale	10 mg.kg-1	10-15 min	- souvent > 60 min	-	Idvall et al. 1983

Sédation et analgésie hors bloc

- voie IV > IM ou orale : prédictibilité et délai de réveil
- hypersalivation : intérêt de l'atropine iv
- effet psychodysleptique : intérêt limité de l'association à une bzd
Sherwin et al. Ann Emerg Med 2000;35:229-38
Wathen et al. Ann Emerg Med 2000; 36:579-88
- intérêt de maintenir un faible niveau sonore, accompagnement verbal, co-administration de morphinique, méthodes cognitivo-comportementales (plus faible dose de kétamine)

- compétences anesthésiques (apnées, désaturations, laryngospasme)
- procédures écrites pour évaluation préopératoire, jeûne, surveillance per et postopératoire

Morton. Emerg Med J 2004;21:271-73

Kétamine en anesthésie pédiatrique

- profil pharmacologique de la kétamine
 - liposolubilité
 - absence de retentissement hémodynamique
 - absence de retentissement sur la PIC
- agent de choix pour l'induction anesthésique en situation préhospitalière
- enfant cardiaque (Murray et al. *Anesth Analg* 1984;63:895-9)
- enfant à risque d'HM (Ramachandra et al. *Can J Anaesth* 1990;37:474-76)

Kétamine en anesthésie pédiatrique

- Injection caudale ou périurale de S kétamine (sans conservateur)
 - Marhofer et al. Br J Anaesth 2000;84:341-5
 - De Negri et al. Pediatr Anesth 2001;11:679-83
- Sédation en complément d'une ALR
 - immobilité pendant la réalisation de l'ALR
 - immobilité et confort du patient pendant toute l'intervention

Conclusion

- agent versatile
- place encore évolutive après plus de 40 ans d'utilisation clinique
- co-administration de morphiniques et de doses subanesthésiques de kétamine pour l'analgésie postopératoire et la sédation

Études pédiatriques

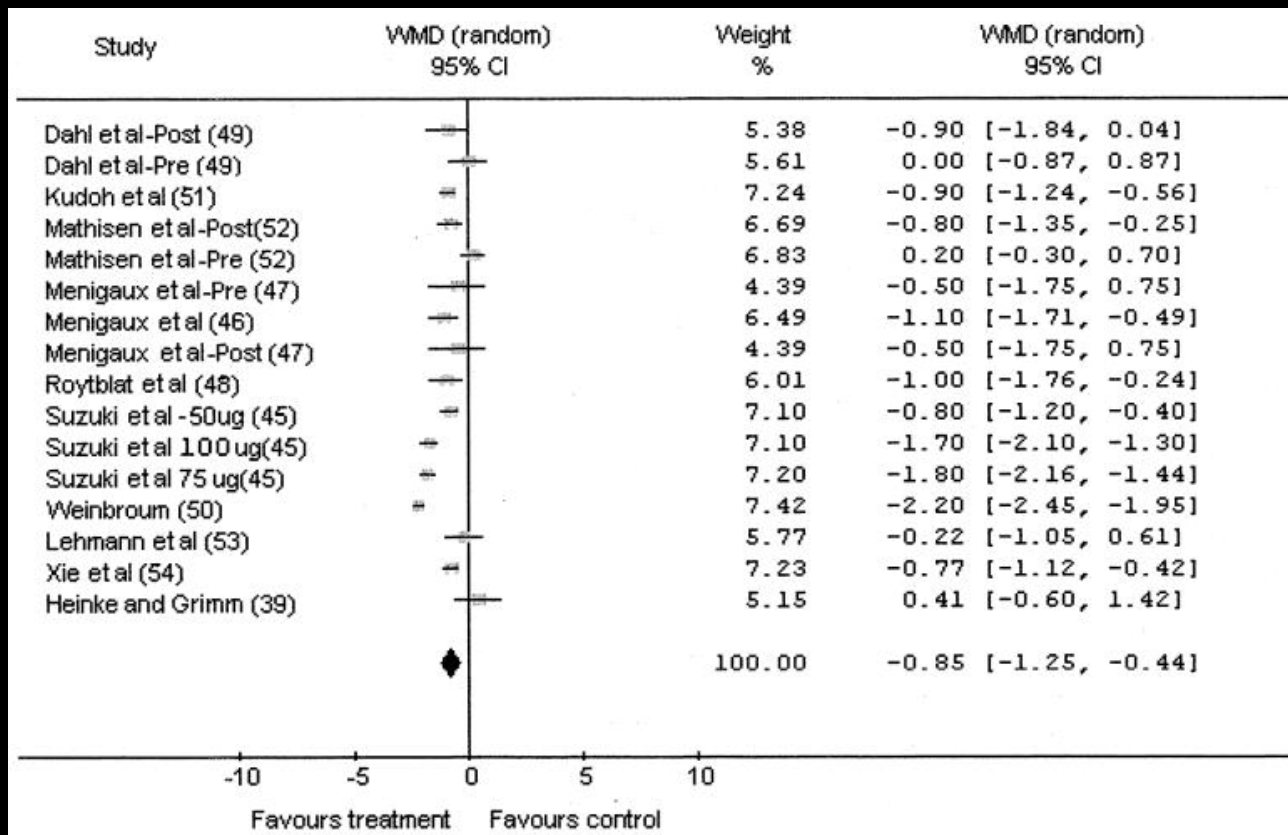
- Aspinall RL, Mayor A. A prospective randomized controlled study of the efficacy of ketamine for postoperative pain relief in children after adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth* 2001; 11: 333-6. . (Niveau 2)
- Becke K, Albrecht S, Schmitz B, Rech D, Koppert W, Schuttler J, Hering W. Intraoperative low-dose ketamine S-Ketamine has no preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major urological surgery in children. *Pediatric Anesth* 2005;15:484-490. (niveau 2).
- Conceicao MJ, Bruggeman DA, Carneiro Leao C. Efficacy of an intravenous single dose of ketamine on postoperative pain on tonsillectomy patients. *Paediatr Anaesth* 2006;16:962-7. (niveau 2).
- Dix P, Martindale S, Stoddart PA. Double-blind randomized placebo-controlled trial of the effect of ketamine on postoperative morphine consumption in children following appendicectomy. *Pediatric Anesthesia* 2003;13:422-426. (Niveau 2)
- Elhakim M, Khalafallah Z, El-Fattah HA, Farouk S, Khattab A. Ketamine reduces swallowing-evoked pain after paediatric tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:604-9. (Niveau 2)
- Marcus RJ, Victoria BA, Rushman SC, Thompson JP. Comparison of ketamine and morphine for analgesia after tonsillectomy in children. *Br J Anaesth* 2000;84:739-42. (niveau 4)
- O'Flaherty JE, Lin CX. Does ketamine or magnesium affect posttonsillectomy pain in children? *Pediatric Anaesthesia* 2003;13:413-21. (Niveau 2)

population adulte

- épargne morphinique de 30 - 40 %
- sans diminution significative des effets secondaires opiacés
- effets psychomimétiques si perfusion continue (=0 si bolus seul)

Bolus unique peropératoire

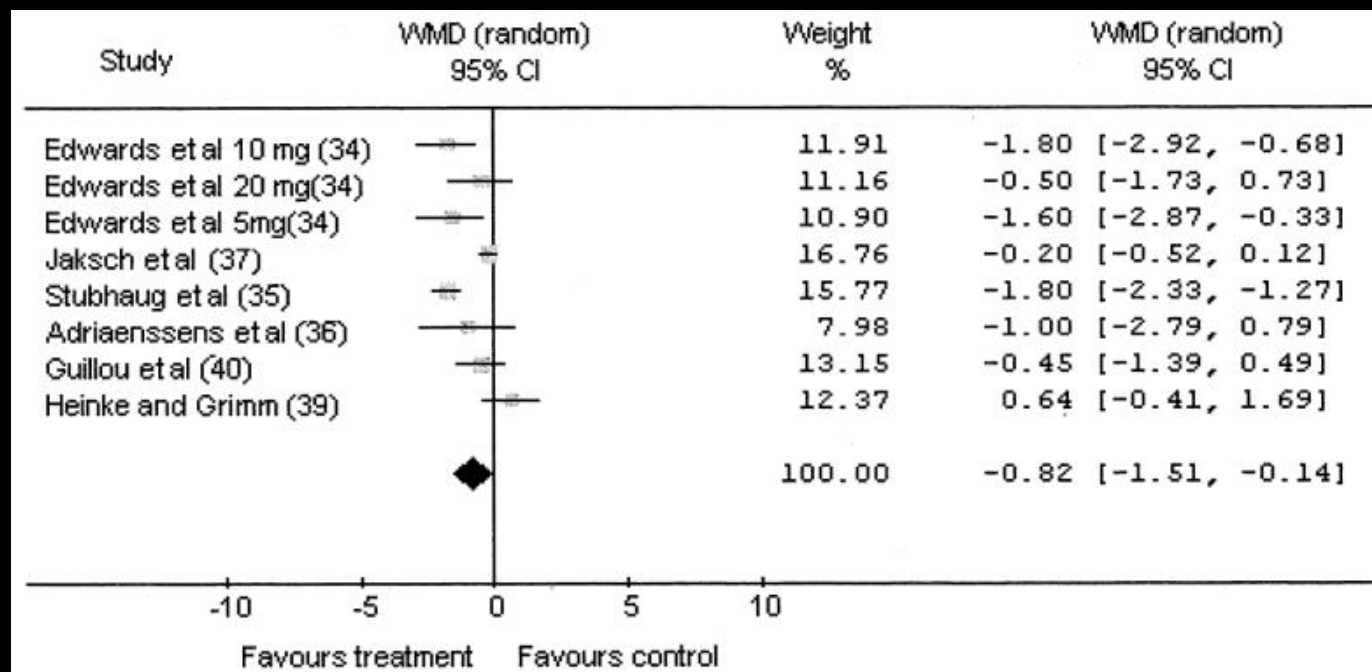
Bolus seul



d'après Subramanian et al. Anesth Analg 2004;99:482-95

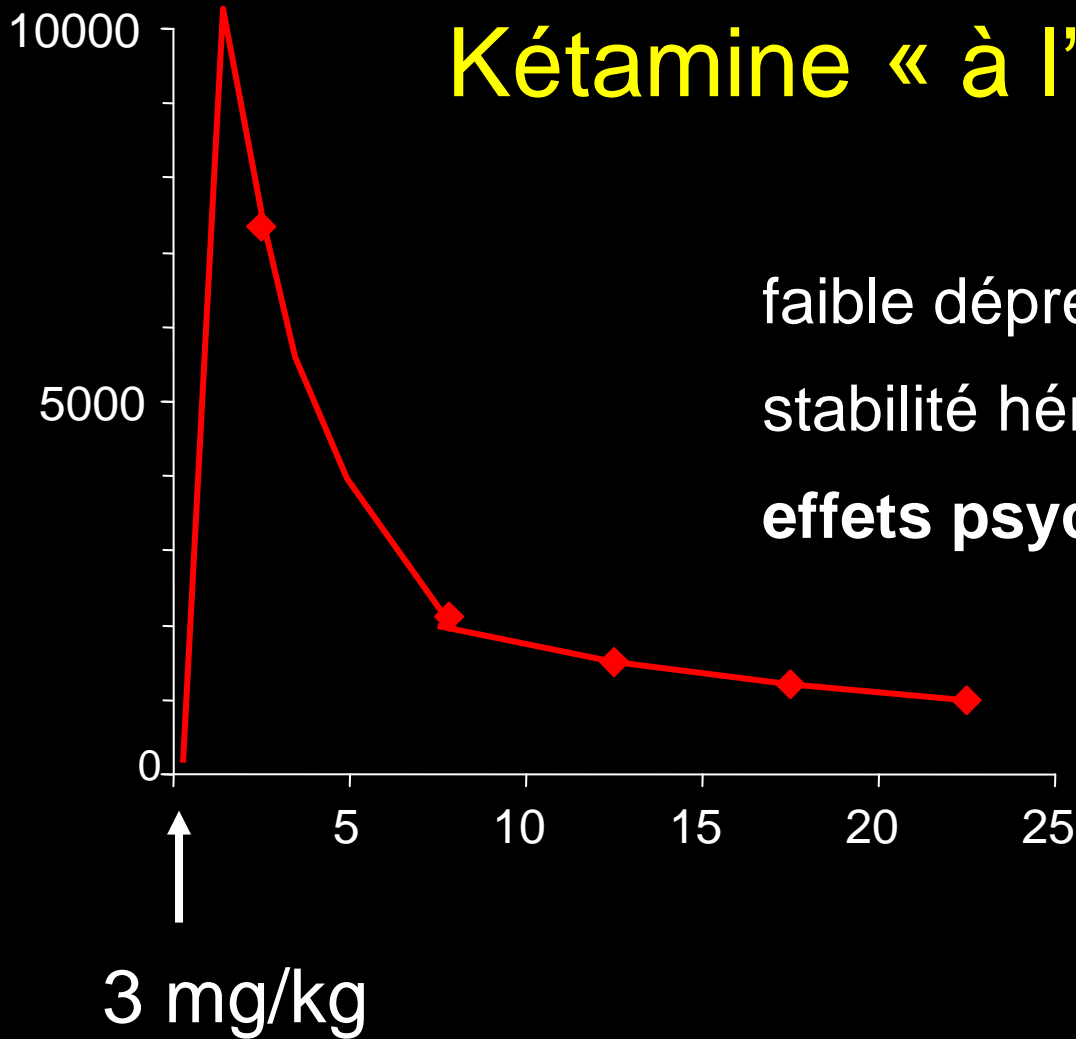
Perfusion continue postopératoire

Perfusion continue



d'après Subramanian et al. Anesth Analg 2004;99:482-95

Kétamine « à l'ancienne »



faible dépression respiratoire

stabilité hémodynamique

effets psychomimétiques majeurs



Lésions d'Olney (NAN lesions)

- 40 mg/kg - rats nouveau-nés
- vacuolisation et apoptose cortex cingulaire postérieur et hippocampe
- prolifération microglie + expression HSP 70

Olney et al. Science 1991; 254:1515-8

Ikonomidou et al. Science 1999; 283:70-4

Lésions d'Olney (NAN lesions)

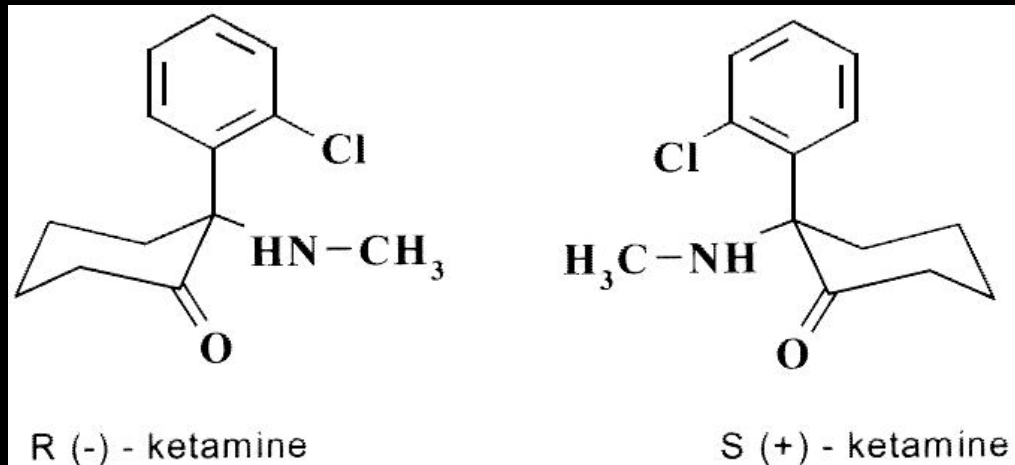
- lésions identiques avec tous les agents « dissociatifs » : MK 801, dextrometorphan, PCP et N2O
- mais également bzd, divers hypnotiques et alcool (GABA mimétiques)

Todorovic et al. J Neuroscience 2003; 23: 876-82

- différence rat (très immature à la naissance)-homme (espèce précoce)
- modèle d'Olney équivalent à administration anténatale
- rôle des synapses glutamatergiques et GABAergiques dans la maturation fonctionnelle des circuits neuronaux

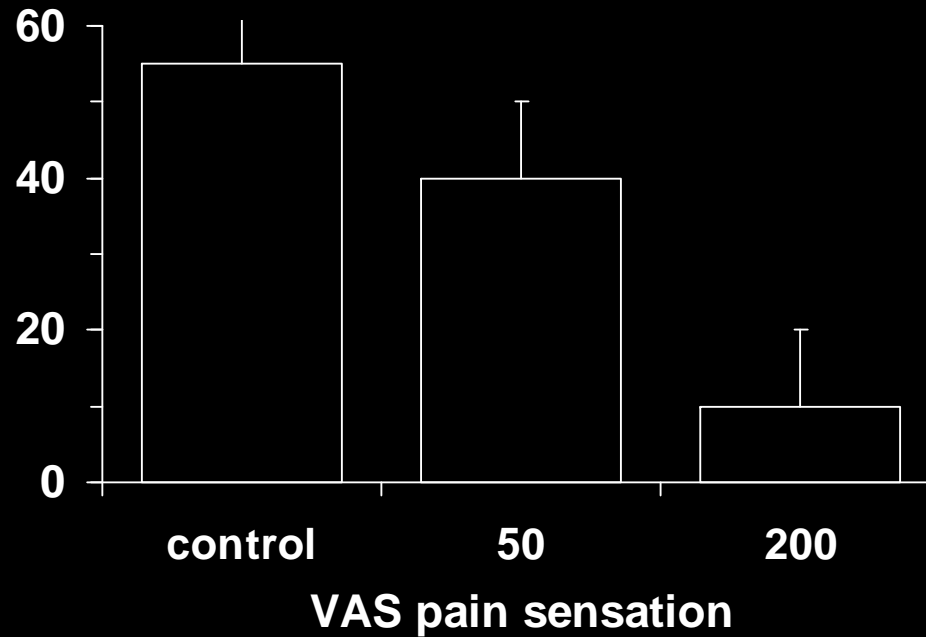
Kétamine « nouvelle formule »

- objectif de concentration 50-100 ng/ml
(bolus 0.2 à 0.5 mg/kg, perfusion 2 à 5 µg/kg/min)
- effet antihyperalgésique (sensibilisation médullaire postopératoire, hyperalgésie induite par les opiacés...)
- peu d'effets psychomimétiques
- blocage sélectif des récepteurs NMDA



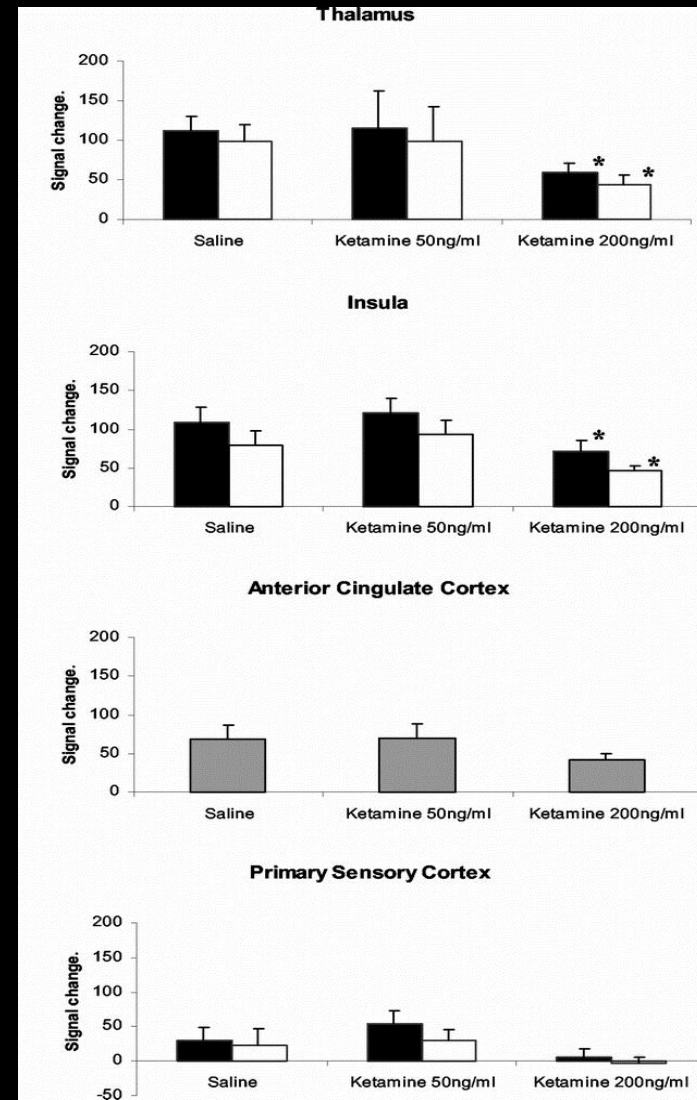
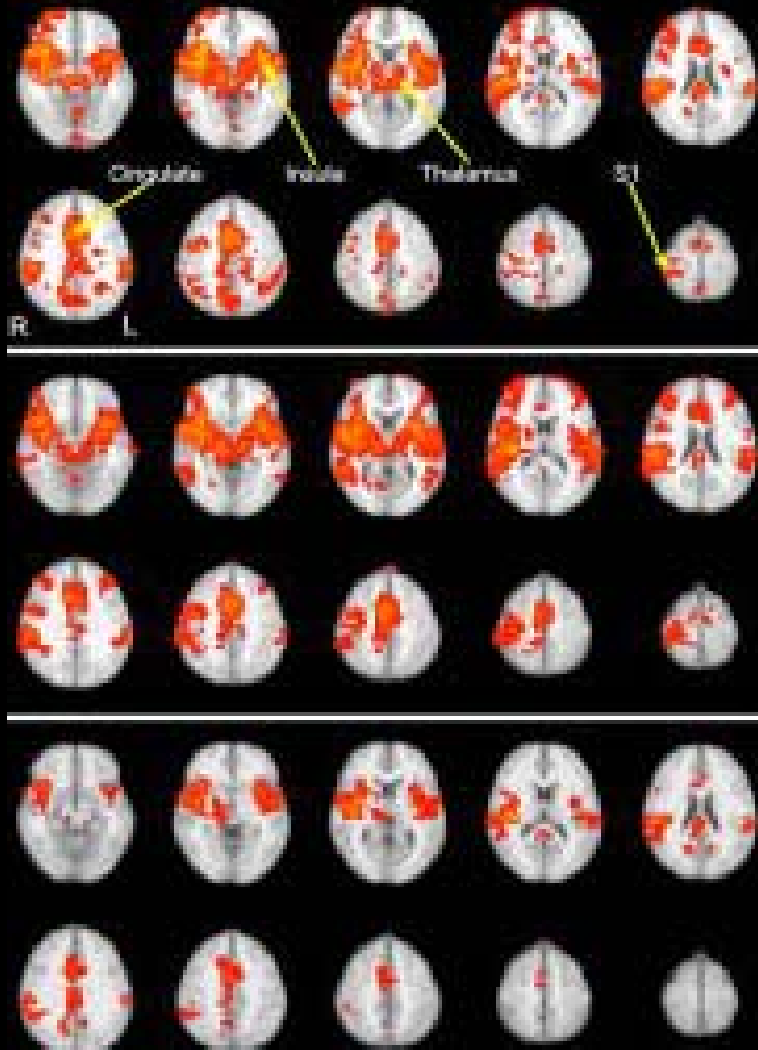
Imagerie cérébrale fonctionnelle

Rogers et al. Anesthesiology 2004;100:292-301

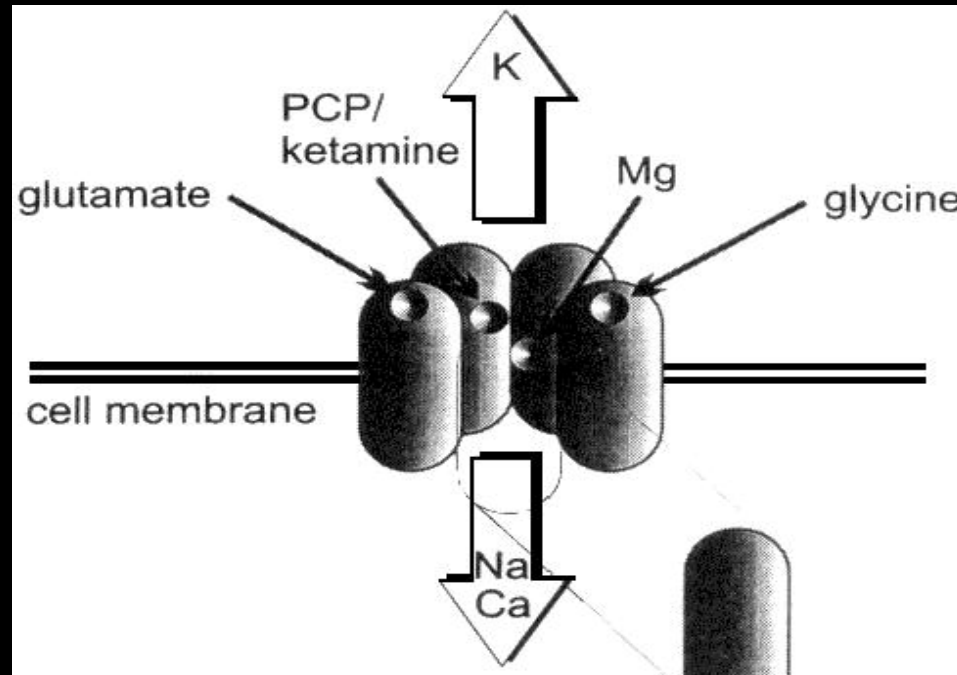


Imagerie cérébrale fonctionnelle

Rogers et al. Anesthesiology 2004;100:292-301



Récepteur NMDA



- entrée de Ca dans les cellules nerveuses
- assemblage de sous-unités NR1 (glycine) et NR2 (glutamate)
- inhibiteurs disponibles (kétamine, Mg, MK801...) sont des inhibiteurs non compétitifs qui bloquent le canal Ca

Mécanismes moléculaires

- synthèse NR2 gouvernée par plusieurs gènes exprimés séquentiellement au cours du développement et dans différentes régions cérébrales
 - NR2 A : ubiquitaire
 - NR2 B : fibres afférentes, moelle, cortex
 - NR2 C : cervelet, moelle
 - NR2 D : tronc cérébral
- perspective de dissocier l'effet antihyperalgésique et les effets psychomimétiques

Douleur provoquée par les soins

- forte composante d'hyperalgésie
- attention extrême portée au stimulus

- sédation-analgésie après chirurgie cardiaque (Hartvig et al., 1993)
- procédures douloureuses en onco-hématologie (Marx et al. 1997; Pellier et al, 1999)

Douleur provoquée par les soins

- plus faible dose de kétamine
- sédation multimodale
- méthodes cognitivo-comportementales

Conclusion

- transmission glutamatergique (NMDA) impliquée dans sensibilisation neuronale et hyperalgésie
- traitement de la DPO
 - intérêt du bolus peropératoire et de la perfusion continue
 - données pédiatriques
- traitement des douleurs provoquées par les soins
 - bolus ≤ 1 mg/kg
 - associations morphinique, bzd
 - méthode cognitivo-comportementale

Études cliniques DPO

- diminuer intensité de la douleur et consommation de morphine postopératoire
- effet antihyperalgésique : tests nociceptifs péricicatriciels
- favoriser réhabilitation postopératoire
- diminuer les douleurs résiduelles à long terme

Bolus seul

Royblat et al. Anesth Analg 1993

Suzuki et al. Anesth Analg 1999

Menigaux et al. Anesth Analg 2000

Menigaux et al. Anesth Analg 2001

Rogers et al. Anesthesiology 2004

Rogers et al. Anesthesiology 2004

Rogers et al. Anesthesiology 2004

Rogers et al. Anesthesiology 2004

Dahl et al. Anesth Analg 2000

Rogers et al. Anesthesiology 2004

Rogers et al. Anesthesiology 2004

Rogers et al. Anesthesiology 2004

Rogers et al. Anesthesiology 2004

Études négatives

Études cliniques DPO

bolus + perfusion continue

Rogers et al. Anesthesiology 2004

Rogers et al. Anesthesiology 2004

Rogers et al. Anesthesiology 2004

Rogers et al. Anesthesiology 2004

Rogers et al. Anesthesiology 2004

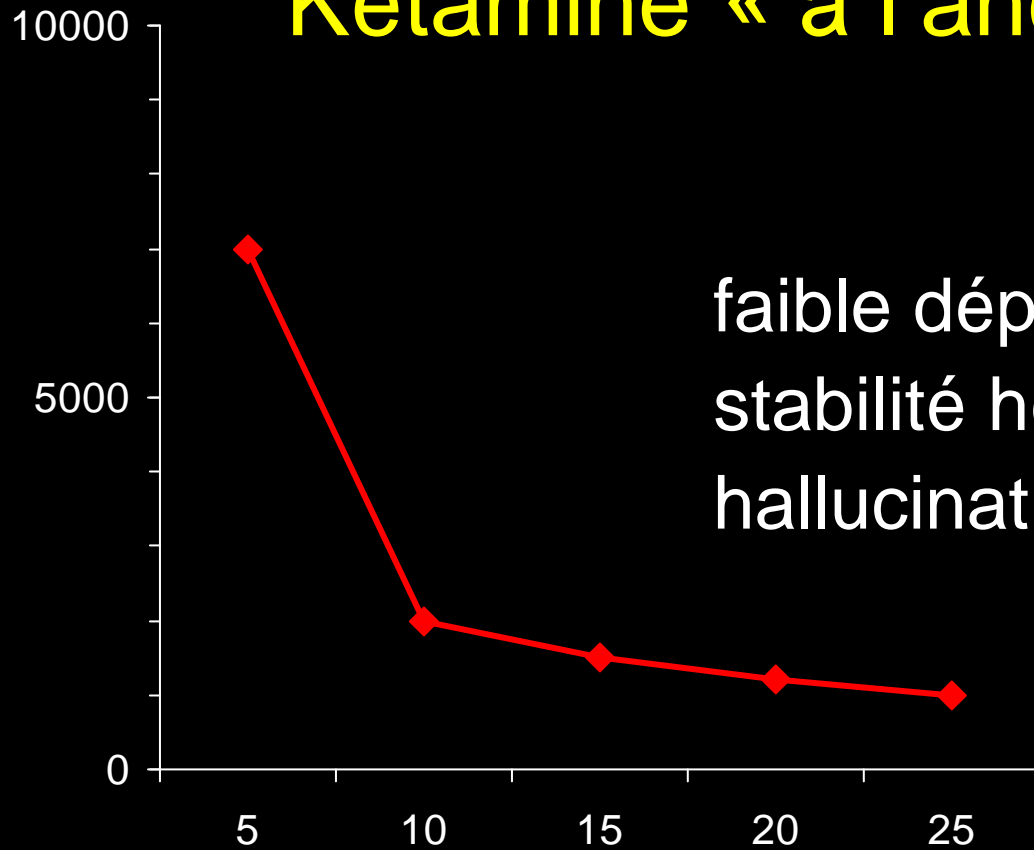
Rogers et al. Anesthesiology 2004

Études positives

Études négatives

- récepteur NMDA
- lien avec hyperalgésie, effets cérébraux
- kétamine est le principal antagoniste
- utilité clinique en Dpo : controversée
- proposition sédation : association morphinique, suggestion, pb exposition répétée à fortes doses
- aborder olney pour finir : pas de fortes doses répétées kétamine ou autres

Kétamine « à l'ancienne »



faible dépression respiratoire
stabilité hémodynamique
hallucinations sévères au réveil

↑
3 mg/kg



Introduction

- **Calvin Stevens 1962**
- **«dissociative anaesthetic» (Domino et al. Clin Pharmacol Ther 1965)**
- **severe emergence reactions**
- **main target : NMDA receptors (Thomson et al. Nature 1985)**
- **clinical use of subanesthetic doses of ketamine outside the OR**

Subanaesthetic doses of ketamine

definition :

- steady state plasma concentrations between 50 and 200 ng/ml
- 1/4 - 1/10 of standard anaesthetic doses
- a standard 2 - 3 mg/kg doses produces a peak concentration > 10000 ng/ml, with awakening around 1000 ng/ml
- a 0.2 mg/kg bolus followed by a 3 µg/kg/min infusion produces a steady state concentration around 50 ng/ml
- a 0.6 mg/kg bolus followed by a 10 µg/kg/min infusion produces a steady state concentration around 200 ng/ml

Effects of subanaesthetic doses of ketamine

sedation

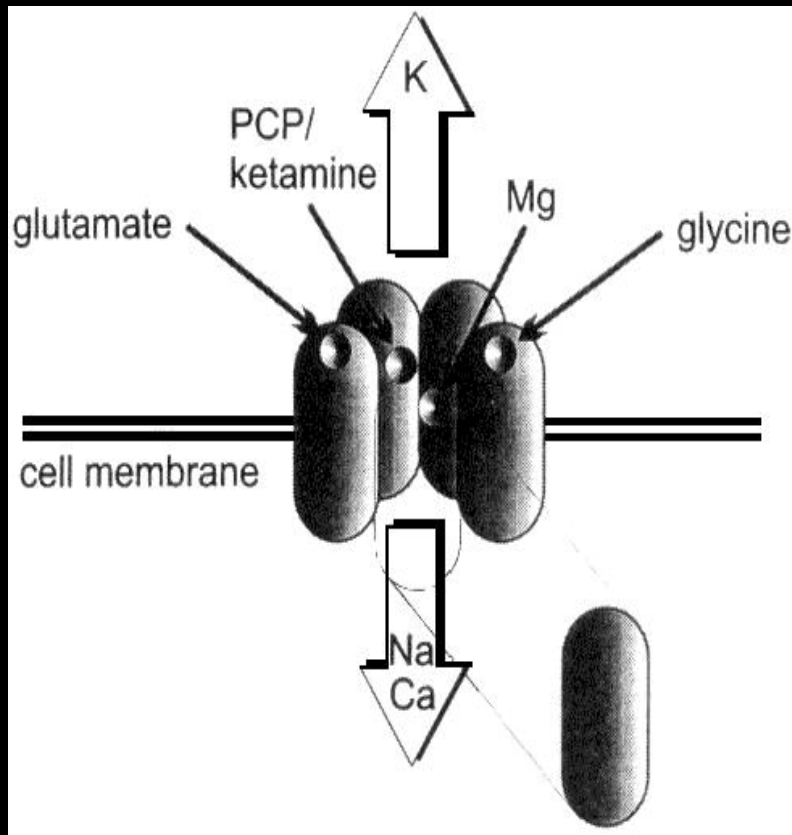
+

analgesia

- indifference rather than loss of consciousness
- impaired motor coordination
- impaired recall
- intense perceptual changes in body shape
- impaired relations to time and environment

The magnitude of psychomimetic effects is dose dependently related to plasma concentration in the sub-anaesthetic dose range (Bowdel et al. Anesthesiology 1998;88:82-8)

N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor



ionotropic receptor for glutamate
ligand-gated ion channel

5 subunits

- NR2: L-glutamate binding site
- NR1: glycine binding site

subtypes : NR2A,B,C,D

diffuse

forebrain only

cerebellum

spinal cord

brainstem

N-Methyl-D-aspartate (NMDA) receptor

1. competitive inhibitors

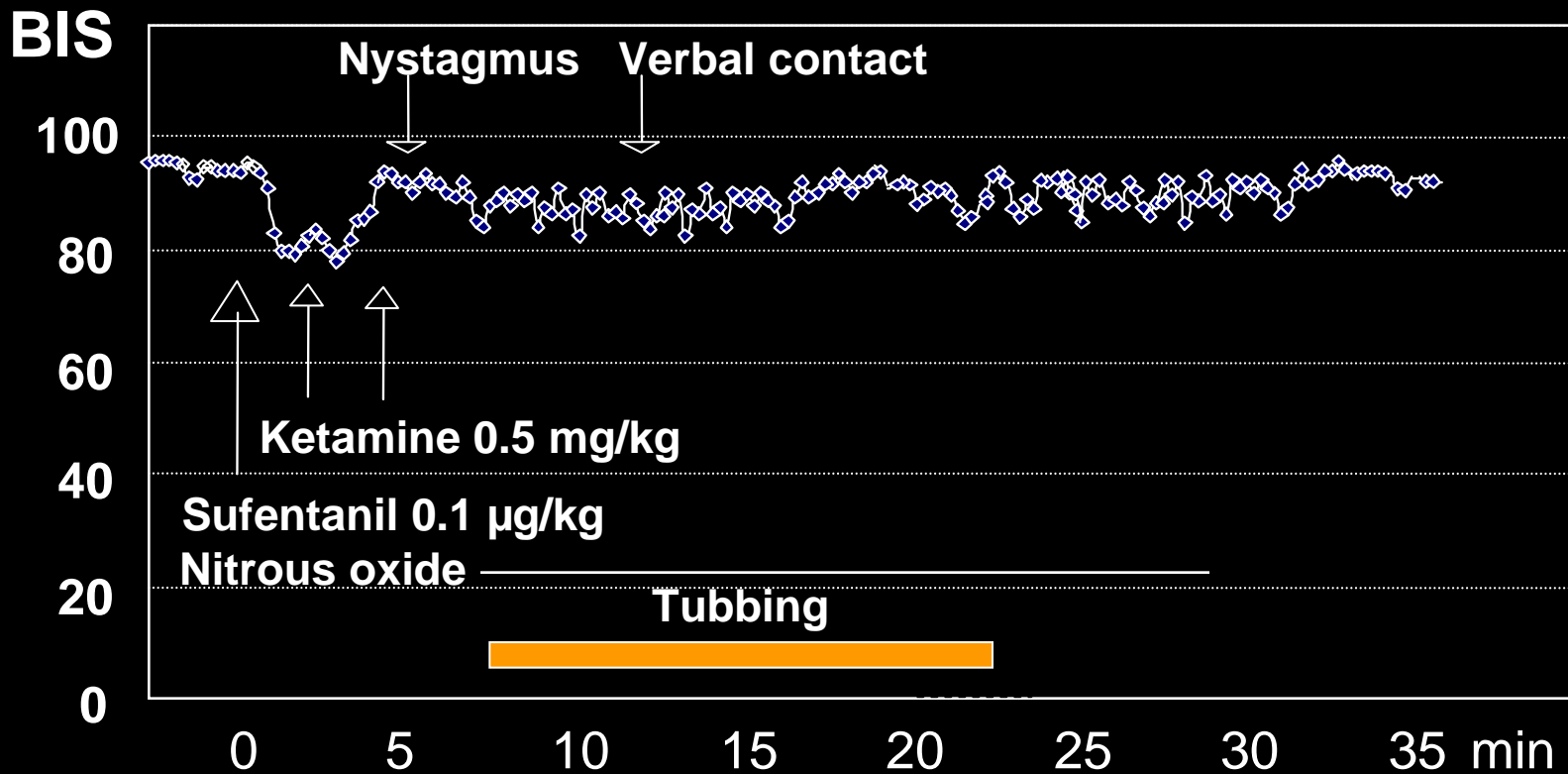
- not commercially available

2. non competitive inhibitors (channel blockers)

- Mg²⁺
- ketamine
- MK801
- no subunit selectivity

Effects of ketamine on CNS

- **increase in CBF**
- **dose dependant increase in EEG delta, theta and beta waves**
- **epileptiform activity in the temporal lobe (anaesthetic doses)**
- **elevation of BIS**
- **selective depression of neural activity in cerebral regions activated by noxious stimulation (thalamus, insula, SII, anterior cingulate cortex, primary sensory cortex)**



Bis value above 90 more than 80 % of time

Clinical use of ketamine as a sedative outside the OR

burn dressing changes

painful procedures in emergency or oncology departments
(without supervision of an anaesthesiologist)

Kennedy et al. Pediatrics 1998

- forearm fracture reductions n=260 :
- midazolam 0.1 mg/kg + kétamine bolus 0.5 mg/kg or fentanyl bolus 1 µg/kg, titrated up to LVC
- lower behavioral score during reduction and better parental satisfaction in the ketamine group
- emergence phenomena ?

Clinical use of ketamine as a sedative outside the OR

Marx et al. J Clin Oncol.1997

- LP and BMAs, crossover n=18 :
- midazolam 0.1 mg/kg + ketamine bolus 1.5 ± 0.5 mg/kg or meperidine bolus 2 mg/kg
- lower behavioral pain score during procedure in the ketamine group
- less side effects (bradycardia, hypotension, hypoventilation)
- emergence phenomena 6 %

Clinical use of ketamine as a sedative outside the OR

- very low incidence of airway problems but significant emergence reactions in up to 6 % of children
- doses ≤ 1.0 mg/kg
- co-administration of midazolam
- co-administration of an opioid ?

NMDA receptor and pain

NMDA receptors are involved in several electrophysiological events underlying central sensitization :

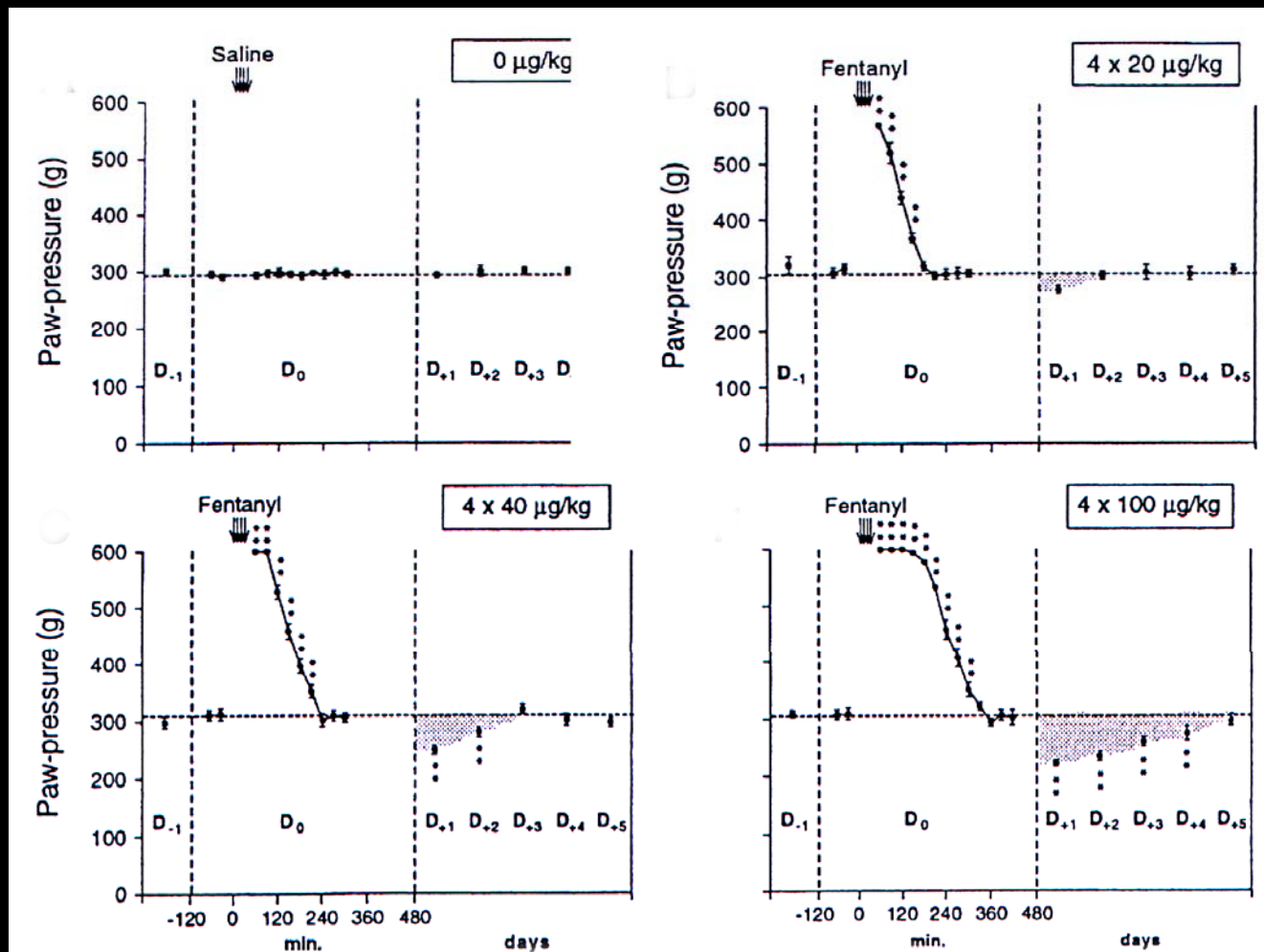
- coincidence detection: depolarization (postsynaptic activity) removes Mg^{2+} block which then allows channel opening if glutamate is released
- temporal summation (wind up)
- long term potentiation (LTP): repeated stimulation of NMDA receptors leads to stronger glutamate evoked currents in the hippocampus CA1 region and spinal dorsal horn (AMPA receptor phosphorylation)

NMDA receptors are involved in acute opioid tolerance

Opioid induced hyperalgesia

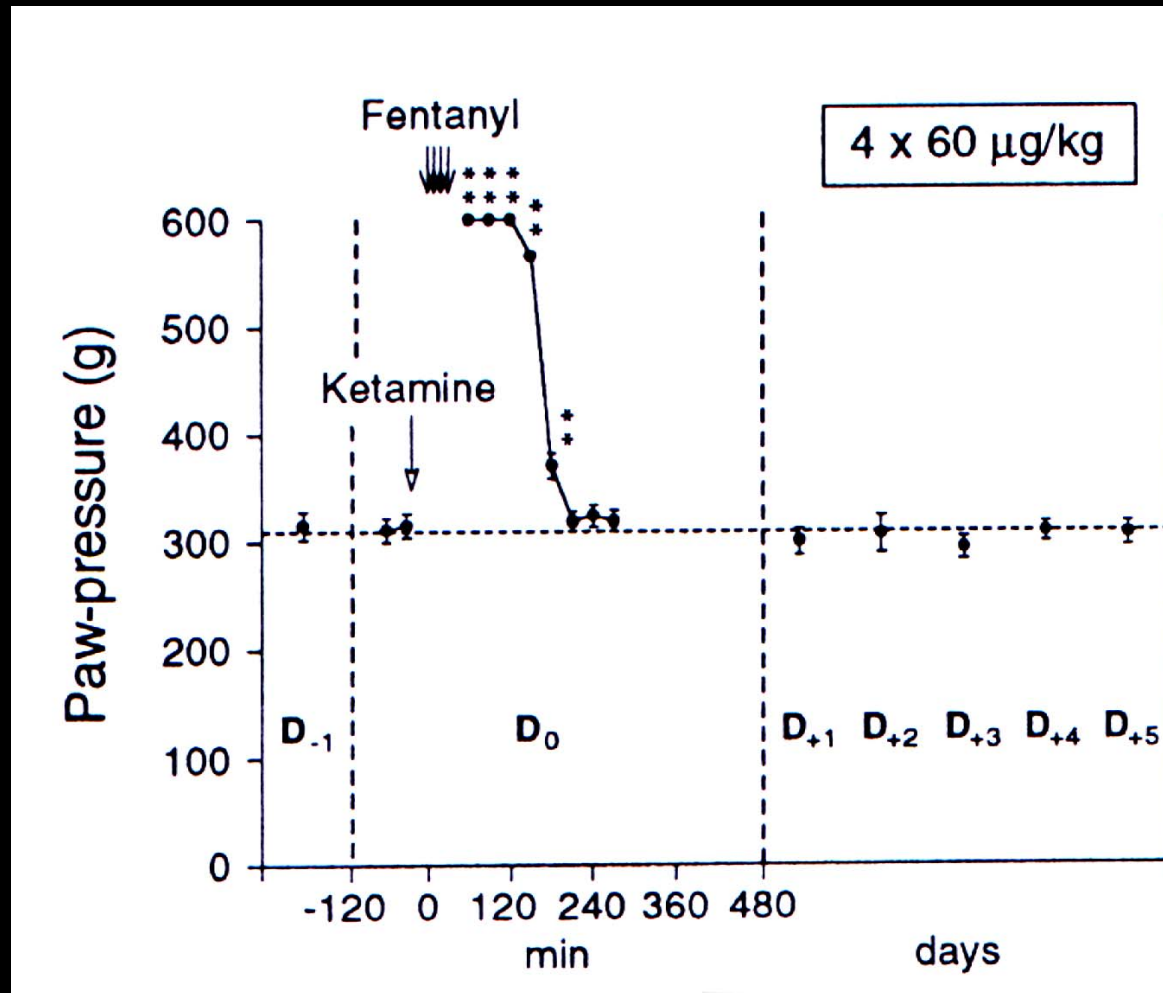
Laulin et al. Neuroscience 1999;89:631-6

Celerier et al. Anesthesiology 2000;92:465-72



Ketamine and opioid induced hyperalgesia

Celerier et al. Anesthesiology 2000;92:465-72



Ketamine and postoperative hyperalgesia

adult studies

- single peroperative bolus (Royblatt et al 1993, Fu et al 1997, Ménigaux et al 2000, Aida et 2000)
- bolus + postoperative infusion (Stubhaug et al 1997, Ilkjaer et 1998, DeKock et al 2001)
- reduction of postoperative pain scores (movement > rest)
- reduction of the area of secondary hyperalgesia
- reduction of postoperative opioid consumption
- reduction of persistent pain at 2 weeks and 6 month
- psychomimetic side effects = 5 % (Schmidt 1999)

Ketamine in children : amygdalectomy

Elhakim et al. Acta Anaesthesiol Scand 2003

RCT, 50 children (5-13 years of age)

ketamine preoperative 0.1 mg/kg IM (!!) or placebo

fentanyl during surgery+diclofenac 2 mg/kg+acetaminophen

15 mg/kg +rescue morphine

benefits :

pain on swallowing (0 - 24 h)

ongoing pain

rescue morphine (12 vs 36 %)

sooner oral intake

Ketamine negative trials

O 'Flaherty et al. Paediatr Anaesth 2003

RCT, 80 children (3-12 yr of age) undergoing amygdalectomy
ketamine iv 0.15 mg/kg, Mg, ketamine+Mg ou placebo
dexamethasone + rescue fentanyl in PACU, codeine at home

	control	ketamine
pain (OPS 1-10)	3,2 ± 0,8	3,9 ± 0,7
rescue fentanyl	70 %	53 %
home codeine mg/kg	1,0 ± 0,2	2,1 ± 0,3

Dix et al. Paediatr Anaesth 2003

Ketamine for postoperative hyperalgesia

single bolus :

- safe but marginally effective

bolus + continuous infusion :

- effective in some adult and child trials
- significant psychomimetic effects
- infusion below 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
- improved patient selection (major surgery, early reeducation needed, setting where significant number of patients are exposed to persistent pain)

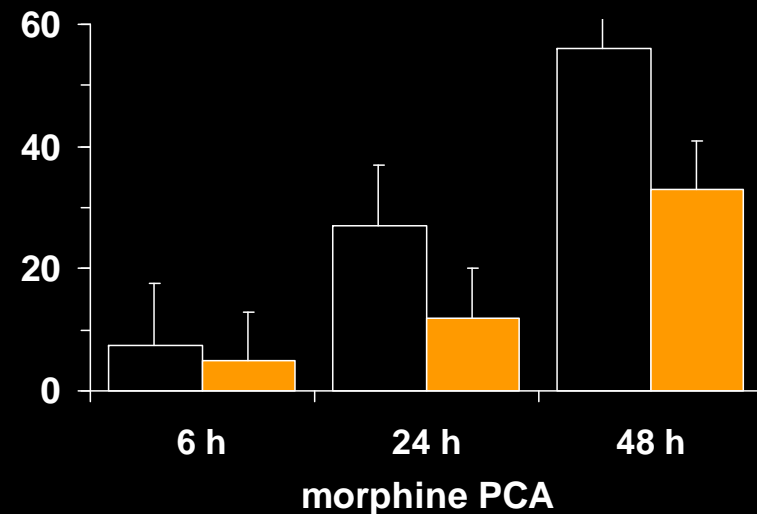
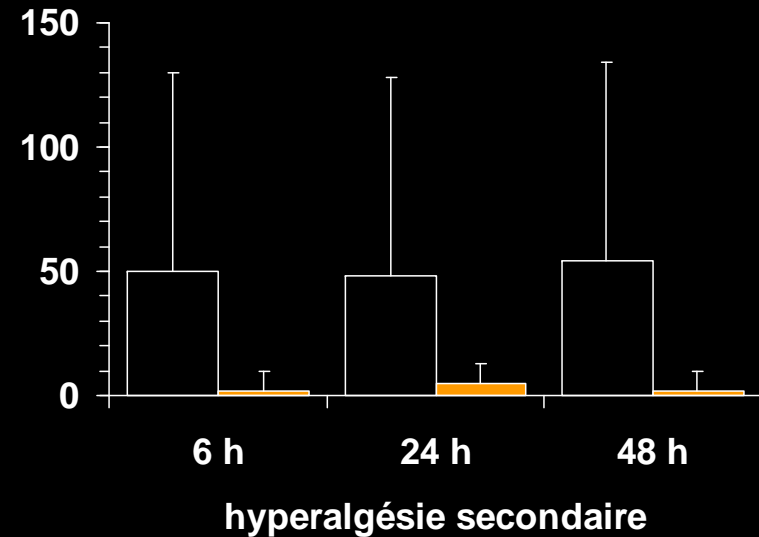
Conclusion

- 40 years history
- subanesthetic doses both for sedation and/or analgesia
- co-administration of opioids
- psychomimetic effects remain a significant problem
- perspectives : S ketamine ? competitive antagonists selective for NR2 C or D ?

Douleur spontanée et provoquée après chirurgie colo-rectale

- groupe contrôle
- **groupe kétamine** iv per- + post-opératoire (bolus 0.5 mg/kg+ 0.25 mg/kg/h)
- douleur spontanée au repos et à la mobilisation = pas de différence
- hyperalgésie secondaire ($P < 0.05$)
- morphine PCA ($P < 0.05$)
- douleur résiduelle à 2 semaines 8/20 vs **1/20** ($P < 0.05$)
- douleur résiduelle à 6 mois 4/20 vs **0/20** ($P < 0.05$)

De Kock et al. Pain 2001



Other effects of ketamine on brain function

- Prevention of neural cell death after ischemic injury (excitotoxicity)
- Olney 's lesions

Expression of NMDA receptor subtypes

Yamakura et al. Prog Neurobiol. 1999;59:279-98

- Channels containing NR2A subunits are expressed postnatally throughout the brain.
- NR2B subunits are expressed throughout the entire embryonic brain. Postnatally, they are expressed in the forebrain only.
- NR2C subunits are expressed postnatally in the cerebellum and spinal cord.
- NR2D subunits are expressed embryonically and postnatally in the diencephalon brainstem and spinal cord.

differential expression in spinal cord and brain regions

glutamate transmission is essential for synapse formation during development

Electrophysiology of NMDA receptors

- Excitatory synaptic transmission (not fast transmission)
- Coincidence detection: depolarization (postsynaptic activity) removes Mg^{2+} block which then allows channel opening if glutamate is released
- Long term potentiation (LTP): repeated stimulation of NMDA receptors leads to stronger glutamate evoked currents in the hippocampus CA1 region and other neural tissues (AMPA receptor phosphorylation)
- Postsynaptic hyperpolarization
- Excitotoxicity

learning and cognitive processes

synaptic plasticity underlying induction and maintenance of chronic pain syndromes

opiate tolerance, sensitization and physical dependence

brain damage after ischemic events ...

various neurological and psychiatric disorders

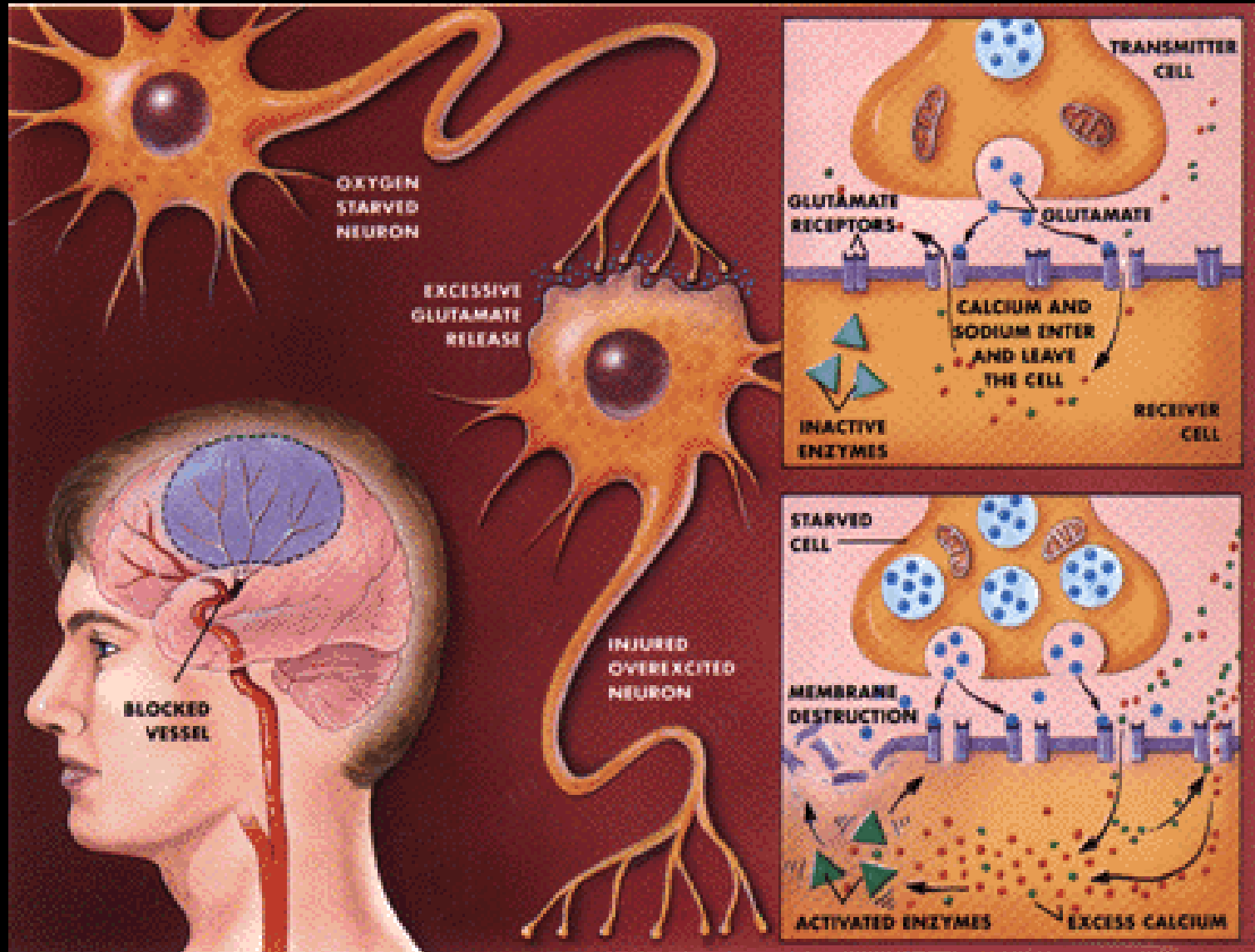
- Other CNS effects
 - rise in intracranial pressure
 - emergence delirium
 - Olney 's lesions
-
- ketamine for postoperative pain

Functionnal role of NMDA receptors

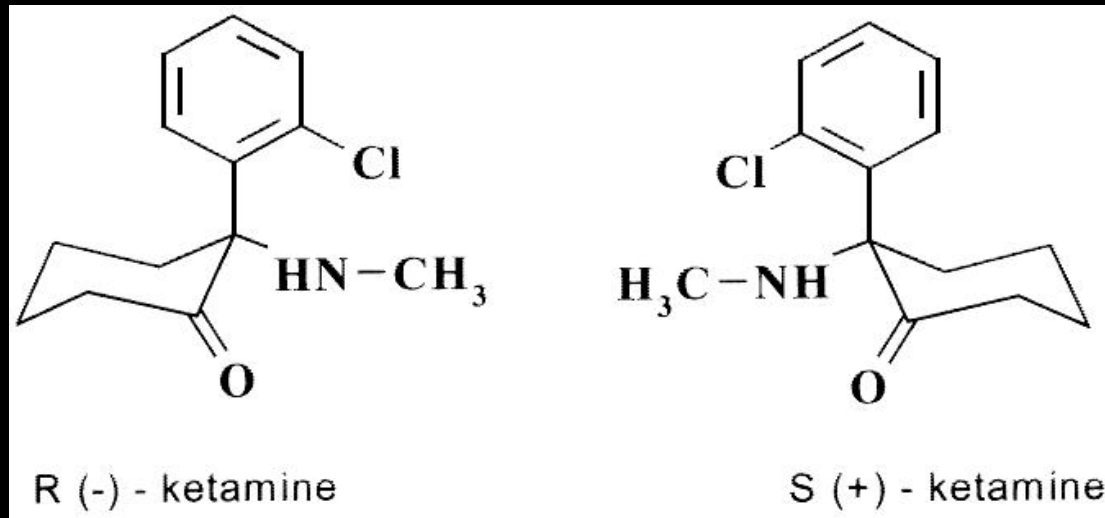
- Animal data
- learning and cognitive process. LTP
- excito-toxicity

- pain processing (temporal summation)
- opioid tolerance

Neuroprotection



Pharmacology of ketamine



- short acting lipophilic drug ($T_{1/2 \alpha} = 7$ min)
- elimination dependant on microsomal activity : norketamine (1/3 as potent as ketamine)
- children : same pharmacokinetics compared to adults, higher norketamine concentrations

- ketamine is a dissociative anaesthetic (*Domino et al. Clin Pharmacol Ther* 1965) which means that the mind is "separated" from the body. In many cases, this separation results in profound hallucinations and the sensation of entering another reality.
- In human use, a benzodiazepine is generally used along with ketamine to induce amnesia concerning the "emergence reactions".
- Recreational use : <http://www.erowid.org>

Anaesthetic use

- Onset : I.M. (intra-muscular injection) Ketamine generally takes 1-5 minutes to take effect. Snorted ketamine takes a little longer at 5-15 minutes. Depending on how much and how recently one has eaten, oral ketamine can take between 5 and 30 minutes to take effect.
- Duration : The primary effects of ketamine last approximately an 30-45 minutes if injected, 45-60 minutes when snorted, and 1-2 hours if used orally.

Anaesthetic use

- despite high security index and hemodynamic stability ketamine has been retired in human anesthesia
- emergence reactions
- irreversible brain damage (Owney 's lesions)

- still heavily used in several circumstances :
- low or no monitoring facilities (developping countries, emergency departments)
- veterinary anaesthesia (combination with alpha 2 agonists)

Perspectives

- Sélection des patients
- S (+) ketamine
- autres antagonistes (NR2B)

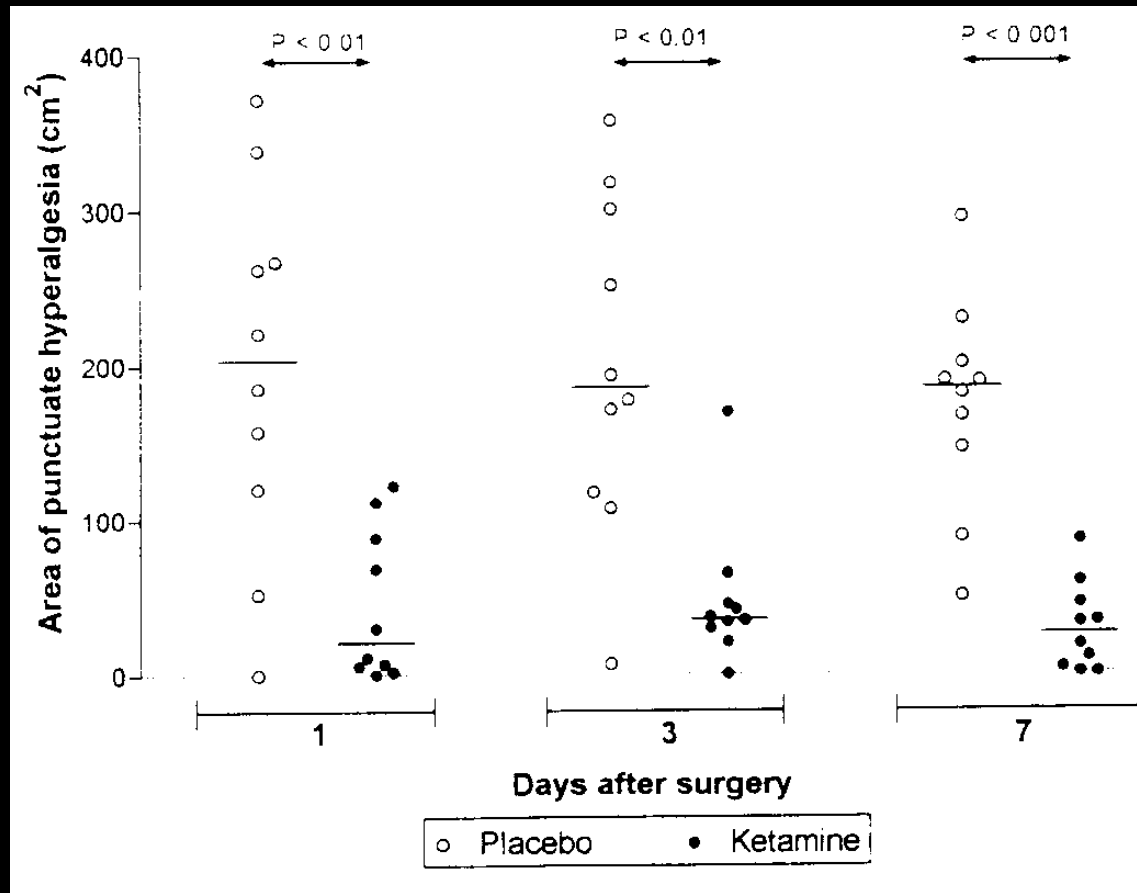
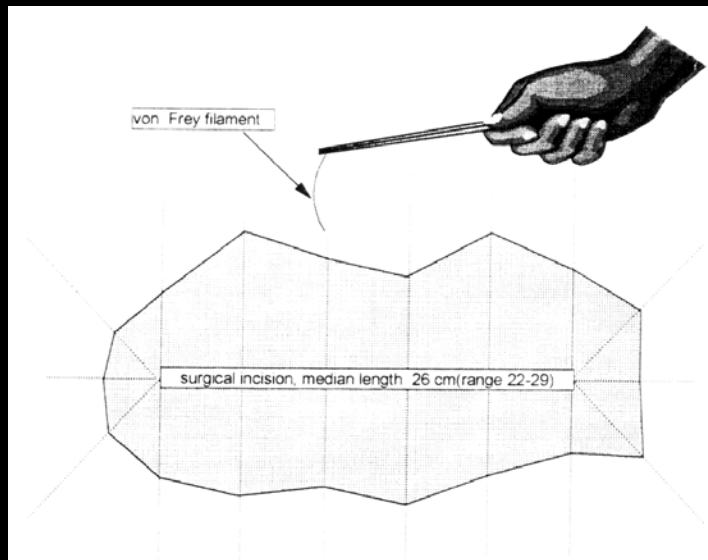
- ICU or PACU stay
- titrated to optimal effect 25-50 (100) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$
- S(+) ketamine : 4 times more potent, less hallucinations

Kétamine

- inhibition non compétitive des récepteurs NMDA
- effet anti-hyperalgésique à faible dose (1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)
- bénéfiques chez l'adulte :
 - douleur provoquée à la pression de la cicatrice
 - douleur de repos
 - épargne morphinique
- peu d'études pédiatriques

Sensibilisation centrale postopératoire - évidences cliniques

Tverskoy et al. Anesth Analg 1994, Moiniche et al. Acta Anaesthesiol Scand 1997, **Stubhaug et al. Acta Anaesthesiol Scand 1997**, Mc Conaghy et al. Br J Anaesth 1998, De Kock et al. Pain 2001



Introduction

- remarkable pharmacologic profile : anaesthetic in high dose, analgesic in low dose
- NMDA receptor blockade
- shift : perioperative → postoperative use

